

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOR R. OLARTE

ASUNTO Radicación 08-133459
 Trámite 011
 Evento 378
 Actuación 519 **E 1 2 7 6 0**
 Oficio
 Folios 7

Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I ☐	Cap. II ☐

No. Solicitud Internacional PCT/US 2007/072097
Fecha de Presentación Internacional 26 de junio de 2007

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 50-107	16 de diciembre de 2008
Reivindicaciones:	Folios 108-116	16 de diciembre de 2008
Oposiciones:	Folios 163-205 Gynopharm	28 de agosto de 2009
	Folios 196-291 Tecnoquimicas	31 de agosto de 2009
	Folios 293-382 Lafrancol	31 de agosto de 2009
Respuesta del solicitante:	No responde	11 mayo de 2009
Prioridad:	US 60/805883	27 de junio de 2006

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Formas de dosificación solidas de Valsartán, amlodipina el Hidroclorotiazida y métodos para elaborarlas".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar preparaciones farmacéuticas que permitan combinar Valsartán, Amlodipina e

Hidroclorotiazida que presenten características de bioequivalencia similares a la combinación libre de los mismos ingredientes activos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona preparaciones farmacéuticas que permiten combinar Valsartán, Amlodipina e Hidroclorotiazida y que presentan características farmacodinámicas similares a la combinación libre de los mismos ingredientes activos.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 9/20; A61K 45/06; A61P 9/04; A61P 9/10; A61K 31/549; A61K 31/41;

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literales (a) – (d))

El objeto de las reivindicaciones 27-28 no es patentable de acuerdo con el literal de del artículo citado.

5. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de Gynopharm

1. Argumenta el oponente que esta solicitud pretende obtener patente para métodos de tratamiento y por ende carente de aplicación industrial.
2. El Documento WO03097045 del 27 de noviembre de 2003 revela composiciones farmacéuticas de dosis fija que comprenden los principios activos valsartán; amlodipina besilato y HTCZ, lo que hace el objeto de la presente solicitud no es novedoso.

Argumentaciones de Tecnoquímicas

1. Argumenta el oponente que esta solicitud pretende obtener patente para métodos de tratamiento y por ende carente de aplicación industrial.
2. Los procedimientos, formulaciones y tecnología reivindicada en la actual solicitud son fácilmente cualquier persona normalmente versada en la materia puede reconocer.
3. WO2005/070462 de agosto de 2005, revelan formas farmacéuticas como tabletas y cápsulas que pueden contener uno o más activos. Las tabletas pueden ser de compresión múltiple. Se divulga una composición farmacéutica que contiene amlodipina, valsartán y un diurético como la HCTZ, lo cual anticipa lo reivindicado en 1, 3, 4, 27 y 28.
4. WO2003/097045 de noviembre de 2003, divulga formas de dosificación como tabletas, tabletas recubiertas que pueden ser preparadas utilizando métodos convencionales como mezclado, granulación, recubrimiento, solubilización. La formulación comprende valsartán, amlodipina e Hidroclorotiazida.

5. En conclusión a la luz de WO2005/070462 y WO2003/097045, carece de nivel inventivo.

Argumentaciones de Lafrancol

1. Argumenta el oponente que esta solicitud pretende obtener patente para métodos de tratamiento y por ende carente de aplicación industrial.+
2. Los procedimientos, formulaciones y tecnología reivindicada en la actual solicitud son fácilmente cualquier persona normalmente versada en la materia puede reconocer.
3. WO2005/070462 de agosto de 2005, revelan formas farmacéuticas como tabletas y cápsulas que pueden contener uno o más activos. Las tabletas pueden ser de compresión múltiple. Se divulga una composición farmacéutica que contiene amlodipina, valsartán y un diurético como la HCTZ, lo cual anticipa lo reivindicado en 1, 3, 4, 27 y 28.
4. WO2003/097045 de noviembre de 2003, divulga formas de dosificación como tabletas, tabletas recubiertas que pueden ser preparadas utilizando métodos convencionales como mezclado, granulación, recubrimiento, solubilización. La formulación comprende valsartán, amlodipina e Hidroclorotiazida.
5. En conclusión a la luz de WO2005/070462 y WO2003/097045, carece de nivel inventivo.

Respuestas del Solicitante

No presentó respuestas

Respuesta del Examinador Técnico

Los documentos WO2005/070462 y WO2003/097045 allegados por los opositores divulgan características esenciales de la reivindicación 1 de la actual solicitud, tal como la combinación de Valsartán, amlodipina e Hidroclorotiazida en una forma farmacéutica oral solida.

Los documentos presentados en las Oposiciones desvirtúan la novedad del objeto de esta solicitud, por lo cual se considerarán dentro del Examen de Patentabilidad.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la Solicitud de Prioridad: 27 de junio de 2006

Y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO03097045	Combination of organic compounds	23 de noviembre de 2003
D2	WO2005/070462	Compositions Comprising (S)-Amlodipine And An Angiotensin Receptor Blocker And Methods Of Their Use	04 de agosto de 2005
D3	Farmacotecnia: teoría y práctica tomo VI	Capítulo 47. Formas compactadas de polvos: comprimidos y granulados 1690-1691, 1722-1729	1998

D1

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=03097045A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20031127&DB=&locale=en_EP

Divulga composiciones con presenta composiciones con contenido de valsartán, amlodipina y HCTZ farmacéuticamente activas (página 12, párrafo 5), divulga la utilización de diluyentes tales como celulosa Microcristalina, desintegrantes como crospovidona, lubricantes como el estearato de magnesio (página 16, párrafo 1), utilizan amlodipina besilato (página 12, párrafo 7).

D2

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2005070462A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20050804&DB=EPODOC&locale=en_EP

Divulga una composición farmacéutica que comprende amlodipina enantioméricamente pura (S), un bloqueador del receptor de angiotensina y otros agentes activos opcionales.

D3 Farmacotecnia: Teoría Y Práctica Tomo VI, José Helman, 1988, 7 ed 1690-1691, 1722-1729

Enseña métodos de preparación de formas compactadas y describe que la operación de molienda y mezclado (página 1723, literal B), tamizado (página 1723, literal D) son necesarias con el fin de buscar estabilidad física y química de la forma de dosificación, y presenta la granulación como una operación destinada a corregir los defectos de la mezcla inicial (página 1724, literal), y la compactación (página 1729, Cliteral F) como la última operación del proceso (página 1691, columna derecha, párrafo 2)

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en una forma de dosificación sólida, la cual comprende valsartán; amlodipina HTCZ y aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de las formas de dosificación solidas de valsartán.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Forma de dosificación sólida, la cual comprende valsartán; amlodipina y HTCZ	Forma de dosificación sólida, la cual comprende valsartán; amlodipina y HTCZ	formas de dosificación sólidas que contienen como principios activos combinaciones que incluyen amlodipina, un bloqueador de loa canales de calcio y un diurético
Aditivos farmacéuticamente aceptables	Aditivos farmacéuticamente aceptables	Divulga el uso de excipientes tales como aglutinantes, diluyentes y desintegrantes

Novedad a la luz de D1

Las características **esenciales** de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña, formas de dosificación sólidas que contienen como principios activos combinaciones que incluyen valsartán; amlodipina y, HTCZ (paina 12, párrafo 5), divulga también la utilización de aditivos, desintegrantes, derrapantes lubricantes, la forma de dosificación puede ser recubierta, aglutinantes como la celulosa microcristalina tal como se establece en las (página 16, párrafo 1) como el objeto de la reivindicación 13, D1 divulga la utilización de amlodipina besilato, tal como se reivindica en la reclamación 2 de la presente invención al utilizar el nombre comercial Norvasc® (página 12, párrafo 7), Divulga que un contenido de Valsartán terapéuticamente activo puede ser de 20 a 320mg o 640mg (página 11, párrafo 3) el cual cae dentro de los rangos de las reivindicaciones 7 y 8; divulga una concentración de amlodipina farmacológicamente activa incluye cantidades entre 1mg y 60 mg preferiblemente 2.5 y 10mg(página 11, párrafo 4) como el objeto de las reivindicaciones 9 y 10; divulga contenido terapéuticamente activa de HCTZ, entre 5mg y 200 mg preferiblemente 5 y 25mg (página 12, párrafo 1) como el objeto de las reivindicaciones 11 y 12

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva ó carece de novedad a la luz de D1,

Las reivindicaciones 2, 7-13 no aportan características que hagan nueva la reivindicación 1, por lo tanto, tampoco son nuevas.

Novedad a la luz de D2

Las características **esenciales** de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D2, el cual enseña, formas de dosificación sólidas que contienen como principios activos combinaciones que incluyen amlodipina, un bloqueador de loa canales de calcio y un diurético (página 13, líneas 18-24), los principios activos seleccionados en una de sus formas de realización son valsartán; amlodipina y, HTCZ (reivindicaciones 18 y 19), divulga el uso de excipientes tales como aglutinantes, diluyentes desintegrantes (página 15, líneas 10- 19),

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 14 consiste en un método para la elaboración de una forma de dosificación oral sólida que comprende los pasos a-g:

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D3
Método para la elaboración de una composición farmacéutica para que comprende valsartán, amlodipina e HTCZ	Formas de dosificación que comprenden valsartán, amlodipina e HTCZ	No se divulga la característica
a) Mezclar valsartán, amlodipina, hidroclorotiazida y aditivos farmacéuticamente aceptables para formar un material mezclado. b) Tamizar el material mezclado para formar un material tamizado, c) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado, d) compactar el material mezclado/tamizado para formar un material compactado, e) moler el material compactado para formar un material molido. f) mezclar el material molido para formar un material mezclado/molido, g) comprimir el material mezclado/molido para formar una forma de dosificación sólida en una sola capa.	Métodos convencionales como mezclado, granulación, recubrimiento, solubilización. La formulación comprende valsartán, amlodipina e Hidroclorotiazida	Divulga los pormenores de las operaciones del mezclado, molido, tamizado , triturado, compactado , en la elaboración de tabletas

El documento D1, se considera el estado de la técnica mas cercano al objeto de la reivindicación 14, porque divulga una forma de dosificación oral que comprende activos la combinación de valsartán; amlodipina besilato y HTCZ (paina 12, párrafo 5)

La diferencia entre el proceso, definido en la reivindicación 14 y D1, es que la reivindicación 14 incluye los pasos a)-g) para la obtención de la forma farmacéutica.

El efecto que logra el incluir los pasos a)-g), es que provee un método de elaboración de una tableta de una sola capa

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta reivindicación se puede formular así: "proporcionar un método de elaboración de una forma de dosificación oral fija de una capa que contiene valsartán; amlodipina besilato y HTCZ".

Sin embargo, las operaciones utilizadas en la elaboración de tabletas de una sola capa se encuentra divulgado en D3 que se refiere a las operaciones básicas en la preparación de formas compactas preparación de formas compactadas y describe que la operación de molienda, mezclado (folio 401, página 1723, literal B), tamizado (folio 401, página 1723, literal D) son necesarias con el fin de buscar estabilidad física y química de la forma de dosificación, y presenta la granulación como una operación destinada a corregir los defectos de la mezcla inicial (folio 402, página 1724, literal C), y la compactación (folio 404, página 1729, literal F) como la última operación del proceso (folio 400, página 1691, columna derecha, párrafo 2)

En consecuencia, el la persona del oficio normalmente versada en la materia, tomaría los procesos de elaboración de tabletas de una sola capa de D3 en la composición de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 14 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

De igual manera el objeto de las reivindicaciones 17-25 carece de nivel inventivo.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

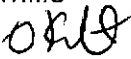
Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO03097045	1, 2, 7-13	Novedad
D2	WO2005/070462	1	Novedad
D3	Remington de farmacia	14, 17-25	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


JESÚS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
25 JUL. 2012

Elaborado por: Harvey Alonso Jaramillo
Revisado Por: Ana Delia Pinzon. 

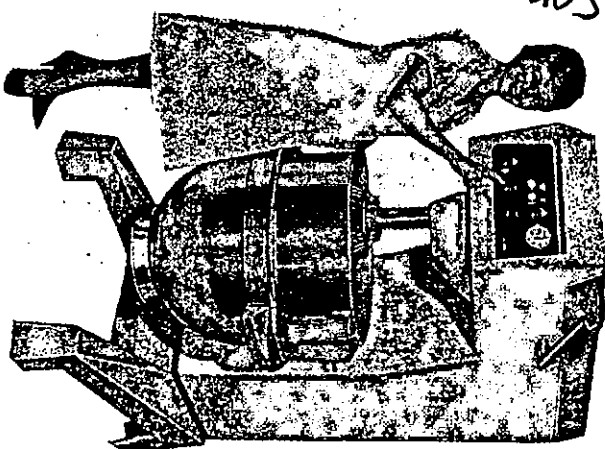


Fig. 47.29. Mezclador-granulador planetario.

En el momento actual, el método de granulación en lecho fluidizado es el más importante. Desmenuado por Wuester (72) para desecar, con aportes adicionales (72, 73) funciona como mezclador-granulador y de lecho seco. En la cámara en que el lecho se fluidiza se "atomiza" la solución aglutinante; de la velocidad de adición de tal solución depende la granulometría de los aglutinados (véase Cap. 29, Fluidización).

La granulación por vía seca puede hacerse efectiva por nodulación o frizado (ver Fig. 47.5), lo cual es corriente para las mezclas efervescentes. La mezcla de polvos se somete a la acción de la temperatura, ya sea por disolución de parte de algún componente en su agua de cristalización o por sintetizado térmico, se logra la unión de las partículas en una masa plástica, que aún caliente puede pasarse por tamiz, o bien dejar enfriar y pulverizar al tamaño conveniente.

El otro procedimiento por vía seca es la granulación por compresión. Ya se estudió previamente (véase cohesión) cómo aproximando dos partículas lo suficiente, se engendran fuerzas de unión entre ellas. El método tiene su área de aplicación en el trabajo con fármacos sensibles al agua, al calor

o ambos. Se emplea la presión pura, ejercida ya sea por una máquina de comprimir, o por compactadores de rodillo. La mezcla de polvos (fármaco + diluyente) o bien el fármaco solo (aspirina) es forzada a la matriz de una máquina de comprimidos robusta. Ella estará equipada con un juego de matrices de gran diámetro ("medallones") y punzones planos. Se trabaja a baja velocidad, empleando la presión apenas suficiente para compactar la masa, no más; la presión excesiva puede ser contraproducente. Se logra un compacto (medallón), a menudo muy imperfecto = *sling* = *brquette*, el cual, tamizado en seco, rendirá el granulado. Los finos resultantes deben reciclarse a compresión.

Este método aparenta ser superior al de granulación húmeda. Prescinde de soluciones, malaxado y secado y de todos los inconvenientes que tienen de por sí estas operaciones, o que pueden engendrar en los materiales. Empero, analizando la teoría de la compresión, se deduce que la presión de formación de medallones y granulos vía seca deberá ser superior a la de compresión final para lograr el comprimido; de otra manera, se destruiría el granulado obteniendo por cohesión pura. Como consecuencia de usar una presión de granulación alta, el tiempo de disgregación de los granulos será prolongado, pudiendo aparecer problemas de biodegradabilidad o de intolerancia gastrointestinal.

Las máquinas de comprimir que utiliza la industria para la granulación vía seca se dedican exclusivamente a ese fin, y como señalamos, deben ser robustas y sencillas, ya que son mecánicas de fuerza y no de precisión. Se acude a menudo a soluciones alternativas, tales como los compactadores de rodillos, cuyo principio de operación se ilustra en la Fig. 47.30.

Desde una tolva, una sinfín fuerza el polvo a pasar entre dos rodillos giratorios en sentido inverso. Los rodillos tienen en algunos modelos, las superficies labradas y están en aposición por sistema de empuje hidráulico; el polvo, obligado a pasar entre los cilindros, se transforma en una placa más o menos dura a la salida. La presión de un cilindro contra otro es regulable, según la naturaleza del polvo. Algunos modelos tienen una cámara de desgasificación previa a la entrada a la conjunción de los cilindros. Este procedimiento es clásico en la industria del alimento, y fue Chilson (74) quien propuso su empleo para la industria farmacéutica, ideando

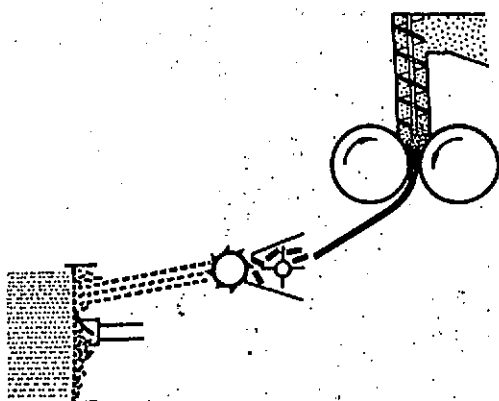


Fig. 47.30. Esquema de un compactador de polvos. Sistema a rodillos labrados.

do los primeros modelos. Tienen estos compactadores un elevado rendimiento horario y la ventaja sobre las máquinas de comprimir de no necesitar lubricante para el polvo o el compacto. Según esquematiza la Fig. 47.30, la tira continua es reducida, por medio de dos granuladores en cascada, al tamaño de gránulo deseado.

Los compactadores tienen algunos inconvenientes, aparte de su costo. El principal es la necesidad de una gran regulación de la presión, ya que si es muy superior a la de compresión final, el comprimido, terminado de ver el gránulo previamente compactado en seco (espejos) en forma de escamas de gran brillo diseminadas en su superficie; tales espejos son de lenta disolución.

D. Tamizado en Húmedo (Granulación Propiamente Dicha)

Una vez producida la granulación debe imponerse un límite controlado a la agregación. Ello se logra forzando los compactos a través de una malla de acero inoxidable, o bien, por placas perforadas. Los métodos de granulación ya se han analizado previamente en su teoría y en sus resultados. Aquí nos debemos ocupar del material necesario para lograrlo. La solución mecánica más frecuente es el llamado granulador oscilante. Un

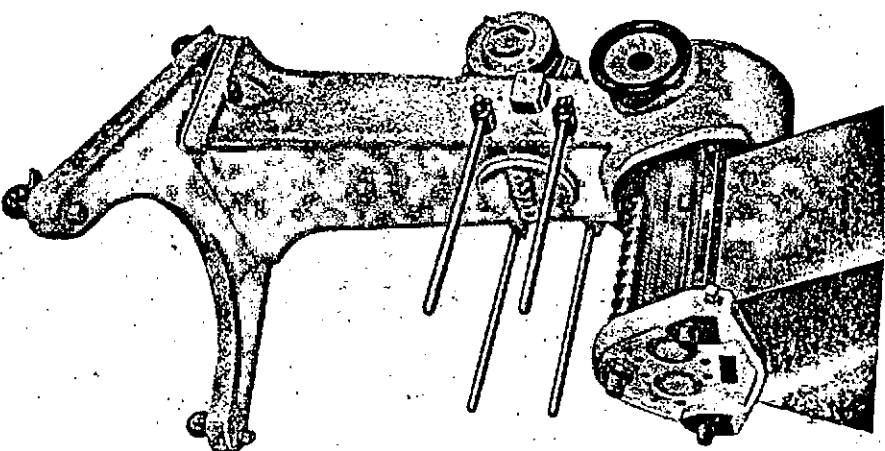


Fig. 47.31. Granulador oscilante.

doble juego de paletas dispuestas en dos rotas gemelas de distribución radial-hexagonal producen un barido alternante del granulado húmedo contra la malla de acero inoxidable. La malla es intercambiable, de modo que se puedan lograr diversos tamaños de granulado. La Fig. 47.31 ilustra un modelo corriente; las espigas del cuerpo están para recibir las bandejas en que cae el granulado. Estos equipos rinden lo que en tal estudio previo llamábamos granulado tamizado o vermiculado. Hay disponibles aparatos semejantes a las picadoras de carne que laboran las masas húmedas a través de un disco giratorio sobre el que se presiona la masa, o bien, un disco fijo sobre el que una pala

404
 barredora fuerza la masa; éstos son los granulados por disco perforado (véase Fig. 47.9). Los granulados sacudidos se logran casi siempre a mano, aunque los obtenidos por lecho fluido (véase Fluidización) se les asemejan en los caracteres físicos.

Por último, los granulados vía seca se deben reducir a tamaño por molenda gruesa. Por lo regular se emplean molinos de martillo tipo Mikropulverizer o Fitzpatrick, con la malla que corresponda al tamaño de gránulo deseado. Véanse los Caps. 31 y 44. Los finos engendrados deben reciclarse a la compactora o al compactador.

E. Secado

En la vía húmeda de granulación debe eliminarse el líquido utilizado—generalmente agua—por medio de la evaporación. Detalles sobre los procedimientos y la teoría general pueden consultarse en el Cap. 27, Secado. Lo clásico es que los granulados húmedos se ubiquen en las bandejas de una estufa de cabina, del tipo ilustrado en la Fig. 47.32, ya sea sencilla o bien de colisa o vagoneta, que permite cargar las bandejas fuera de la estufa, y aprovechar al máximo su trabajo. Las bandejas deben ser de malla inoxidable, sobre la que se coloca una hoja de papel sulfito o kraft. Las dimensiones más convenientes son de 80 X 40 cm o bien, 60 X 60 cm, que admiten una carga promedial de 2 a 3 kg y pueden manejarse sin fatiga por personal femenino. La calefacción es preferible que sea combinación de vapor y electricidad, de modo que a la economía del primero se une la disponibilidad de la segunda, por las noches o en los fines de semana, en que las calderas del laboratorio generalmente cesan su trabajo.

Los detalles de aislamiento, construcción y distribución de bandejas para máxima circulación del aire caliente, etc., ya se han analizado en el capítulo capitulo. Debe señalarse que las granulaciones están de preferencia hidrofílicas—por los fundamentos ya señalados—de modo que la capilación de líquido sea mínima y la desecación rápida. Cada fármaco tiene su temperatura óptima de secado, y en los ensayos de preformulación será útil el dato a determinar.

Una precaución importante en los desecadores de bandejas—estufas—es la de quitar periódicamente el material de las bandejas. Si no se toma esta precaución se producirá segregación. En efecto, los finísimos a me-

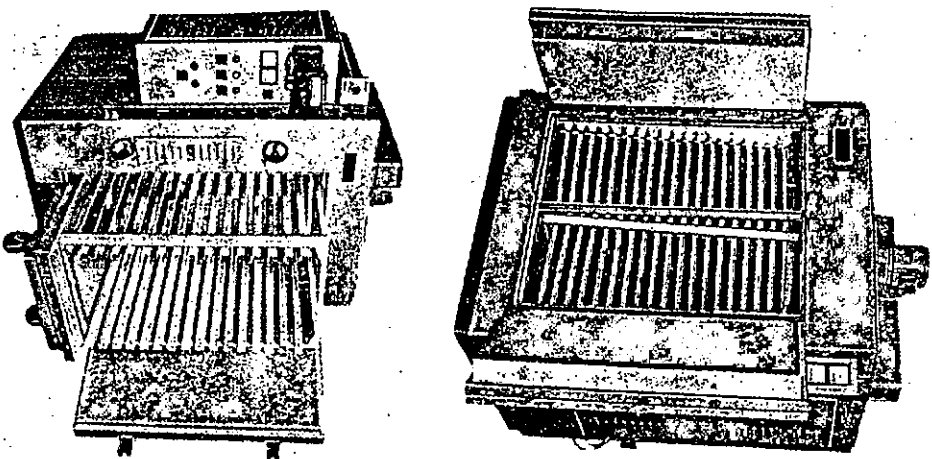


Fig. 47.32. Estufas para desecación de granulados. Modelo corriente y de colisa.

dio secar se comportan como un sistema de cromatografía, con un soporte (disolvente) y un líquido (agua) que hará emigrar los fármacos solubles a la superficie de secado que es hacia donde reclama líquido la succión secadora. Como resultado de un secado estático, entra en estufa un granulado, homogéneo y sale uno heterogéneo y segregado. Ello obliga a volver a mezclar cuidadosamente, o lo que es mejor, hacerlo mientras se produce la desecación. Una práctica útil es también el cambio frecuente de posición de las bandejas durante la operación. En el caso

de los comprimidos con colorante, la segregación es muy notoria y de no proceder al movimiento de gránulos, resultará un comprimido moteado.

Soluciones alternativas al método clásico son el secado en equipos clásicos: el cuerpo del desecador es móvil, son los doble como rotatorios, los rotatorios a vacío, etc. Cooper y cols., (75) han estudiado los factores que influyen en la elección de un secador farmacéutico y han pasado revista a los distintos tipos. Pero es sin duda el secador por lecho fluidizado el que más éxito ha logrado como alternativa a los procedimientos clásicos, máxime desde que, con ligeras modificaciones, el equipo es capaz de mezclar, granular y secar en un mismo aparato. Los reactores de lecho fluido se emplean desde hace tiempo en la industria del petróleo, pero fue idea de Wurster la construcción y puesta en marcha de los primeros lechos fluidos para desecar granulados; para una descripción adecuada véase el Cap. de Fluidización, así como Scott y cols., (76) y Wurster (72), como también Chilson (74).

La Fig. 47.33 ilustra un modelo Aeromatic sencillo y uno Glat para mezcla, granulación y secado; el equipo anexo (a la izquierda de este último), permite la cobertura o revestimiento de comprimidos. Otros modelos pueden apreciarse en el Cap. 29.

El principio de funcionamiento es sencillo: los sólidos son mezclados por fluidización, es decir dentro de un recinto, una cantidad controlada de aire ingresa y transforma el lecho sólido en flujo fluido y en movimiento. La mezcla se moja por nebulización de la solución de aglutinante dentro de la cámara; el secado confluencia de inmediato al continuar el acceso de aire, el cual se calienta previamente.

F. Compresión

Es la operación fundamental y dividiremos su estudio en varias partes:

- formatos, tipos y diseños de comprimidos
- maquinaria para comprimir y su operación
- problemas e inconvenientes en la compresión

a. Formatos y Diseños de Comprimidos

El formato de los comprimidos no es uniforme. Cada fabricante procura, en lo

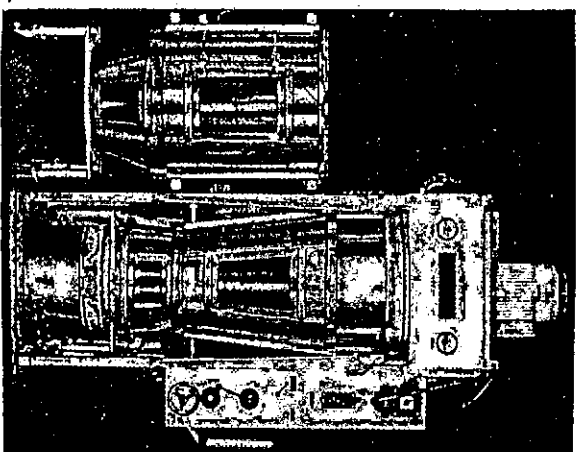
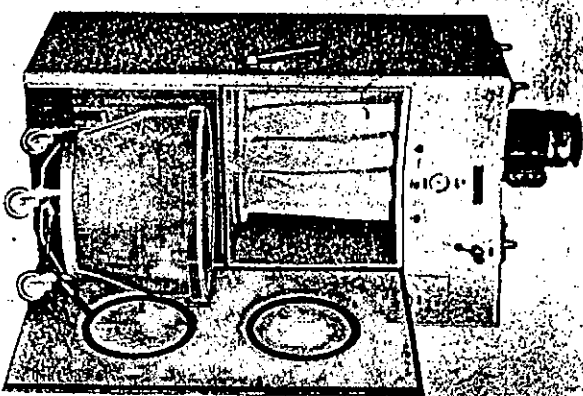


Fig. 47.33. A. Secador de lecho fluido Aeromatic. B. Mezclador-granulador-secador de lecho fluido tipo Glat.

vantes. Son de forma variable, siendo la más frecuente la cilíndrica y chata*.

En cambio, para USP son *tabletas*: "formas posológicas sólidas que contienen sustancias medicinales con o sin diluyentes adicionales. Pueden clasificarse de acuerdo al método de manufactura en tabletas moldeadas o tabletas comprimidas".

La definición USP requiere de varias aclaraciones: esta forma podía antaño obtenerse a partir de polvos humedecidos que se formaban, a espátula, dentro de un molde, y de aquí la denominación de tabletas moldeadas que registra USP (esta forma ya no se emplea más). Tableta, por otro lado, es un derivado de tabla, y se empleó antaño, en un sentido restringido, a las destinadas a disolverse en la boca, siendo definibles (véase Codex 1937) como sólidos que contienen una gran proporción de azúcar con un fármaco y un muellago para empastar, que tienen forma de tabla rectangular y pesan cerca de 1 g; se obtienen por troquelado de la pasta, con ulterior desecación.

Otro término que de vez en cuando se usa es el de *pastilla*, derivado de pasta, que en puridad es un sacaroalado sólido compuesto de azúcar con algo de fármaco y coadyuvante y que se aglomera por semi-fusión, dándole forma (en general cónica) al dejarla caer, en gotas, sobre una superficie fría (véase Codex, 1937).

También se ha dado el nombre de *pastilla* a sacaroalados sólidos conteniendo además del azúcar, goma arábiga, principio activo y colorante.*

Aunque en algunos medios se empleen todos estos términos en un mismo sentido, el término a preferir es el de *comprimido*, que el autor define como:

forma farmacéutica sólida derivada de la forma polvo por compactación mecánica,

* La relación de goma a azúcar suele ser de 5 a 4 aunque parte de la última se reemplaza en algunas fórmulas con glucosa comercial o sorbitol para mantener una consistencia blanda. Se disuelve la goma, se filtra, se calienta y agrega el azúcar, evaporando hasta lograr una consistencia adecuada. Luego se agregan los principios activos y aromatizantes y se vierte en moldes. Estos moldes son huecos efectuados sobre almóndar contenido en bandejas. Al solidificar las pastillas se cubren de azúcar cristalizada con lo que toma una apariencia atractiva.

formulados de manera tal, que cada comprimido represente una unidad posológica determinada.

El término "comprimido" es preferible a todos. Es un adjetivo sustantivado que hace específica referencia a la distinción esencial de la forma posológica, que es la de conseguirse por presión, en tanto que los otros términos hacen referencia a la forma (tableta) o a la composición (pastilla), las cuales pueden ser muy variadas. La definición que hemos dado tiene por menaje recalcar, aparte del hecho de ser elaborado por presión compactante, la característica posológica inherente a esta forma.

Existen numerosas variantes y subformas derivadas de los comprimidos. Pueden ser:

— *Comprimidos simples*, logrados por aglomeración de polvos o gránulos por medio de presión. Si están destinados a uso local, con frecuencia quedan calificados como:

- Comprimidos bucales (pastillas, tabletas, losanges, dulcetras, lingüetas, faringetas, canditas, etc.), destinados a disolverse en la boca. Cuando contienen fármacos que se absorben por vía sublingual (trinitrina, hormonas sexuales, etc.), se les llama comprimidos sublinguales.
- Comprimidos vaginales. Reemplazando a los óvulos con ventaja, están destinados a medicar la mucosa vaginal.
- Comprimidos de uso parental, pellos o pelotillas ("pellets"), forma singular destinada a obtener un efecto repositivo con fármacos diversos, especialmente hormonas esteroideas, muy usados en zoofarmacología.

— *Comprimidos multicapa*. Término aplicable a cierto tipo de comprimidos compuestos de dos etapas o más, que permite aislar ingredientes que son incompatibles mencionados en la literatura con los anglicismos sandwich, estrid, etc.

— *Comprimidos recubiertos*. Esta subforma se origina por operaciones complementarias a la compresión, que permiten encubrir el comprimido simple o desnudo. Da origen a galicismos y angli-

cismos: revestidos, enrobados, grageados (grageas), rotocoles y prescotes si se hacen por compresión; filmetab si son de cubierta transparente; entéricos cuando dicha cubierta los protege de disgregación prematura en el estómago (debe preferirse el término gastrotresistente).

Por arte es posible igualmente hacer:

— *Comprimidos de biodisponibilidad programada*, que liberan gradualmente los fármacos que contienen. Tales comprimidos se califican como de liberación gradual, programada, de depósito ("depot"), de acción prolongada, retardada, sostenida, etc., y dan origen a barbarismos usados comúnmente (extenab, duratab, repetab, espacetab, duentécicos, etc.).

La diversidad de subformas y denominaciones tiene hasta cierto punto una justificación. Denota variantes, sea en la composición, el uso, el sitio de aplicación, la técnica de manufactura, etc. Es así que los comprimidos bucales, según explicáramos más adelante, poseen caracteres organolépticos especiales (son muy duros, comparativamente); los *pellets* tienen forma especial y deben ser estériles; los multicapa conllevan controles especiales (ver más adelante); los recubiertos requieren operaciones accesorias que son diversas, según sean o no gastroresistentes.

47.4. OBJETIVOS Y OPERACIONES

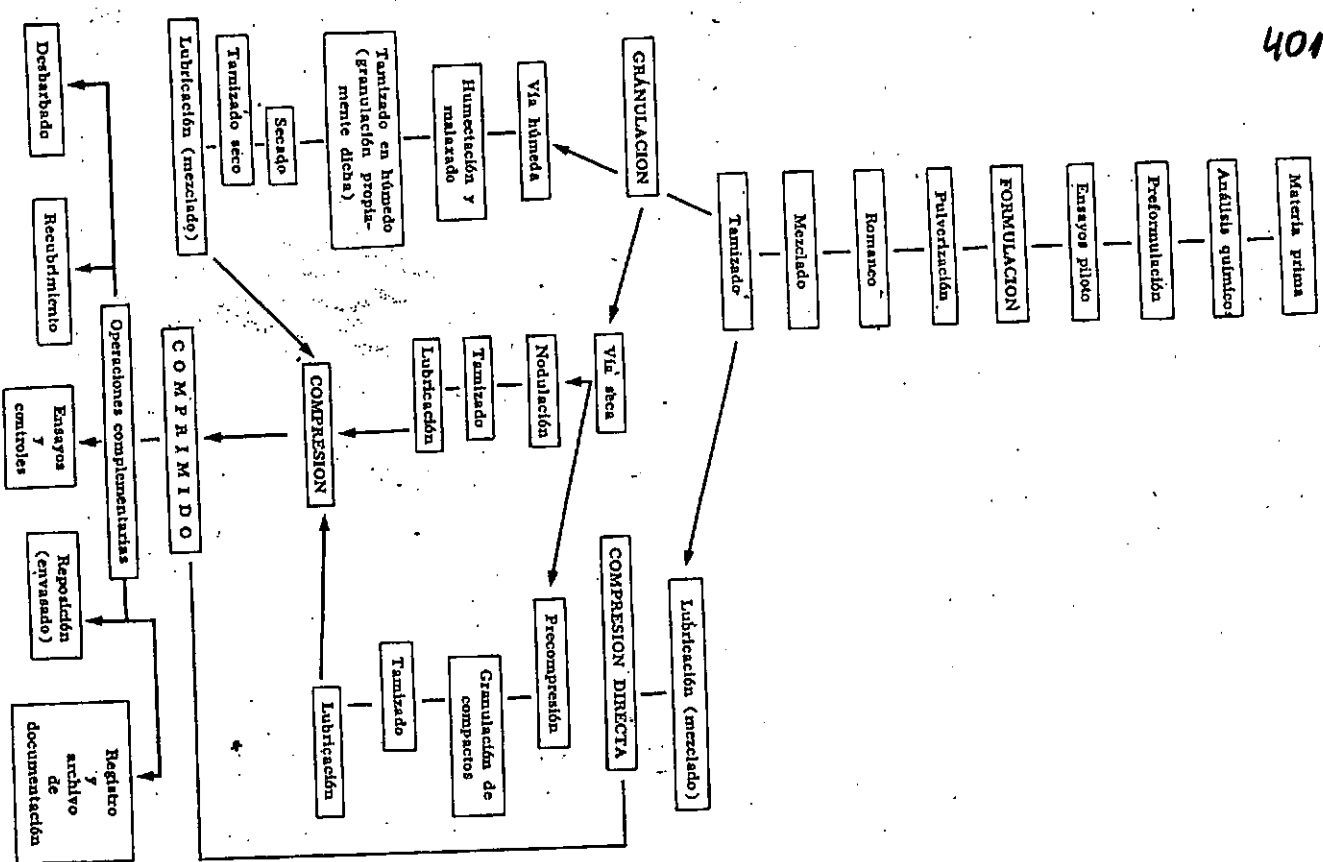
Como toda forma posológica, los comprimidos se administran con el fin sea de curar, de mitigar, tratar, prevenir o diagnosticar la enfermedad. En la mayoría de los casos, el objetivo principal es lograr un efecto sistémico, vale decir en todo el organismo, o bien en áreas alejadas del tubo digestivo. Ello hace que el proceso de la absorción gastrointestinal sea un factor clave en la eficacia terapéutica del comprimido. Se comprende que las propiedades físicas y químicas del fármaco(s), de los coadyuvantes, su interacción, y las operaciones de manufactura, representan variables capaces de afectar más o menos profundamente la actividad farmacológica de los comprimidos, siendo críticos los aspectos biofarmacéuticos de esta forma, y

de primerísima consideración en toda la manufactura.

Otro objetivo que puede buscarse con esta forma posológica, es el de hacer terapéutica local, ya sea en boca, estómago, intestino, vagina. Aquí la situación se invierte, y la formulación del comprimido, tanto en fármacos como en adyuvantes que se seleccionen para lograr una finalidad terapéutica determinada, debe realizarse buscando la máxima disponibilidad local, lo cual implica baja absorción sistémica.

Con los objetivos delineados anteriormente, es posible justificar la formulación y las operaciones convenientes para lograr un comprimido. Buscando todas las ventajas de una forma sólida, especialmente en lo que se refiere a estabilidad física y química, los fármacos deberán reducirse a polvo fino y de tamaño uniforme. Ello implica molienda y clasificación. Dado que lo esencial del comprimido es su carácter de unidad posológica, resulta a menudo que la dosis a administrar es pequeña, y habrá que proceder, para hacer más fácil su manejo, a una dilución sólida. Ello significa la selección de materiales compatibles, su molienda preferiblemente a la misma finura que el fármaco y un ulterior mezclado. Dicha mezcla presenta, casi inevitablemente, una notoria falta de cohesión entre las partículas que la constituyen, por lo que debe procederse a la adición de un aglutinante. El incremento de tamaño que buscamos, al haber ahora heterogeneidad, deberá cumplirse por etapas, pasaremos por aglomerados intermedios, justificándose así la granulación como operación destinada a corregir defectos físicos de la mezcla inicial de polvos, especialmente su escasa cohesión y su ausencia de flujo libre y uniforme. Al postularse que la forma final se logrará por presión, es obvio que surgirán problemas de fricción entre sólidos, y que ellos serán múltiples: entre partículas o gránulos entre sí, entre las piezas metálicas del balancín, y entre el comprimido realizado y el metal de la matriz; por lo tanto, se integrará la formulación con una serie de agentes antifricción, apropiados para resolver cada una de esas situaciones. El comprimido terminado deberá llevar en sí, los elementos necesarios para que, en contacto con los fluidos de transferencia se revierta progresivamente a las unidades estructurales que lo forman, es decir, se disgregue con rapidez en las partículas

104



47.I. ESTUDIO DE LAS OPERACIONES

Una vez que los estudios sobre disponibilidad biológica de un medicamento (Cap. 69) indican la conveniencia de vehicular un fármaco en forma de comprimido, la secuencia de operaciones y las opciones posibles se pueden esquematizar como lo indica el Cuadro 47.II.

En este cuadro general de operaciones hay algunas que son principales y otras accesorias (previas y complementarias). Queda fuera de nuestro objetivo estudiar detalladamente todas ellas, circunscribiéndonos por lo tanto, a las principales (granulación, compresión) y a algunas accesorias a propósito con nuestro fin.

A. Ensayos Previos

a. Análisis Químico

Es de importancia la identificación cuidadosa de todos los materiales a utilizar, la cuantificación de su pureza y la calificación de grado medicinal, a los efectos de emplearlas en la elaboración de los comprimidos. Se complementarán tales estudios con los de comportamiento químico, en especial lo que tiene atinencia con las incompatibilidades: agua (ídemse el método de granulación!), adyuvantes (fijos, cuidar saborizantes, aromatizantes, colorantes), oxígeno del aire, etc., que ayudarán en la estructuración de una preformulación lógica y sensata, descartando agentes auxiliares que finalmente, engendren problemas.

b. Preformulación

Las premisas anteriores se pondrán a prueba en forma práctica, para lo cual, con los datos de posología se fija la cantidad de fármaco por comprimido. Esta es una elección capital, condicionada por razones farmacológicas; si el destino terapéutico del comprimido requiere media o cuarta dosis en alguna circunstancia, se reflejarán en una dosis determinada por comprimido, pero éste estará ranurado o marcado en cruz. Esta geometría deriva en la necesidad de maximizar la eficacia de los lubricantes y antiadherentes para evitar problemas de compresión con semejante material de estampado. Esta es sólo una ilustración de los problemas de la

preformulación. Otro problema es el de las incompatibilidades. Muchas de ellas son sutiles y se revelan en el análisis químico del comprimido terminado (descenso de la cantidad de fármaco que se coloca), que permitirá descubrir la acción deletérea del agua, oxígeno, intercambio iónico con algún ingrediente, etc. El ensayo biofarmacéutico también debe fallar, v. gr. Tyrer (69) relata la interferencia que provoca sobre la absorción de la difenilhidantoina, el empleo del sulfato de calcio como diluyente.

Depurada la preformulación, se ha de acudir a los ensayos piloto.

c. Ensayos Piloto

Dan oportunidad de hallar las dificultades inherentes a la preformulación en materia de pulverización, mezclado, granulación, etc., así como en la compresión final. Con esta experiencia, debidamente documentada y protocolizada, se optimizará la formulación, la que se tomará por definitiva cuando pasen todos los ensayos químicos, farmacéuticos, mecánicos y clínicos.

B. Molienda y Mezclado

Las operaciones de pulverización y accesorias, ya se han analizado en capítulos anteriores. A ellas sigue el romaneo o pesada de los ingredientes. Debe realizarse en balanzas con registrador, de modo que el marbete impreso con los datos de romaneo pueda adyuntarse al protocolo de elaboración.

El mezclado ya fue estudiado en detalle en los Caps. 32 y 44; ahí se plantearon los principales problemas que tiene la operación, y las soluciones plausibles para las diversas situaciones. Empero, en la elaboración de comprimidos el mezclado debe efectuarse en varias fases, como se desprende del flujo-grama anterior. Cuando se debe proceder a mezclar los polvos para su ulterior granulación utilizaremos mezcladores entéricos, con intensa acción convectiva, de cinta o de doble sigma, o los de turbulencia tipo Lodige. En ellos una acción positiva dentro del mezclador nos permite ubicarnos en las condiciones estadísticas analizadas en el Cap. 44. Existe en el mezclado toda una gama de mezcladoras de estos tipos, con rendimientos variables, desde los modelos de laboratorio de 5 l de capacidad, hasta varios miles; hay modelos discontinuos —procesan lotes de ta-

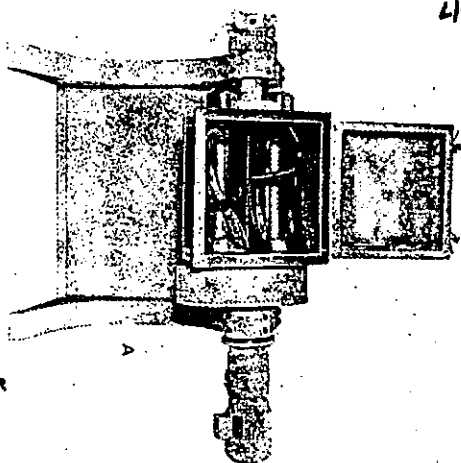


Fig. 47.27. Mezcladores para polvos tipo sigma.

C. Granulación

Según el esquema inicial, la mezcla de polvos puede granularse por medio de tres procedimientos: Uno por vía húmeda y dos por seca.

Por la ruta húmeda, se emplean las soluciones ligantes ya mencionadas (véase aglutinantes). Se ubica la mezcla de polvos (fármaco + diluyentes + absorbentes) en una malaxadora doble sigma, como la de la Fig. 47.27 o bien, en un granulador-mezclador planetario (Fig. 47.29) tan común en la industria de la panificación.

Estos mezcladores-granuladores tienen un bolo inferior removible, que una horquilla ajusta y deja firme. El agitador tiene velocidad variable y movimiento planetario; es de varios tipos: agitador jaula, ancla, etc., tanto la velocidad como el agitador dependen de la carga, tipo de solución ligante, etc. En los últimos años se han desarrollado otros tipos, así veremos al analizar el secado, los de lecho fluidizado, que sirven igualmente para granular, así como los granuladores en torbellino, tipo Disona o Lédige, de gran rapidez de trabajo. En tales equipos es posible la microgranulación, desarrollada por el grupo Organon (70), el cual emplea cantidades reducidas de solución aglutinante, que distribuye de manera homogénea, sin

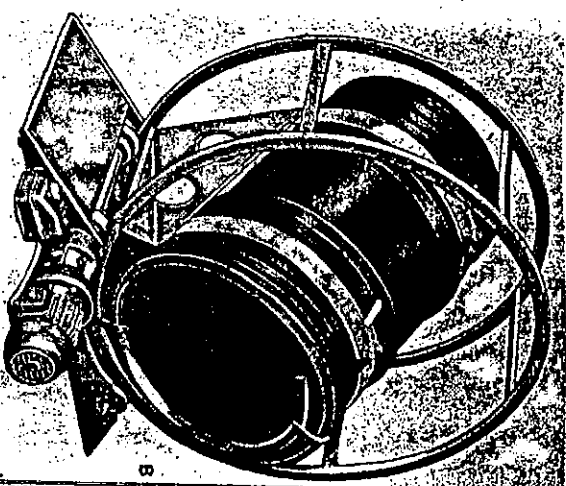
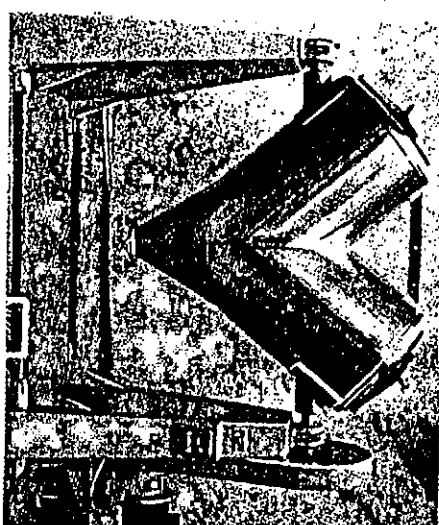
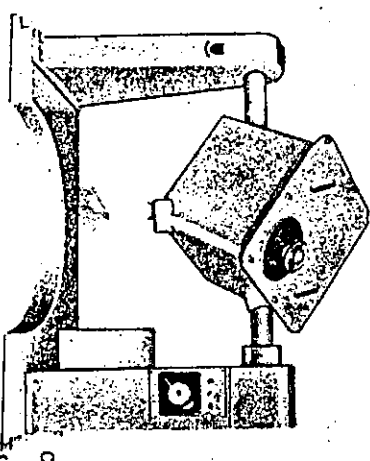


Fig. 47.28. Mezcladores para tamaño de partícula heterogénea.



producción de gránulos grandes, ni agregados secos ni puentes.

La operación de granulación húmeda se cumple añadiendo la solución ligante (agua con colodégeno; alcohol con PVP o bien PV-OH) en forma progresiva, con el malaxador en marcha. Ya se señaló la posibilidad de usar líquidos solos (véase aglutinantes). La tendencia del novicio es añadir líquido en demasía, la masa debe quedar casi seca y suelta al desagregarse con la mano.

Obviamente, la granulación húmeda puede hacerse en forma manual para pequeñas cantidades, pero este procedimiento no se recomienda para los estudios de formulación, ya

que el malaxado difiere de un método a otro, y la distribución de aglutinante es capilar para fijar la cantidad del mismo a utilizar.

El mezclado en un reactor al cual puede hacerse el vacío permite, al eliminar las pelliculas de aire, reducir sensiblemente la cantidad de solución aglutinante a utilizar, y el procedimiento lo usan de vez en cuando algunas industrias. Un perfeccionamiento fue aportado por Lachman y Suydam (71); en tales mezcladores a vacío es posible hacer llegar vapor de agua, la aglutinación en fase vapor permite utilizar cantidades mínimas de líquido para completar la aglomeración.

mano predeterminado— y modelos en continuo, que permiten reducir los costos operativos, y que son aplicables para las grandes producciones (análogos, etc.). La Fig. 47.27 muestra —abiertos e inclinados— dos modelos de mezcladores discontinuos. El A es el clásico doble sigma que puede servir después como granulador, y por esa causa es preferido por muchas fábricas medianas. El B es fijo y como se puede apreciar, tiene un comando hidráulico para la descarga y opera por el sistema cinta-sigma; este sistema permite variaciones de interés (cambios de calefacción, vacío, etc.).

Pero una vez logrado el gránulo, deberá mezclarse con los desintegrantes y los lubricantes, ambos tipos presentes en forma de polvo. Se plantea entonces el problema que si utilizamos los mezcladores anteriores, la acción violenta destruirá muchos gránulos no necesariamente frágiles, y se generará una cantidad de finos inconveniente. El fino proveniente de la comminución de un gránulo, conspira contra la eficacia de los desintegrantes y lubricantes. Es por ello que conviene, en este segundo tipo de mezclador, emplear equipo que no tenga agitador interior y son de preferir los doble como en V (A), los de tambor-nueda (B) o los rotocuboides (C), indicados en la Fig. 47.28.