

Señores

**Superintendencia de Industria y Comer**

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 09-007738- -00004-0000**

Fecha: 2012-10-30 15:49:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 523 RESPUESTA Folios: 26

**Ref: Expediente No. 09-07738**

**Solicitud de registro de patente de invención denominada  
“SISTEMA DE ENVASE QUE CONTIENE FORMAS DE  
ADMINISTRACIÓN FARMACÉUTICAS”**

**Solicitante: MERCK PATENT GMBH**

Yo **Darío Cárdenas Navas**, identificado como aparece al pie de mi firma, y obrando en mi condición de apoderado de **MERCK PATENT GMBH**, solicitante de la patente en referencia, a continuación doy respuesta al Oficio **No. 10719** que fue notificado por fijación en lista el 20 de Junio de 2012.

**1. Respecto a las Objeciones al Título**

El examinador plantea en el oficio que el título no corresponde con el objeto de la solicitud porque el capítulo reivindicatorio incluye el proceso de fabricación del envase. Esta objeción se puede dar por superada ya que las nuevas reivindicaciones no incluyen dicho proceso de fabricación del envase. Sin embargo, el título de la solicitud se modifica por SISTEMA DE ENVASE QUE CONTIENE FORMAS DE ADMINISTRACIÓN FARMACÉUTICAS, debido a que las nuevas reivindicaciones se han redactado según este enfoque.

**2. Respecto a las Objeciones a la Claridad de las reivindicaciones (Art. 30 D486 y Art 22 PCT).**

En el numeral 4 del oficio No. **10719**, se presentan las siguientes objeciones a la claridad de las reivindicaciones:

- Las reivindicaciones 1, 7, 8, 12 y 13 no son claras porque incluyen la frase “al menos”, “varios”, “al menos en parte”, las cuales son imprecisas y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlas por un término preciso o un rango concreto.
- La reivindicación 13 es objetada por concisión dado que equivale a la reivindicación 12, que trata del procedimiento de fabricación del envase. Se sugiere retirarla del capítulo reivindicatorio o entre la 12 y la 13 dejar una sola, la cual puede ser independiente.
- Se sugiere incluir todos y cada uno de los número de referencia de los componentes de la invención, con el fin de diferenciarla del estado de la técnica.

Con el fin de superar las objeciones presentadas con respecto a la claridad de las reivindicaciones, **es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 10 reivindicaciones**, que encuentran su debido sustento en las reivindicaciones y la descripción originalmente presentadas, sin que ello conlleve ampliación de la invención.

A continuación se explicará cómo este nuevo capítulo reivindicatorio busca superar cada una de las objeciones expuestas previamente:

- En relación al uso de términos “al menos”, “varios” y “al menos en parte” en las nuevas reivindicaciones se han eliminado o sustituido estos términos por otros que permiten distinguir claramente la invención del estado de la técnica.
- La objeción con respecto a las reivindicaciones 12 y 13 se puede dar superada considerando que dichas reivindicaciones fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.
- Siguiendo la recomendación del Examinador, se han incluido número de referencia en las reivindicaciones.

3. Con respecto a la Determinación del Estado de la Técnica y a alegada falta de Nivel Inventivo.

En los numerales 5, 6 y 7 del oficio citado, ese Despacho concluye que las reivindicaciones 1-6 y 11-13 de la presente solicitud de patente carecen de nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos **EP0719715 (D1)** y **ES2218671 (D2)**.

En lo que concierne a las reivindicaciones de producto (1-6) el Examinador considera que tal y como está revelada la reivindicación 1, una persona del oficio normalmente versada en la materia, combinaría las características de D1 y D2 para llegar al objeto de la reivindicación 1, según lo que se presenta en el siguiente cuadro comparativo del oficio:

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

| Características esenciales                                                                                                              | D1                                                                                                                                                                      | D2                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un envase                                                                                                                               | Un envase (reiv. 1)                                                                                                                                                     | Un envase (reivs. 12-16)                                                                    |
| Un contenedor que se puede volver a cerrar                                                                                              | Un contenedor que se puede volver a cerrar (reiv. 1)                                                                                                                    | Un contenedor (61) que se puede volver a cerrar (reivs. 12-16 y Figs. 5-8)                  |
| Un formador de canales con al menos un agente de absorción                                                                              | No se menciona                                                                                                                                                          | Un formador de canales con al menos un agente de absorción (descripción Col. 1 líneas 5-47) |
| Un blister que contiene una o varias formas de administración farmacéuticas sólidas, estando contenidos los blísteres en el contenedor. | Un blister que contiene una o varias formas de administración farmacéuticas sólidas, estando contenidos los blísteres en el contenedor (pág. 4 líneas 28-31 y reiv. 3). | No se menciona                                                                              |

Adicionalmente, el Examinador estableció que las reivindicaciones 2-6 de producto no mencionan características inventivas adicionales. Sin embargo, el examinador no objetó ni por novedad ni por nivel inventivo las características de la invención reveladas en las reivindicaciones 7-10. Por esta razón, con el fin de superar la objeción por nivel inventivo, se han decidido incluir características presentes en las reivindicaciones dependientes 7-10 en la reivindicación 1. De esta manera, el

conjunto de características esenciales de la reivindicación 1 no sería obvio a partir de D1 y D2 y tampoco sería una combinación de las características de estos dos documentos, ya que ninguno de ellos revela todas las características reveladas por la presente invención.

El cuadro comparativo entre la invención y sus antecedentes, teniendo en cuenta la nueva reivindicación 1, se puede encontrar a continuación:

| Característica Esencial                                                                                    | D1                       | D2                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Un sistema de envase                                                                                       | Un envase                | Un envase                |
| Un contenedor resellable                                                                                   | Un contenedor resellable | Un contenedor resellable |
| Un formador de canales con la menos un agente de absorción                                                 | No se menciona           | Un contenedor resellable |
| El paquete blíster, que está dispuesto dentro del recipiente resellable, tiene orificio(s) en cada cavidad | No se menciona           | No se menciona           |

A partir de este cuadro es completamente claro que la presente invención no se puede derivar de las características divulgadas por D1 y D2, por lo tanto es novedosa y tiene nivel inventivo. .

La nueva reivindicación 1, es la siguiente:

“Sistema de envase compuesto por un contenedor resellable y un paquete blíster para alojar formas de administración farmacéuticas sólidas, caracterizado porque:

- El contenedor resellable presenta en su(s) pared(es) interior(es) un formador de canales con un agente de absorción.

- 5
- El paquete blíster, que está dispuesto dentro del contenedor resellable, tiene orificio(s) en cada cavidad (5)".

Como se puede observar, con el fin de hacer aún más claro el objeto del presente capítulo de reivindicaciones y de la presente solicitud de patente, se ha cambiado el enfoque de las reivindicaciones de "ENVASE" a "SISTEMA DE ENVASE". Para ser congruentes con dicho cambio, se ha modificado el título de la solicitud, como se mencionó previamente, a "SISTEMA DE ENVASE QUE CONTIENE FORMAS DE ADMINISTRACIÓN FARMACÉUTICAS". Así mismo, se han realizado modificaciones en la descripción de la solicitud, con el fin de enfocar la invención hacia el "sistema de envase" y no hacia el "envase". Adjunto se puede encontrar el nuevo capítulo de reivindicaciones y la nueva descripción. Es importante aclarar que estos cambios no están ampliando de ninguna manera la materia de la invención, ya que tanto el "sistema de envase" como el "envase" previamente reivindicado, tienen las mismas características técnicas esenciales. Esta nueva forma de divulgar la invención permite describir de una mejor forma el producto en cuestión, pero no corresponde a un cambio estructural o funcional de la invención.

Finalmente, se debe mencionar que las objeciones al nivel inventivo de las reivindicaciones de proceso 12 y 13, se pueden dar por superadas, considerando que dichas reivindicaciones fueron eliminadas.

#### **4. Conclusión**

Las modificaciones realizadas a las reivindicaciones de la presente solicitud de patente y las aclaraciones presentadas a lo largo del presente escrito, permiten superar completamente las objeciones realizadas a la claridad de las reivindicaciones, por lo cual, la presente solicitud cumple a cabalidad las exigencias establecidas por el artículo 30 de la Decisión 486 y el artículo 22 del

Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT, según los requerimientos del examinador.

De otra parte, los argumentos expuestos en el numeral 3 del presente escrito, ponen de manifiesto de una manera clara y contundente, que lo revelado en las nuevas reivindicaciones de la presente solicitud, resulta completamente NOVEDOSO e INVENTIVO sobre las enseñanzas del estado del arte más cercano representado por los documentos D1 y D2, toda vez que nada dentro de dicho documento revela en forma directa o al menos llega a sugerir un sistema de envase que contiene formas de administración farmacéuticas, como el descrito en la invención. Por consiguiente, no se puede derivar la inexistencia de los requisitos de ley para la concesión del privilegio de patentabilidad.

En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho, proceder con la revisión de las modificaciones y de los argumentos aquí presentados, para conceder el privilegio de patente solicitado para la materia objeto de las 10 reivindicaciones ahora presentadas en el capítulo reivindicatorio modificado, y que de subsistir alguna duda o inquietud con respecto a la patentabilidad de la presente invención, a pesar de las modificaciones y argumentos técnicos ahora presentados, sin apartarse del espíritu inventivo originalmente revelado en la solicitud internacional, se le brinde la oportunidad al solicitante de aclararla o de limitar aún más la invención, mediante la emisión de un segundo examen de fondo, teniendo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio que se somete a revisión, antes de que se emita una decisión definitiva por parte de ese Despacho, de conformidad con lo dispuesto en 1.2.2.5.1 del artículo primero de la Resolución 54093 de 2012.

4

## 5. Anexos

- Capítulo reivindicatorio modificado, en donde se han llevado a cabo las modificaciones mencionadas anteriormente.
- Descripción modificada, en donde se han llevado a cabo las modificaciones mencionadas anteriormente.

## 6. Petición

Solicito al Despacho que proceda a emitir un segundo examen de fondo sobre el nuevo capítulo reivindicatorio, en el evento en que el examinador considere que pese a las modificaciones presentadas, aún persisten las objeciones planteadas.

Atentamente,



**Dario Cárdenas Navas**

C.C. 17.066.629 de Bogotá

T. P. 1.250 del CSJ

\_\_\_\_\_  
JFL

f. p-639

## Reivindicaciones

1. Sistema de envase compuesto por un contenedor resellable y un paquete blíster para alojar formas de administración farmacéuticas sólidas, caracterizado porque:
  - El contenedor resellable presenta en su(s) pared(es) interior(es) un formador de canales con un agente de absorción.
  - El paquete blíster, que está dispuesto dentro del contenedor resellable, tiene orificio(s) en cada cavidad (5).
2. El sistema según la reivindicación 1, caracterizado porque el contenedor presenta una forma fundamental de paralelepípedo.
3. El sistema según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el contenedor contiene como absorbente, un agente desecante que se une a la humedad por adsorción física.
4. El sistema según la reivindicación 3, caracterizado porque el agente desecante es un tamiz molecular o gel de sílice.
5. El sistema según la reivindicación 1, caracterizado porque las hojas de concavidades y/o de recubrimiento del/de los blíster/es contenidos en el interior del contenedor resellable se componen de cloruro de polivinilo (PVC), cloruro de polivinilideno (PVDC), polietileno de alta densidad (HDPE), polipropileno (PP), polietilentereftalato (PET), policarbonato, copolímero de cicloolefina (COC), policlorotrifluoroetileno (PCTFE), o como hojas compuestas de estos materiales, como PVC/PVDC, PVC/HDPE, PVC/PCTFE, PP/COC, PVC/COC/PVDC.
6. El sistema según la reivindicación 5, caracterizado porque las hojas de concavidades y/o de recubrimiento se componen de PVC, PP o PET.

7. El sistema según la reivindicación 6, caracterizado porque en cada cavidad del paquete blíster se encuentran presentes una pluralidad de orificios presentados como perforaciones (8).

8. El sistema según la reivindicación 7, caracterizado porque la perforación (8) es una micro-perforación.

9. El sistema según una o varias de las reivindicaciones 7 a 8, caracterizado porque el orificio, los orificios, la perforación o micro-perforación (8) se aplican en cada caso en la hoja de recubrimiento.

10. El sistema según la reivindicación 1, caracterizado porque las formas de administración farmacéuticas contenidas dentro del empaque blíster o blísteres (4) son comprimidos, grageas, cápsulas duras, granulados, pellets y/o polvos.

## **Sistema de envase que contiene formas de administración farmacéutica**

La invención se refiere a un sistema de envase que comprende un contenedor y formas de administración farmacéuticas sólidas envasadas en blísteres, así como a un procedimiento para la estabilización de formas de administración farmacéuticas mediante la introducción de las formas de administración farmacéuticas en el blister y la introducción del blister en el contenedor.

En el presente documento, por blister se entienden los envases de dos láminas unidas fuertemente entre sí, que contienen cavidades para alojar los cuerpos sólidos que se quieren envasar. Normalmente los blísteres constan de una hoja de plástico embutido (hoja de concavidades) para alojar los cuerpos sólidos, la cuál tras el relleno se une fuertemente, es decir, queda sellada, con una segunda hoja (hoja de recubrimiento), que generalmente consiste en una hoja de plástico y/o aluminio. Los cuerpos sólidos envasados se pueden extraer uno a uno del blister aplicando presión sobre la hoja de concavidades a través de la hoja de recubrimiento. Por eso los blísteres también se denominan envases de presión. Si a causa de la forma, tamaño y/o dureza del cuerpo sólido que contienen no es posible una "compresión a través" de la hoja de recubrimiento, los blísteres se pueden abrir cortando la hoja de recubrimiento con un objeto afilado, por ejemplo, con la uña. Sin embargo, el término "blister" no está limitado a este objeto, sino que comprende también formas de administración especiales, como por ejemplo modificaciones seguras para los niños, como aquellas en que se tienen que realizar dos procesos de abertura diferentes, imposibles de realizar en teoría para un niño (como los llamados "sistemas Peel-Push"), o formas de administración en las que la hoja de recubrimiento no se tiene que perforar, sino desprender antes de sacar el cuerpo sólido contenido.

Los blísteres son envases primarios que se usan de preferencia para las formas de administración farmacéuticas sólidas. Tienen la ventaja de que las formas de administración se pueden extraer individualmente y de este modo no se contaminan las restantes, que siguen contenidas en cavidades selladas y las formas de administración se encuentran separadas entre sí (por lo que fundamentalmente se evita su interacción, como por ejemplo, la abrasión o la adhesión.)

Otra función importante de los blísteres es la protección de las formas de administración farmacéuticas que contienen contra influencias ambientales perjudiciales, como la luz, los gases, especialmente el oxígeno, y la humedad. En particular, esta última función tiene una importancia especial, ya que muchos medicamentos son sensibles a la humedad. Como los blísteres normalmente se

introducen en cajas plegables que no representan una barrera eficaz contra la humedad y los gases, en las formas de administración farmacéuticas sólidas envasadas en blísteres (embalaje primario) y cajas plegables (embalaje secundario), el efecto protector decisivo lo lleva a cabo el blíster.

Sin embargo, las hojas de plástico usadas para los blísteres sólo garantizan una protección limitada frente a los gases y la humedad que penetran desde el exterior. Existen diferentes hojas de plástico, como por ejemplo cloruro de polivinilo (PVC), cloruro de polivinilideno (PVDC), polietileno de alta densidad (HDPE), polipropileno (PP), polietilentereftalato (PET), poli-carbonato, materiales que presentan diferentes propiedades. Mediante la selección de un material con baja permeabilidad a la humedad o mediante el empleo de hojas compuestas de estos materiales, como por ejemplo, PVC/PVDC, PVC/HDPE, dado el caso también junto con otros polímeros como capa barrera, como por ejemplo, copolímero de cicloolefina (COC), o polímeros polihalogenados especiales, como policlorotrifluoroetileno (PCTFE) Aclar®, (hojas compuestas PVC/PCTFE, PP/COC (por ejemplo, Polybar®) PVC/COC/PVDC), es posible reducir hasta cierto grado la penetración de la humedad, pero no totalmente.

Además de la selección del plástico, la dureza del material, es decir, el grosor de las hojas, influye de forma fundamental sobre la permeabilidad del blíster. De este modo, además de la selección de los materiales y la combinación de los mismos para formar hojas compuestas, aumentando el grosor de las hojas se puede reducir la permeabilidad a los gases y la humedad. Sin embargo, estas medidas tienen un efecto limitado y además no permiten eliminar totalmente la humedad. Otro aspecto desfavorable es que producen un gasto de producción elevado, requieren una mayor cantidad de material y presentan dificultades a la hora de transformar las hojas en blísteres, así como durante su reciclaje.

Mediante el uso de hojas compuestas que contienen también hojas metálicas se puede reducir aún más la permeabilidad a los gases y la humedad, aunque en este caso aparecen dificultades especialmente en la transformación (embutición) y en el reciclaje. Cuando se emplean hojas compuestas que contienen hojas metálicas, los blísteres se vuelven opacos, de modo que el cliente ya no puede ver las formas de administración farmacéuticas que contienen, lo cual no es deseable por razones de seguridad y de marketing.

Los problemas descritos tienen como consecuencia que muchos medicamentos sensibles a la humedad que no están envasados en blísteres se exportan y comercializan en regiones con elevada humedad atmosférica, por ejemplo, en los trópicos.

Para solucionar estos problemas se proponen blísteres especiales que contienen agentes desecantes y de este modo mantienen alejada la humedad del medicamento.

En la patente EP 466068 se presenta un blíster en el que cada cavidad para comprimidos está unida a una cavidad que contiene el agente desecante. La preparación de un agente desecante para cada forma de administración, como por ejemplo, un comprimido, supone un gasto elevado de material y espacio, requiere una técnica de envasado compleja y resulta costosa.

En la patente EP 4753352 se presenta un blíster en el que varias cavidades para comprimidos están conectadas con una cavidad que contiene el agente desecante. Si bien de este modo se puede reducir el gasto de envasado de cada forma de administración farmacéutica, al extraer del blíster una sola forma de administración farmacéutica se abre el sistema que hasta entonces estaba cerrado, con lo que la humedad penetra a través de la abertura. Al agotarse la capacidad de absorción de humedad del agente desecante conectado de este modo, las formas de administración farmacéuticas conectadas a él ya no están suficientemente protegidas contra la humedad que penetra a través de la hoja y a través de los conductos hacia el agente desecante. Además, en ambos sistemas no se puede excluir que se extraiga y se tome el agente desecante en lugar de la forma de administración farmacéutica, lo que por razones de seguridad resulta sumamente grave.

En relación con este problema de toma por equivocación, la patente EP 779872 A1 propone reforzar el blíster en la zona de las cavidades del agente desecante, lo que impediría que el usuario tomara por equivocación el agente desecante. Sin embargo, esto provoca un incremento de los gastos y costes de producción, que de todos modos ya son elevados debido a la introducción del agente desecante.

Mientras los blísteres sencillos a menudo sólo garantizan una protección insuficiente contra la humedad, los blísteres que contienen agentes desecantes son de construcción compleja, costosos y difíciles de fabricar, no se pueden fabricar en plantas de producción de blísteres sencillos, ocupan más espacio a causa del agente desecante que contienen y de este modo aumentan la necesidad de espacio de almacenamiento y/o están afectados por problemas de seguridad. Además, con los blísteres que contienen agentes desecantes tampoco se puede asegurar una protección suficiente contra la humedad en todos los casos.

El objetivo de la presente invención fue proporcionar un sistema de envase sencillo para formas de administración farmacéuticas, en el que éstas se encuentren en forma individual, se garantice una protección segura contra la humedad y no esté afectado por los problemas antes mencionados.

Sorprendentemente se pudo alcanzar el objetivo introduciendo las formas de administración farmacéuticas en primer lugar en un blíster sencillo e introduciendo éste a continuación en un contenedor en cuya(s) pared(es) interior(es) se ha integrado al menos un formador de canales junto con un agente de absorción, firmemente cerrado. Por consiguiente, el objeto de la invención es un sistema de envase que comprende un contenedor que se puede volver a cerrar, en cuya(s) pared(es) interior(es), por lo menos en parte de su superficie, se ha integrado al menos un formador de canales junto con al menos un agente de absorción, así como un blíster que contiene una o varias formas de administración farmacéuticas sólidas, estando contenido(s) el blíster o blíster(es) en el contenedor.

El contenedor está previsto para el almacenamiento de al menos un blíster. Por eso puede presentar todas las formas tridimensionales que cumplen esta función, es decir, aquellas que son apropiadas para alojar al menos un blíster. Es preferible que la forma tridimensional de los contenedores se ajuste a las dimensiones de los blísteres. Por ejemplo, si se guardan blísteres de forma rectangular es preferible que el contenedor presente la misma forma básica, es decir, que presente la forma tridimensional de un paralelepípedo; si se guardan blísteres de forma circular es preferible que el contenedor presente una forma tridimensional cilíndrica. Del mismo modo, según la invención también se puede emplear como contenedor, independientemente de la forma del blíster, cualquier forma tridimensional, mientras ésta sea apropiada para alojar el blíster. Por ejemplo, un blíster circular también se puede almacenar en un contenedor en forma de paralelepípedo o un blíster rectangular se puede almacenar en un contenedor con forma cilíndrica.

Las distintas formas de realización de la invención se representan en las figuras. Para distinguir los componentes que aparecen en las figuras se usa una numeración uniforme, es decir, en las figuras los mismos números representan los mismos componentes.

En la Figura 1 se muestra un contenedor en forma de paralelepípedo con un blíster rectangular. El contenedor comprende paredes (2), cuya cara interior contiene, como mínimo en parte de su superficie, al menos un formador de canales junto con al menos un agente de absorción, presenta una tapa (1) como

cierre y está provisto de un medio auxiliar (opcional) para la abertura (3). El blíster (4) contiene cavidades (5) para alojar las formas de administración farmacéuticas sólidas.

En la Figura 2, al igual que en la Figura 1, se muestra un contenedor en forma de paralelepípedo y un blíster, aunque con otras dimensiones del contenedor y un blíster circular.

En la Figura 3 se muestra un contenedor cilíndrico. La pared circular (2) contiene en su cara interior, como mínimo en parte de su superficie, al menos un formador de canales junto con al menos un agente de absorción, y está provista de una tapa (1) circular adecuada y un medio auxiliar (opcional) para el llenado (3). El blíster (4) tiene forma de tira, contiene cavidades ovales (5) para alojar las formas de administración sólidas y está provisto de un medio auxiliar de extracción (6), a lo largo del cual se pueden separar los blísteres.

El contenedor se puede volver a cerrar. Esto significa que el contenedor se puede abrir y volver a cerrar repetidas veces, es decir, al menos una, de preferencia varias veces, y en el mejor de los casos al menos un número de veces igual a la cantidad de formas de administración farmacéuticas sólidas que contienen los blísteres envasados en el contenedor. Tras cada abertura y cierre, el contenedor queda tan bien cerrado que impide de forma eficaz la penetración de humedad y gases en el interior del contenedor.

La abertura y cierre del contenedor se realiza mediante un cierre hermético adaptado al contenedor, el cual puede ser de diversos tipos. Se pueden emplear todo tipo de cierres, mientras éstos aseguren, incluso tras abrir y cerrar el contenedor repetidamente, que los gases y/o la humedad no penetren en el interior del contenedor cuando éste esté cerrado. El contenedor puede estar provisto de uno o varios cierres. En los contenedores en forma de paralelepípedo, en principio cada una de las superficies rectangulares puede estar configurada como cierre. En la Figura 4 se muestra una forma de realización de un contenedor en forma de paralelepípedo con dos cierres (1).

Según una forma de realización de la invención se usan tapas (1) como cierre. Algunos ejemplos de tapas son los cierres de rosca y capuchones que se invierten sobre el borde superior del recipiente o se introducen en el interior del mismo. En las formas tridimensionales que presentan esquinas, como por ejemplo, los paralelepípedos, las esquinas de la abertura y la tapa correspondiente pueden ser ligeramente redondeadas para aumentar la estanqueidad de los contenedores contra gases y humedad.

En una forma de realización preferible, el contenedor tiene forma de paralelepípedo, las esquinas redondeadas (7) y es apilable (véase Figura 5).

Los agentes de absorción y formadores de canales contenidos en el contenedor pueden encontrarse juntos, bien directamente en la/s pared/es interior/es del polímero que forma el contenedor o bien se pueden aplicar como una capa sobre la/s pared/es interior/es del contenedor de polímero. Del mismo modo, los agentes de absorción y formadores de canales pueden estar integrados en un incrustación que se inserta en el contenedor, de manera que al menos una parte de las paredes interiores del contenedor estén revestidas con ella.

Por pared/es interior/es se entienden las caras interiores de la/s pared/es del contenedor, o sea la/s superficie/s del contenedor que se encuentra/n en contacto con las formas de administración farmacéuticas sólidas envasadas en el interior del blíster.

Entre los materiales que pueden utilizarse para el contenedor se encuentran los polímeros. Los polímeros que se pueden emplear mezclados con agentes de absorción y formadores de canales son en particular los termoplásticos, como por ejemplo, las poliolefinas, como polietileno y/o polipropileno, poliisopreno, polibutadieno, polibuteno, polisiloxano, poliamida, copolímeros de etileno y vinilacetato, copolímeros de etileno y metacrilato, poliestirenos, poli-ésteres, polianhídridos, poliacrilatonitrilos, polisulfonatos, poliesteramidas, ésteres de poliacrilato, anhídrido del ácido propilen-maleico, anhídrido del ácido polietilen-maleico, polietilen-uretanos, alcoholes polietilen-etilvinílicos, polietileno/nylon y/o poliuretanos. Las paredes provistas en su superficie interior con agentes de absorción y formadores de canales presentan un contenido en polímero del 10% al 90% del peso total de la mezcla de polímero, formadores de canales y sustancias absorbentes.

Como agentes de absorción puede utilizarse en principio cualquier tipo de agente desecante, es decir, agentes aglutinantes que se adhieren a la humedad. Pueden emplearse tres grupos de agentes desecantes:

El primer grupo incluye sustancias químicas que forman hidratos con el agua. Algunos ejemplos de dichas sustancias químicas son las sales anhidras que tienen a absorber agua o humedad formando con ello un hidrato estable. La humedad queda atrapada y una reacción química impide su liberación.

El segundo grupo de agentes desecantes contiene sustancias reactivas. Las sustancias reaccionan con el agua o la humedad formando nuevas sustancias. Las nuevas sustancias así formadas normalmente son estables a bajas temperaturas y la reacción sólo puede invertirse aplicando una gran cantidad de energía. Este tipo de agentes desecantes se utiliza sobre todo para el secado de disolventes y como material absorbente de agua en polímeros que deben permanecer en condiciones de baja humedad.

El tercer grupo de agentes desecantes aglutina la humedad mediante adsorción física. El agente desecante contiene partículas con capilares finos que absorben la humedad. Así, el tamaño de los poros de los capilares y su grosor determinan las propiedades de absorción del agente desecante. Algunos ejemplos de estos agentes desecantes son los tamices moleculares, los geles de sílice, determinados polímeros sintéticos, como por ejemplo, los que se usan en los pañales para bebés, y el almidón. Los agentes desecantes del tercer grupo se encuentran preferiblemente dentro del contenedor, ya que son considerablemente inertes e insolubles en agua. Así, se prefieren en particular los tamices moleculares con un tamaño de poro de 3 a 15 Ångstrom y/o los geles de sílice con un tamaño de poro de 24 Ångstrom.

Como formadores de canales pueden utilizarse las sustancias hidrófilas, como por ejemplo, poliglicoles, alcoholes etilvinílicos, glicerina, alcoholes polivinílicos, polivinilpirrolidona, vinilpirrolidona, N-metilpirrolidona, polisacáridos, sacáridos y/o alcoholes de azúcares. Los poliglicoles preferidos son el poli- etilenglicol y/o el polipropilenglicol. Como sacáridos se pueden usar, por ejemplo, glucosa, mañosa, galactosa y/o fructosa. Como alcoholes de azúcares pueden emplearse, por ejemplo, manitol, sorbitol, hexitol, dulcitol, xilitol, ribitol y/o eritrol. Por polisacáridos se entienden, por ejemplo, las dextrinas y/o el almidón hidrolizado.

En las paredes interiores provistas de agentes de absorción y formadores de canales, éstos últimos pueden representar entre el 10% y el 40% del peso total de la mezcla de polímero, formador de canal y agente de absorción

Los agentes de absorción y formadores de canales están integrados en la/s pared/es interior/es del contenedor, en parte o en toda su superficie. En parte de la superficie significa que al menos una parte de toda la superficie formada por la/s pared/es interior/es del contenedor contiene agentes de absorción y formadores de canales. En toda la superficie significa que la totalidad de la superficie que forma la/s pared/es interior/es del contenedor contiene agentes de absorción y formadores de canales. Según una forma de realización

ventajosa, los agentes de absorción y los formadores de canales representan al menos un 10%, de preferencia al menos un 50%, y en el mejor de los casos un 90% de la superficie de las paredes interiores del contenedor.

La técnica actual conoce contenedores de polímeros que contienen agentes de absorción y formadores de canales, y que son apropiados como contenedor para el sistema de envase objeto de la invención, los cuales se describen en las patentes WO 97/32663 A1, EP 1000873 A2 y WO 03/086900 A1, EP 1421991 A1. Los contenedores que se pueden emplear en el sistema de envase objeto de la invención se venden en el comercio, siendo comercializados, por ejemplo, por la empresa Capítol Specialty Plastics Inc., 2039 McMillan Street Auburn, Alabama, EUA, con la marca comercial Activ-Vial o la empresa Süd Chemie, Osterrieder Str. 15, 85368 Moosburg, Alemania, con el nombre comercial 2 AP Multipolymer.

Es preferible y ventajoso fabricar los blísteres a partir de hojas de plástico simples, que presentan una elevada permeabilidad al vapor de agua. Tras introducir los blísteres en el contenedor y cerrarlo, éstos se encuentran en un entorno seco, que queda asegurado por el efecto de secado del agente de absorción que se encuentra en las paredes del contenedor. Al aumentar la humedad en las cavidades interiores del blíster (que contienen las formas de administración farmacéuticas sólidas) respecto al espacio interior del contenedor (que está protegido por el agente desecante), esta humedad se difunde a través de la hoja de plástico del blíster hacia el interior del contenedor, donde es atrapada por el agente desecante que contienen las paredes del contenedor. Si las formas de administración farmacéuticas contenidas en los blísteres presentan una humedad más elevada que las zonas interiores del blíster que las rodean, la humedad se difunde desde la forma de administración farmacéutica hacia las zonas interiores del blíster y después más allá, como se ha descrito, a través de la hoja de plástico del blíster, hasta el interior del contenedor. De esta manera, al aumentar la humedad en la forma de administración farmacéutica respecto al interior del contenedor, la forma de administración farmacéutica sólida se seca incluso tras su envasado.

En comparación con los blísteres envasados en cajas plegables comerciales, en el sistema de envase objeto de la invención, la difusión de humedad se invierte de dentro hacia fuera, es decir, desde la cavidad del blíster y también desde la forma de administración farmacéutica, que en las envolturas habituales para blísteres, como las cajas plegables, se realiza de fuera hacia dentro, es decir, hacia la forma de administración farmacéutica. De este modo, en el sistema de envase objeto de la invención, tras la fabricación y envasado de las formas de

administración farmacéuticas en blísteres se produce también un secado de la misma, lo que prolonga la estabilidad de almacenamiento, especialmente en las formas de administración farmacéuticas con principios activos sensibles.

A causa del secado que se produce en el sistema de envase objeto de la invención tras la introducción de la forma de administración farmacéutica en el blíster, las formas de administración farmacéuticas se pueden preparar de forma más económica, ya que tras su fabricación se pueden eliminar o reducir el tiempo para el secado.

Para la fabricación de blísteres apropiados para el sistema de envase objeto de la invención se pueden emplear todas las hojas de plástico que puedan transformarse en blísteres en las instalaciones correspondientes, especialmente instalaciones de embutición profunda, y que presentan cierta permeabilidad al vapor de agua. Algunos ejemplos de hojas de plástico apropiadas para la fabricación de blísteres son el cloruro de polivinilo (PVC), cloruro de polivinilideno (PVDC), polietileno de alta densidad (HDPE), polipropileno (PP), polietilentereftalato (PET), policarbonato, co-polímero de cicloolefina (COC), polímeros polihalogenados especiales como policlorotrifluoroetileno (PCTFE) Aclar®, así como hojas compuestas PVC/PCTFE, PP/COC (Polybar®), PVC/COC/PVDC, son especialmente apropiados PVC, PVDC, HDPE, PP, PET, así como hojas compuestas de éstos, y muy especialmente PVC, PP, y PET. Las hojas de plástico se pueden emplear como hoja de concavidades y/u hoja de recubrimiento. De preferencia, al menos la hoja de concavidades debe estar formada por una hoja de plástico.

Para la fabricación del blíster resulta preferible y ventajoso utilizar hojas de plástico de poco grosor, ya que al disminuir el grosor del material de las hojas se reduce también su resistencia a la difusión, de modo que la estabilización descrita de la forma de administración farmacéutica puede producirse más rápidamente gracias a la eliminación de la humedad durante el almacenamiento. Normalmente, las hojas de plástico usadas como hoja de concavidades presentan grosores de 10 a 500 pm, de preferencia entre 15 y 300 pm, y con especial preferencia entre 15 y 100 pm, y en el mejor de los casos entre 15 y 50.

La elevada permeabilidad al vapor de agua y el reducido grosor de las hojas permiten el empleo de hojas de plástico económicas, como por ejemplo, de PVC, PP y PET, que con un grosor de 250 pm presentan una permeabilidad al vapor de agua (WDP) de aproximadamente 3,5, 0,84 y 5,4 g/cm<sup>2</sup>24h según la norma DIN 53122. Además del ahorro en los costes del material, las hojas de

este tipo también se pueden transformar y llenar bien en las instalaciones de embutición profunda convencionales, ofreciendo ventajas adicionales en materia de costes.

Normalmente, para el sellado de los blísteres se emplean hojas de aluminio que presentan una baja permeabilidad al agua. El sistema de envase objeto de la invención no requiere una baja permeabilidad al agua, de manera que para el sellado del blíster se pueden emplear también otros materiales. Esto permite el empleo de hojas de plástico como hoja de recubrimiento, pudiéndose utilizar también hojas del mismo material que la hoja de concavidades. Este tipo de envases de un solo material resulta especialmente ventajoso, ya que se pueden volver a utilizar sin separar previamente la hoja de concavidades de la hoja de recubrimiento, lo cuál es especialmente deseable por razones medioambientales. Al emplear hojas de plástico como hoja de recubrimiento, el vapor de agua contenido en las concavidades del blíster también puede salir a través de la hoja de recubrimiento, lo que aumenta considerablemente la velocidad de secado de las formas de administración farmacéuticas contenidas en el blíster. Si se usa una hoja de plástico de un material blando, además de reducirse el gasto en material se incrementa aún más la velocidad de secado, y la forma de administración farmacéutica sólida contenida en el blíster se puede extraer con más facilidad.

Según una forma de realización ventajosa, cada cavidad del blíster que contiene una forma de administración farmacéutica sólida contiene al menos un orificio. Los orificios presentan preferiblemente un diámetro de  $< 1$  mm, facilitan el intercambio de gases y humedad desde las cavidades del blíster hacia el espacio interior del contenedor del sistema de envase objeto de la invención con lo que aumenta claramente la velocidad de secado. Los orificios permiten igualmente utilizar hojas de plástico con elevada permeabilidad a los gases y la humedad y elevado grosor de la hoja para la fabricación de los blísteres, sin que se reduzca la estabilización producida por el secado. Por tanto es igualmente objeto de la invención el sistema de envase, que se caracteriza porque los blísteres contenidos en él presentan al menos un orificio en cada cavidad que contiene una forma de administración farmacéutica sólida.

Si contienen varios orificios, éstos se presentan preferiblemente como una serie de pequeños cortes o punzonamientos, es decir, como una perforación que, entre otras cosas, facilita la rotura a lo largo de la línea que forman. Por eso, también son objeto de la invención los sistemas de envases caracterizados por contener en cada cavidad respectivamente varios orificios como perforación.

Se prefieren en particular las microperforaciones, es decir, orificios con un diámetro entre 0,25 y 0,05 mm, que se pueden realizar con un punzón en la hoja. Por eso, también es objeto de la invención un envase caracterizado porque la perforación contenida en cada cavidad es una microperforación.

Los orificios o perforaciones pueden estar contenidos en la hoja de concavidades y/o la hoja de recubrimiento del blíster y se pueden aplicar en las hojas tanto antes como después del llenado del blíster. La aplicación de los orificios o perforaciones se puede realizar mediante procedimientos conocidos por la técnica actual, como por ejemplo, estampado mecánico o rayos láser. La aplicación de los orificios o perforaciones se puede realizar en las hojas de plástico antes de su transformación en blísteres, durante su transformación en blísteres e incluso tras la producción y llenado del blíster.

Si se emplean hojas preagujereadas o preperforadas es preferible agujerear o perforar sólo la hoja de recubrimiento. Esto permite mecanizar fácilmente la hoja de concavidades en instalaciones de embutición profunda convencionales y protege las formas de administración farmacéuticas tras su introducción en las concavidades contra la contaminación de la instalación de embutición profunda. La hoja de concavidades rellena se puede sellar fácilmente a continuación con la hoja de recubrimiento, que de preferencia estará perforada, y en el mejor de los casos microperforada. En la Figura 3 se muestra un blíster (4) provisto de perforaciones (8). Si la extracción de las formas de administración farmacéuticas se realiza presionando la hoja de recubrimiento, las perforaciones se aplican de preferencia de tal modo que al presionar sobre la hoja de concavidades a lo largo de las perforaciones se rompe la hoja de recubrimiento y las formas de administración farmacéuticas se pueden extraer fácilmente. Por tanto, también es objeto de la invención el sistema de envase caracterizado porque el orificio, los orificios, la perforación o microperforación se aplican en la hoja de recubrimiento.

Las formas de administración farmacéuticas que puede contener el sistema de envase son todas las formas de administración farmacéuticas sólidas que a temperatura ambiente se encuentran en estado físico sólido, previstas, por ejemplo, para su administración oral, anal o vaginal. Se incluyen todas las formas de administración farmacéuticas sólidas previstas para la administración directa tras su extracción del contenedor, como por ejemplo, comprimidos, grageas, cápsulas duras, granulados, pellets, polvos, supositorios, pero también aquellas que antes de su administración deben transformarse en la forma administrable, como por ejemplo, extractos secos en forma de polvos, que se deben disolver antes de su administración. La forma de administración farmacéutica es de preferencia un comprimido, una gragea, una cápsula dura, un granulado, un supositorio, un pellet

o un polvo. Las cápsulas duras poseen envolturas sin aditivos plastificantes, se pueden separar en la parte superior e inferior y están compuestas, por ejemplo, de gelatina o almidón.

También es objeto de la invención un procedimiento para la fabricación del sistema de envase, que se caracteriza porque las formas de administración farmacéuticas sólidas se introducen y se cierran en un blíster y a continuación el blíster cerrado se introduce en un contenedor que se puede cerrar herméticamente, en cuya(s) pared(es) interior(es), al menos en parte de su superficie, se ha integrado un formador de canales con al menos un agente de absorción.

En el presente documento, por forma de administración farmacéutica se entiende la denominación de las diferentes formas de administración técnicas conocidas para la administración de medicamentos en humanos o animales. La expresión forma de administración farmacéutica es independiente de un término jurídico determinado y no se limita a fármacos, pudiendo contener como constituyentes diferentes sustancias, como por ejemplo productos farmacéuticos, complementos alimentarios y/o ingredientes funcionales. Algunos ejemplos de formas de administración farmacéuticas en el sentido de la presente invención son los medicamentos y los complementos alimentarios.

El procedimiento objeto de la invención permite asimismo la preparación de productos listos para la comercialización de formas de administración farmacéuticas sólidas que hasta ahora, según la técnica actual, no eran apropiadas para la comercialización por no ofrecer una estabilidad de almacenamiento suficiente. Tras la transferencia de la forma de administración al contenedor, el agente de absorción integrado en las paredes interiores del contenedor absorbe agua de forma continua y prolongada de la forma de administración. La extracción de agua se realiza en una amplia superficie y en condiciones favorables, lo que estabiliza la forma de administración farmacéutica durante su almacenamiento.

También es objeto de la invención un procedimiento para aumentar la capacidad de almacenamiento de las formas de administración farmacéuticas sólidas, que se caracteriza porque éstas se introducen y se cierran en un blíster y a continuación el blíster cerrado se introduce en un contenedor que se puede cerrar herméticamente, en cuyas paredes interiores, al menos en parte de su superficie, se ha integrado al menos un formador de canales con al menos un agente de absorción.

El efecto estabilizante del sistema de envase objeto de la invención se basa en la influencia del contenedor sobre la forma de administración farmacéutica sólida que contiene el blíster, el cual adquiere de este modo mayor estabilidad de almacenamiento. Por lo tanto, la obtención del efecto contemplado en la invención requiere que la forma de administración farmacéutica sólida contenida en los blísteres se encuentre dentro del contenedor, o sea que la forma de administración farmacéutica, el blíster y el contenedor se presenten como un solo envase.

El sistema de envase objeto de la invención tiene un efecto estabilizante sobre todas las formas de administración farmacéuticas sólidas cuyos principio activos y/o coadyuvantes sean sensibles a la humedad. Algunos ejemplos de principios activos sensibles a la humedad son las hormonas o las proteínas, las vitaminas y las células, como por ejemplo, los cultivos probióticos.

El sistema de envase objeto de la invención contiene de preferencia formas de administración farmacéuticas sólidas que contienen principios activos sensibles a la humedad y/o coadyuvantes o combinaciones de coadyuvantes sensibles a la humedad. Una combinación de coadyuvantes sensibles a la humedad puede ser, por ejemplo, la combinación de un ácido orgánico, como el ácido cítrico, con carbonato, como hidrogeno carbonato sódico o potásico, como el que se utiliza en los comprimidos efervescentes.

La forma de administración farmacéutica sólida contenida en el sistema de envase objeto de la invención puede contener además, dependiendo de su forma de realización, coadyuvantes y aditivos habituales. La elección de los coadyuvantes y/o aditivos depende también de las disposiciones de la legislación alimentaria del país en el que se deba emplear la forma de administración farmacéutica sólida contenida en el envase. Se emplean como coadyuvantes y aditivos, por ejemplo para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas duras, granulados, preparados de pellets y/o polvos, almidón (por ejemplo almidón de maíz), talco, celulosa microcristalina, lactosa, dióxido de silicio altamente disperso, polivinilpirrolidona y/o polvo de celulosa. Pueden contener otros componentes como aglutinantes y/o anti-aglomerantes, carbohidratos, como por ejemplo manita, sorbita, xilita, glucosa, sucrosa/fructosa, maltosa, dextrosa, maltodextrina y/o caolín y/o derivados de la celulosa, como por ejemplo metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilmetilcelulosa y/o carbonato cálcico, estearato cálcico, magnésico y/o de glicerina. Además, la forma de administración farmacéutica sólida presente en el envase puede contener también colorantes, aromatizantes, sustancias aromáticas, así como lubricantes, antioxidantes y/o estabilizantes. El

contenido de estas sustancias se determina en función del contenido de las sustancias que se desean administrar, como medicamentos, complementos alimenticios, ingredientes funcionales, por una parte, y en función de los criterios que determinan las propiedades mecánicas y físicas de la forma de administración oral, como por ejemplo, dureza, compresibilidad, tamaño, color y/o forma, por la otra.

La fabricación de la forma de administración farmacéutica sólida contenida en el envase se puede realizar mediante diferentes métodos conocidos por los expertos. Estos métodos se describen, por ejemplo, en H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser, „Pharmazeutische Technologie", Stuttgart 1978, o K.H. Bauer, K.H. Frömming, C. Führer, „Pharmazeutische Technologie", Stuttgart 1986. Se indican aquí como referencia y por consiguiente forman parte de la descripción de la patente.

Los siguientes ejemplos, sin ser por ello limitantes, aclaran la invención.

#### Ejemplo 1:

Comprimido de 3 capas análogo a EP 931 543 A1 que contiene bacterias probióticas

#### Fabricación:

Se comprime mezclas al 3% en peso de una preparación de bacterias (que contiene *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*), 10,5 % en peso de inulina, 8,6 % en peso de fosfato cálcico, 5,7% en peso de celulosa, 2,3 % en peso de coadyuvantes (disgregantes, aglutinantes) (1ª capa), minerales, oligoelementos, colorantes, disgregantes, aglutinantes, celulosa (2ª capa) así como vitaminas, oligoelementos, disgregantes, aglutinantes y celulosa (3ª capa) (los datos de porcentaje se refieren respectivamente al peso total del comprimido), una tras otra en una prensa para comprimidos tricapa (rotativa) de la marca E. Hata formando comprimidos tricapa oblongos de dimensiones 18 mm x 8 mm. A continuación, los comprimidos obtenidos se recubren de una película (de una disolución acuosa que contiene hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y un antiaglomerante), ascendiendo el recubrimiento al 5% del peso del núcleo, lo que corresponde a 11 mg/cm<sup>2</sup> de la superficie del comprimido. Se obtienen comprimidos tricapa recubiertos con un peso unitario de 1050 mg.

Almacenamiento y análisis:

La estabilidad de los comprimidos recubiertos se analiza en estudios de estabilidad. Para ello se introducen los comprimidos recubiertos en un blister de PVC-aluminio (envase A) o en un blister de PVC-aluminio en un envase en cuyas paredes interiores se encuentre embebido un formador de canales junto con un agente de absorción (envase B) y se almacenan a 40°C/75%HR En los tiempos previstos se retiran de su almacenamiento y se determina respectivamente por recuento el número de microorganismos obtenidos según el procedimiento de Koch de fundición de placas. Los resultados se resumen en la Tabla 1 (valores medios de tres cargas)

| Parámetro de ensayo        | Inicio              | Condiciones de almacenamiento<br>40°C/75 % HR |                     |
|----------------------------|---------------------|-----------------------------------------------|---------------------|
|                            |                     | 13<br>semanas                                 | 26<br>semanas       |
|                            |                     | Envase A                                      |                     |
| Cultivos probióticos [KBE] | 7,1*10 <sup>7</sup> | < 1,0*10 <sup>3</sup>                         | -                   |
|                            |                     | Envase B                                      |                     |
| Cultivos probióticos [KBE] | 7,1*10 <sup>7</sup> | 5,5*10 <sup>7</sup>                           | 6,7*10 <sup>7</sup> |

Tabla 1

Ejemplo 2:

Fabricación:

Las mezclas de Nicorandil al 10% en peso y coadyuvantes (cargas, disgregantes y antiaglomerantes) se comprimen en una prensa de comprimidos formando comprimidos redondos. Se obtienen comprimidos con un peso unitario de 100 mg.

## Resumen

La invención se refiere a un sistema de envase que comprende un contenedor y formas de administración farmacéuticas sólidas envasadas en blísteres.

