

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ORODISPERSABLE DE CLONAZEPAM

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

5 La presente invención pertenece al campo de la salud humana, y se
refiere a composiciones farmacéuticas de aplicación médica y procesos de
preparación de dichas composiciones, en donde las composiciones farmacéuticas
son adecuadas para el suministro de clonazepam con propiedades de disolución y
biodisponibilidad mejoradas. Las composiciones farmacéuticas son útiles para el
10 tratamiento de trastornos neurológicos, en particular para el tratamiento de epilepsia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La epilepsia es uno de los desórdenes neurológicos más comunes en
todo el mundo, se cree que afecta a más de 70 millones de personas, y de estas
aproximadamente entre un 20 y 30% presentan epilepsia resistente o refractaria a
los medicamentos. Las personas con epilepsia presentan un mayor riesgo de
lesiones, disfunción psicosocial y un deterioro en la calidad de vida. La epilepsia es
un trastorno caracterizado por alteraciones transitorias pero recurrentes de la función
20 cerebral que pueden o no estar asociadas con deterioro o pérdida del conocimiento
y movimientos o comportamiento anormales.

25 Las convulsiones epilépticas a menudo se clasifican en dos grandes
tipos: convulsiones generalizadas primarias, son aquellas que comienzan con una
descarga eléctrica generalizada, que afecta a ambos hemisferios del cerebro, y
convulsiones parciales, aquellas que afectan únicamente un área del cerebro. En las
convulsiones generalizadas primarias se encuentran las convulsiones de ausencia,
también conocidas como pequeño-mal, convulsiones mioclónicas, convulsiones
atónicas y tónicas, convulsiones clónicas y las convulsiones clónico-tónicas, también
conocidas como gran-mal. Entre las convulsiones parciales se incluyen las
30 convulsiones simples (sin pérdida del estado de alerta o alteración en la función

psíquica) y complejas (con trastorno de la conciencia) y las convulsiones generalizadas secundarias. Una crisis epiléptica o convulsión presenta una duración variable, puede presentar una duración de segundos o de algunos minutos; también se han documentado algunas crisis parciales que son continuas, con una duración de días o semanas.

Durante la terapia de pacientes con epilepsia se busca restaurar la capacidad funcional de los individuos afectados. Con este propósito se han utilizado diversos regímenes de fármacos antiepilépticos (FAE). Para la elección del fármaco se considera la eficacia y la seguridad del fármaco, el tipo de epilepsia y las circunstancias personales de cada paciente, tales como la edad, actividad laboral, otras enfermedades, etc.

Con una monoterapia de fármacos antiepilépticos puede obtenerse una remisión a largo plazo de entre el 50 al 70% de los pacientes, en un 10 a 20 % de los pacientes presentarán alguna mejoría notable y el resto presentara alguna mejoría mínima o ninguna, por lo que se someterán a un tratamiento combinado. En caso de no conseguir el control de las crisis con el tratamiento combinado, la epilepsia será considerada farmacorresistente o refractaria y el paciente debe ser valorado para otros tratamientos como la cirugía o neuroestimulación.

De manera general, sin pretender limitarse a ningún mecanismo, terminología o clasificación, las convulsiones son la consecuencia de una pérdida del equilibrio entre las señales excitadoras e inhibitoras en las células (esto es mayor excitación o menor inhibición); El resultado es un desequilibrio de la actividad eléctrica en un grupo de neuronas activas, las convulsiones pueden producir una variedad de características y síntomas clínicos y pueden permanecer localizadas o generalizarse en todo el cerebro. En síntesis, la epilepsia es un trastorno de la red neural, en el que se interrumpen o alteran las conexiones fisiológicas normales entre las regiones corticales y subcorticales.

Las benzodiacepinas son ampliamente conocidas en el estado de la técnica y se han utilizado ampliamente por su efecto depresor del sistema nervioso central, por ello se utilizan en el tratamiento de la depresión, ataques de pánico y

ansiedad, como relajantes musculares para aliviar las convulsiones y los espasmos musculares, o para inducir el sueño. Algunas de las benzodiazepinas más conocidas son clonazepam, alprazolam, clordiazepóxido, diazepam, oxazepam, estazolam, midazolam, entre otras.

5 El clonazepam es un medicamento BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) clase II. Clonazepam es una benzodiazepina utilizada principalmente para el tratamiento de epilepsia, aunque comparte muchas de las acciones farmacológicas de las benzodiazepinas, destaca por su eficacia como anticonvulsivante. El clonazepam está indicado para tratar la epilepsia, tanto crónica
10 parcial como crónica generalizada, síndrome de piernas inquietas (SPI), síndrome de fatiga crónica, síndrome de Tourette, síndrome de Lennox-Gastaut, trastorno del comportamiento REM, trastornos de ansiedad, ataques de pánico y los terrores nocturnos. En el tratamiento de los trastornos de ansiedad, puede ser necesario un tratamiento a largo plazo, con dosis bajas de clonazepam, debido a la naturaleza
15 crónica de la ansiedad. El clonazepam también se usa para el tratamiento inicial de la manía en combinación con otros medicamentos. Además, se prescribe para tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia, para el tratamiento del insomnio y para controlar los espasmos y el dolor. De la misma manera, se ha
20 utilizado para tratar el trastorno de percepción persistente por alucinógenos (HPPD).

20 El clonazepam presenta una potente actividad ansiolítica y efectos secundarios eufóricos; por ello, se considera una potente benzodiazepina, por ejemplo, una dosis de 0.25 mg de clonazepam es aproximadamente igual a 1.0 mg de loperazam y 5.0 mg de diazepam. Los efectos sedantes del clonazepam son relativamente débiles en comparación con sus fuertes efectos anticonvulsivos y
25 ansiolíticos. Actúa como agonista de los receptores B2 cerebrales, potenciando el efecto neurotransmisor inhibitor del GABA, suprimiendo la propagación de la actividad convulsiva producida por un foco epiléptico. En este sentido, el documento de patente US3121076 describe diferentes benzodiazepinas, entre las cuales se encuentra el principio activo clonazepam. Actualmente, el principio activo se
30 comercializa como medicamento bajo la denominación distintiva de Rivotril®, en una

forma farmacéutica de comprimidos (0.5 y 2.0 mg) y solución (2.5 mg/ml), además, es considerado el medicamento de referencia.

Uno de los principales objetivos del tratamiento para los pacientes con epilepsia son el mantenimiento de niveles adecuados del fármaco antiepiléptico y la prevención de convulsiones posteriores. En pacientes con trastornos del estado de ánimo como el trastorno bipolar, el objetivo es prevenir las recaídas y estabilizar el estado de ánimo. En ambos casos, el cumplimiento de la pauta posológica prescrita es fundamental para el mantenimiento de los niveles sanguíneos terapéuticos. Sin embargo, la dificultad de tragar formas sólidas orales y la minuciosa habilidad manual para la administración de soluciones orales, inducen una dosificación incorrecta o cumplimiento deficiente al tratamiento, en consecuencia, una inapropiada adherencia al tratamiento y eficacia de los tratamientos orales.

Por otra parte, existen los comprimidos ranurados de 0.5 y 2.0 mg, en donde los comprimidos se pueden dividir en mitades o cuartos para facilitar el ajuste de la dosis. A pesar de sus grandes ventajas, presentan el inconveniente de que se disuelven o disgregan en el tracto gastrointestinal para la liberación del principio activo, el cual deberá disolverse para estar disponible para su absorción y, de ahí va a pasar a la circulación portal, donde estará sujeto al metabolismo del primer paso hepático, antes de llegar a circulación sistémica. Evidentemente, la biodisponibilidad del principio activo depende de la disolución, absorción y metabolismo hepático.

Un experto en la materia tendrá conocimiento, que estas formas farmacéuticas de clonazepam se absorben fácilmente en la mucosa gastrointestinal, con una concentración plasmática máxima de entre 3 y 12 horas. El tiempo para que aparezca la acción, después de la administración oral, es de entre 20 y 60 minutos, con una duración de entre 6 y 8 horas en niños y de hasta 12 horas en adultos; presenta una vida media de aproximadamente de entre 18 y 50 horas. Finalmente es metabolizado por el hígado, a través de oxidación e hidroxilación, reduciéndolo a metabolitos inactivos que se excretan por orina (0.5%), y una fracción es excretada en forma inalterada mediante las heces (9% al 27%).

En conjunto con lo anterior, las formas orales sólidas de clonazepam tienen como limitante la velocidad de disolución del principio activo, el cual está catalogado como pobremente soluble (clasificación Biofarmacéutica II), la cual, a su vez, afecta la absorción y biodisponibilidad del mismo. En consecuencia, la etapa de

5 la disolución del clonazepam afecta tanto el comienzo como la intensidad y duración de la respuesta.

De manera general, y sin pretenderse limitarse a ningún mecanismo, se ha observado que durante la disolución del fármaco, se requieren de 3 pasos termodinámicos, que involucran energías y cambios de energía para: 1) realizar la

10 creación de aberturas (cavidades), dentro de las moléculas de disolvente con el cambio de energía libre de Gibbs (ΔH_1) y un cambio de entropía (ΔS_1); 2) la eliminación de una molécula de soluto a una partícula (ΔH_2 , ΔS_2); y 3) la inserción de la partícula en la cavidad de solvente (ΔH_3 , ΔS_3), por lo tanto, resulta sumamente complejo obtener una forma farmacéutica sólida con la misma velocidad y cantidad

15 de fármaco biodisponible que la que se obtiene mediante una solución, en donde el fármaco ya se encuentra disuelto.

En vista de los argumentos anteriores, existe la necesidad de una forma farmacéutica sólida de liberación inmediata que permita el suministro del fármaco con propiedades de disolución y biodisponibilidad mejoradas y, por supuesto, sin los

20 inconvenientes asociados a las formas farmacéuticas tradicionales previamente indicados.

En el estado de la técnica se han reportado diversas técnicas y/o mecanismos que tienen como finalidad mejorar la disolución de un principio activo pobremente soluble. Entre las diversas técnicas convencionales se encuentran: i) la

25 formación de sales y/o complejos, ii) la reducción de tamaño de partícula, iii) el uso de agentes hidrofílicos, iv) La modificación del estado cristalino del principio activo, v) las dispersiones sólidas y vi) la solubilización micelar, con el objetivo de mejorar la velocidad de disolución.

A pesar de que las dispersiones sólidas tienen ventajas en términos de

30 solubilidad de sobresaturación, disolución y biodisponibilidad mejorada, una de las

grandes desventajas de dicha técnica radica en la estabilidad del ingrediente activo y sus características fisicoquímicas, por lo que en consecuencia pueden modificar la disolución y permeabilidad. Un experto en la materia reconocerá que, de manera general, las dispersiones sólidas se basan en la fusión del principio activo con un polímero; pero si el fármaco no es miscible con el polímero, entonces se puede producir una cristalización rápida y generar una separación de fases, lo que origina dominios ricos en fármacos y dominios ricos en polímeros. Además, las dispersiones sólidas amorfas son *per se* termodinámicamente inestables, en comparación con la forma de cristalina del principio activo, dado que tiene la energía interna más baja (C. Ahlneck, G. Zografi, The molecular basis of moisture effects on the physical and chemical stability of drugs in the solid state, Int. J. Pharm. 62 (2–3) (1990) 87–95). Teóricamente, las dispersiones sólidas amorfas son cinéticamente estables durante la vida útil prevista, pero en realidad se ha observado que éstas eventualmente vuelven a su forma cristalina. A diferencia de lo anterior, aunque las dispersiones sólidas cristalinas son cinéticamente más estables que las formas amorfas, dichas formas cristalinas presentan problemas de solubilización debido a su elevada energía reticular, por lo tanto, las formas amorfas ofrecen una ventaja sobre las formas cristalinas con respecto a la solubilidad.

Además, cuando las dispersiones sólidas se exponen a la humedad (por ejemplo, durante el almacenamiento en condiciones de alta humedad), la presencia de agua aumenta significativamente la difusión del activo hacia la superficie del cristal, favoreciendo la nucleación heterogénea de los sitios, por lo que el sistema reduce la capacidad de los polímeros para inhibir la cristalización y el impedimento estérico dentro de la matriz polimérica hidrofílica.

Es sabido que el principio fundamental de la terapéutica farmacológica es lograr que el fármaco llegue al sitio de acción y permanezca en el mismo a concentraciones adecuadas, durante el tiempo necesario para lograr el efecto terapéutico. Para lograr esto, es necesario lograr la disolución apropiada del principio activo, la cual es influenciada por diversos factores tales como el pH, el tamaño de partícula, el ámbito cristalino, de tal manera que alguna variación en el perfil de

disolución *in vitro* impactará directamente en el comportamiento *in vivo* que presente la forma farmacéutica.

Así entonces, la presente invención enfrentó diversos retos, tales como la problemática de la solubilidad de clonazepam (BCS Clase II), para lograr la misma velocidad de disolución y biodisponibilidad de una solución oral por medio de dispersiones sólidas. Asimismo, se enfrentó al reto de mantener la estabilidad de clonazepam a condiciones de almacenamiento, a su vez de brindar un perfil de disolución mejorado a las formas convencionales sólidas, dichos retos deben ser consistentes y proporcionar un comportamiento *in vitro* similar a la solución oral de clonazepam.

Las tabletas de desintegración oral (ODT por sus siglas en inglés), son tabletas que se desintegran/disuelven rápidamente en la boca, por acción de la saliva en la cavidad oral, sin requerir de la administración de agua. Además, puesto que la formulación se disgrega dentro de la boca, el fármaco puede absorberse en las regiones oral, faríngea y gastrointestinal, por lo que la absorción pregástrica del fármaco evita el metabolismo de primer paso hepático.

Estas formas de dosificación, debido a su facilidad de administración y agradable sensación en la boca, inclusive pueden alentar a los pacientes, especialmente a los pacientes pediátricos, geriátricos y esquizofrénicos que tienen dificultad para tragar comprimidos convencionales, y con ello mejorar la adherencia al tratamiento a través de una dosificación mucho más precisa que las formas farmacéuticas convencionales. Otra de las ventajas de la novedosa forma farmacéutica de conformidad con la presente invención se da cuando el agua no está disponible para ayudar a su ingesta en condiciones específicas.

En el área técnica se conocen diferentes tecnologías para generar sistemas de disolución rápida oral, algunas de las más utilizadas son las tecnologías de liofilización, moldeo y compactación.

En la tecnología de liofilización se elimina el disolvente de una solución o una suspensión de fármaco, que contiene excipientes formadores de estructura.

Los comprimidos se caracterizan por una red altamente porosa; absorben

rápidamente el agua y se disuelven, liberando el fármaco incorporado. El proceso de liofilización se produce a baja temperatura, lo que elimina las reacciones térmicas adversas que pueden afectar la estabilidad del fármaco. Sin embargo, el proceso de liofilización incrementa los costos de producción y dificulta su escalamiento a nivel industrial. Además, la forma farmacéutica resultante presenta una muy alta friabilidad, baja estabilidad a altas temperaturas y niveles de humedad, y presenta propiedades mecánicas deficientes. Además, en muchas ocasiones requiere de un envase especial.

Por su parte, en la tecnología de moldeo normalmente se emplean dos procesos diferentes: el método del disolvente y el método del calor. El proceso de moldeo con disolvente implica la preparación de una solución o suspensión de fármaco, que contiene un fármaco y los excipientes, y la evaporación del disolvente a presión ambiente y secado. En el método de moldeo por calor, los comprimidos se forman utilizando una matriz que está compuesta de monosacáridos o polisacáridos transformados en hilos amorfos, por la acción simultánea de la fusión instantánea y fuerzas centrífugas. En general, con la tecnología del moldeo se obtienen comprimidos de rápida disolución y con altas dosis de fármaco. Sin embargo, como desventaja presentan una baja resistencia mecánica, por lo que sufren erosiones y roturas durante su manejo.

La granulación seguida por compresión se considera el proceso convencional para preparar comprimidos de disolución rápida. La granulación puede ser en húmedo, en seco y en molde, seguida de una etapa de compresión. En esta, los gránulos obtenidos se mezclan con un superdesintegrante y otros excipientes apropiados, finalmente la mezcla se somete a compresión. En esta tecnología, la disolución del activo se correlaciona con la dureza del comprimido y puede ser más lenta que la que se observa en comprimidos liofilizados. Además, se han observado problemas con la estabilidad del principio activo después de la granulación. En este sentido, el documento de patente WO2012/075455 describe microgránulos de rápida dispersión, que tienen un tamaño medio de partícula de entre 100 y 300 μm , que comprenden al menos un alcohol de azúcar, un sacárido, o mezcla de los mismos, al

menos un superdesintegrante y al menos un aditivo funcional. En una modalidad, se refiere a una tableta de desintegración oral que comprende los microgránulos de rápida dispersión, micropartículas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un principio activo (clonazepam).

5 Por su parte, el documento WO2008/027993 divulga una composición que comprende esferas de liberación sincronizada-pulsátil (TPR), que comprende una dispersión sólida de al menos un ingrediente activo en al menos un polímero aumentador de la solubilidad. En una modalidad, la composición es una tableta de desintegración oral que contiene al ingrediente activo clonazepam. Por su parte, las
10 esferas de liberación inmediata comprenden una dispersión sólida del principio activo y el polímero aumentador de la solubilidad. Mientras que los microgránulos de rápida disolución comprenden partículas de por lo menos un desintegrante y un alcohol de azúcar y/o sacárido.

 La extrusión de fusión en caliente “HME” (Hot Melt Extrusion) es una de
15 las tecnologías más eficientes para generar las dispersiones sólidas. En este proceso, el principio activo se mezcla con un polímero formador de matriz para generar una mezcla física que se puede extrudir. Este proceso ofrece varias ventajas sobre otros métodos convencionales, tales como el no utilizar un solvente, operación
20 continúa con menos pasos de procesamiento, no requiere compresión y puede mejorar la biodisponibilidad al dispersar el fármaco en el nivel molecular. Por estas y otras razones más, la tecnología HME ha ganado mucha popularidad, para generar sistemas de administración de medicamentos farmacéuticos, tales como gránulos, tabletas de liberación inmediata y modificada, sistemas de disolución oral rápida, administración transdérmica y tópica entre otros. Sin embargo, también se ha
25 demostrado que las formulaciones obtenidas por HME presentan problemas de estabilidad bajo condiciones elevadas de humedad y temperatura, debido a la propia naturaleza de los polímeros que se utilizan en esta tecnología. Esto significa que las dispersiones amorfas que se obtienen son termodinámicamente inestables, en comparación con la forma cristalina del principio activo, por lo tanto, los polímeros
30 que se utilizan para formar la matriz no pueden inhibir la recristalización de fármacos

amorfos en condiciones de humedad elevada, ya que la presencia de agua aumenta significativamente la movilidad del fármaco y reduce la capacidad de los polímeros para inhibir la recristalización.

Derivado de lo anterior, se detectó el documento US5939099 que describe preparaciones sólidas que se obtienen mediante extrusión en fundido de (A) al menos un compuesto activo; (B) una mezcla de (B1) un polímero termoplástico, soluble en agua, y (B2) una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, insoluble en agua; y (C) auxiliares farmacéuticos habituales. De entre el listado de principios activos se divulga clonazepam.

En cambio, el documento MX231185 divulga comprimidos orales de desintegración rápida, preferentemente sublinguales, que se obtienen mediante un proceso específico. Dicho proceso comprende formar una solución del agente biológicamente activo (clonazepam) en un disolvente (seleccionado de entre agua, etanol, cloruro de metileno, una mezcla de etanol-cloruro de metanol y etanol agua), junto con un agente inhibidor de la cristalización (formado por una mezcla del aglutinante y parte de lubricante); impregnar con dicha solución una mezcla de los componentes de carga y excipientes hasta formar una masa granulada; moler la masa granulada, previamente secada, hasta obtener una masa molida de granulometría uniforme; adicionar a ésta el resto de lubricante y demás componentes; mezclar y comprimir.

El documento US8545890, a su vez, divulga comprimidos que se desintegran por vía oral, que presentan una resistencia mecánica óptima y se desintegran en 60 segundos en la cavidad oral. Estos comprimidos se caracterizan por la incorporación de un excipiente compuesto directamente comprimible preparado con silicato de calcio revestido con un carbohidrato (p. ej. manitol), en donde el carbohidrato y el silicato de calcio pueden estar presentes en los excipientes compuestos en una proporción de 1:50 a 50:1.

El documento AU2011231645 divulga sistemas de administración de fármacos de rápida disolución. Específicamente, se refiere a una película oral, de rápida disolución, que comprende un agente bioactivo (p. ej. clonazepam), un

aglutinante hidrófilo y/o diluyentes solubles en agua para el tratamiento de pacientes que sufren condiciones bucales críticas, que provocan dificultades para tragar, en las que no se requiere agua añadida para facilitar la disolución de dicha película de rápida disolución.

5 El documento WO 2009086046 se refiere a una composición de tableta de desintegración oral. Específicamente divulga una composición que comprende partículas de fármaco (temazepam) y microgránulos de rápida dispersión, en donde los microgránulos de rápida dispersión comprenden alcoholes de azúcar y/o azúcares en combinación con desintegrantes, la partícula del fármaco comprende al
10 menos un fármaco, un polímero aglutinante (ODT), en donde el fármaco se selecciona de entre benzodiazepinas y otros.

El documento WO2015016727 divulga una película dispersable por vía oral, que incluye un fármaco (clonazepam), un polímero hidrófobo formador de película (acetato de polivinilo, goma laca o un copolímero de metacrilato), un
15 desintegrante (derivado de celulosa, éter de celulosa, carboximetilcelulosa o una sal de la misma, o carboximetilcelulosa de sodio), un estabilizador (PVA y HPMC) y un plastificante, dentro de los cuales se incluyen, pero no se limitan a, derivados de ftalato, derivados de citrato, óxidos de polialquileño, glicerol, monoacetato de glicerol, diacetato de glicerol, triacetato, triacetina, polisorbato, alcohol cetílico, propilenglicol,
20 sorbitol y dietilsulfosuccinato de sodio, entre otros.

Aunque se conocen en el estado de la técnica diversas dispersiones sólidas que incluyen como ingrediente activo por lo menos una benzodiazepina (como clonazepam) y uno o más polímeros, existe la necesidad de composiciones farmacéuticas adecuadas que mantengan la estabilidad durante un tiempo de
25 almacenamiento satisfactorio, y de manera particular, una disolución mejorada y permeabilidad *in vitro* –en comparación a las composiciones sólidas convencionales, más aún, sustancialmente similar a la solución oral de clonazepam.

El artículo de Minhanz, A. (2012), divulga dispersiones sólidas de clonazepam, mediante las cuales se analizó el incremento de la solubilidad y
30 disolución de clonazepam. Se evaluaron diferentes matrices sólidas de clonazepam

utilizando como acarreadores PEG 6000 y 3 polímeros solubles en agua: HPMC, HPC y Poloxámero, en diferentes proporciones fármaco:acarreador (1:2, 1:4, 1:6, 1:8 y 1:10). Además, se divulga que dispersiones sólidas con poloxámero reducen la estructura cristalina mejorando la humectabilidad del activo, con lo cual se incrementa la solubilidad y disolución de clonazepam. Así mismo, es importante destacar que en el estado de la técnica se conoce perfectamente que los polímeros HPMC, HPC y PVP son inhibidores de la cristalización. En la Tabla 3 del artículo citado se muestran las composiciones de dispersión sólida que comprenden al fármaco:acarreador (CLZN:PEG 6000), en una proporción 1:2, y, a su vez, el polímero se combina con el poloxámero (PEG 6000:poloxámero) en proporciones 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, y 1:0, respectivamente. El resultado se muestra en la Figura 5, de la cual se desprende claramente que a mayor concentración de poloxámero se incrementa la liberación de clonazepam. Así mismo, cabe destacar que en dicho grafico se desprende claramente que, a los 60 minutos, se liberó menos del 40% de clonazepam.

Nótese que una de las grandes ventajas de la presente invención frente al estado de la técnica, es que a tan solo 5 minutos se alcanzó una disolución de entre el 70% a más del 90% de clonazepam (ver Figura 8 de la presente solicitud), lo que claramente equivale al perfil de disolución de una “solución de clonazepam”.

El documento de Jagdale, *et al.* (2012) divulga dispersiones sólidas (SD) de clonazepam utilizando al acarreador anfifílico Gelucire 50/13 (G50), un glicérido poliglicolizado, así como la preparación de tabletas de disolución oral a partir de la dispersión sólida utilizando al superdesintegrante crospovidona o Doshion P544. Las dispersiones sólidas (SD) se prepararon mediante diversas técnicas, como mezcla física (PM), evaporación de solventes (SE), co-molienda (COG), coprecipitación (COP), amasado (KN) y fusión (CM), con relaciones fármaco:acarreador de 1:0.25, 1:0.5 y 1:1. En conclusión, los resultados de esta investigación mostraron que las SD mejoraron considerablemente la velocidad de disolución del fármaco. Asimismo, la caracterización de la dispersión sólida (SD) mediante difracción de rayos X (XRD), demostró que clonazepam se encontraba en forma amorfa, lo que explica la mejora

en la tasa de disolución del fármaco; en la Tabla 2 se desprende claramente que las dispersiones sólidas generadas por las técnicas KN y COP (G50-KN y G50+COP) fueron las que presentaron la mejor disolución tanto a los 60 como a 120 minutos, mientras que las SD generadas con la técnica de fusión (G50-CM) y evaporación de solventes (G50-SE) fueron las que presentaron la menor tasa de disolución del activo clonazepam. Específicamente las SD G50-KN1, G50-KN2, G50-COP1 y G50-COP1 fueron las únicas que alcanzaron prácticamente la disolución del 100% a los 120 minutos.

El documento de Monzurul, et al (2011) describe dispersiones sólidas de clonazepam (CLZ) con HPMC o poloxámero 407. Las dispersiones sólidas se prepararon utilizando polietilenglicol 6000 como vehículo en una proporción de 1:20 mediante granulación por fusión. Asimismo, divulga la obtención de comprimidos mediante la compresión de las dispersiones sólidas añadiendo celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón y talco. Los resultados de los ensayos de disolución *in vitro* de las tabletas se obtuvieron a los 60 minutos; en todas las formulaciones se incrementó significativamente la disolución frente al clonazepam puro (4.2%). Las formulaciones de clonazepam:HPMC (1:0.5, 1:1; y 1:1.5) mostraron una liberación del 81.96%, 83.33% y 98.68%, respectivamente. Por su parte, las formulaciones de clonazepam:poloxámero (1:0.5, 1:1; y 1:1.5) mostraron una liberación del 98.86%, 89.4% y 87.31%, respectivamente. De todas las formulaciones, las que liberaron la mayor cantidad del activo y de forma más rápida fueron la fórmula L3 (CLZ:PEG:HPMC, 1:20:1.5) y la fórmula L4 (CLZ:PEG:Poloxámero, 1:20:0.5) donde el $\pm 83\%$ del fármaco fue liberado en 30 minutos (Figura 3), lo cual implica que la formulación L4 presenta 2 proporciones importantes, la primera proporción corresponde al activo:polímero CLZ:PEG (1:20), que es crítica para incrementar la solubilidad del activo, y la segunda proporción corresponde al PEG:poloxámero (20:0.5). Además, se desprende que las formulaciones de PEG:poloxámero muestran que la liberación de CLZ es inversamente proporcional a la cantidad de poloxámero, de esta manera la tasa más

alta de liberación se observa con la proporción PEG:poloxámero de 20:0.5, disminuyendo con 20:1 y disminuyendo aún más con 20:1.5, respectivamente.

El documento de Bhalerao, *et al.* (2009) divulga un comprimido dispersable bucal de clonazepam, a través de una dispersión sólida de clonazepam y PVP K30, mediante el método de evaporación del disolvente. Se utilizaron diferentes combinaciones de superdesintegrantes como croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico y crospovidona. Entre todas las formulaciones, la formulación F10 preparada en una relación fármaco: PVP K30 (1:4) y una combinación de croscarmelosa sódica al 5% (p/p) y glicolato de almidón sódico al 5% (p/p) mostró un tiempo de dispersión mínimo de 8 segundos y una disolución más rápida. Asimismo, Bhalerao afirma que aquellos comprimidos que utilizaron una combinación de superdesintegrantes distinta de croscarmelosa y glicolato de almidón sódico mostraron más tiempo de dispersión.

A la luz de lo exhibido, la presente invención resuelve uno o más de los problemas anteriormente descritos mediante una composición farmacéutica orodispersable de liberación inmediata que se libera y dispersa rápidamente en la saliva, y se absorbe a través de la mucosa de la cavidad oral, de manera que es adecuada cuando las formas sólidas convencionales como tableta son difíciles de tragar y cuando la administración de líquidos trae consigo problemas para su adherencia y correcta dosificación. Además, las composiciones de la presente invención son seguras y eficaces para lograr el efecto terapéutico.

OBJETOS DE LA INVENCION

Teniendo en cuenta los defectos de la técnica anterior, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica orodispersable de liberación inmediata que comprende una mezcla eutéctica de clonazepam y una matriz polimérica hidrofílica, en donde la composición farmacéutica orodispersable tiene propiedades de disolución y biodisponibilidad mejoradas a las formas farmacéuticas sólidas convencionales.

Otro objeto de la presente invención se refiere a un proceso para la obtención de una composición farmacéutica orodispersable de liberación inmediata a partir de una mezcla eutéctica de clonazepam y una matriz polimérica hidrofílica.

5 Un objeto adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica orodispersable de liberación inmediata para usarse en la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de trastornos neurológicos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

10 Un primer aspecto de la presente invención se refiere a una mezcla eutéctica de clonazepam, que comprende clonazepam en una concentración de entre 0.30 y 0.67% (p/p), por lo menos un agente tensoactivo en una concentración de entre 0.67 y 1.33% (p/p), por lo menos un agente cosolvente en una concentración de entre 10.00 y 16.67% (p/p), y por lo menos un agente desintegrante no iónico en una concentración de entre 1.33 y 2.67% (p/p).

15 Un segundo aspecto de la presente invención, se refiere a una composición farmacéutica orodispersable, que comprende la mezcla eutéctica de clonazepam de conformidad con la presente invención; y una matriz polimérica hidrofílica, que comprende por lo menos un agente deslizante en una concentración de entre 1.00 y 2.00% (p/p), por lo menos un agente edulcorante en una
20 concentración de entre 1.00 y 2.00% (p/p), por lo menos un agente desintegrante aniónico en una concentración de entre 1.67 y 3.00% (p/p), por lo menos un agente diluyente en una concentración de entre 69.33 y 82.33% (p/p) y por lo menos un agente lubricante en una concentración de entre 1.33 y 2.33% (p/p).

25 Un tercer aspecto de la presente invención se refiere al uso de la composición farmacéutica orodispersable de conformidad con la presente invención, para la elaboración de un medicamento útil en el tratamiento de trastornos neurológicos.

30 Un cuarto aspecto de la presente invención se refiere a un método para la obtención de la composición farmacéutica orodispersable de conformidad con la presente invención, que comprende las etapas de: (a) obtener una mezcla eutéctica

de clonazepam; e (b) incorporar la mezcla eutéctica de clonazepam a una matriz polimérica hidrofílica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

5

Los aspectos novedosos que se consideran característicos de la presente invención se establecerán con particularidad en las reivindicaciones anexas. Sin embargo, las características y ventajas de la misma se comprenderán mejor en los ejemplos, cuando se lean en relación con las Figuras anexas, en donde:

10

La Figura 1 muestra el patrón de Difracción de Rayos X de la materia prima de clonazepam.

La Figura 2 muestra el patrón de Difracción de Rayos X de la composición farmacéutica orodispersable C2011353 de conformidad con la presente invención.

15

Las Figuras 3 a 6 muestran las curvas del análisis de Calorimetría Diferencial (DSC) las cuales corresponden a clonazepam (Figura 3), polietilenglicol (Figura 4), poloxámero (Figura 5) y croscarmelosa (Figura 6).

20

La Figura 7 muestra la curva del análisis de Calorimetría Diferencial (DSC) de la composición farmacéutica orodispersable C2011353 de conformidad con la presente invención.

La Figura 8 muestra los perfiles de disolución de la composición farmacéutica orodispersable C2011353 de conformidad con la presente invención frente a los productos comerciales Rivotril® Solución (2.5 mg/mL, una gota es igual a 0.1 mg) y Rivotril® Comprimidos (2 mg) en un volumen de 900 mL.

25

La Figura 9 muestra los resultados de disolución en un método que simula condiciones fisiológicas de la composición farmacéutica orodispersable C2011353 de conformidad con la presente invención frente a las composiciones farmacéuticas C2001028 y C1902034; y su comparación con el producto comercial Rivotril® solución.

La Figura 10 muestra el perfil de la biodisponibilidad comparativa en escala semilogarítmica de la concentración plasmática promedio de Clonazepam vs. tiempo; para la comparación de la (B) composición farmacéutica orodispersable C2011353 y el (A) Producto comercial Rivotril®.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención exhibe ciertas ventajas sobre el estado de la técnica, de entre las cuales se puede mencionar la bioequivalencia de la composición farmacéutica orodispersable con el producto comercial Rivotril® solución por su perfil de liberación inmediata, promoviendo así una mejor biodisponibilidad del fármaco en el organismo. Además, tiene una forma farmacéutica de tableta orodispersable tritanurada lo que permite al paciente titular la dosis desde 0.5 mg hasta 2.0 mg y su ingesta sin la necesidad de emplear agua.

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a una mezcla eutéctica de clonazepam, que comprende clonazepam en una concentración de entre 0.30 y 0.67% (p/p), por lo menos un agente tensoactivo en una concentración de entre 0.67 y 1.33% (p/p), por lo menos un agente cosolvente en una concentración de entre 10.00 y 16.67% (p/p), y por lo menos un agente desintegrante no iónico en una concentración de entre 1.33 y 2.67% (p/p).

En una modalidad preferida, la mezcla eutéctica de clonazepam comprende clonazepam en una concentración de 0.67% (p/p), por lo menos un agente tensoactivo en una concentración de 1.00% (p/p), por lo menos un agente cosolvente en una concentración de 14.67% (p/p), y por lo menos un agente desintegrante no iónico en una concentración de 2.00% (p/p).

Preferiblemente, el agente tensoactivo es poloxámero, el agente cosolvente es polietilenglicol y el agente desintegrante no iónico es croscarmelosa.

Un segundo aspecto de la presente invención, se refiere a una composición farmacéutica orodispersable, que comprende la mezcla eutéctica de clonazepam de conformidad con la presente invención; y una matriz polimérica

hidrofílica, que comprende por lo menos un agente deslizante en una concentración de entre 1.00 y 2.00% (p/p), por lo menos un agente edulcorante en una concentración de entre 1.00 y 2.00% (p/p), por lo menos un agente desintegrante aniónico en una concentración de entre 1.67 y 3.00% (p/p), por lo menos un agente
5 diluyente en una concentración de entre 69.33 y 82.33% (p/p) y por lo menos un agente lubricante en una concentración de entre 1.33 y 2.33% (p/p).

En una modalidad preferida, la matriz polimérica hidrofílica comprende por lo menos un agente deslizante en una concentración de 1.5% (p/p), por lo menos un agente edulcorante en una concentración de 1.5% (p/p), por lo menos un agente
10 desintegrante aniónico en una concentración de 2.53% (p/p), por lo menos un agente diluyente en una concentración de 74.13% (p/p) y por lo menos un agente lubricante en una concentración de 2.00% (p/p).

Preferiblemente, el agente deslizante es dióxido de silicio, el agente edulcorante es sucralosa, el agente desintegrante aniónico es crospovidona, el agente
15 diluyente es una combinación de lactosa y almidón en una relación de por lo menos 85:15 y el agente lubricante es estearato de magnesio.

Preferiblemente, la composición farmacéutica presenta un patrón de difracción de Rayos X con picos en el ángulo de difracción ($^{\circ}2\theta$) de 19.09, 22.92, 23.06 y $23.49 \pm 0.5^{\circ}$.

20 Preferiblemente, la composición farmacéutica presenta un pico endotérmico a $59.06^{\circ}\text{C} \pm 3.0^{\circ}\text{C}$.

Preferiblemente, la composición farmacéutica está adaptada para administración oral y tiene una forma de tableta tri-ranurada que permite su titulación a concentraciones de clonazepam desde 0.5 mg hasta 2.0 mg.

25 Preferiblemente, la composición farmacéutica tiene un tiempo de disgregación bucal menor a un minuto.

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere al uso de la composición farmacéutica orodispersable de conformidad con la presente invención, para la elaboración de un medicamento útil en el tratamiento de trastornos
30 neurológicos.

En una modalidad preferida, los trastornos neurológicos se seleccionan de epilepsia tanto crónica parcial como crónica generalizada, convulsiones de ausencia, también conocidas como pequeño-mal, convulsiones mioclónicas, convulsiones atónicas y tónicas, convulsiones clónicas y las convulsiones clónico-tónicas, también conocidas como gran-mal; síndrome de piernas inquietas (SPI); 5 síndrome de fatiga crónica; síndrome de Tourette; síndrome de Lennox-Gastaut; trastorno del comportamiento REM; trastornos de ansiedad; ataques de pánico y los terrores nocturnos; para el tratamiento del insomnio; para el tratamiento inicial de la manía en combinación con otros medicamentos; para el tratamiento de los síntomas 10 de la enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia; para controlar los espasmos y el dolor; y para tratar el trastorno de percepción persistente por alucinógenos (HPPD).

Un cuarto aspecto de la presente invención se refiere a un método para la obtención de la composición farmacéutica orodispersable de conformidad con la presente invención, que comprende las etapas de: (a) obtener una mezcla eutética 15 de clonazepam; e (b) incorporar la mezcla eutética de clonazepam a una matriz polimérica hidrofílica.

En una modalidad preferida, la etapa de (a) obtener una mezcla eutética de clonazepam, comprende los pasos de: (i) tamizar y mezclar clonazepam, por lo menos un agente tensoactivo, por lo menos un agente cosolvente y por lo 20 menos un agente desintegrante no iónico; (ii) calentar la mezcla a una temperatura de entre 60 y 140 °C; (iii) atomizar la mezcla previamente calentada a una velocidad de entre 7000 y 8000 rpm para obtener una mezcla eutética de clonazepam.

En una modalidad preferida, la etapa de (b) incorporar la mezcla eutética de clonazepam a una matriz polimérica hidrofílica, comprende los pasos 25 de: (i) agregar la mezcla eutética de clonazepam a una matriz polimérica hidrofílica que comprende por lo menos un agente deslizante, por lo menos un agente edulcorante, por lo menos un agente desintegrante aniónico, por lo menos un agente diluyente y por lo menos un agente lubricante; (ii) mezclar a una velocidad de entre 18 y 20 rpm; y (iii) comprimir a una velocidad de entre 15 y 80 rpm para obtener una

composición farmacéutica orodispersable de liberación inmediata en forma de tableta tri-ranurada.

El principio activo es preferentemente clonazepam que incluye cualquier forma conocida en la materia, pudiendo incluirse en su forma base libre y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables correspondientes, para el uso farmacéutico en una composición farmacéutica. En una modalidad preferida, el ingrediente farmacéuticamente activo es clonazepam en su base libre.

Para fines de la presente invención, el término “mezcla eutéctica” se refiere a una mezcla homogénea del ingrediente activo junto uno o más componentes que se funde y se solidifica a una temperatura inferior a los puntos de fusión de los constituyentes separados o de cualquier otra mezcla de los mismos. Usualmente, los componentes forman una matriz polimérica en donde no existe interacción para formar un nuevo compuesto químico, pero en ciertas relaciones, inhiben que las estructuras cristalinas recuperen su tamaño original, por lo que la aglomeración es de fase limitada en la forma sólida. Dichos sistemas no pueden formar soluciones sólidas continuas, sino que tienden a formar soluciones sólidas discontinuas denominadas eutécticas.

El término, “matriz polimérica” en el sentido en el que se utiliza en la presente invención, se define como una mezcla que comprende uno o más polímeros y opcionalmente junto con uno o más excipientes, en donde el ingrediente activo está disperso o incluido al azar entre los segmentos del polímero denominado como la matriz. Dicha matriz polimérica puede comprender una mezcla o solución homogénea de un polímero, un tensoactivo y un desintegrante, los cuales son adecuados para la preparación de la mezcla eutéctica y que se emplean en el proceso de la invención.

Para la presente invención, deberá entenderse que los términos “orodispersable”, se refiere a la “dispersión” y el término “desintegración oral” se refiere a una composición o forma de dosificación sólida que contiene el ingrediente activo con rápida desintegración, usualmente en unos segundos cuando es colocado sobre la lengua, sin la necesidad de suministrar líquidos o masticar.

Las ventajas de la presente invención serán mejor entendidas a partir de los siguientes ejemplos, los cuales se presentan únicamente con fines ilustrativos para permitir la comprensión cabal de las modalidades preferidas de la presente invención, sin que ello implique que no existen otras modalidades no ilustradas que puedan llevarse a la práctica con base en la descripción detallada arriba realizada.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

En el presente ejemplo se describe un proceso para la obtención de una composición farmacéutica orodispersable de liberación inmediata a partir de una mezcla eutéctica del principio activo y una matriz polimérica hidrofílica de conformidad con la presente invención.

El proceso comprendió una primera etapa de (a) obtención de una mezcla eutéctica de clonazepam, que a su vez comprendió los pasos de: (i) tamizar y mezclar un principio activo, un agente tensoactivo, un agente cosolvente y un agente desintegrante no iónico; (ii) calentar la mezcla a una temperatura de entre 60 y 140 °C; (iii) atomizar la mezcla previamente calentada a una velocidad de entre 7000 y 8000 rpm para obtener una mezcla eutéctica de clonazepam.

Asimismo, el proceso comprendió una segunda etapa de (b) incorporar la mezcla eutéctica de clonazepam a una matriz polimérica hidrofílica, que a su vez comprendió los pasos de: (i) agregar a la mezcla eutéctica de clonazepam a una matriz polimérica hidrofílica que comprende un agente deslizante, un agente edulcorante, un agente desintegrante aniónico, un agente diluyente y un agente lubricante a una velocidad de entre 18 y 20 rpm; y (ii) comprimir a una velocidad de entre 15 y 80 rpm para obtener una composición farmacéutica orodispersable de liberación inmediata en una forma farmacéutica de tableta triranurada para entregar dosis desde 0.5 mg hasta 2.0 mg.

A continuación, en la Tabla 1, se exhiben los componentes y concentraciones utilizados en la mezcla para la obtención de la composición farmacéutica orodispersable de conformidad con la presente invención.

TABLA 1

Componente	Concentración %(p/p)
Principio activo	0.30 - 0.67
Cosolvente	10.00 - 16.67
Tensoactivo	0.67 - 1.33
Desintegrante no iónico	1.33 - 2.67
Diluyente	69.33 - 82.33
Edulcorante	1.00 - 2.00
Desintegrante aniónico	1.67 - 3.00
Deslizante	1.00 - 2.00
Lubricante	1.33 - 2.33

EJEMPLO 2

Con el propósito de caracterizar una composición farmacéutica orodispersable de liberación inmediata obtenida de conformidad con el proceso descrito en el ejemplo anterior, en el presente ejemplo se emplearon diferentes técnicas analíticas tales como difracción de rayos X (XDR) y calorimetría diferencial (DSC). En la Tabla 2, se exhiben los componentes y concentraciones utilizados en la composición farmacéutica que se evaluó, identificada en lo sucesivo como C2011353.

TABLA 2

Componente		Concentración %(p/p)
Principio activo	Clonazepam	0.67
Cosolvente	Polietilenglicol	14.67
Tensoactivo	Poloxámero	1.00
Desintegrante no iónico	Croscarmelosa sódica	2.00
Diluyente	Lactosa monohidrato / Almidón de maíz (85/15)	74.13
Edulcorante	Sucralosa	1.5
Desintegrante aniónico	Crospovidona	2.53
Deslizante	Dióxido de silicio	1.5
Lubricante	Estearato de magnesio	2.00

En el análisis de difracción de rayos X en polvo, se empleó como fuente de radiación cobre K- α usando longitud de onda de 1.54 Å. (Patrón de difracción de rayos X). Se utilizaron como objeto de análisis la forma cristalina de clonazepam y la composición farmacéutica obtenida de conformidad con la presente invención. En la Tabla 3 se muestran los resultados de la forma cristalina de clonazepam y la representación del diagrama XRPD se ilustra en la Figura 1.

TABLA 3

Posición [2θ]	Intensidad relativa [%]
11.8524	49.81
14.7588	100.00
18.2218	46.38
18.6989	43.46
19.2451	2.35
20.0430	45.15
20.4618	62.22
22.7767	96.80
23.0106	86.67
23.8757	57.89
24.3331	82.43
26.0898	67.86

Asimismo, en la Tabla 4 se muestran los resultados de la composición farmacéutica y la representación del diagrama XRPD se ilustra en la Figura 2.

TABLA 4

Posición [2θ]	Intensidad relativa [%]
19.0859	100.00
22.9602	65.85
23.1942	80.59
23.4279	66.63

Por otro lado, los resultados del análisis de calorimetría diferencial (DSC) que representan la tasa de absorción de calor de cada uno de los componentes independientes y la composición farmacéutica se muestran en la Tabla 5 y las curvas DSC se ilustran en las Figuras 3 a 6.

TABLA 5

Componentes	Pico de temperatura ($^{\circ}\text{C}$)
Clonazepam	240.35
Polietilenglicol	60.45
Poloxámero	56.01
Croscarmelosa	239.27
Composición farmacéutica	59.06

La composición farmacéutica [mezcla eutéctica de clonazepam “ME”] tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) como se muestra en la Figura 2 y una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) con pico definido como se muestra en la Figura 7.

EJEMPLO 3

En el presente ejemplo la composición farmacéutica orodispersable de liberación inmediata C2011353 obtenida a partir del proceso de conformidad con la presente invención se sometió a estudios de estabilidad acelerada, bajo condiciones de temperatura de 40°C +2°C y humedad relativa de 75% +5%, durante un periodo de 12 meses. Los resultados muestran en la Tabla 6.

TABLA 6

Determinación	Especificación	INICIAL	3 M	6 M	9 M	12 M
Contenido de agua	NMT 8.0%	4.9%	5.5%	5.3%	4.8%	4.8%
Friabilidad	NMT 1.0%	0.2%	0.1%	0.1%	0.2%	0.3%
Desintegración	NMT 60 s	29 s	38 s	42 s	39 s	39 s
Impureza comp. relacionado A	NMT 0.4%	ND	ND	ND	ND	ND
Impureza comp. relacionado B	NMT 1.0%	ND	ND	ND	ND	ND
otras impurezas	NMT 0.2%	ND	ND	ND	ND	ND
Valoración (%)	No menos de 90% y no más de 110*	101.0%	103.9 %	102.6 %	102.7%	102.5 %

ND: No detectada. S: segundos. *del valor indicado en el marbete.

Como se puede apreciar en los resultados de la prueba de estabilidad acelerada a 12 meses, se demuestra que la composición farmacéutica orodispersable de liberación inmediata de conformidad con la presente invención es fisicoquímicamente estable bajo condiciones de alta humedad y temperatura, de tal manera que las especificaciones de contenido de agua, friabilidad y desintegración se encuentran dentro de los límites de especificación de la norma (USP 43, FEUM 12^a Ed.). Además, los productos de degradación se encuentran en niveles no detectables.

EJEMPLO 4

En el presente ejemplo se busca evaluar el perfil de disolución de la composición farmacéutica orodispersable de liberación inmediata C2011353 de conformidad con la presente invención frente a los productos comerciales Rivotril® Solución (2.5 mg/mL, una gota es igual a 0.1 mg) y Rivotril® Comprimidos (2 mg).

El método utilizado fue el FDA, que consiste en una velocidad de agitación de 50 rpm, una temperatura de 37 ± 0.5 °C, como medio de disolución agua purificada, un volumen del medio de 900 mL y un volumen de muestreo de 5 mL sin sustitución; con tiempos de muestreo de 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos. En la Figura 8 se ilustran los resultados donde se puede apreciar que la composición farmacéutica orodispersable de liberación inmediata podría ser bioequivalente al producto comercial Rivotril® Solución, ya que presenta un factor de similitud de 73.

EJEMPLO 5

El propósito del presente ejemplo es evaluar el perfil de disolución, a través de un método que simula condiciones fisiológicas, de la composición farmacéutica orodispersable de liberación inmediata C2011353 obtenida de conformidad con el proceso descrito en la presente invención frente a otras composiciones farmacéuticas con diferentes concentraciones y procesos de fabricación (C2001028 y C1902034). Además, las composiciones farmacéuticas se evaluarán frente al producto comercial Rivotril® Solución (2.5 mg/mL, una gota es igual a 0.1 mg).

En la Tabla 7, se muestran los componentes y concentraciones de las composiciones farmacéuticas. Es importante considerar que C2001028 se obtuvo a través del método descrito en la presente invención con la adición extra de cera de carnauba como recubrimiento. Por otro lado, C1902034 se obtuvo por un proceso simple de mezcla de polvos y compresión.

TABLA 7

Componentes		C2001028	C1902034
		Concentración %(p/p)	Concentración %(p/p)
Clonazepam	Principio activo	0.67	0.67
PEG 4000	Cosolvente	9.67	-
Poloxámero 407	Tensoactivo	1.00	-
Cera carnauba	Matriz monolítica cerosa	5.00	-
Croscarmelosa	Desintegrante no iónico	2.00	-
Starlac	Diluyente	74.13	88.13
Sucralosa	Edulcorante	1.50	1.50
Crospovidona XL10	Desintegrante aniónico	2.53	2.25
Syloid	Deslizante	1.50	-
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	-	0.45
Estearato de magnesio	Lubricante	2.00	2.00
Lauril sulfato de sodio	Tensoactivo	-	5.00

El método utilizado de disolución comprende 3 etapas que simulan las condiciones del tracto gastrointestinal desde la cavidad bucal (saliva simulada), estómago (fluido gástrico simulado), hasta la primera fracción del intestino delgado en estado de ayuno (FaSSif-V2). Las condiciones de disolución se muestran a continuación: a) agitar en saliva simulada (1.5 mL) durante 60 segundos; b) diluir en un medio de 500 mL de fluido gástrico simulado durante 15 minutos; c) diluir en un medio de 415 mL de fluido intestinal simulado en estado de ayuno durante 60 minutos. Las condiciones durante el método son una velocidad de agitación de 50 rpm, una temperatura de 37 ± 0.5 °C, un volumen de muestreo de 5 mL sin sustitución y tiempos de muestreo a los 5, 10, 15, 30, 45, 60 y 75 minutos.

En la Figura 9 se muestran los resultados de los perfiles de disolución para las diferentes composiciones farmacéuticas, donde se deja en evidencia la velocidad de disolución de la composición farmacéutica orodispersable de liberación inmediata C2011353 frente a las otras composiciones. Además, se determinó el factor de similitud (FS) dando los siguientes valores C2011353 FS= 73, C1902034 FS= 38, y C2001028 FS= 50.

Estos resultados demuestran que el perfil de disolución de la composición farmacéutica orodispersable de liberación inmediata de conformidad con la presente invención es prácticamente igual al que se obtiene con el producto de referencia, que corresponde a una solución de administración oral, en la cual ya se encuentra disuelto el ingrediente activo clonazepam. Si bien, las mezclas eutécticas presentan una buena estabilidad, las pruebas de disolución determinaron la relación óptima de la mezcla eutéctica de clonazepam y matriz polimérica hidrofílica para lograr una disolución *in vitro* similar a la solución de administración oral. Particularmente las composiciones farmacéuticas de la presente invención liberan al menos 80% en peso de clonazepam a partir de un plazo de entre 5 y 10 minutos, aún más particularmente liberan al menos 90% en peso de clonazepam a partir de un plazo de 5 minutos.

EJEMPLO 6

El objetivo del presente estudio fue comparar la biodisponibilidad de la composición farmacéutica orodispersable de liberación inmediata de conformidad con la presente invención (C2011353) frente al producto comercial Rivotril® (2.5 mg/mL), el cual se presenta en una forma farmacéutica de gotas orales de clonazepam en donde cada gota tiene una concentración de 0.1 mg. Particularmente se demostró su bioequivalencia en términos de velocidad y magnitud de absorción de conformidad con la NOM-177-SSA1-2013. El estudio fue realizado en un diseño monocéntrico, prospectivo, abierto, aleatorizado, de dosis única, con dos periodos, dos secuencias (AB, BA) cruzado en 20 sujetos de investigación sanos (hombres y mujeres) en condiciones de ayuno. En la Tabla 8 se exhibe el esquema de tratamiento en el diseño experimental del estudio de biodisponibilidad comparativa.

TABLA 8

Sujetos de investigación	Secuencia	Periodo I	Periodo II
2, 3, 5, 7, 11, 12, 13, 15, 17 y 19	AB	A	B
1, 4, 6, 8, 9, 10, 14, 16, 18 y 20	BA	B	A

(A) Producto comercial Rivotril®

(B) Composición farmacéutica orodispersable C2011353

Una vez determinadas las concentraciones plasmáticas para cada uno de los diferentes tiempos de muestreo por sujeto, estas fueron evaluadas estadísticamente. Con el propósito de mostrar el perfil de Cp vs. t con su respectivo error estándar a cada tiempo de muestreo el cual se determinó a partir de los tiempos teóricos señalados en el protocolo, se presentan en conjunto su promedio, mediana, valor mínimo y máximo, desviación estándar, error estándar y porcentaje del coeficiente de variación para cada tiempo de muestreo como lo señala la NOM-177-SSA1-2013. En la Tabla 9 se muestran las concentraciones plasmáticas promedio alcanzadas por Clonazepam a cada tiempo de muestreo proveniente de los 20 sujetos de investigación tras la administración del producto comercial Rivotril® solución.

TABLA 9

Tiempo (h)	Cp (ng/mL)				Desviación estándar	Error estándar	%CV
	Promedio	Mediana	Mínimo	Máximo			
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	NA
0.25	7.68	5.59	0.86	21.61	5.92	1.32	77.06
0.50	23.67	22.77	14.47	34.48	5.93	1.33	25.06
0.75	22.32	21.08	12.36	31.88	5.69	1.27	25.50
1.00	19.48	19.83	13.20	30.89	4.11	0.92	21.10
1.50	15.51	15.37	8.74	21.41	3.42	0.77	22.06
2.00	14.27	13.40	7.65	20.80	3.91	0.88	27.42
2.50	13.12	13.30	6.72	17.79	3.51	0.78	26.72
3.00	12.42	11.78	6.43	21.74	4.07	0.91	32.75
3.50	11.83	11.62	6.76	18.54	3.10	0.69	26.17
4.00	12.40	12.69	7.48	19.34	3.10	0.69	25.03
6.00	10.46	9.71	5.43	18.31	3.42	0.76	32.69
8.00	9.67	9.32	5.06	14.35	2.82	0.63	29.12
10.00	9.34	8.76	5.11	16.72	2.91	0.65	31.18
12.00	8.34	8.56	4.35	13.09	2.47	0.55	27.92
24.00	7.46	6.83	5.05	11.85	1.90	0.43	25.51
48.00	5.32	5.12	2.86	9.10	1.49	0.33	27.97
72.00	3.68	3.71	2.14	5.71	1.01	0.23	27.56
96.00	2.39	2.32	1.33	3.61	0.64	0.14	26.90

Cp: Concentración plasmática. %CV: Porcentaje de coeficiente de variación. h: Hora NA: No aplica

Asimismo, en la Tabla 10 se muestran las concentraciones plasmáticas promedio alcanzadas por Clonazepam a cada tiempo de muestreo proveniente de los 20 sujetos de investigación obtenidas tras la administración de la composición farmacéutica orodispersable de liberación inmediata C2011353.

5

TABLA 10

Tiempo (h)	Cp (ng/mL)				Desviación estándar	Error estándar	%CV
	Promedio	Mediana	mínimo	Máximo			
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	NA
0.25	4.89	3.96	0.54	12.73	3.56	0.80	72.80
0.50	17.25	17.30	6.03	32.51	6.59	1.47	38.21
0.75	19.23	18.65	13.91	27.67	3.66	0.82	19.00
1.00	18.31	17.99	12.30	28.34	3.86	0.86	21.08
1.50	15.24	15.53	9.50	21.77	3.13	0.70	20.51
2.00	13.98	14.11	7.94	18.99	3.35	0.75	23.96
2.50	13.03	13.36	8.07	17.82	2.69	0.60	20.68
3.00	13.28	12.27	9.31	18.73	3.03	0.68	22.78
3.50	12.19	12.16	7.59	19.82	3.35	0.75	27.50
4.00	12.52	12.42	7.88	19.27	3.18	0.71	25.40
6.00	10.35	10.03	4.69	22.24	3.68	0.82	35.57
8.00	9.45	9.41	5.08	13.51	2.14	0.48	22.70
10.00	8.85	8.31	4.71	18.13	3.02	0.68	34.15
12.00	8.42	8.29	4.69	15.01	2.32	0.52	27.61
24.00	7.60	7.28	4.59	11.44	2.16	0.48	28.46
48.00	5.57	5.27.00	2.83	10.09	1.70	0.38	30.48
72.00	3.26	3.26	2.15	4.57	0.76	0.17	23.34
96.00	2.44	2.55	1.49	3.78	0.64	0.15	26.02

Cp: Concentración plasmática. %CV: Porcentaje de coeficiente de variación. h: Hora NA: No aplica

10

15

20

En la Figura 10 se muestra el perfil en escala semilogarítmica de la concentración plasmática promedio de Clonazepam vs. tiempo, después de la administración de los tratamientos. Las barras verticales señalan el error estándar. Además, los valores obtenidos para cada una de las pruebas estadísticas demuestran la posible biodisponibilidad comparativa para Clonazepam entre la (B) composición farmacéutica orodispersable C2011353 y el (A) Producto comercial Rivotril® correspondientes a los 20 sujetos de investigación que concluyeron el estudio se muestran en la Tabla 11, para los datos transformados a su logaritmo natural. Donde el criterio para aceptar biodisponibilidad comparativa, es cuando los

25

intervalos de confianza clásico (ICCL) para los parámetros de $C_{\text{máx}}$ y ABC_{0-96} se encuentren dentro del 80 y 125% y en la Prueba t Doble Unilateral de Schuirmann (PDU) muestren un valor menor a 0.05 de significancia; todos ellos con una potencia igual o mayor a 0.8.

5

TABLA 11

Parámetro Farmacocinético	Intervalo de Confianza Clásico		t Doble Unilateral de Schuirmann		Potencia
	Inf.	Sup.	Prob < 80	Prob > 125	
$C_{\text{máx}}$	80.4413	92.1773	0.0386	0.0000	0.9995
ABC_{0-96}	93.9447	103.5440	0.0000	0.0000	1.0000

Inf.: Límite inferior del Intervalo de Confianza.
 Sup.: Límite superior del Intervalo de Confianza
 Prob: Probabilidad

10

Utilizando el ANADEVA para el diseño cruzado 2x2, aplicando los intervalos de Confianza Clásico (ICCL) al 90% y la Prueba t Doble Unilateral de Schuirmann (PDU); se demuestra que la composición farmacéutica orodispersable de liberación inmediata C2011353, presenta biodisponibilidad comparativa con el producto comercial Rivotril® solución oral de 2.5 mg/mL, al encontrar que el intervalo de confianza de los parámetros farmacocinéticos de $C_{\text{máx}}$ y ABC_{0-96} se encuentran dentro del 80 y 125% y las pruebas de probabilidad fueron menores a 0.05 para los datos transformados logarítmicamente de acuerdo a la NOM-177-SSA1-2013.

15

20

De conformidad con lo anteriormente descrito, se podrá observar que la composición farmacéutica orodispersable de liberación inmediata, así como su método de obtención han sido ideados para su aplicación en la industria farmacéutica, siendo evidente para cualquier experto en la materia que las modalidades de la invención según se describió anteriormente e ilustro en las Figuras que se acompañan, son únicamente ilustrativas más no limitativas de la presente invención, ya que son posibles numerosos cambios de consideración en sus detalles sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, es posible utilizar el método descrito para la obtención de una composición farmacéutica orodispersable que

25

emplee un principio activo diferente al mostrado en los ejemplos previamente descritos.

Por lo tanto, la presente invención no deberá considerarse como restringida excepto por lo que exija la técnica anterior y por el alcance de las reivindicaciones anexas.

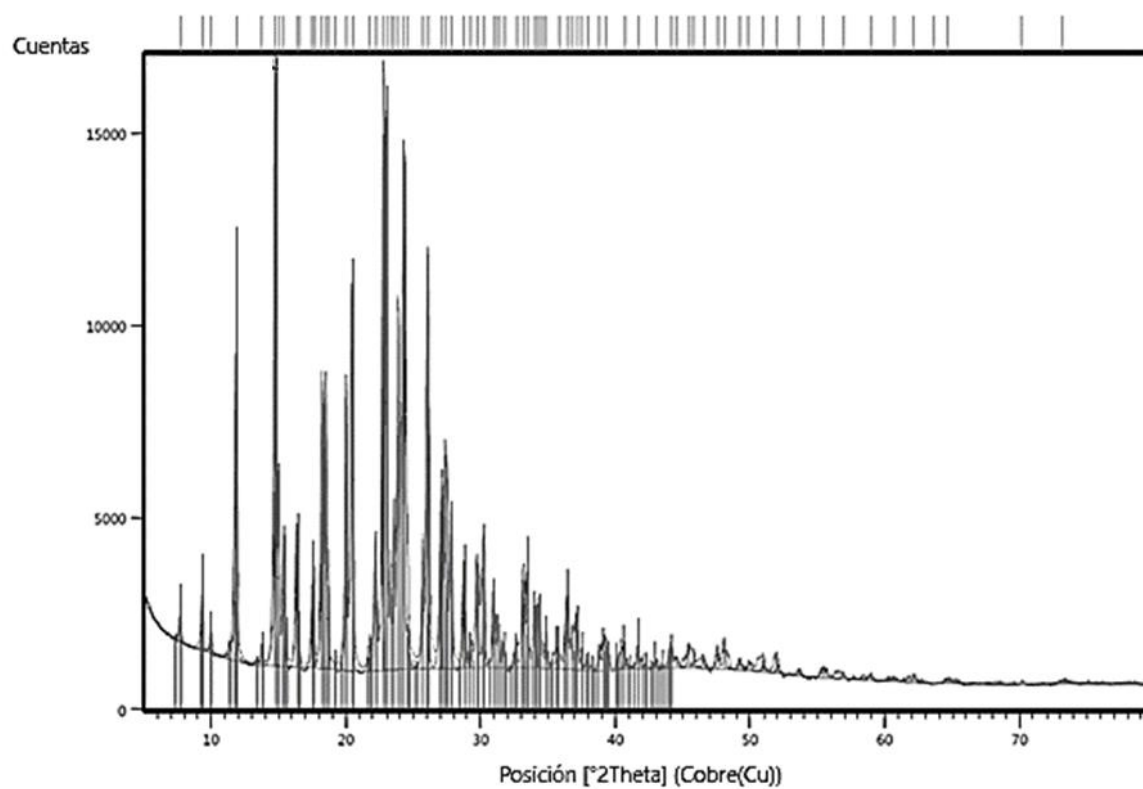
BIBLIOGRAFÍA

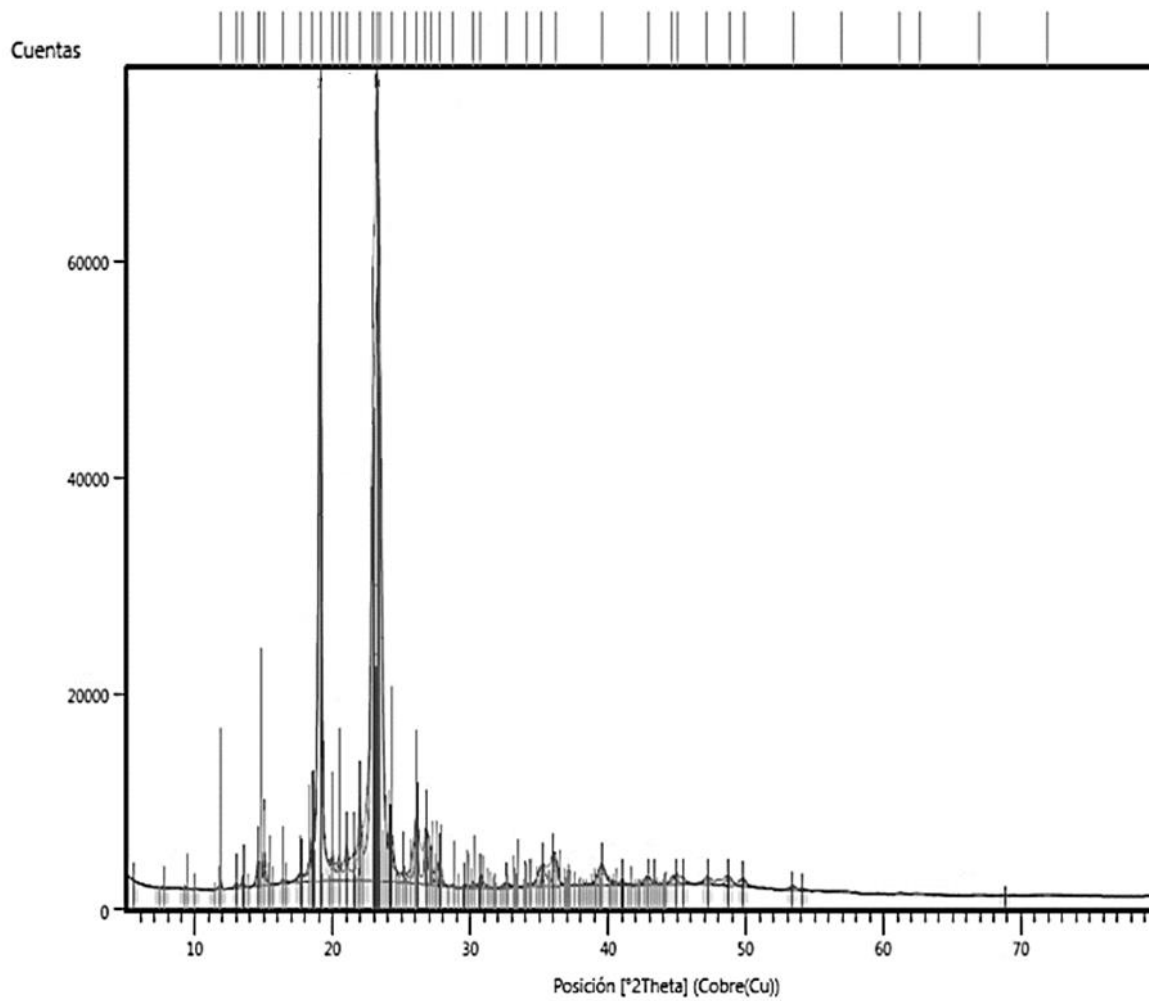
10 Minhanz, A; Rahman, M; Ahsan, Q; et al. (2012). Enhancement of solubility and dissolution properties of clonazepam by solid dispersions; International Journal of Pharmacy & Life Sciences; 3(3); pp:1510-1518.

15 Jagdale S. C; Bhadoriya, A. S. & Chabukswar, A. R. (2012). Solubility Enhancement and Formulation of Mouth Dissolving Tablet of Clonazepam with Solid Dispersion Technology; Rev Ciênc Farm Básica Apl; 2012; 33(1):83-94.

20 Monzurul Amin Roni, Md. Saiful Islam, Golam Kibria, Sams Mohammad Anowar Sadat; (2011). Effects of Poloxamer and HPMC on the Dissolution of Clonazepam-Polyethylene Glycol Solid Dispersions and Tablets. Ind J Pharm Edu Res, Apr-Jun, 2011/ Vol 45/ Issue 2, pp: 139-144.

25 Bhalerao, AV; Deshkar, SS; Shirolkar, SV; Gharge, VG; & Deshpande, AD. (2009) Development and Evaluation of Clonazepam Fast Disintegrating Tablets Using Superdisintegrates and Solid Dispersion Technique. Research J. Pharm. and Tech.2(2): April-June. 2009.

**Figura 1**

**Figura 2**

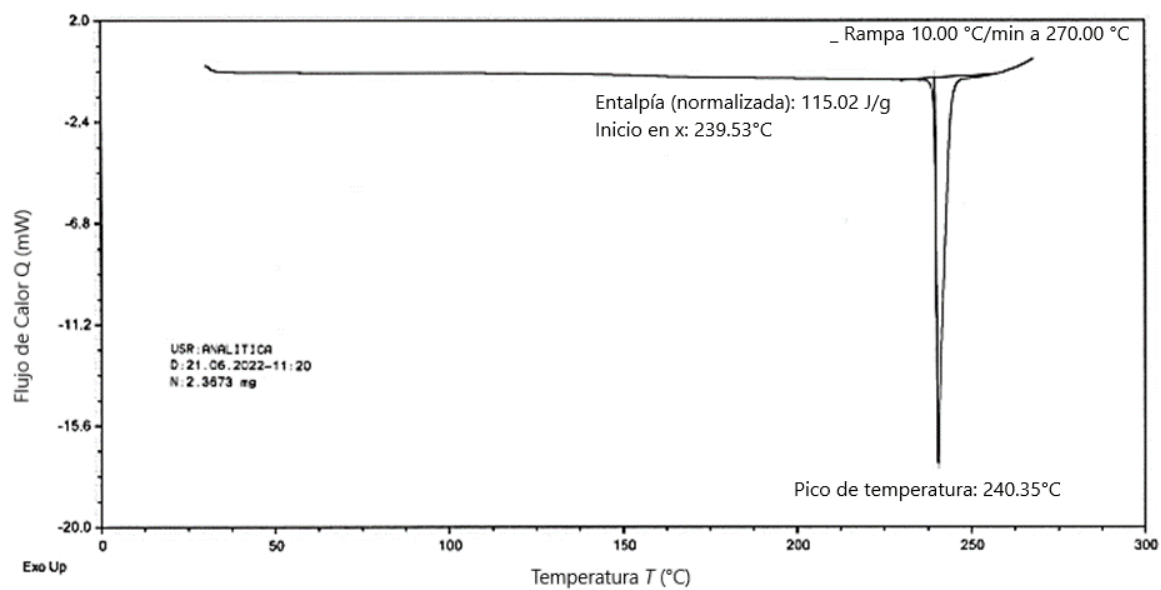


Figura 3

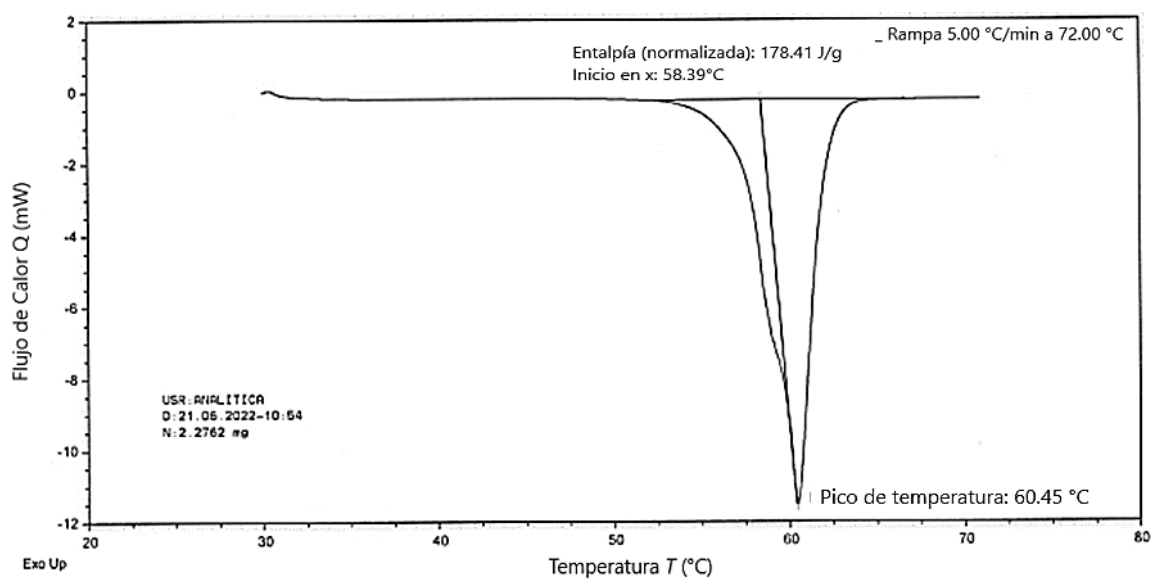


Figura 4

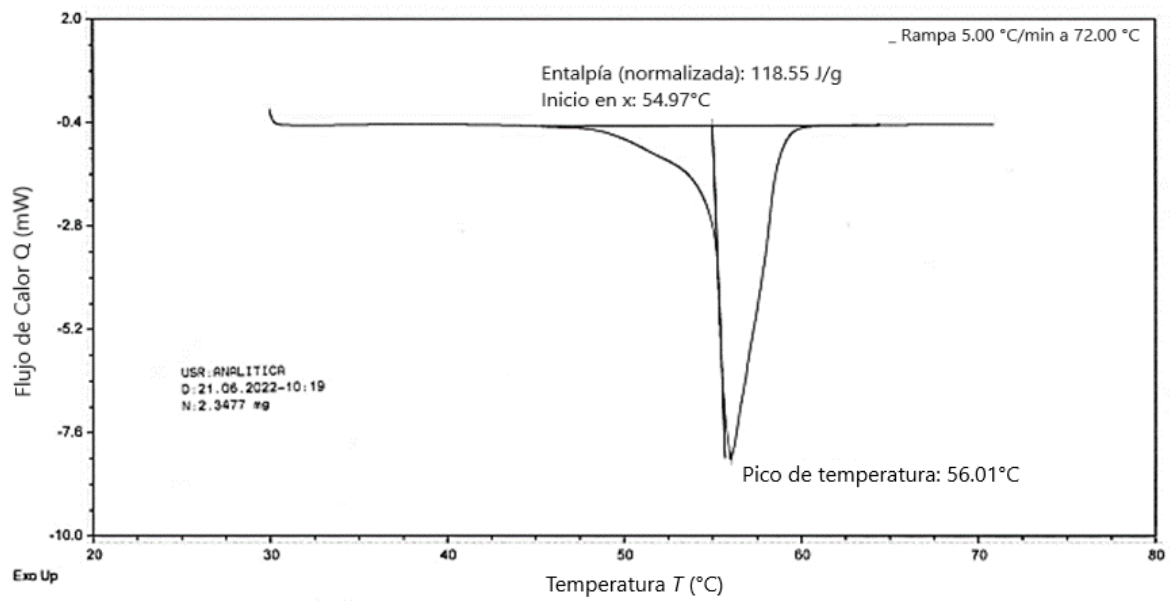


Figura 5

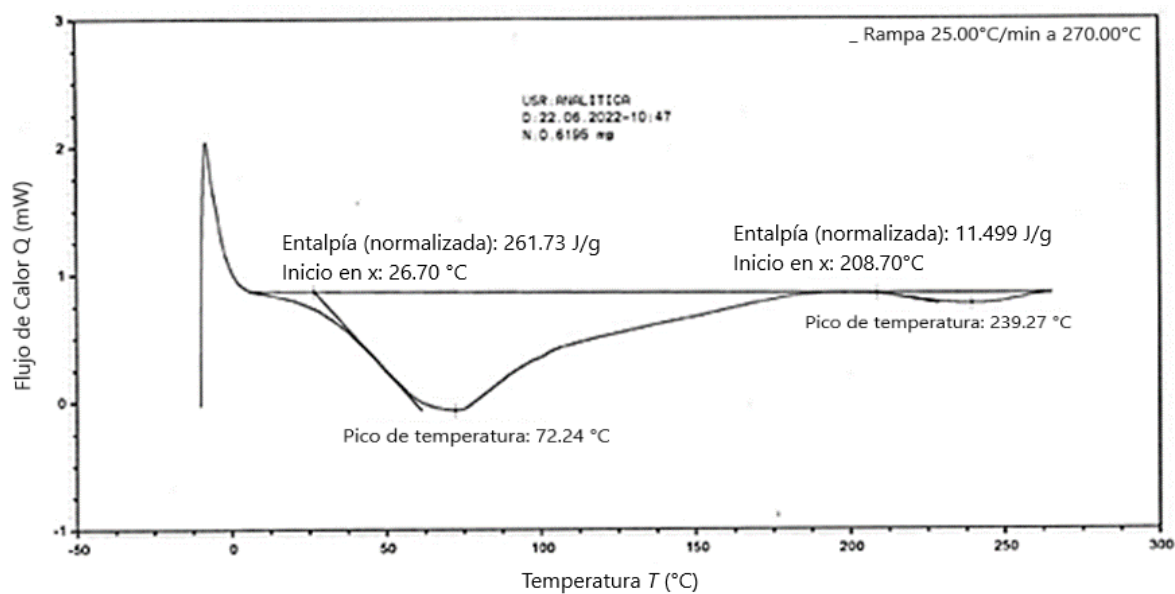


Figura 6

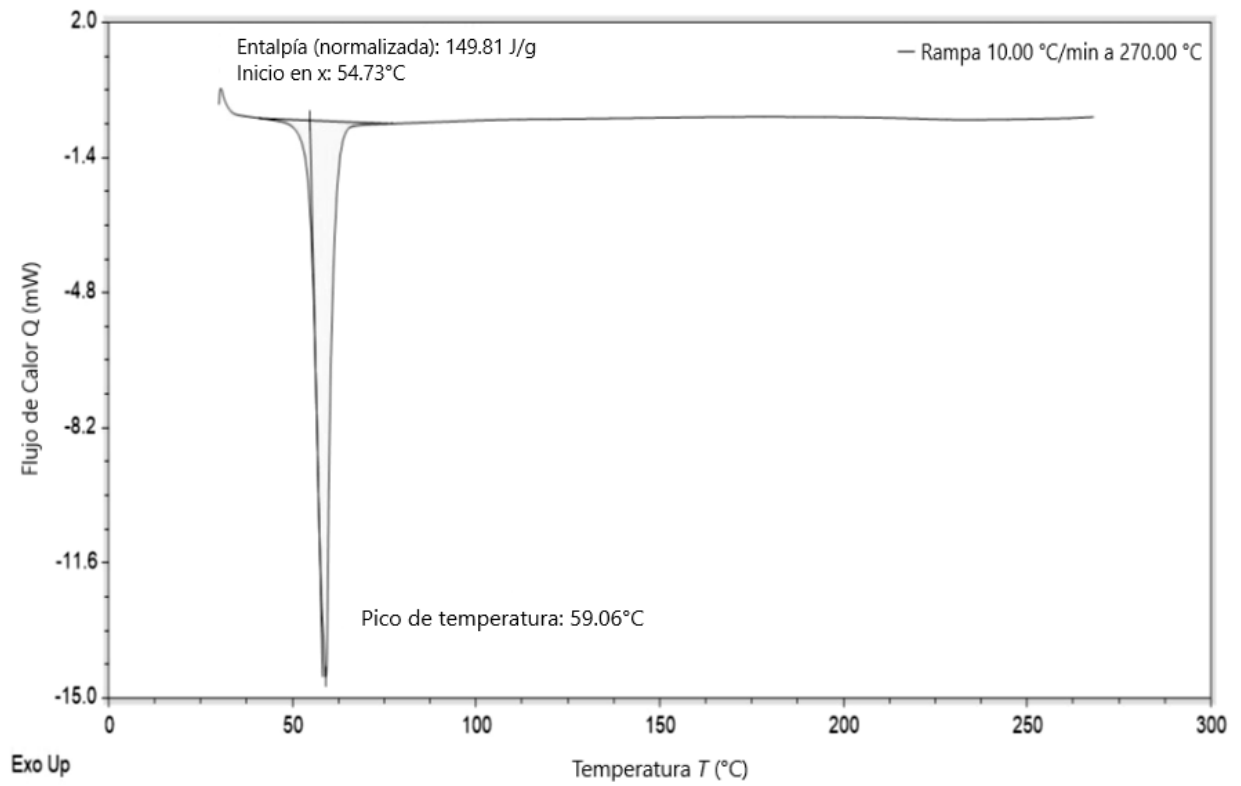


Figura 7

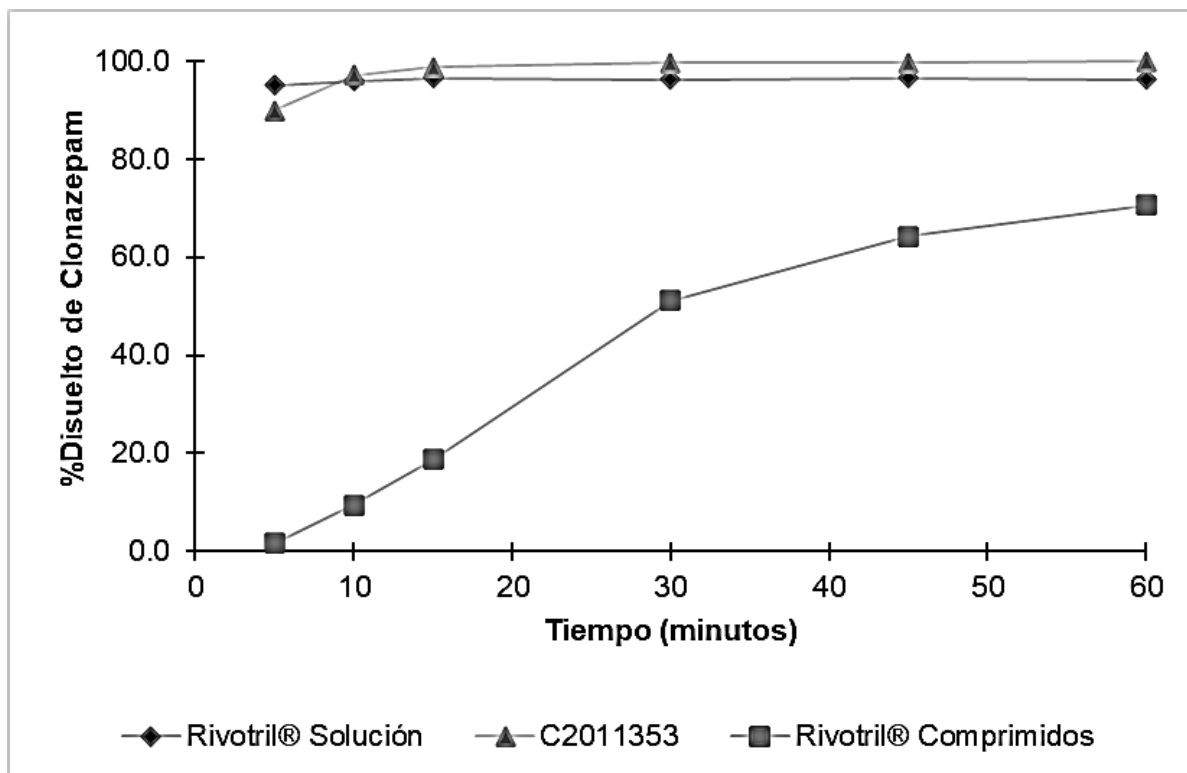


Figura 8

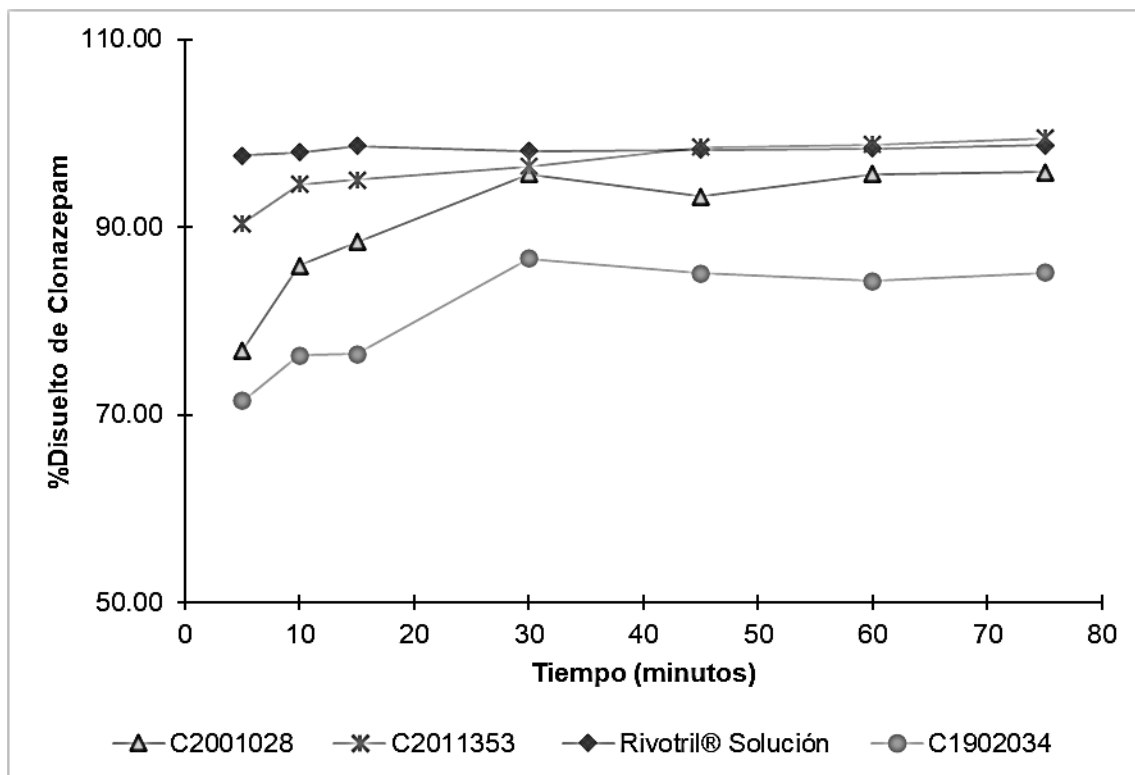


Figura 9

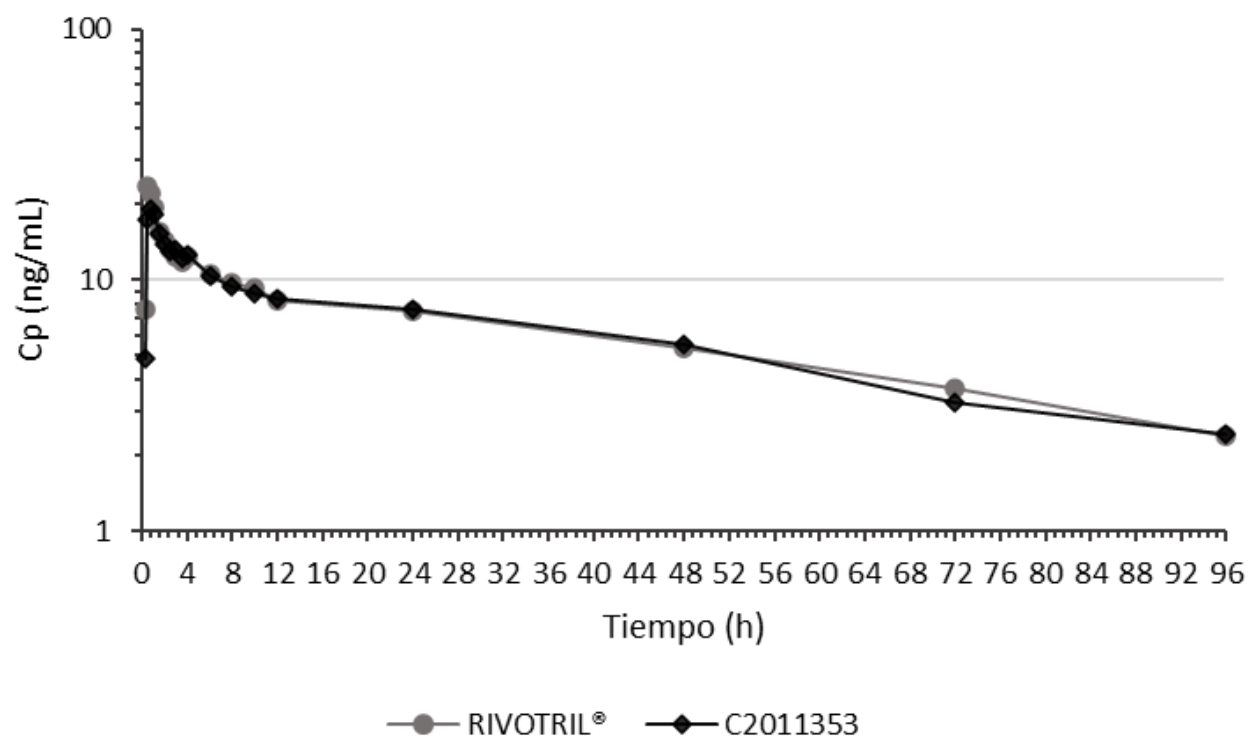


Figura 10