

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 que comprenden clonazepam 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 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 cerebral que pueden o no estar asociadas con deterioro o pérdida del conocimiento y movimientos o comportamientos anormales.

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

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 se considera 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 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 benzodiacepinas más conocidas son clonazepam, alprazolam, clordiazepóxido, diazepam, oxazepam, estazolam, midazolam, entre otras.

5 El clonazepam o 1,3-dihidro-7-nitro-5-(2-clorofenil)-2H-1,4.benzodiazepin-2-ona es una sustancia clasificada con el sistema BCS (Biopharmaceutics Classification System) en la clase II, dada su baja solubilidad y alta permeabilidad.

En el estado de la técnica se ha descrito su mecanismo de acción; de manera general, incrementa la potencia inhibitoria del ácido gamma aminobutírico (GABA)
10 sobre el complejo receptor y canal iónico tipo GABA_A. Aunque comparte muchas de las acciones farmacológicas de las benzodiacepinas, destaca por su eficacia como anticonvulsivante. La potencia y mayor eficacia del clonazepam se debe a su acción altamente específica sobre la subunidad 2-gamma del receptor GABA_A en el ser humano.

15 El clonazepam está indicado para tratar la epilepsia, tanto crónica 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
20 tratamiento a largo plazo, con dosis bajas de clonazepam, debido a la naturaleza 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, y para controlar los espasmos y el dolor. De la misma manera, se ha utilizado para tratar el trastorno de
25 percepción persistente por alucinógenos (HPPD).

El clonazepam presenta una potente actividad ansiolítica y efectos secundarios eufóricos; por ello, se considera una potente benzodiacepina. 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
30 relativamente débiles en comparación con sus fuertes efectos anticonvulsivos y ansiolíticos. Actúa como agonista de los receptores B2 cerebrales, potenciando el

efecto neurotransmisor inhibidor del GABA, suprimiendo la propagación de la actividad convulsiva producida por un foco epiléptico.

Clonazepam se metaboliza principalmente a 7-aminoclonazepam por nitro-reducción a través del citocromo P450, posteriormente es acetilado para producir 7-acetamidoclonazepam y otros cuatro metabolitos más.

Los comprimidos de dispersión oral se colocan en la cavidad oral y se disuelven o se disgregan rápidamente, por ello, son una excelente opción para el tratamiento de los pacientes que tienen problemas para tomar comprimidos normales o para aquellos pacientes que presentan algún inconveniente para tomar su medicamento, por ejemplo, infantes o ancianos que requieren de personal de apoyo que les suministre el medicamento. De igual forma, representa una excelente opción cuando se requiere gran precisión en la dosificación del activo, por ejemplo, cuando se comparan con formas farmacéuticas líquidas, donde se debe de tener cuidado y pericia para suministrar la dosis apropiada.

En el mercado, existen productos que presentan altas dosis del principio activo, comprimidos de 2 mg y solución (gotas) de 2.5 mg/mL. Particularmente, los comprimidos de 2 mg presentan el problema de ser difíciles de deglutir en adultos mayores con disfagia. De igual forma, el producto en forma de solución induce a una incorrecta dosificación, lo cual trae consigo problemas para el paciente en su tratamiento debido a la baja o alta dosis administrada del principio activo. Con el propósito de sustentar lo anterior, los investigadores realizaron un estudio sobre una solución (gotas) de clonazepam, donde se analizó el peso de las dosis dispensadas (1 gota y 5 gotas) por individuos de entre 29 y 66 años. Los resultados de la variación de peso se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

	Estudio de 1 gota peso (mg)	Estudio de 5 gotas peso (mg)
Promedio	36.21	183.69
D.E.	11.27	32.08
C.V. (%)	31.12	17.46
Máximo	76.44	289.14
Mínimo	12.31	132.12

Los resultados obtenidos muestran que en el estudio donde se les pidió a los individuos dispensar una gota se tiene un coeficiente de variación de hasta el 31.12%, mientras que en el estudio donde se les pidió dispensar 5 gotas el coeficiente de variación es del 17.46%. Ambos valores quedan fuera del valor de aceptación de variabilidad (VA) que debe ser $\leq$ al 15.0%, de conformidad con la farmacopea.

Como el técnico en la materia podrá apreciar, los pacientes que utilizan el producto de referencia, que corresponde a una solución de clonazepam, presentan diversos problemas en la dispensación de la dosis correcta del medicamento. Por lo tanto, un propósito de la presente invención es proporcionar una forma farmacéutica sólida de clonazepam que presente el mismo perfil de liberación de clonazepam que la forma líquida del medicamento de referencia, sin los problemas que representa el dispensar gotas para ajustar la dosis deseada.

El diseño de una forma de dosificación farmacéutica, tal como un comprimido orodispersable (ODT) requiere una cantidad significativa de trabajo de investigación con el fin de desarrollar un comprimido que tenga una rápida disolución o disgregación, y que a su vez mantenga la friabilidad apropiada para el manejo de las unidades de dosificación. Además, la complejidad es mayor cuando el comprimido comprende un ingrediente activo de baja disolución y/o estabilidad.

Particularmente, una composición ODT (*Orally Disintegrating Tablet*) también debe proporcionar una farmacocinética y biodisponibilidad aceptable para proporcionar el efecto terapéutico deseado. Estas propiedades deseadas en una composición ODT pueden ser contradictorias, ya que el enmascaramiento del sabor puede inhibir o retrasar la liberación del fármaco, proporcionando así propiedades farmacocinéticas inaceptables. Por el contrario, los componentes de la composición que promueven una liberación rápida pueden dar como resultado propiedades indeseables de sabor o sensación en la boca. Finalmente, cualquier composición ODT con propiedades organolépticas y farmacocinéticas adecuadas también debe fabricarse a tasas y rendimientos comercialmente útiles.

Las composiciones ODT de la presente invención se desintegran esencialmente por completo en aproximadamente 60 segundos o menos, alrededor de 50 segundos

o menos, alrededor de 40 segundos o menos, alrededor de 30 segundos o menos, alrededor de 20 segundos o menos, o alrededor de 10 segundos o menos, después de la administración. En una modalidad, las composiciones ODT de la presente invención liberan aproximadamente el 80% o más del fármaco (p. ej., temazepam) en
5 30 minutos o menos cuando se prueba la disolución utilizando la metodología oficial de la USP (Aparato 2 de la USP; paletas a 75 rpm en 900 mL de tampón de acetato de sodio (pH 4.0) con polisorbato 80 al 0.05 %; detección: absorción UV a 310 nm).

En el estado de la técnica se han divulgado diversos procesos para la obtención de comprimidos de rápida disolución, normalmente a través de técnicas complejas,
10 elaboradas y costosas, tales como liofilización, moldeo, y sublimación. Por lo que en el estado de la técnica permanece latente la obtención de un comprimido de desintegración oral que pueda fabricarse con baja friabilidad y mediante técnicas ordinarias para la obtención de comprimidos, que a su vez mejore la disolución de compuestos activos de BCS clase II.

Existen diversos documentos que divulgan la obtención de composiciones de
15 rápida desintegración. Por ejemplo, el documento WO2004091585A1 divulga comprimidos de administración oral que comprenden un principio activo y una celulosa microcristalina silicificada, en donde dicho comprimido presenta una capacidad de disolución oral en no más de 60 segundos.

El documento WO2012075455 divulga una composición microgranular de
20 rápida dispersión con un tamaño de partícula medio en el rango de 100 a 300 μm , que comprende al menos un alcohol de azúcar, sacárido o una mezcla de los mismos, al menos un súper desintegrante y al menos un aditivo multifuncional (almidón, hidroxipropilcelulosa, maltodextrina y mezclas de los mismos). En una modalidad, el
25 ingrediente activo es clonazepam.

El documento WO2009027521 divulga una composición sólida,
bucodispersable y/o dispersable, que comprende al menos una sustancia activa (clonazepam), con un tamaño de partícula no superior a 50 μm en una cantidad del
30 0.1 a 59% en peso; al menos un diluyente no hidrosoluble, en una cantidad del 40 al 99% en peso; al menos un agente desintegrante (crospovidona) en una cantidad del 0.1 al 15% en peso y al menos un agente edulcorante, con un tamaño de partícula no

superior a 50 μm en una cantidad del 0.05 al 10% en peso (Aerosil 200® y estearato de magnesio).

El documento US20080317853A1 divulga una composición de tableta comprimida que se desintegra por vía oral, que comprende (a) un agente farmacéutico activo (clonazepam), (b) una carga, que tiene un tamaño de partícula promedio de 150 micrómetros o más, en una cantidad de aproximadamente 42 a 72% en peso, y en donde dicha carga está en forma granulada, compactada o aglomerada directamente comprimible; (c) dióxido de silicio que oscila entre aproximadamente 10 y 30% en peso, en el que dicho dióxido de silicio cubre la superficie de dicho relleno y no forma ningún adsorbato con dicho agente farmacéutico activo, y opcionalmente un par efervescente.

El documento WO2003061623 divulga una forma farmacéutica sólida bucodispersable que comprende (a) gránulos que consisten en lactosa y almidón que se han cosecado, en los que la relación lactosa/almidón está comprendida entre 90/10 y 25/75, preferiblemente entre 85/15 y 50/50, y (b) al menos una sustancia activa.

El documento CN110420190 describe una tableta de clonazepam, que incluye las siguientes partes en peso: 0.5~1.5 partes de clonazepam, 25~50 partes de un primer agente de relleno, 5~50 partes de un segundo agente de relleno, 0.05~1.5 partes de un adhesivo, 0.05~1 partes de un primer lubricante, 0.05~0.5 partes de un segundo lubricante y agua purificada cantidad suficiente. El primer lubricante es talco y el segundo lubricante es estearato de magnesio. El primer agente de relleno es lactosa y celulosa microcristalina. La relación lactosa-celulosa microcristalina es 0.5~1:0.8~1.2. El segundo agente de relleno es almidón de maíz y almidón pregelatinizado en proporción 0.8~1.2:0.6~1.0. La velocidad de disolución es superior al 75% en 35 minutos.

Samreen Fathima, *et al* (2019), describen una formulación estable de comprimidos de desintegración oral (ODT) de clonazepam. Se prepararon comprimidos de desintegración oral del fármaco clonazepam mediante el método de compresión directa. Se estudiaron seis formulaciones diferentes variando la concentración y la combinación de superdesintegrantes como croscarmelosa sódica (CCS), crospovidona (CP) y glicolato de almidón sódico (SSG). La formulación de diferentes lotes fue mediante la utilización de tres superdesintegrantes diferentes y

otros ingredientes en concentraciones variables. Se prepararon las formulaciones C1, C2 (con crospovidona + croscarmelosa sódica - 5%, 10%), formulaciones C3, C4 (con glicolato sódico de almidón + crospovidona - 5%, 10%) y formulaciones C5, C6 (con glicolato sódico de almidón + croscarmelosa sodio - 5%,10%). Los datos de disolución de las tabletas se muestran en la Tabla 5.

El documento de Shirsand, S. B., *et al* (2008) describe la preparación de comprimidos de clonazepam de disolución rápida mediante el método de compresión directa. Se usaron tres superdesintegrantes, a saber, crospovidona, croscarmelosa sódica y glicolato sódico de almidón en diferentes proporciones con celulosa microcristalina (Avicel PH-102) junto con manitol directamente comprimible (Pearlitol SD 200) para mejorar la sensación en la boca. Se evaluó la dureza, la friabilidad, la uniformidad del contenido de fármaco, el tiempo de humectación, la relación de absorción de agua y el tiempo de dispersión *in vitro* de los lotes de comprimidos preparados. Con base en el tiempo de dispersión *in vitro* (aproximadamente 13 segundos), se probaron tres formulaciones para determinar el patrón de liberación del fármaco *in vitro* (en tampón de fosfato de pH 6.8), la estabilidad a corto plazo (a 40°/75 % de humedad relativa durante 6 meses) y la estabilidad del fármaco e interacción de excipientes (espectroscopia IR).

OBJETO DE LA INVENCION

Considerando la problemática planteada previamente y las deficiencias latentes del estado de la técnica, es claro que aún prevalece la necesidad de contar con nuevas composiciones sólidas orales orodispersables que presenten una rápida desintegración y provean un perfil de liberación sustancialmente similar al que presenta una composición oral líquida y que además pueda fabricarse con baja friabilidad y mediante técnicas ordinarias para la obtención de comprimidos.

Para resolver, al menos en parte, esta problemática, la presente invención proporciona una forma farmacéutica sólida de desintegración oral mejorada que sorprendentemente presenta un perfil de liberación de clonazepam similar o igual que

el perfil de liberación de clonazepam que presenta una composición líquida de clonazepam de liberación inmediata.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica sólida de clonazepam de administración oral mejorada, que se disuelve
5 rápidamente y proporciona propiedades organolépticas agradables para el paciente.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica mejorada de clonazepam que es capaz de disolverse en aproximadamente 60 segundos o menos en la boca del paciente.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona una composición
10 farmacéutica sólida de administración oral mejorada que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de clonazepam; una combinación de un agente diluyente hidrofílico con un agente deslizante y con un agente desintegrante, y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona una composición
15 farmacéutica en donde la combinación de un agente diluyente hidrofílico con un agente deslizante y con un agente desintegrante están en una proporción que se encuentra en porcentajes del 80-99:0.2-1.0:1-3, respectivamente, en donde los porcentajes en peso se expresan en relación con el peso total de la composición.

Otra modalidad de la presente invención refiere una tableta de administración
20 oral, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de clonazepam, en la que después de la administración dicha composición se desintegra sustancialmente en la cavidad oral de un paciente y proporciona un perfil de liberación de clonazepam sustancialmente similar o igual que el perfil de liberación de clonazepam que presenta de una composición de clonazepam de liberación inmediata.

25 Otra modalidad de la presente invención refiere una tableta de administración oral, que se desintegra rápidamente, en un tiempo no mayor de 1 minuto y presenta una friabilidad de no más del 1%.

Otra modalidad de la presente invención refiere una tableta de administración oral, que se desintegra rápidamente y que presenta al menos una o más de las
30 siguientes propiedades: dureza de 1 a 4 Kp; friabilidad de 1.0% o menos, tiempo de desintegración de 60 segundos o menos y un perfil de liberación de clonazepam

similar o igual al perfil liberación de clonazepam que presenta una formulación líquida.

Otra modalidad de la presente invención refiere un proceso para la preparación de una tableta de administración oral por compresión directa que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de clonazepam, en la que después de la administración dicha composición se desintegra sustancialmente en la cavidad oral de un paciente y proporciona un perfil de liberación de clonazepam sustancialmente similar o igual que el perfil de liberación de clonazepam que presenta de una composición de clonazepam de liberación inmediata.

Otra modalidad de la presente invención refiere una composición de tableta de desintegración oral (ODT) que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de clonazepam, un agente edulcorante y/o enmascarador de sabor, y que, opcionalmente, también proporciona un aroma y color agradable al paciente, donde después de la administración dicha composición se desintegra sustancialmente en la cavidad oral de un paciente y proporciona un perfil de liberación de clonazepam que es sustancialmente el mismo que el perfil de liberación de clonazepam de una composición de clonazepam de liberación inmediata.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 ilustra el perfil de disolución de 10 tabletas de 0.1 mg de la composición farmacéutica sólida orodispersable de conformidad con la presente invención en 500 mL.

La figura 2 ilustra el perfil de disolución de 1 tableta de 0.1 mg de la composición farmacéutica sólida orodispersable de conformidad con la presente invención frente a 1 gota de 0.1 mg del producto comercial Rivotril® en un volumen de 500 mL.

La figura 3 ilustra el perfil de disolución de diferentes composiciones farmacéuticas sólidas orodispersables (C1611688, C1611690 y C1711561) de conformidad con la presente invención frente al producto comercial Rivotril® en un volumen de 500 mL.

La figura 4 ilustra el perfil de disolución de 10 tabletas de 0.1 mg de la composición farmacéutica sólida orodispersable de conformidad con la presente invención frente a 10 gotas de 0.1 mg del producto comercial Rivotril® en un método de disolución secuenciado con saliva simulada.

5 La figura 5 ilustra el perfil de biodisponibilidad, donde se evaluó el promedio de la concentración plasmática en diferentes sujetos administrados con 10 tabletas de la composición farmacéutica sólida orodispersable frente a otros sujetos administrados con 10 gotas de 0.1 mg del producto comercial Rivotril®.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención exhibe ciertas ventajas sobre el estado de la técnica, de entre las cuales se puede mencionar la obtención de una composición sólida orodispersable en forma de tabletas, preferiblemente con una concentración de
15 clonazepam de 0.1 mg cada una. Asimismo, en donde dicha composición presenta un tiempo de disgregación menor a un minuto, una friabilidad $\leq$ al 1%, y una dureza de entre 1 y 4 Kp. Más particularmente, la composición farmacéutica de conformidad con la presente invención posee la ventaja de presentar un perfil de disolución bioequivalente al producto de referencia Rivotril® (2.5 mg/mL), el cual se caracteriza
20 por presentarse en una forma farmacéutica de gotas orales en donde cada gota tiene una concentración de 0.1 mg.

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida orodispersable, caracterizada porque comprende clonazepam en una concentración de entre 0.1 y 1% (p/p); por lo menos un agente diluyente hidrofílico
25 en una concentración de entre 80 y 98% (p/p); por lo menos un agente deslizante en una concentración de entre 0.2 y 1.0% (p/p); por lo menos un agente desintegrante en una concentración de entre 1.0 y 3.0% (p/p); por lo menos un agente edulcorante y/o enmascarante en una concentración de entre 0.4 y 2.0% (p/p); y por lo menos un agente lubricante hidrofílico en una concentración de entre 0.3 y 2.5% (p/p).

30 En una modalidad preferida, la composición farmacéutica sólida orodispersable comprende clonazepam en una concentración de 0.33% (p/p); por lo menos un agente

diluyente hidrofílico en una concentración de 94.5% (p/p); por lo menos un agente deslizante en una concentración de 0.67% (p/p); por lo menos un agente desintegrante en una concentración de 1.5% (p/p); por lo menos un agente edulcorante y/o enmascarante en una concentración de 1.0% (p/p); y por lo menos un agente
5 lubricante hidrofílico en una concentración de 2.0% (p/p).

Preferiblemente, la composición farmacéutica sólida orodispersable está adaptada para administración oral y se presenta en forma de tableta.

Un segundo aspecto de la presente invención, se refiere a un método para la obtención de una composición sólida orodispersable de conformidad con la presente
10 invención, que comprende las etapas de: (i) mezclar por lo menos un agente diluyente hidrofílico, por lo menos un agente deslizante, por lo menos un agente desintegrante y por lo menos un agente edulcorante y/o enmascarante; (ii) homogenizar la mezcla; (iii) adicionar a la mezcla por lo menos un principio activo y homogeneizar; (iv) dispersar la mezcla; (v) lubricar la mezcla con por lo menos un agente lubricante
15 hidrofílico; y (vi) comprimir la mezcla para obtener tabletas.

Para la presente invención, deberá entenderse que los términos “orodispersable, dispersión o desintegración oral” se utilizan indistintamente para referirse a una composición o forma de dosificación que se desintegra en la boca, sin la necesidad de suministrar agua.

20 Para la presente invención, se deberá entender que los términos “desintegrante o superdesintegrante” se utilizan indistintamente y refieren a aquellos agentes que permiten disgregar un comprimido en pequeñas partículas, generando así una mayor área superficial, lo que favorecerá el contacto del medio acuoso con el principio activo, mejorando así la biodisponibilidad del componente activo, esto es facilitando su
25 disolución en los fluidos y su posterior absorción. En el estado de la técnica se conocen múltiples superdesintegrantes, tanto naturales como sintéticos. De particular interés son los superdesintegrantes povidona, carboximetilcelulosa sódica reticulada o croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona reticulada o crospovidona, almidón y sus derivados, tales como el almidón glicolato de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja
30 sustitución y similares, así como combinaciones entre uno o más de los mismos. En una modalidad preferida el desintegrante es crospovidona.

Para la presente invención, se deberá entender que el término “lubricante” refiere a aquellos agentes que se emplean para reducir la fricción dinámica. Dentro de los lubricantes apropiados se prefieren aquellos indicados en la elaboración de comprimidos, tales como fumarato de sodio, un estearato (por ejemplo, estearato de magnesio estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de zinc y similares), talco o un ácido graso (por ejemplo, ácido hexanodioico), ácido adípico, alcohol cetílico, ácido fumárico, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, tripalmitato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral ligero, lauril sulfato de magnesio, aceite mineral, ácido mirístico, alcohol mirístico, ácido palmítico, polietilenglicol, benzoato sódico, lauril sulfato sódico, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, alcohol estearílico y triglicéridos. Dentro de los lubricantes preferidos podemos encontrar lubricantes hidrofílicos como el estearil fumarato de sodio, talco, polietilenglicol, ácido esteárico y sus sales, y combinaciones entre uno o más de los mismos. En una modalidad preferida el lubricante hidrofílico es estearil fumarato de sodio.

Para la presente invención, se deberá entender que el término “deslizante” se refiere a un agente que permite una distribución homogénea de la sustancia activa dentro de la composición y buena fluidez de la mezcla final. Preferiblemente, el agente deslizante se selecciona de sílice y sus derivados, sílice coloidal, dióxido de silicio, sílice de magnesio o calcio y talco y/o combinaciones de los mismos. En una modalidad preferida el deslizante es dióxido de silicio.

Para la presente invención, se deberá entender que el término “diluyente” se refiere a un agente que permite una rápida disolución, distribución homogénea y para rellenar el contenido del comprimido. Los ejemplos de diluentes que pueden usarse en la invención incluyen, sin limitación, sacáridos tales como monosacáridos, oligosacáridos o polisacáridos, y/o sus formas oxidadas y/o reducidas; ribosa, lactosa en sus diversas formas, anhidra, monohidratada, aglomerada o atomizada; alcoholes de azúcar tales como manitol, maltol, sorbitol, maltitol, xilitol, isomalta y eritritol, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silificada o derivados de celulosa modificada químicamente, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa; isomalta, almidón y sus derivados, sacarosa, compuestos

inorgánicos farmacéuticamente aceptables tales como fosfato de calcio dibásico, carbonatos de calcio o de magnesio, óxido de magnesio, alcoholes de azúcar seleccionados de manitol, sorbitol, maltitol, maltol, isomalta, xilitol, eritritol o mezclas de los mismos. Se prefieren diluentes hidrofílicos. En una modalidad preferida el diluyente hidrofílico es un carbohidrato seleccionado de lactosa, derivados de lactosa, almidón, derivados de almidón y/o combinaciones entre uno o más de los mismos; en una modalidad aún más preferida, el diluyente es una combinación de lactosa y almidón (85:15).

Para la presente invención, se deberá entender que el término “aditivo farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier sustancia que se incluya en la formulación de un medicamento y que actúe como vehículo, conservador o modificador de algunas de sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad, procesamiento o manufactura. Además, éste deberá estar acorde a la forma farmacéutica de interés. La composición de la presente invención puede incluir uno o más de estos aditivos convencionales conocidos en la técnica para mejorar la forma de dosificación, dentro de los cuales se podrían incluir, por ejemplo, pero no se limitan a agentes edulcorantes, agentes enmascaradores, agentes saborizantes, agentes aromatizantes naturales y artificiales. Algunos ejemplos de dichos agentes son azúcar y sustitutos del azúcar, gluconato, sacarinato de sodio, sacarinato de litio, ciclamato o sus mezclas; manitol, sorbitol, maltitol, xilitol, sucralosa, esteviósidos, aspartame, acesulfame k, glicirrinato de amonio, sabores naturales y sintéticos, como el ácido tartárico, etc.

Preferiblemente, el agente edulcorante o enmascarante se selecciona de sucralosa, esteviósidos, acesulfame k, glicirrinato de amonio, aspartame, y combinaciones entre uno o más de los mismos. Más preferiblemente, el agente edulcorante o enmascarante es sucralosa.

Preferiblemente, el agente diluyente hidrofílico tiene un tamaño de partícula promedio de por lo menos 25 μm .

Preferiblemente, el agente deslizante tiene un tamaño de partícula promedio de por lo menos 5 μm .

Preferiblemente, el agente desintegrante tiene un tamaño de partícula promedio de entre 25 y 40 μm .

Preferiblemente, el principio activo es clonazepam y tiene un tamaño de partícula promedio D_{90} no mayor a 20 μm .

5 Preferiblemente, las tabletas obtenidas en la etapa (vi) tienen un peso de por lo menos 30 mg, una friabilidad $\leq$ al 1% y una dureza de entre 1 y 4 Kp.

Los expertos en la técnica de la composición de medicamentos farmacéuticos apreciarán que la cantidad de estos agentes estará en función de las propiedades que se deseen obtener considerando que las composiciones farmacéuticas orales
10 que se desintegran rápidamente deben tener un sabor agradable y una buena sensación en la boca.

EJEMPLOS

15 Los ejemplos que se muestran a continuación tienen como única finalidad ilustrar algunas de las modalidades de la presente invención, y de ninguna manera deberán considerarse como limitativos de ningún modo, ya que un experto en la materia podrá diseñar modalidades alternativas sin apartarse del espíritu de la presente invención.

20

EJEMPLO 1

En el presente ejemplo se describe el proceso para la obtención de la composición sólida orodispersable de clonazepam de conformidad con la presente invención.

25 Primero, se mezcló un agente diluyente hidrofílico con un tamaño de partícula de por lo menos 25 μm , un agente deslizante con un tamaño de partícula de por lo menos 5 μm , un agente desintegrante con un tamaño de partícula promedio de entre 25 y 40 μm y un agente edulcorante y/o enmascarante. Una vez obtenida la mezcla, ésta se homogeneizó y se le adicionó el principio activo con un tamaño de partícula promedio
30 D_{90} no mayor a 20 μm (clonazepam) para volver a homogeneizar. Por último, la mezcla se dispersó, se lubricó con un agente lubricante hidrofílico y se comprimió para obtener

tabletas con un peso de por lo menos 30 mg, una dureza de entre 1 y 4 Kp, una friabilidad menor o igual a 1% y un tiempo de disgregación menor o igual a 1 minuto.

A continuación, en la Tabla 2 se exhiben los componentes y concentraciones utilizados en la mezcla para la obtención de la composición farmacéutica sólida orodispersable de conformidad con la presente invención.

TABLA 2

Componente	Porcentaje % (p/p)
Principio activo	0.10 - 1.00
Diluyente	80 - 98
Deslizante	0.2 - 1.0
Desintegrante	1.0 - 3.0
Edulcorante/Enmascarante	0.4 - 2.0
Lubricante	0.3 - 2.5

EJEMPLO 2

En el presente ejemplo se evalúa el perfil de disolución *in vitro* de la composición farmacéutica sólida orodispersable de clonazepam en forma de tabletas de 0.1 mg obtenidas por el proceso descrito en el ejemplo 1 de conformidad con la presente invención. Además, en un segundo ensayo se evalúa el perfil de disolución *in vitro* de la composición farmacéutica sólida orodispersable en forma de tabletas de 0.1 mg de clonazepam frente al producto comercial Rivotril® (2.5 mg/mL), el cual se caracteriza por presentarse en una forma farmacéutica de gotas orales (2.5 mg/mL), en donde cada gota tiene una concentración de 0.1 mg.

Para mejor referencia, en la Tabla 3 se exhiben los componentes y concentraciones de la composición evaluada, identificada en lo sucesivo como C1711561.

TABLA 3

Componentes		% (p/p)
Clonazepam	Principio activo	0.33
Lactosa/Almidón (85:15)	Diluyente	94.5
Dióxido de Silicio	Deslizante	0.67
Crospovidona	Desintegrante	1.5
Sucralosa	Edulcorante/Enmascarante	1
Estearil Fumarato de Sodio	Lubricante	2
Total		100

Para la evaluación del perfil de disolución de la composición farmacéutica sólida orodispersable se utilizó el método de paleta de conformidad con la Farmacopea Estadounidense (USP). El ensayo consistió en disolver 10 tabletas de la composición farmacéutica sólida orodispersable (C1711561) en un volumen de 500 mL de agua como medio de disolución a una temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$, con agitación constante a una velocidad de 50 rpm y 6 tiempos de muestreo (5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos). Los resultados del perfil se presentan en la figura 1.

El segundo ensayo consistió en disolver 1 tableta de la composición sólida orodispersable (C1711561) frente a 1 gota de Rivotril® en un volumen de 500 mL de agua a una temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$, con agitación constante a una velocidad de 50 rpm y 6 tiempos de muestreo (5, 10, 15, 30, 45 y 60 75 minutos). Los resultados del se presentan en la figura 2, donde se puede apreciar que el comportamiento del perfil de disolución de la tableta es similar al de la solución de Rivotril®.

EJEMPLO 3

En el presente ejemplo se buscó analizar el perfil de disolución de composiciones farmacéuticas sólidas orodispersables en forma de tabletas con una concentración de clonazepam de 0.1 mg con componentes y concentraciones (C1611688 y C1611690) diferentes a los utilizados en la composición farmacéutica

evaluada en los ejemplos previos (C1711561). Además, las diferentes composiciones farmacéuticas se evaluaron frente al producto comercial Rivotril® (2.5 mg/mL), el cual se caracteriza por presentarse en una forma farmacéutica de gotas orales en donde cada gota tiene una concentración de 0.1 mg. En la tabla 4 se presentan las diferentes composiciones farmacéuticas para mejor referencia.

TABLA 4

		C1611688 % (p/p)		C1611690 % (p/p)		C1711561 % (p/p)	
10	Principio activo	Clonazepam	0.31%	Clonazepam	0.67%	Clonazepam	0.33%
	Diluyente	Lactosa / Almidón (85:15)	93.39%	Lactosa / Almidón (85:15)	93.63%	Lactosa / Almidón (85:15)	94.50%
		Lactosa Monohidratada	1.41%				
	Deslizante	Dióxido de silicio	0.62%	Dióxido de silicio	0.45%	Dióxido de silicio	0.66%
	Desintegrante	Crospovidona	1.41%	Crospovidona	2.25%	Crospovidona	1.50%
15	Edulcorante/ Enmascarante	Sucralosa	0.94%	Sucralosa	1.50%	Sucralosa	1.00%
	Lubricante	Estearil Fumarato de Sodio	1.88%	Estearato de Mg	1.50%	Estearil Fumarato de Sodio	2.00%

El ensayo consistió en disolver 10 tabletas de las composiciones sólidas orodispersables en un volumen de 500 mL de agua frente a 10 gotas de Rivotril® en un volumen de 500 mL de agua a una temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$, con agitación constante a una velocidad de 50 rpm y 6 tiempos de muestreo (5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos). Los resultados de los perfiles se presentan en la figura 3. Esta figura también indica el factor de similitud (F2) de cada perfil obtenido para las tres composiciones evaluadas con respecto al producto comercial Rivotril®.

El factor de similitud, que es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%) entre las dos curvas, asegura la igualdad o equivalencia de las 2 curvas cuando el valor del factor de similitud es mayor de 50. De la figura 3 se puede apreciar que el comportamiento del perfil de disolución de las tabletas C1711561 es similar al del producto comercial Rivotril® ya que el factor de similitud es de 52. Esto demuestra que el factor de similitud es superior al presentado en las tabletas C1611688 con un factor de similitud de 38 y en las tabletas C1611690 con un factor de similitud de 31.

Por lo tanto, se comprueba la ventaja que presentan las tabletas C1711561 sobre las demás. De lo anterior se infiere que el lubricante es un excipiente importante en la composición farmacéutica orodispersable. El uso de estearil fumarato de sodio, como se puede apreciar en el perfil de disolución, es extremadamente eficaz y tiene un efecto retardante menor sobre la disolución del comprimido que otros lubricantes.

EJEMPLO 4

En el presente ejemplo se evalúa el perfil de disolución *in vitro* en un medio de disolución secuenciado saliva simulada + HCl con un pH de 1.2 de la composición farmacéutica sólida orodispersable en forma de tabletas de 0.1 mg de clonazepam del ejemplo 2 (C1711561) de conformidad con la presente invención frente al producto comercial Rivotril® (2.5 mg/mL), el cual se caracteriza por presentarse en una forma farmacéutica de gotas orales (2.5 mg/mL), en donde cada gota tiene una concentración de 0.1 mg.

Para la evaluación del perfil de disolución de la composición farmacéutica sólida orodispersable se utilizó el método de paleta de conformidad con la Farmacopea Estadounidense (USP). El ensayo consistió en disolver 10 tabletas de la composición sólida orodispersable en un método de disolución secuenciado con saliva simulada y agua 500 mL frente a 10 gotas de Rivotril® en un método de disolución secuenciado con saliva simulada y agua 500 mL a una temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$, con agitación constante a una velocidad de 50 rpm y 7 tiempos de muestreo (5, 10, 15, 30, 45, 60 y 75 minutos). Los resultados del perfil se presentan en la figura 4, donde se puede apreciar que el comportamiento del perfil de disolución de las tabletas es similar al del producto comercial Rivotril®.

A partir de los resultados obtenidos previamente se tiene que la composición farmacéutica sólida orodispersable de la presente invención tiene un patrón de disolución “semejante” al del producto de referencia, que es una solución de clonazepam. Los perfiles de disolución pueden considerarse similares en razón de (1) la similitud global de los perfiles y (2) la similitud en cada punto temporal de disolución de la muestra. Para determinar de forma cuantitativa qué tan “semejantes” son los

perfiles de disolución, se llevó a cabo la determinación del factor de similitud, considerando los datos mostrados en la tabla 5 del perfil de disolución.

TABLA 5

TIEMPO (min)	10 gotas Rivotril® PROMEDIO	D.E.	E.E.	10 tabletas orodispersables PROMEDIO	D.E.	E.E.	CÁLCULOS
5	97.636	0.75	0.31	91.100	1.37	0.56	42.7117
10	98.000	1.63	0.66	95.315	1.42	0.58	7.2104
15	98.635	0.92	0.38	92.176	11.58	4.73	41.7118
30	98.627	1.37	0.56	97.987	1.35	0.55	0.4096
45	98.770	1.03	0.42	97.745	2.09	0.85	1.0506
60	98.881	0.90	0.37	98.033	1.31	0.53	0.7194
75	98.893	1.10	0.45	98.871	1.81	0.74	0.0005

Para la determinación del Factor de Similitud (F2) se utilizó la siguiente ecuación:

$$F2 = (\text{LOG}(((\text{SUMA}/n+1)^{-0.5}) * 100)) * 50$$

$$F2 = 71$$

Como se indicó previamente, el Factor de Similitud “es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%) entre las dos curvas” que asegura la igualdad o equivalencia de las 2 curvas cuando el valor del factor de similitud es mayor de 50. En el presente ensayo el factor de similitud obtenido es de 71. Los resultados demuestran claramente que el factor de disolución de clonazepam obtenido a partir de la composición farmacéutica sólida orodispersable de conformidad con la presente invención es prácticamente igual al patrón de disolución de la forma farmacéutica de gotas orales del producto de referencia RIVOTRIL® como se puede apreciar en la figura 4.

Con este resultado, los inventores de la presente solicitud han logrado superar uno de los problemas del estado de la técnica, al obtener una composición farmacéutica sólida orodispersable que presenta el mismo patrón de disolución de una

forma farmacéutica líquida de clonazepam, lo que representa un avance sorprendente toda vez que, como se ha indicado previamente, las formas orales solidas de clonazepam que existen en el mercado tienen como limitante la velocidad de disolución del principio activo, el cual está catalogado como pobremente soluble (clasificación Biofarmacéutica II), lo que a su vez afecta la absorción y biodisponibilidad del mismo. En consecuencia, la etapa de la disolución del clonazepam afecta tanto el comienzo como la intensidad y duración de su efecto farmacológico.

EJEMPLO 5

El objetivo del presente estudio fue comparar la biodisponibilidad de la composición farmacéutica sólida orodispersable en forma de tabletas de 0.1 mg (C1711561) 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 intercambiabilidad en términos de velocidad y magnitud de absorción ($C_{\text{máx}}$ y ABC).

Diseño del estudio.

Se diseñó un estudio de dosis única por periodo, 02 tratamientos, 02 periodos. La administración de los tratamientos fue aleatoriamente asignada, con una duración aproximada de 112 h por periodo, con un periodo de lavado de 15 días entre periodos y una duración total del estudio de aproximadamente 23 días, incluyendo valoración post-estudio. El estudio se llevó a cabo con una población homogénea en términos de edad, talla y peso con individuos sanos (n=26), de ambos géneros y una edad de entre 18 a 55 años. Lo anterior de conformidad con lo establecido en la NOM-177-SSA1-2013.

La dosis administrada a los individuos fue de 1 mg de clonazepam. Por lo anterior, se administraron 10 tabletas de la composición farmacéutica sólida orodispersable de conformidad con la presente invención y respecto al producto comercial se administraron 10 gotas de Rivotril® disueltas en 250 mL de agua.

Se recolectaron muestras de sangre para determinar la concentración en plasma de clonazepam. El activo clonazepam se cuantificó a partir de dichas muestras

sanguíneas (plasma heparinizado) mediante cromatografía de líquidos de ultra resolución acoplada a espectrometría de masas en tándem.

Los resultados del estudio se muestran en la figura 5, donde se evaluó el promedio de la concentración plasmática de clonazepam frente al tiempo de muestreo en escala aritmética. La farmacocinética, aunque es levemente diferente, se mantiene dentro del rango de bioequivalencia: a dosis única de 1 mg, la formulación de referencia alcanza una $C_{\max}$ de 10.35 ng/mL en 0.69 h, con una $t_{1/2}$ de 42.23 h y un área bajo la curva (ABC) de 203.52 h·ng/mL; con tabletas orodispersables la $C_{\max}$ es de 8.73 ng/mL, la $t_{\max}$ de 0.78 h, la $t_{1/2}$ de 41.94 h y el ABC de 191.67 h·ng/mL

A continuación, en la Tabla 6 se presentan los resultados del análisis estadístico de biodisponibilidad comparada de clonazepam para $C_{\max}$ y ABC_{0-t} .

TABLA 6

Variable	IC90% INFERIOR	IC90% SUPERIOR	TDU 80.00	TDU 125.00	POTENCIA
Ln ($C_{\max}$)	80.340	92.155	0.04094	0.00000	0.99958
Ln (ABC_{0-t})	90.152	98.093	0.00000	0.00000	1.00000

IC90%, Intervalo de confianza clásico al 90%; TDU, Prueba T doble unilateral (Schulmann).

Los resultados exhiben que los intervalos de confianza clásicos, calculados al 90%, para $C_{\max}$ y ABC_{0-t} , están comprendidos en el intervalo de aceptación de entre 80 y 125%. Los valores de probabilidad obtenidos en la prueba t doble unilateral de Schulmannen, para los parámetros farmacocinéticos $C_{\max}$ y ABC_{0-t} , permiten afirmar que los productos comparados tienen una biodisponibilidad semejante. Finalmente, la potencia estadística del estudio es mayor al 99% para $C_{\max}$ y ABC_{0-t} .

En estricto cumplimiento de los criterios de aceptación de biodisponibilidad comparada establecidos en este estudio y la NOM-177-SSA1-2013 se concluye que la composición farmacéutica sólida orodispersable en forma de tabletas de conformidad con la presente invención posee biodisponibilidad semejante al medicamento de

referencia RIVOTRIL®, con lo cual se ha demostrado la intercambiabilidad de dichos productos.

De conformidad con lo anteriormente descrito, se podrá observar que la composición farmacéutica sólida orodispersable de conformidad con la presente invención, ha sido ideada para la administración de clonazepam, y será evidente para cualquier experto en la materia que las modalidades de la composición farmacéutica según se describió anteriormente e ilustró en los dibujos 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 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

SAMREEN FATHIMA, *et al* (2019), “*Formulation and Evaluation of Clonazepam Oro Dispersible Tablets*”, JOURNAL OF DRUG DEVELOPMENT AND DELIVERY, 2019, vol 2:1, páginas 19-24.

SHIRSAND, S. B., *et al*, “*Design and Evaluation of Fast Dissolving Tablets of Clonazepam*”, INDIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 2008, vol. Nov-Dic 70, no. 6, páginas 791-795.

1/5

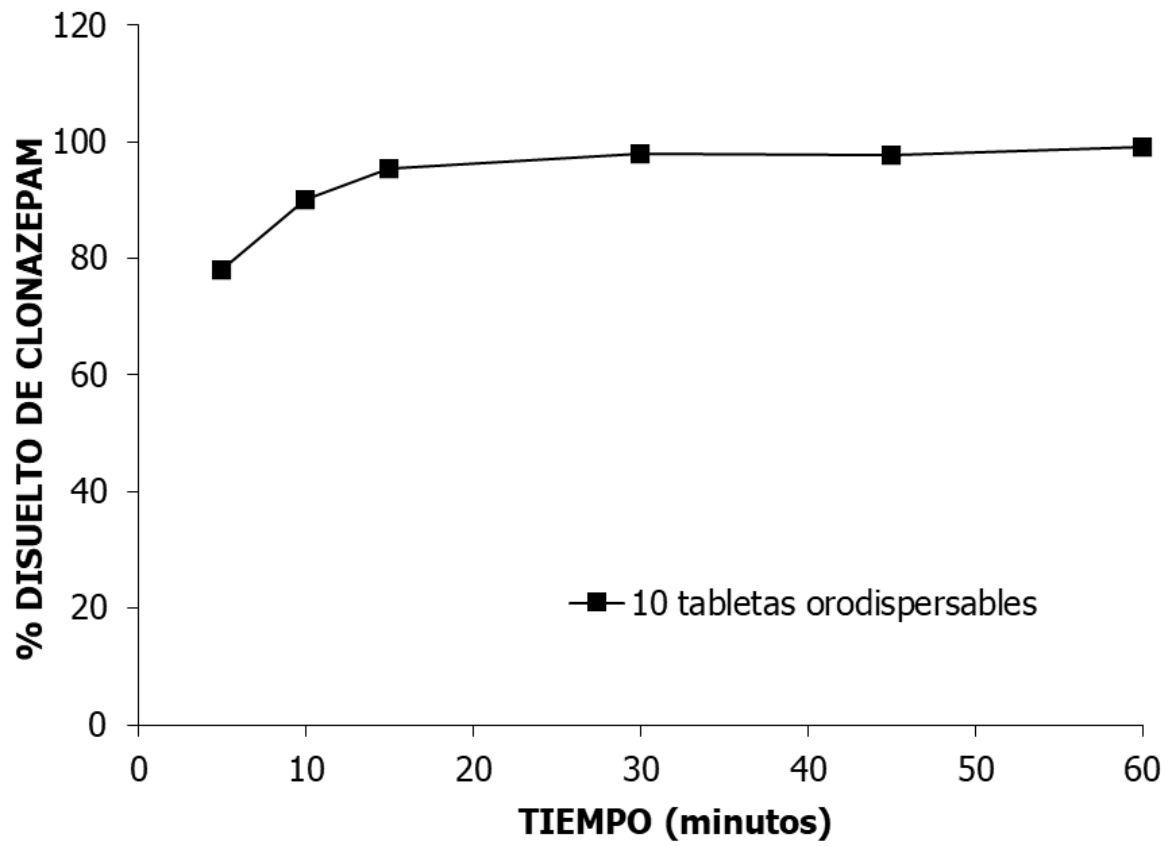
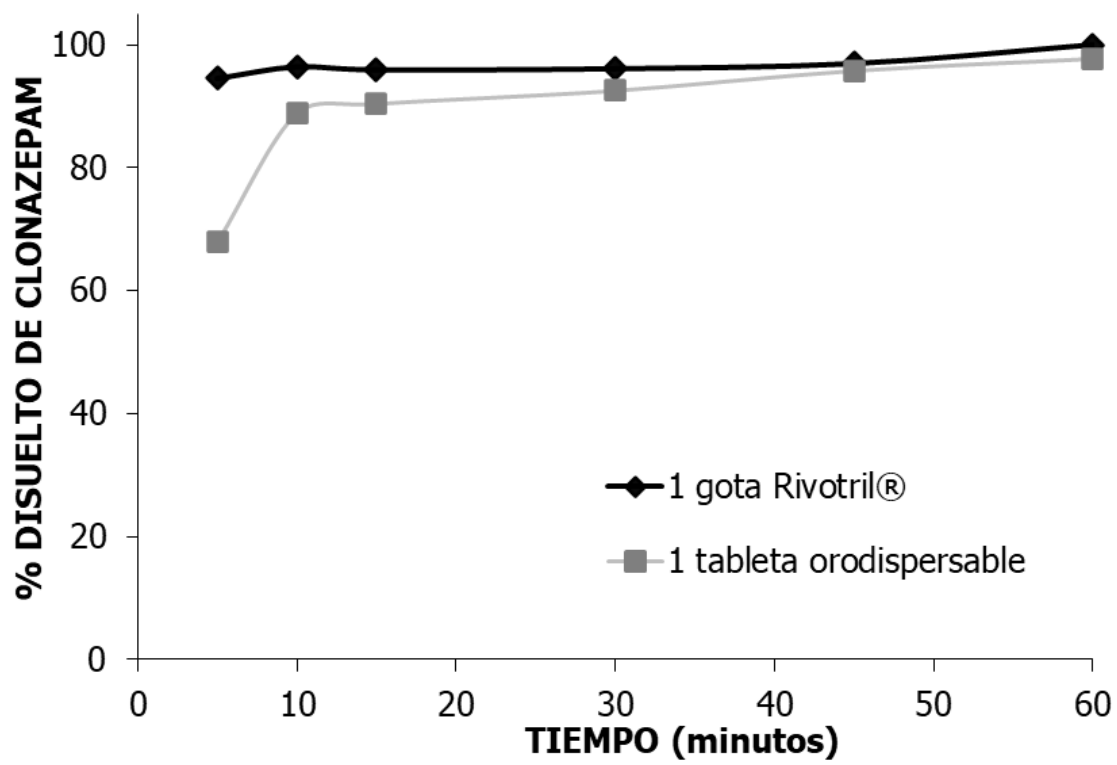
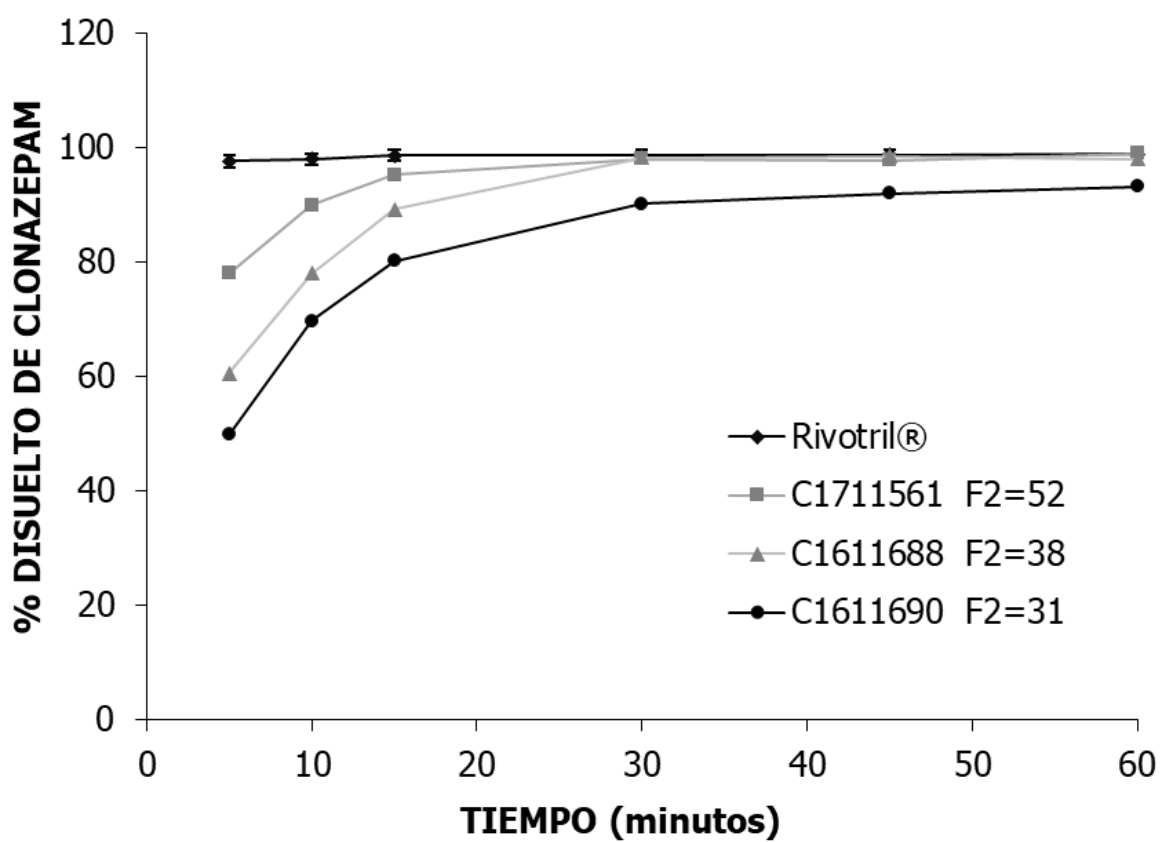
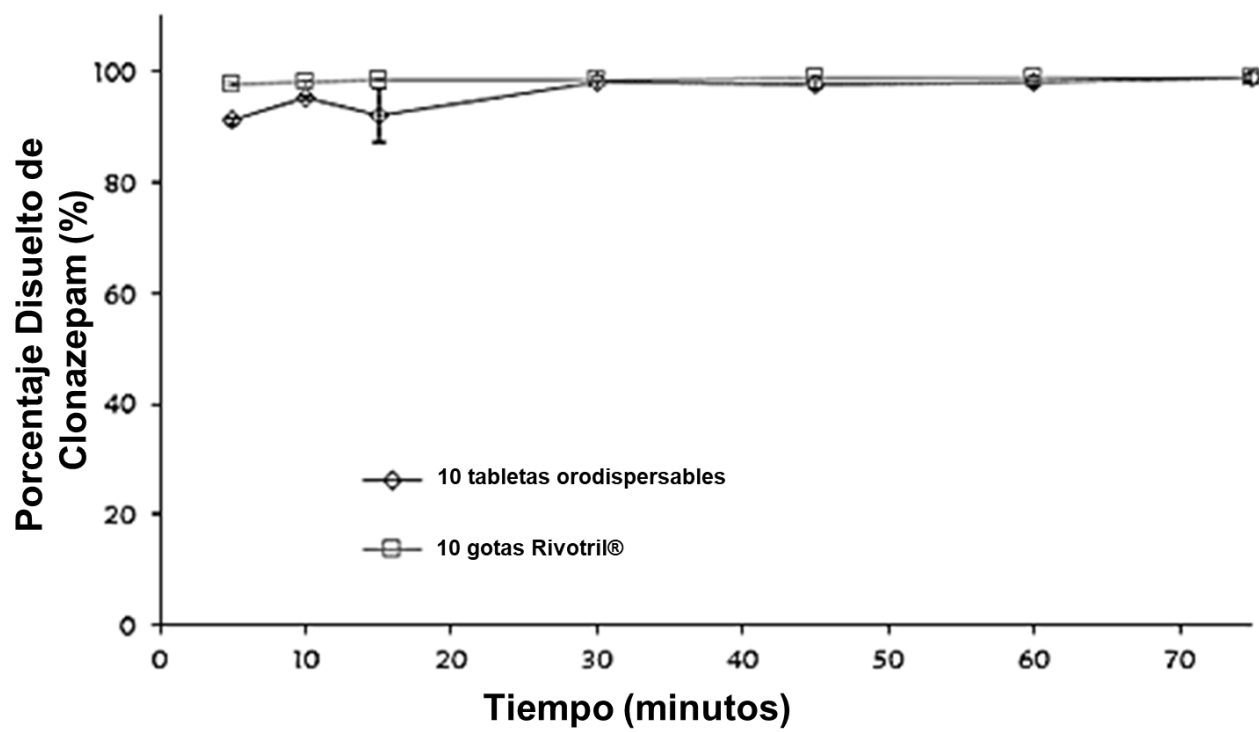


Figura 1

**Figura 2**

**Figura 3**

**Figura 4**

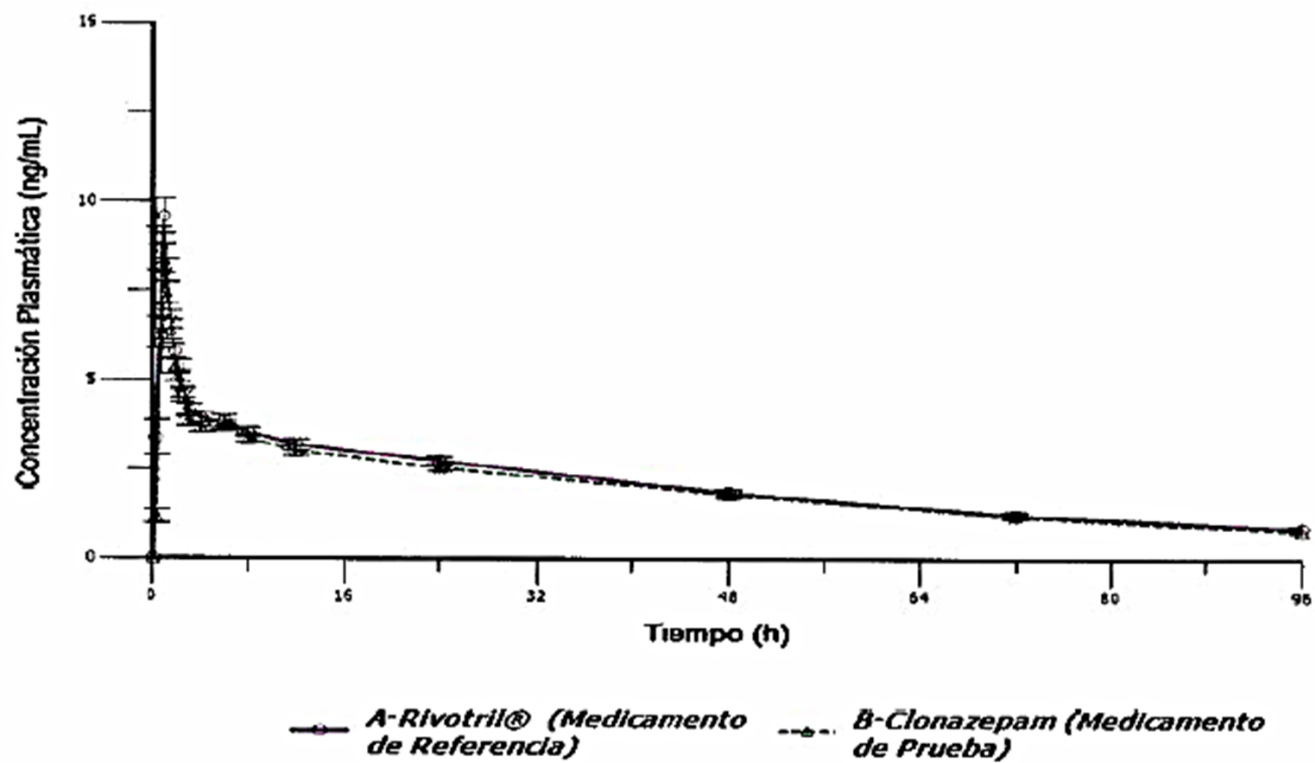


Figura 5