

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una composición farmacéutica sólida para administración oral de clonazepam caracterizada porque comprende: a) una mezcla eutéctica que comprende clonazepam; y b) una matriz polimérica hidrofílica, en donde la composición farmacéutica posee un patrón de difracción de rayos X que comprende picos expresados en términos de ángulos 2θ a 19.09, 22.96, 23.19 y 23.43 ± 0.5 grados usando una fuente de rayos X de $\text{CuK}\alpha$ longitud de onda de 1.54 Å.

2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde la mezcla eutéctica 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); y la matriz polimérica hidrofílica comprende por lo menos un agente deslizante 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 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).

3. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque la mezcla eutéctica 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).

4. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque en la mezcla eutéctica el agente tensoactivo es poloxámero, el agente cosolvente es polietilenglicol y el agente desintegrante no iónico es croscarmelosa.

5. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque la matriz polimérica hidrofílica comprende por lo menos un agente edulcorante en una concentración de entre 1.00 y 2.00% (p/p).

6. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque la matriz polimérica hidrofílica comprende por lo menos un agente deslizante en una concentración de 1.5% (p/p), por lo menos un agente 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).

7. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque el agente edulcorante se encuentra en una concentración de 1.5% (p/p).

8. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque el agente deslizante es dióxido de silicio, el agente desintegrante aniónico es crospovidona, el agente 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.

9. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque el agente edulcorante es sucralosa.

10. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque presenta un pico endotérmico a $59.06^{\circ}\text{C} \pm 3.0^{\circ}\text{C}$ determinado en una rampa de 10°C por minuto hasta 270°C .

11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque 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.

12. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque es una tableta orodispersable que tiene un tiempo de disgregación bucal menor a un minuto.

13. El uso de la composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 12, para la elaboración de un medicamento útil en el tratamiento de trastornos neurológicos.

14. El uso de conformidad con la reivindicación 13, donde los
 5 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); síndrome de fatiga crónica; síndrome de
 10 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 de la enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia; para controlar los espasmos y el dolor; y para tratar el
 15 trastorno de percepción persistente por alucinógenos (HPPD).

15. Un proceso para la obtención de una composición farmacéutica de clonazepam, caracterizado porque comprende las etapas de: (a) obtener una mezcla eutéctica de clonazepam; e (b) incorporar la mezcla eutéctica de clonazepam a una matriz polimérica hidrofílica, en donde:

20 la etapa (a) de obtención de una mezcla eutéctica 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 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
 25 8000 rpm para obtener una mezcla eutéctica de clonazepam, y en donde

la etapa de (b) incorporar la mezcla eutéctica de clonazepam a una matriz polimérica hidrofílica, comprende los pasos de: (i) agregar la mezcla eutéctica de clonazepam a una matriz polimérica hidrofílica que comprende por lo menos un agente deslizante, 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.

16. El proceso de conformidad con la reivindicación 15, en donde la etapa (b) paso (i) involucra además la adición de por lo menos un agente edulcorante.

5 **17.** El proceso de conformidad con la reivindicación 15, en donde la etapa (b) paso (iii) se realiza a una velocidad de entre 15 y 80 rpm.

18. El proceso de conformidad con la reivindicación 15, en donde el comprimido resultante es una tableta orodispersable tri-ranurada.

10 **19.** Una composición farmacéutica sólida para administración oral de clonazepam caracterizada porque presenta un perfil de disolución en donde entre 80% y 90% en peso de clonazepam se disuelve en un tiempo de entre 5 y 10 minutos, al menos 97% en peso de clonazepam se disuelve a los 10 minutos y al menos 100% en peso de clonazepam se disuelve a los 30 minutos, en donde el perfil de disolución se mide usando el método FDA con una velocidad de agitación de 50 rpm y una
15 temperatura de $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$.

20. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 19, en donde la composición presenta un perfil de disolución en donde al menos 80% de clonazepam se disuelve a los 5 minutos.

20 **21.** Una composición farmacéutica sólida para administración oral de clonazepam caracterizada porque presenta a los 30 minutos una concentración plasmática mínima de clonazepam 6.03 ng/mL y una concentración plasmática máxima de clonazepam de 32.51 ng/mL.

25 **22.** La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 y 21, caracterizada además porque tiene una forma de tableta orodispersable tri-ranurada.