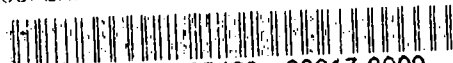


REYES & REYES

A B O G A D O S

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 00-065489- -00017-0000

Fecha: 2007-05-07 00:36:10 ID: 2020 NUECREACION
Tipo: PATENTES Folio 1 REGDEPOSITO
Act: 209 TRAMITACION Folios 23

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

548

REF: EXPEDIENTE 00-065-489

TÍTULO SOLICITADO: "UNA COMPOSICION FARMACÉUTICA PARA SER USADA COMO AGENTE ANTICONCEPTIVO"

PUBLICACIÓN: Gaceta 520 del 27/09/2002 Número de publicación 1175

PRIORIDAD: EP 99202826.6 31/08/1999

SOLICITANTE: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

APODERADO: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

TRÁMITE: REMISIÓN DE INFORMACIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, reconocido apoderado de la sociedad **Lafrancol S.A.**, en atención a la contestación a examen de fondo del solicitante de 14/08/2006 y 31/01/2006, y al examen de patentabilidad del 25/01/2007 por parte de ese Despacho, me permito reiterar que, además de la defensa del orden jurídico vigente en materia de propiedad industrial, los documentos allegados al expediente de la referencia se fundamentan en la necesidad de evitar que la eventual concesión de la solicitud en cuestión vulnere la libre competencia, y restrinja el mercado farmacéutico en perjuicio de los consumidores colombianos.

Pese a que en su más reciente escrito el solicitante ha desistido de las reivindicaciones 3 a 42 y ha adicionado 6 nuevas reivindicaciones, quiero enfatizar que las modificaciones en cuestión no superan las objeciones del examinador técnico de patentes en cuanto a la absoluta carencia de nivel inventivo de la solicitud en trámite, en tanto es evidente que los documentos invocados por éste, todos ellos comprendidos

549

en el estado de la técnica, y que son numerados como D1 a D4, afectan demostradamente el nivel inventivo de la solicitud en curso, y aún su novedad.

Como cuestión preliminar me permito reiterar una vez más los argumentos planteados en el memorial de remisión de información radicado en 14/07/2005, algunos de los cuales han sido considerados en el estudio practicado por ese Despacho, cuya existencia, aún sin combinarlos con otra información técnica disponible, necesariamente supone el incumplimiento de los requisitos de patentabilidad contenidos en la Decisión 486. Veamos:

- Una sencilla comparación entre lo revelado en la solicitud internacional WO 95/07081 (16/03/1995) y en la solicitud colombiana en trámite lleva a concluir que la composición oral anticonceptiva que comprende Drospirenona y Etinilestradiol carece por completo de nivel inventivo, y aún de novedad, puesto que la anterioridad mencionada ya revelaba la misma composición conformada por un progestágeno como Drospirenona y un estrógeno como Etinilestradiol, en rangos muy cercanos a los que se pretende patentar en la solicitud que nos ocupa, pues en la primera la Drospirenona está presente en un rango comprendido entre 0.2-3.0 mg/día, al paso que en la solicitud en trámite una dosis preferida del mismo principio activo es de 3.0mg, **evidentemente comprendido en el rango anterior**.
- La patente US 5,756,490, ya revelaba o por lo menos sugería la existencia de una composición farmacéutica o preparación combinada de un Etinilestradiol y Drospirenona, del mismo modo, los rangos de dosificación propuestos para dichos compuestos "Etinilestradiol" y "Drospirenona" en la cual se utilizan formulaciones de **etinilestradiol** con una dosis diaria en el rango de 0.010 a 0.04mg y de **Drospirenona** con una dosis diaria en el rango de 1.0 a 3mg, tal como lo quiere hacer el solicitante mediante la actual solicitud de patente colombiana.
- La solicitud PCT WO 98/04267, ya revelaba o por lo menos sugería la existencia de una composición farmacéutica formada por un estrógeno como Etinilestradiol y una progestina como Drospirenona, tal como se pretende en la solicitud de patente colombiana en trámite; en consecuencia éste último documento carece por completo de nivel inventivo.

550

Del mismo modo, los rangos de dosificación propuestos para dichos compuestos "Etinilestradiol" y "Drospirenona" y el periodo de administración de los mismos, ya habían sido revelados en la PCT WO 98/04267, en la cual se utilizan formulaciones de **etinilestradiol** con una dosis diaria en el rango de 10-20 μ g (0.01mg-0.02mg) y de **Drospirenona** con una dosis diaria en el rango de 250 μ g-4mg (0.25mg-4mg) y se administran entre 23 y 25 días del ciclo menstrual. En consecuencia, reitero que, además de versar sobre el uso para el tratamiento terapéutico de una patología determinada -prohibido por la norma andina-, la definición de los rangos de dosis presentes en una forma es un paso previo a la formulación, así como la determinación del periodo más adecuado para su administración, por tal razón, es obvio para una persona con medianos conocimientos técnicos en la materia y carente por ello de nivel inventivo.

- La solicitud PCT WO 98/27929 al igual que la anterior, ya revelaba o por lo menos sugería la existencia de una composición farmacéutica formada por un estrógeno como Etinilestradiol y un gestágeno como Drospirenona, en la cual se utilizan formulaciones de **etinilestradiol** con una dosis diaria en el rango de 0.010 a 0.05mg y de **Drospirenona** con una dosis diaria en el rango de 0.5 a 5mg, tal como lo quiere hacer el solicitante mediante la actual solicitud de patente colombiana.
- La composición revelada en la solicitud en trámite, que comprende Drospirenona y Etinilestradiol carece al menos de nivel inventivo si se tiene en cuenta que solicitud internacional WO 98/04269 ya revelaba la misma composición conformada por una progestina como Drospirenona y un estrógeno como Etinilestradiol en rangos muy cercanos a los que se pretende patentar en la solicitud que nos ocupa, pues en la primera el Etinilestradiol está presente en un rango comprendido entre 10-20 μ g (0.01 y 0.020mg), al paso que en la solicitud en trámite una dosis preferida del mismo principio activo es de 0.01mg hasta 0.05mg, preferiblemente 0.15 y 0.03mg, evidentemente comprendido en el rango anterior. Para el caso de Drospirenona, está presente en un rango comprendido entre 250 μ g y 4mg (0.25 y 4mg), valores que cobijan los rangos propuestos en la solicitud en trámite 2.0 a 4.0mg, preferiblemente 3.0 a 3.5mg.
- Luego de la lectura del artículo "Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system,

body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, Welter A, Heithecker R. J Clin Endocrinol Metab. **1995** Jun;80(6):1816-21, podemos demostrar que antes de la fecha de prioridad de la solicitud en curso se sugería la combinación de anticonceptivos hormonales orales, **particularmente de Etinilestradiol (EE) más un progestógeno como Drospirenona (DRSP)**. Además, es este artículo se revela las bondades de dicha combinación a saber: efectos secundarios mínimos, pequeña disminución de peso y de la tensión arterial siendo beneficioso para mujeres con una tendencia a ganar el peso o experimentar una subida de la tensión arterial.

De igual manera, se indican dosis tanto para Drospirenona como para Etinilestradiol, siendo -según el artículo- mejor la dosificación suministrada al grupo A que consiste de 30 µg de etinilestradiol (EE) y 3mg of DRSP; este rango de dosificación, así como los designados a los otros grupos de experimentación, se encuentran plenamente contemplados en el capítulo reivindicatorio de la solicitud colombiana en trámite 00-065-489, puesto que en él se revela que la dosis diaria a ser administrada de Drospirenona se encuentra desde 2mg hasta 4mg y para Etinilestradiol se encuentra desde 0.01mg hasta 0.05mg (10µg-50µg).

Como vemos, estos y otros documentos referenciados en mis escritos, pese a no hacer expresa referencia a la presencia de Drospirenona en forma micronizada, sí revelan composiciones farmacéuticas para la contracepción que contienen combinaciones de **Drospirenona y Etinilestradiol en rangos de dosis como los contemplados en la solicitud colombiana en trámite**, circunstancia que ratifica, una vez más, la absoluta ausencia de nivel inventivo de la misma.

Ahora bien, si la solución al problema técnico de biodisponibilidad de Drospirenona o de estabilidad en medio ácido fuese la micronización o la disminución del tamaño de partícula del mismo, cabe notar que, como toda persona medianamente versada en la materia conoce, cualquier principio activo que se pretenda comercializar para su utilización en clínica debe pasar por una serie de etapas encaminadas a la obtención de un medicamento seguro y eficaz, incluyendo esto, la forma farmacéutica más adecuada para ese principio activo¹. Por ejemplo, las características de absorción in vivo se estudian con el principio activo en una primera fase de preformulación, y luego se

¹ Veiga M., Gil M., Torrado J., Tecnología Farmacéutica, Parte I, Volumen I, Editorial Sintesis S.A. España, Mayo 2001. Páginas 27 a 39.

repiten los estudios con las distintas formulaciones desarrolladas y que se pretenden comercializar. Si se cambia el tamaño de partícula del principio activo utilizado como materia prima, se debe estudiar obligatoriamente su influencia en la absorción, así mismo debe estudiarse la estabilidad del mismo. Por lo tanto, estas y otras características del principio activo que influyan en las propiedades biofarmacéuticas del medicamento (biodisponibilidad, características fisiológicas de la vía de administración, factores limitantes de la absorción, características fisicoquímicas implicadas en la solubilidad y factores de la formulación que influyen en la solubilidad) deben reconocerse durante los estudios de preformulación. Con esto se evidencia, que la característica inesperada que se argumenta para dar un nivel inventivo al uso de drospirenona micronizada en la formulación, no es mas que un factor a tener en cuenta durante la aplicación de los estudios de preformulación por los que debe pasar cualquier principio activo.

Por si los anteriores argumentos no fuesen más que suficientes para proceder a la negación de la solicitud en curso, es del caso hacer notar también que, tal como es sabido por cualquier persona versada en procesos de formulación de fármacos, debe existir una correlación entre los ensayos de disolución (in vitro) y los ensayos biofarmacéuticos de absorción (in vivo)², en especial para los fármacos en los que la absorción pueda considerarse limitante de la velocidad de disolución. Si se considera que el análisis de los resultados que fundamentarían la supuesta baja biodisponibilidad de la drospirenona micronizada tan sólo se basa en resultados arrojados por ensayos de disolución in vitro, cuando menos resultaría incorrecta por falta de fundamento la conclusión del solicitante en cuanto a la deficiente biodisponibilidad de la drospirenona, razón que ahora pondría en entredicho el nivel inventivo de la solicitud.

Así mismo, si se recuerda que la reactividad química y la fluidez de una sustancia, así como la homogeneidad de la formulación que la contiene dependen del tamaño de partícula, y de la forma y morfología de la superficie de las partículas que constituyen la sustancia activa, es necesario concluir que la modificación en el tamaño de partícula, por ser una práctica común y rutinaria en los estudios de preformulación, en particular para determinar cambios en la solubilidad del principio activo es necesario concluir que

² Veiga M., Gil M., Torrado J., Tecnología Farmacéutica, Parte I, Volumen I, Editorial Síntesis S.A. España, Mayo 2001. Páginas 40 a 42.

553

la formulación de drospirenona micronizada no es más que una aplicación reconocida en la práctica farmacotécnica, carente por completo de Nivel Inventivo.

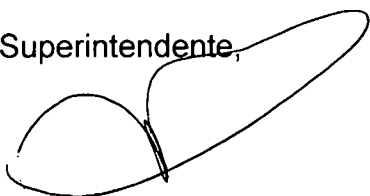
Prueba de ello se encuentra en lo descrito en la solicitud internacional WO 97/11680 publicada el 3 de abril de 1997 (copias anexas en el escrito del 14/07/2005), en donde se revela de manera especial en las reivindicaciones 1, 11 y 17 un método de terapia de reemplazo hormonal (HRT) que comprende la administración de dosis sucesivas de un estrógeno y una pluralidad de dosis sucesivas de un progestágeno, donde el estrógeno es etinilestradiol o estradiol o un éster del mismo, estrona, estrona sulfato o estrógenos conjugados y donde el progestágeno es progesterona micronizada, noretindrona o ésteres del mismo, norgestrel, clormadinona acetato, ciproterona acetato, desogestrel, 3-ketodesogestrel, **drospirenona**, norgestimate, levonorgestrel o gestodeno. Como se observa, esta publicación internacional no solo revela la combinación de Etinilestradiol y Drospirenona, sino que también sugiere la posibilidad de combinar el etinilestradiol con un compuesto progestágeno micronizado como la progesterona. Si bien es cierto el texto no se refiere de manera precisa a la presencia de Drospirenona en forma micronizada, si se puede generar la inquietud de experimentar con otros compuestos progestágenos en forma micronizada que permitan obtener formulaciones con más ventajas desde el punto de vista de biodisponibilidad y estabilidad.

Por todo lo expuesto respetuosamente llamo la atención nuevamente sobre el hecho de que la solicitud de la referencia no cumple con los requisitos dispuestos en la Decisión 486 de 2000 y que por tal razón no puede ser objeto de privilegio de patente de invención.

ANEXO

- o Veiga M., Gil M., Torrado J., Tecnología Farmacéutica, Parte I, Volumen I, Editorial Síntesis S.A. España, Mayo 2001. Páginas 27 a 39 y 40 a 42.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 79.152.473 (Usaquén)

T.P. No. 44655 del C. S. J.

SS4

Preformulación

1.1. Concepto de preformulación

Cualquier principio activo que se pretenda comercializar para su utilización en clínica debe pasar por una serie de etapas encaminadas a la obtención de un medicamento seguro y eficaz. Para obtener el medicamento es necesario mucho trabajo multidisciplinar hasta que se obtiene la forma farmacéutica más adecuada para ese principio activo. Parte de los muchos aspectos a tener presentes en el desarrollo de un medicamento se muestran en el cuadro 1.1.

Todos esos aspectos y características están relacionados entre sí, por lo que los trabajos a realizar se deben coordinar y en muchas ocasiones repetir varias veces hasta llegar a la formulación definitiva. Por ejemplo, las características de absorción *in vivo* se estudian con el principio activo en una primera fase de preformulación, y luego se repiten los estudios con las distintas formulaciones desarrolladas y que se pretenden comercializar. Si se cambia el tamaño de partícula del principio activo utilizado como materia prima, se debe estudiar su influencia en la absorción. Lo mismo sucede si se detecta la presencia de polimorfos, si se utilizan distintas sales o ésteres del principio activo... Por todo ello no es de extrañar que los estudios de formulación de un medicamento puedan durar varios años. Incluso se considera al medicamento como "vivo" en el sentido cambiante, ya que con el tiempo varían sus propiedades (es preciso estudiar su estabilidad) y puede ser necesario realizar cambios de formulación, incluso después de haberse comercializado (estudios de reformulación) para mejorarlo, adaptarlo a nuevos requerimientos del mercado evitar algunos inconvenientes que se manifiestan con el uso.

El trabajo que abarca el conocimiento de las características básicas tanto biofarmacéuticas como fisicoquímicas que van a influir en la elección y desarrollo de la forma farmacéutica final del medicamento se conoce como estudios de *preformulación*.

A lo largo de este capítulo se van a estudiar los siguientes aspectos que intervienen en el desarrollo de un medicamento:

- Consideraciones previas farmacodinámicas y generales.
- Características biofarmacéuticas.
- Características fisicoquímicas y farmacotécnicas.

556

Los aspectos de una formulación, la formulación, tras que si es presente la formulación infarto con infarto (for transdermico

CUADRO 1.1
Distintos aspectos que hay que tener presentes en la etapa de preformulación

CONSIDERACIONES PREVIAS
<i>Propiedades farmacodinámicas:</i> — Finalidad terapéutica — Efectos tóxicos — Reacciones adversas — Dosis — Características farmacocinéticas — Frecuencia de administración <i>Características de los enfermos a los que se dirige:</i> — Aceptación y comodidad del medicamento — Coste del medicamento
CONSIDERACIONES BIOFARMACÉUTICAS
— Biodisponibilidad — Vía de administración — Características biofarmacéuticas de la formulación
CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS Y FARMACOTÉCNICAS
— Cristalinidad y polimorfismo — Punto de fusión — Solubilidad — Fluidez — Estabilidad — Compatibilidad

En el desarrollo de un medicamento. Por lo tanto, las características de un medicamento aceptado por el organismo humano mediante formulaciones importantes. La administración de los medicamentos pueden generar más inconvenientes.

Desde el punto de vista de administración en enfermedades que aparecen como ejemplo en la insulina), cada vez se altera la utilización de las formulaciones farmacéuticas comprimidas 16% e inyecciones tópicos. En el caso de las formulaciones, las formulaciones el 75%

Las características de desarrollo de una formulación pueden ser con rapidez formulaciones

1.2. Consideraciones previas en el desarrollo del medicamento

Una vez que se conoce una molécula que tiene unas buenas propiedades farmacológicas que la hacen interesante para su utilización terapéutica (con más ventajas terapéuticas que efectos secundarios tóxicos), es necesario poner a punto la forma farmacéutica que se quiere utilizar con ese fármaco.

Las características farmacocinéticas se deben tener muy en cuenta en el desarrollo de nuevas formulaciones, ya que las peculiaridades de absorción y eliminación pueden influir en el tipo de formulación a emplear. Así, en los medicamentos con rápida eliminación del organismo puede ser interesante el desarrollo de formulaciones de cesión prolongada para intentar alargar su acción y distanciar las

tomas, facilitando la administración al enfermo, como se ha comentado anteriormente. Por otro lado, las características de absorción varían según la vía de administración y dependiendo de cómo se aplique el medicamento se pueden obtener las características de biodisponibilidad, como se verá posteriormente en detalle.

558

1.3. Consideraciones biofarmacéuticas

Para conseguir el efecto terapéutico buscado es necesario que el principio activo llegue a su lugar de acción. La cantidad de fármaco y el tiempo que tarda en llegar y en desaparecer del lugar de acción condicionan la respuesta farmacológica (efecto y duración de efecto). Esta respuesta depende de una serie de características propias del fármaco (cualidades fisicoquímicas), pero también de las peculiaridades de la formulación (peculiaridades farmacotécnicas). Ambas están condicionadas e influyen en las propiedades biofarmacéuticas del medicamento. Para el conocimiento en detalle de todos estos atributos se debe abordar durante la etapa de preformulación y es lo que se va a desarrollar a continuación, aunque muchas de ellas se verán con más detalle en otros capítulos.

1.3.1. Biodisponibilidad

La forma en que un medicamento se administra condiciona su actividad farmacológica. Mediante la ciencia conocida como Biofarmacia se intenta racionalizar el desarrollo de medicamentos para que el aprovechamiento del fármaco sea máximo y sus efectos secundarios en el enfermo mínimos.

La Biofarmacia estudia las características de liberación del principio activo incluido en la formulación y su absorción a través de membranas. De especial importancia en Biofarmacia es el estudio de la biodisponibilidad. Se define la *biodisponibilidad* como una medida de la cantidad y velocidad con que un principio activo llega a la sangre. Hay que tener presente que la mayoría de los medicamentos que se utilizan deben su acción farmacológica a su distribución en el organismo mediante la sangre y, de esta manera, alcanzan su lugar de acción. Por lo tanto, cualquier modificación en las concentraciones plasmáticas puede alterar las características farmacodinámicas y toxicológicas del medicamento. El objetivo en Biofarmacia es conseguir que la cantidad de medicamento que entre en el organismo produzca el máximo efecto terapéutico para el enfermo.

Las concentraciones plasmáticas que se obtienen con un principio activo después de su administración se pueden representar de forma gráfica según la relación entre las concentraciones plasmáticas a distintos tiempos como se muestra en la figura 1.1.

En la curva de concentraciones plasmáticas de dicha figura se aprecian tres fases. En la primera fase predomina la absorción y existe un crecimiento de la

c, como se ha comentado ante
sorción varían según la vía u
camento se pueden obtener d
se verá posteriormente con

es necesario que el principio
maco y el tiempo que tarda en
gan la respuesta farmacológica
pende de una serie de caracte
cas, pero también de las pará
námicas). Ambas están n
naceúticas del medicamento
se debe abordar durante la e
continuación, aunque muchas

stra condiciona su actividad f
Biofarmacia se intenta raciona
rovechamiento del fármaco
nínimos.
liberación del principio acti
membranas. De especial impo
nibilidad. Se define la *biodis*
dad con que un principio acti
yoz de los medicamentos q
ción en el organismo media
sorción. Por lo tanto, cualqu
uede alterar las característic
El objetivo en Biofarmacia
re en el organismo produzca

con un principio activo despu
a gráfica según la relación entr
se muestra en la figura 1.1.
dicha figura se aprecian do
existe un crecimiento de con

centraciones en plasma hasta que se alcanza el valor máximo de concentración (C_{max}). El tiempo al que se alcanza ese valor máximo es conocido por las siglas T_{max} . Una vez que se alcanza el valor máximo comienza la segunda fase, en la que disminuyen los valores de concentración plasmática. Se puede calcular la biodisponibilidad según el valor del área bajo la curva que se obtiene al representar las concentraciones plasmáticas frente al tiempo (en la figura se representa como área punteada) y se la suele conocer por las siglas en inglés de AUC (*Area Under Curve*). Cuando se comparan las características biofarmacéuticas y farmacocinéticas de distintos principios activos y distintas formulaciones puede ser interesante contrastar la velocidad de absorción, lo que se puede hacer con facilidad mediante la comparación de los valores de T_{max} . También se pueden cotejar las cantidades totales absorbidas mediante los valores de AUC; en ocasiones el C_{max} puede suministrar información preliminar. Así, por ejemplo, en la figura 1.2 se comparan las concentraciones plasmáticas de dos formulaciones distintas administradas por vía oral.

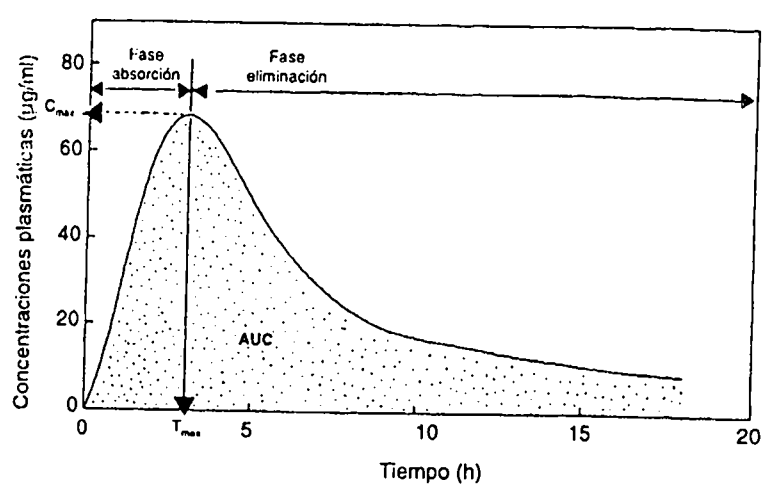


FIGURA 1.1. Curva de concentraciones plasmáticas a distintos tiempos después de la administración oral.

Como se observa en la figura 1.2 se pueden obtener distintas concentraciones al modificar las formulaciones. En la formulación A se obtiene una absorción más rápida, por lo que tiene un T_{max} menor que en la formulación B. En cuanto a los valores de C_{max} , generalmente disminuyen al retrasarse la absorción, como se puede ver en la figura 1.2 (C_{max} de A > C_{max} de B). Los valores de AUC también varían según la formulación; en este ejemplo el de A es mayor que el de B, por lo que A tiene mayor biodisponibilidad que B.

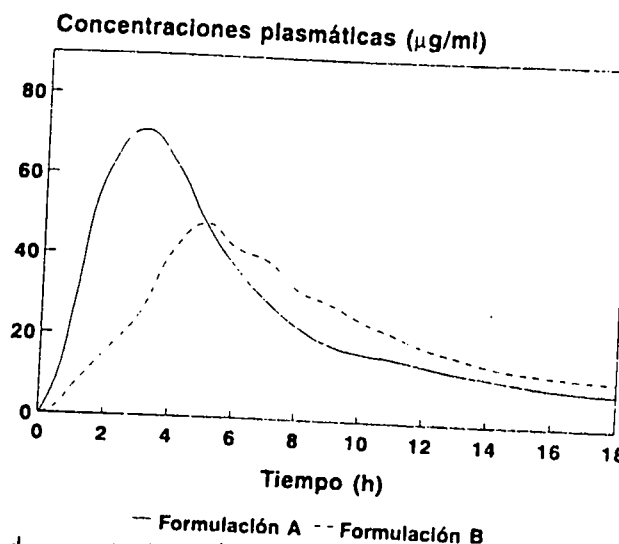


FIGURA 1.2. Curva de concentraciones plasmáticas a distintos tiempos después de la administración oral de dos formulaciones.

Los estudios biofarmacéuticos permiten desarrollar las formulaciones de medicamentos de una forma racional a partir de sus características farmacocinéticas. En algunos principios activos que se utilizan para el tratamiento local de una enfermedad, puede no ser necesaria la presencia del mismo en sangre, ya que ésta implicaría una acción en órganos que podría producir efectos secundarios no deseados. En estos casos es preferible, si es posible, la administración directa en los órganos afectados, que pueden ser piel, ojos, nariz, garganta, recto... De esta manera se pueden administrar medicamentos con acción antiinfecciosa, antihistamínicos, antiinflamatorios... En otros muchos casos puede sí ser necesario administrar el medicamento buscando una acción sistémica (paso a la sangre del principio activo), en esta última se hace imprescindible tener en consideración las características fisiológicas de la vía de administración elegida porque ésta condiciona el desarrollo de la formulación.

1.3.2. Características fisiológicas de la vía de administración

Cada vía de administración tiene unas características fisiológicas distintas que dan lugar a diferentes condicionantes biofarmacéuticos a tener presentes cuando se desarrolla una forma farmacéutica. Lógicamente los excipientes y las peculiaridades de la formulación varían con la vía de administración. Por ejemplo no serán iguales las propiedades de una solución tópica antialopécica que las de una solución oftálmica. Los excipientes en cada caso deben adaptarse a los requerimientos fisiológicos del lugar donde se va a aplicar el medicamento. En un colirio se debe

ii)



B

tipos después de la administrac

las formulaciones de med
erísticas farmacocinética
tamiento local de una alte
n sangre, ya que ésta impl
s secundarios no deseados
ción directa en los órganos
... De esta manera se pue
a, antihistamínicos, antiin
sario administrar el medi
e del principio activo). En
n las características fisio
a el desarrollo de

ración

fisiológicas distintas que
tener presentes cuando
recipientes y las peculiari
ón. Por ejemplo no serán
ica que las de una solu
arse a los requerimientos
. En un colirio se deben

tener presentes requerimientos de pH e isotonicidad que no suelen ser tan estrictos en la administración tópica en la piel, ya que la mucosa ocular es más sensible que la epidermis. En estos dos ejemplos citados se debería estudiar cómo se administra el medicamento, la cantidad que queda disponible para su acción; y si se produce o no absorción del principio activo, qué cantidad llega a sangre ya que esto puede implicar efectos secundarios no deseados en un tratamiento local.

Dependiendo de la vía de administración y con un adecuado desarrollo del medicamento, se puede conseguir que la biodisponibilidad varíe entre una absorción completa y rápida o una absorción lenta y prolongada durante largos períodos de tiempo, e incluso en ocasiones puede ser deseable obtener una absorción sistémica prácticamente nula, situación de la administración tópica comentada anteriormente. En cada caso depende del objetivo terapéutico deseado. Una vez que el principio activo se absorbe, su distribución y eliminación en el organismo no suele estar influida por la formulación.

El efecto de la vía de administración en las características biofarmacéuticas de un medicamento se puede ver en la figura 1.3 en la que se muestran las concentraciones plasmáticas obtenidas después de la administración por tres vías diferentes (oral, intramuscular e intravenosa) del mismo fármaco a la misma dosis.

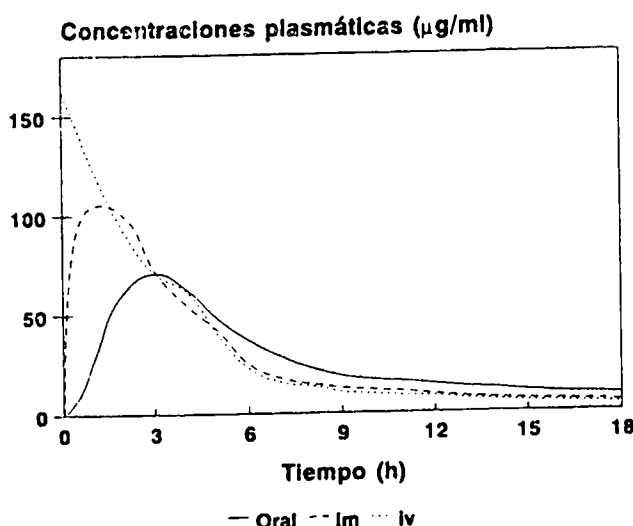


FIGURA 1.3. Concentraciones plasmáticas obtenidas después de la administración del mismo fármaco por vía oral, intramuscular e intravenosa.

Como se puede observar, por vía intravenosa se obtiene instantáneamente la máxima concentración plasmática, por lo que está considerada como la vía de urgencia. Tiene, sin embargo, el inconveniente de la incomodidad de su administración y la posibilidad de aparición de efectos secundarios debidos a las grandes

concentraciones que se obtienen durante los primeros momentos después de la aplicación. Otro inconveniente es que los efectos duran menos tiempo que si se administran por otras vías, lo que hace necesario en muchos casos repetir las dosis.

En el ejemplo de la figura 1.3, se muestra que después de la administración intramuscular se obtienen con rapidez concentraciones plasmáticas. En la figura, pero en ocasiones se formulan con sustancias oleosas para retrasar la liberación del principio activo en el músculo donde se inyecta el preparado, es decir, retrasar así la absorción y prolongar el efecto.

En la figura 1.3 se puede observar que con la toma oral es necesario esperar más tiempo hasta obtener la concentración plasmática máxima, lo cual supone un inconveniente para el enfermo, que se compensa por la comodidad de la administración. Otro posible inconveniente de la vía oral es que en muchas ocasiones la biodisponibilidad es menor que por vía intravenosa. En el ejemplo, no es así puesto que el área bajo la curva (AUC) es aproximadamente el mismo en las formulaciones representadas (biodisponibilidad prácticamente 100%). Sin embargo, en principios activos que se puedan alterar a pH ácido al administrarlos por vía oral se pueden degradar en estómago y su biodisponibilidad será inferior al 100%. Una forma de evitar esto es utilizar formas con cubiertas gastrorresistentes. Los problemas de solubilidad; para resolverlos se usan en ocasiones como solventes aceites o polialcoholes que pueden aumentar la biodisponibilidad oral de fármacos lipófilos. En otras ocasiones, el problema puede ser que el fármaco no es lo suficientemente lipófilo para difundir y absorberse cuando se administra por vía oral, como sucede por ejemplo con los antibióticos aminoglucósidos.

Las características biofarmacéuticas (liberación y absorción) del principio activo condiciona la dosis y forma farmacéutica final del medicamento.

1.3.3. Factores limitantes de la absorción

La absorción de fármacos se suele producir como consecuencia de los siguientes procesos (figura 1.4):

- Disgregación de la forma farmacéutica y liberación del principio activo.
- Disolución del principio activo en el medio acuoso fisiológico.
- Absorción a través de membrana y paso a circulación sistémica.

La velocidad de absorción del principio activo depende al final del proceso que se desarrolle más lentamente, dicho proceso se conoce como factor limitante de la absorción. En algunos fármacos con bajas características de solubilidad en medios

neros momentos después
duran menos tiempo que
sario en muchos casos rep

después de la administra
ones plasmáticas. En la pr
de rápida cesión como la
n sustancias oleosas para re
donde se inyecta el prepar
to.

ma oral es necesario que
ica máxima, lo cual supone
r la comodidad de la admi
s. muchas ocasiones
. En el ejemplo, no es el d
damente el mismo en las t
ticamente 100%). Sin emb
cido al administrarlos por
bilidad será inferior al 100
rtas gastrorresistentes. O
n los problemas de solubi
ntes aceites o polialcohol
acos lipófilos. En otras oc
uficientemente lipófilo pa
l, como sucede por ejemplo

osorción) del principio activo
medicamento.

uencia de los siguientes

ón del principio activo.
o fisiológico.
ción sistémica.

e al final del proceso que
omo factor limitante de
de solubilidad en medio

acuoso el factor limitante será la disolución del principio activo. En medicamen-
tos en los que se quiere prolongar la absorción se recurre en ocasiones a formas de
cesión sostenida en las que se puede controlar la disgregación (formas matriciales)
y/o la disolución del principio activo, siendo en estos casos las etapas limitantes de
la absorción la disgregación y/o la disolución. En otros casos el límite puede ser el
proceso de absorción, caso de productos muy lipídicos como vitaminas liposolu-
bles que necesitan la presencia de sales biliares en el tracto digestivo para la for-
mación de micelas y su posterior absorción por pinocitosis. En otros principios ac-
tivos muy hidrosolubles el factor limitante también puede ser la absorción (caso por
ejemplo de la vitamina B₁₂), ya que para que se produzca la absorción suele ser nece-
sario un cierto carácter lipídico que facilite la difusión del principio activo a través
de la membrana.

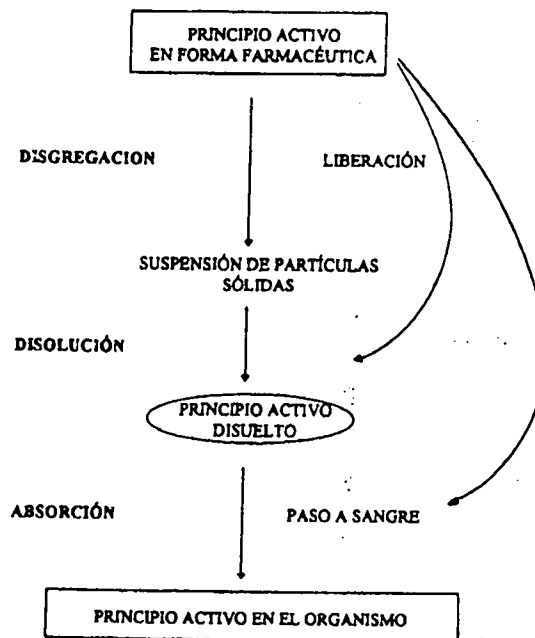


FIGURA 1.4. Procesos implicados en la absorción de medicamentos.

La absorción del principio activo, y por lo tanto su biodisponibilidad, depen-
de, en consecuencia, de las características de liberación de la forma farmacéutica
en que se administre el fármaco (en la que puede estar implicada la disgregación),
de la velocidad de disolución del principio activo y de las cualidades de absorción
de las membranas en las que se debe producir la absorción del mismo. Estas carac-
terísticas se describen con mayor detalle a continuación.

A) Disgregación

564

Puede definirse la disgregación como el proceso mediante el cual el medicamento en contacto con un medio acuoso pierde su forma y queda disuelta en suspensión de partículas sólidas. Suele ser un paso previo a la disolución y, aunque hubo una época en la cual se aceptó que una rápida disgregación implicaba una rápida disolución y valores altos de biodisponibilidad, la experiencia demuestra que no siempre es así. Hoy en día los ensayos de disgregación recogidos en las farmacopeas son controles farmacotécnicos simples y sencillos para conocer y garantizar la calidad de los lotes de formas orales sólidas (comprimidos y cápsulas) producidas en los laboratorios, pero, desde el punto de vista biofarmacéutico, el más importante es el estudio de la velocidad de disolución, que es el que se relaciona con mayor exactitud con las características de biodisponibilidad.

B) Disolución

La disolución se define como el proceso en el que una sustancia química se disuelve en un disolvente. En medios biológicos la disolución se realiza siempre en un medio acuoso y suele ser un paso previo a la absorción sistémica (algunas sustancias muy lipídicas se pueden absorber por procesos de pinocitosis, sin disolución previa). En principios activos con baja hidrosolubilidad la velocidad de disolución es el factor limitante de la absorción.

La velocidad de disolución está condicionada por una serie de parámetros condicionados mediante la ecuación de Noyes-Whitney:

$$dc/dt = K A (C_s - C)$$

Donde dc/dt es la velocidad de disolución, K es la constante de velocidad que describe su difusión al medio, A es la superficie del sólido a disolver, C_s es la concentración a saturación en el medio líquido que rodea el sólido a disolver, y C es la concentración en el disolvente. De forma gráfica se puede ver en la figura 1.3.

Como se puede apreciar por la ecuación de Noyes-Whitney, la cinética de disolución depende de las características fisicoquímicas del principio activo, pero también de las características de formulación y del disolvente. El disolvente en el organismo, especialmente en el tracto gastrointestinal, es un medio acuoso en el cual el proceso de disolución se lleva a cabo a 37 °C y con agitación.

La disolución está condicionada por distintos factores fisicoquímicos y de formulación que pueden modificar la cantidad disuelta y la velocidad de disolución por ello, la biodisponibilidad.

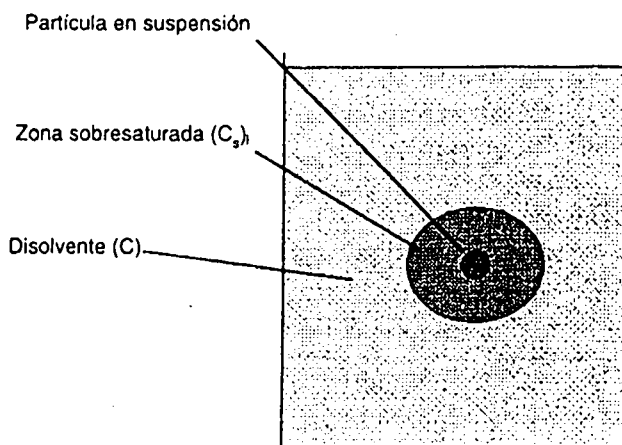


FIGURA 1.5. Disolución de una partícula sólida en un disolvente.

1.3.4. Características fisicoquímicas implicadas en la solubilidad

Aunque se comentarán con más detalle en un apartado posterior, merece la pena abordar aquí algunos de las propiedades que más pueden afectar a la solubilidad:

- Tamaño de partícula.
- Coeficiente de solubilidad.
- Cristalinidad.

El tamaño de partícula afecta, puesto que influye en la superficie de la partícula y, por lo tanto, según se vio en la ecuación de Noyes-Whitney, puede aumentar la velocidad de disolución. Al disminuir el tamaño (por ejemplo, al micronizar un principio activo), aumenta la superficie específica y la velocidad de disolución.

El coeficiente de solubilidad depende, entre otros factores, de si la molécula puede o no ser ionizada, si se utiliza una sal (y el tipo de sal), si es una forma anhidra o hidratada (generalmente las formas anhidras son más solubles). Todas estas características influyen en la solubilidad.

Que el principio activo esté o no cristalizado también afecta a la solubilidad y la velocidad de disolución. Las formas amorfas son generalmente más solubles que las formas cristalinas. Otra peculiaridad importante, en el caso de formas cristalinas, es la posible formación de polimorfos. Los polimorfos pueden presentar distintas características de solubilidad y, por lo tanto, distinta biodisponibilidad.

Por todas estas razones es necesario una buena caracterización fisicoquímica, como se comenta con más detalle en un apartado posterior.

1.3.5. Factores de formulación que influyen en la solubilidad

Los excipientes que se utilizan en la elaboración de la formulación pueden afectar a las propiedades de solubilidad del principio activo y, por lo tanto, a las características de absorción y biodisponibilidad. En el cuadro 1.2 se resume el efecto de varios excipientes en las características biofarmacéuticas (Shargel y Yu, 1993).

CUADRO 1.2
Efecto de distintos excipientes utilizados en formulaciones de administración oral en algunas características biofarmacéuticas

EXCIPIENTES	EJEMPLOS	K_a	T_{max}	AUC
Disgregantes	Celulosa, almidón...	↑	↓	↑/-
Lubrificantes	Talco, estearato...	↓	↑	↓/-
Viscosizantes	Derivados celulósicos	↓	↑	↓/-
Agentes de recubrimiento hidrosolubles	Hidroxipropilmetil celulosas	-	-	-
Cubiertas entéricas	Acetato de celulosa	↓	↑	↓/-
Cubiertas de cesión sostenida	Metilcelulosa, etil-celulosas, derivados acrílicos...	↓	↑	↓/-

↑: aumento; ↓: disminución; -: sin efecto; K_a : constante de absorción; T_{max} : tiempo en que se alcanza la máxima concentración plasmática, AUC: es la sigla de área bajo la curva que relaciona concentraciones plasmáticas obtenidas a distintos tiempos y que refleja la biodisponibilidad.

Así, los agentes disgregantes, al disminuir el tiempo de disgregación, pueden aumentar la velocidad de disolución y absorción, con lo que se alcanzan antes las concentraciones plasmáticas máximas y pueden elevar la biodisponibilidad de principios activos con problemas de solubilidad. Los excipientes lubricantes suelen ser lipídicos, por lo que repelen el agua y cuando se usan en cantidades grandes pueden disminuir la velocidad de disolución, retrasar la absorción y en algunos casos reducir la biodisponibilidad. Los polímeros de recubrimiento suelen menguar las características de absorción, aumentar el T_{max} y pueden disminuir el valor de AUC, aunque en algunos casos, si son polímeros muy hidrosolubles, no alteran la velocidad de disolución, e incluso la aumentan en vez de retrasarla, como se ha descrito con algunas hidroxipropilmetil celulosas de baja viscosidad o con polivinilpirrolidonas. Con algunos de estos productos se puede conseguir elevar los valores de absorción, disminuir el T_{max} y aumentar el AUC. Con otros excipientes los efectos en la solubilidad pueden variar según la cantidad de excipiente.

En otros casos se pueden producir interacciones entre los excipientes y determinados principios activos que pueden influir en la solubilidad y en sus características de absorción. Así, excipientes con carácter básico (como el bicarbonato sódico) pueden aumentar la solubilidad de principios activos ácidos (por ejemplo, el

idad
ormulación pueden af
por lo tanto, a las cara
2 se resume el efecto
Shargel y Yu, 1993).

dministración oral

K_0	T_{max}	AUC
↑	↓	↑/-
↓	↑	↓/-
↓	↑	↓/-
-	-	-
-	↑	↓/-
-	↑	↓/-

en que se alcanza la máxi
concentraciones plasmáti

gregación, pueden
alcanzan antes las
onibilidad de prin-
ficantes suelen ser
ades grandes pue-
en algunos casos
eici enguar las
el valor de AUC,
alteran la veloci-
no se ha descrito
polivinilpirroli-
ir los valores de
pientes los efec-
pientes y deter-
sus caracterís-
carbonato sódico
por ejemplo, el

ácido acetilsalicílico) y hacer más rápida la absorción. Otros excipientes pueden interaccionar formando complejos de distinta solubilidad; quizá el ejemplo más conocido es la interacción de las tetraciclinas con excipientes cálcicos (por ejemplo, el carbonato cálcico) en que se forman complejos insolubles que retrasan la velocidad de disolución.

Por todas estas razones, en los estudios de preformulación es necesario estudiar las características de velocidad de disolución del principio activo solo y en combinación con distintos excipientes. Estos estudios se realizan mediante pruebas *in vitro* que se encuentran tipificadas y estandarizadas en las farmacopeas.

1.3.6. Ensayos de velocidad de disolución in vitro

Estos ensayos sirven para conocer la velocidad con que un principio activo se disuelve en un medio líquido (generalmente acuoso) y la cantidad total que se disuelve. De esta manera, se puede conocer si existe alguna interacción excipiente/principio activo que afecte a la velocidad de disolución y, por lo tanto, pueda influir en la biodisponibilidad. Dado que la absorción se lleva a cabo en un tramo más o menos concreto del tracto digestivo, es primordial que, cuando el fármaco alcance la denominada ventana de absorción, esté ya al estado molecular, es decir, disuelto; de ahí la importancia que tiene el estudio del proceso de disolución del principio activo en la fase de preformulación y de la forma de dosificación en la fase de formulación. Un proceso de disolución inadecuado obliga a rediseñar la composición para asegurar la disolución del fármaco en el tiempo prefijado y según el objetivo marcado.

Para realizar los estudios de disolución se utilizan los dispositivos cuyas características aparecen recogidas en los códigos oficiales. En términos generales, se pueden describir como unos recintos termostatizados donde se encuentran las vasijas que contendrán el medio de disolución. Las vasijas pueden ser de vidrio o de policarbonato, de forma cilíndrica con el fondo redondo. Su capacidad es tal que permite utilizar hasta 1.000 ml de medio de disolución. Para mantener el medio homogéneo un vástago en forma de paleta, o con otro accesorio donde se incluirá la forma de dosificación que se va a ensayar, gira a una velocidad que se puede fijar de antemano. El conjunto permanece aislado del exterior para evitar evaporaciones. Mediante un orificio practicado en la tapa se pueden extraer las muestras durante el tiempo que dure el ensayo.

Es necesario realizar un gran número de estudios de disolución en distintas condiciones hasta comprobar y elegir cuáles son las más idóneas para caracterizar la disolución del principio activo y de sus formulaciones. Es importante estandarizar bien las condiciones del estudio de disolución para que sirvan como método predictivo de las características biofarmacéuticas *in vivo* y posteriormente como medio de control rutinario de los lotes industriales a realizar cuando se comercialice el medicamento. Por estas razones, es necesario establecer las relaciones entre los estudio de cesión y disolución *in vitro* y las experiencias *in vivo*.

1.3.7. Correlación *in vitro*/*in vivo*

568

Como se ha comentado anteriormente, una vez que el método de velocidad de disolución se ha puesto a punto debe servir para correlacionar los resultados del experimento en laboratorio, el de velocidad de disolución (método *in vitro*) con las características biofarmacéuticas de absorción (método *in vivo*). Esta correlación se puede hacer en aquellas formulaciones con principios activos en los que la absorción tiene como etapa limitante la velocidad de disolución y son probablemente las formulaciones del ácido acetilsalicílico las más estudiadas. Se puede intentar correlacionar varios parámetros como son velocidad de disolución *in vitro* y velocidad de absorción *in vivo*, porcentaje de medicamento disuelto y porcentaje absorbido (indicaría biodisponibilidad), cantidad de medicamento disuelto y concentraciones plasmáticas... La figura 1.6 muestra la relación existente entre la biodisponibilidad y la cantidad de ácido acetilsalicílico disuelto a los 60 minutos en un aparato de velocidad de disolución, según el método de cestillos, utilizando formulaciones distintas con la misma cantidad de principio activo.

Como se puede apreciar en la figura 1.6, existe una relación directa entre la cantidad absorbida (expresada en la figura como biodisponibilidad) y los resultados del ensayo *in vitro* de velocidad de disolución. En general, al aumentar la velocidad de disolución suele aumentar la absorción y, por ello, la biodisponibilidad. En los principios activos cuyo proceso de absorción oral es rápido, pequeñas modificaciones en la formulación que alteren la velocidad de disolución se reflejarán en cambios en la absorción y en las curvas de niveles plasmáticos obtenidos. Sin embargo, en aquellos fármacos en los que el proceso de absorción se produce lentamente (en los que la absorción es la etapa limitante), alteraciones en las formulaciones que afecten la disolución del principio activo puede que no se vean reflejadas en las características *in vivo*.

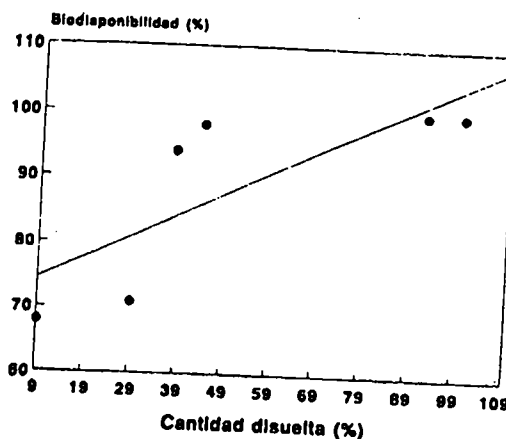


FIGURA 1.6. Relación entre la cantidad de medicamento disuelto *in vitro* y la biodisponibilidad obtenida con seis formulaciones distintas de ácido acetilsalicílico.

ue el método de velocidad de
relacionar los resultados de
ución (método *in vitro*) de
todo *in vivo*). Esta corre
incipios activos en los que
disolución y son probabl
más estudiadas. Se puede
ocidad de disolución *in vi*
mento disuelto y porcent
le medicamento disuelto
relación existente entre
lic a los 60 minutos e
allos, utilizando se
p. activo.
a relación directa entre la
ponibilidad) y los resulta
neral, al aumentar la velo
ello, la biodisponibilidad
es rápido, pequeñas modi
disolución se reflejan en
cos obtenidos. Sin embar
ón se produce lentamen
nes en las formulaciones
no se vean reflejadas en

La figura 1.7 muestra los resultados de un estudio de velocidad de disolución de tres formulaciones distintas de paracetamol en solución amortiguadora pH 7,4 con paletas como medio de agitación. Las formulaciones representadas se corresponden con un granulado de paracetamol (formulación 1), paracetamol microencapsulado con ovoalbúmina (formulación 2) y paracetamol microencapsulado recubierto con polímero acrílico (formulación 3). Las curvas de concentraciones plasmáticas obtenidas con estas tres formulaciones administradas por vía oral se pueden ver en la figura 1.8. Como se puede apreciar en la figura 1.7, existen diferencias en la velocidad de disolución de las tres formulaciones. La formulación 1 cede muy rápido el paracetamol que se disuelve en muy poco tiempo y se absorbe con rapidez. La formulación 2 cede un poco más lentamente el paracetamol (de hecho, es útil para enmascarar su sabor amargo), pero el retraso en la disolución no es suficiente como para que se alteren las características farmacocinéticas cuando se compara con la formulación 1. Sin embargo, cuando se recubren las microcápsulas con polímeros acrílicos y se retrasa más la velocidad de disolución (formulación 3), entonces sí se aprecian algunas diferencias significativas en cuanto a sus características biofarmacéuticas y farmacocinéticas.

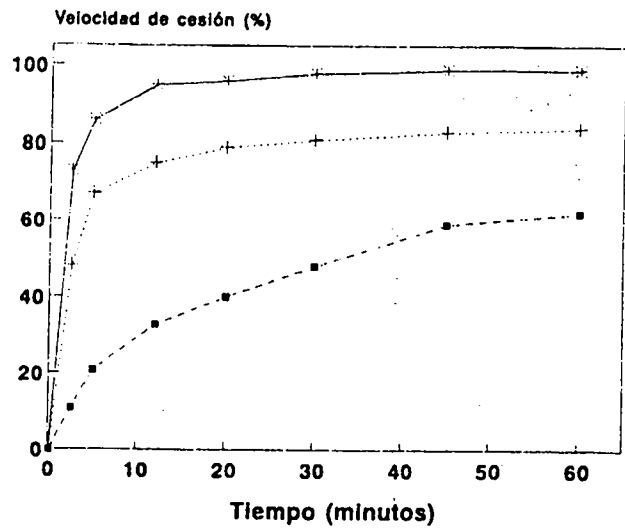


FIGURA 1.7. Velocidad de cesión *in vitro* de tres formulaciones de paracetamol en tampón pH 7,4. *: granulado de paracetamol; +: microcápsulas de paracetamol; ■: microcápsulas de paracetamol recubiertas con polímero acrílico.

Existen numerosos casos de medicamentos en los que no hay buena correlación entre los ensayos de cesión *in vitro* y las características de biodisponibilidad *in vivo*. En estos casos conviene estudiar todas las posibles modificaciones que se

tro y la biodisponibilidad
salicílico.

pueden realizar en los ensayos de cesión *in vitro* (incorporación de tensioactivos con principios activos muy poco solubles, distintos fluidos acuosos...) y en algunos casos se puede acabar concluyendo que, al no existir correlación en esas condiciones, no tiene sentido realizar ensayos de cesión *in vitro* como sucede con algunos productos muy lipófilos como vitaminas liposolubles o algunos ésteres de la penicilina.

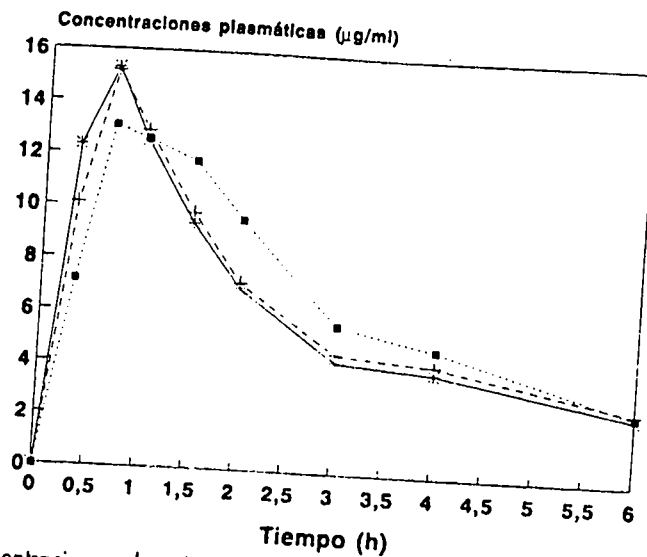


FIGURA 1.8. Concentraciones plasmáticas de paracetamol obtenidas después de la administración oral de tres formulaciones de paracetamol. *: granulada de paracetamol; +: microcápsulas de paracetamol; ■: microcápsulas de paracetamol recubiertas con polímero acrílico.

1.4. Consideraciones fisicoquímicas

En este epígrafe se incluyen los estudios destinados a conocer en profundidad la sustancia activa, para obtener el máximo de datos de interés galénico y conocer las propiedades fisicoquímicas de la sustancia activa pura y en mezcla con determinados disolventes, excipientes y materiales de acondicionamiento. Algunos de estos estudios se llevan a cabo en condiciones extremas de temperatura, luz, humedad y otros factores físico-químicos para acelerar y así poder detectar posibles reacciones entre los componentes.

1.4.1. Descripción del estado físico

El primer paso en el conocimiento de una sustancia podría ser la descripción de su estado físico. La mayoría de los fármacos utilizados en la actualidad son sólidos.