

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y C

E.

S.

D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-011050- -00019-0000

Fecha 2010-09-14 16 13:37 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act 329 CTOINFORMACION Folios: 10

REF: EXPEDIENTE 06-011-050

TÍTULO SOLICITADO: "JARABE EN SECO QUE CONTIENE LORATADINA."

PUBLICACIÓN: Gaceta 578 de 31 de Julio de 2007, número de publicación 188.

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION.

PRIORIDAD: JP 2003-290052 de 08/08/2003.

APODERADO: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

TRÁMITE: REMISIÓN DE INFORMACIÓN.

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUIMICAS S.A.**, dentro del trámite de la referencia, por medio del presente escrito, procedo a presentar argumentos que demuestran que la solicitud de la referencia incumple los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, y que por ello no merece recibir el beneficio patentario:

I. REMISION DE INFORMACIÓN.

En primer lugar, es importante señalar que la modificación en el capítulo reivindicatorio, presentada el 04 de febrero de 2010, corresponde a un cambio de forma, que por esa condición, no logra superar los argumentos planteados en contra por el suscrito, ni aquellos formulados por el examinador técnico. Es así

como al revisar dicho nuevo capítulo reivindicatorio, persiste la carencia de nivel inventivo, al mantenerse en esencia las mismas características técnicas (componentes y proceso de obtención de un jarabe seco de loratadina) ya descritas en el estado de la técnica.

Entrando en materia, es necesario insistir primero en el hecho que los argumentos expuestos en la oposición presentada en su momento, mantienen su vigencia respecto al contenido del capítulo reivindicatorio modificado por el solicitante. Es así como dichas anterioridades revelan una preparación de jarabe en seco de fácil dispensación, y puede ser tomado por suspensión o disolución antes del uso¹, así como todas las características que permiten formular un compuesto antihistamínico (o cualquier otro principio activo) poco soluble en agua, para obtener un jarabe seco que se redispersa por posterior adición de un solvente adecuado a la misma, y que dan solución a aspectos de estabilidad y organolépticos, a través de los mismos componentes de la formulación de la solicitud colombiana en trámite².

En este mismo sentido, y teniendo en cuenta la información revelada en dichas anterioridades, se puede afirmar que, como cualquier persona medianamente versada en la materia debe reconocer, un mismo principio activo se puede presentar en diferentes formas farmacéuticas, así como para dichas formulaciones se pueden utilizar diferentes excipientes. Las técnicas de formulación y el conjunto de compuestos que se pueden seleccionar para desarrollar productos farmacéuticos viables en sus diferentes formas, son elementos cotidianos y bien conocidos para dicha persona versada en la formulación de productos farmacéuticos, y no puede ser por lo tanto inventivo la selección de uno u otro excipiente para lograr efectos técnicos en la formulación que ya se habían descrito con anterioridad: este es el caso específico de la solicitud colombiana en cuestión y las otras formulaciones de jarabe seco que se exponen en todas las

¹ Publicación internacional PCT/WO02/1887A1, titulada "DRY SYRUP PREPARATIONS".

² Patente china CN 1152431 A, titulada "DRY SYRUP OF TELDANE", la patente japonesa JP 58198418 A2, titulada "PREPARATION OF CEPHALEXIN DRY SYRUP", la patente japonesa JP 05097664 A2 titulada "DRY SYRUP OF BIFEMELANE HYDROCHLORIDE", la patente japonesa JP 09208495A titulada "GRANULAR FORMULATION DIMINISHED BITTER TASTE OF DRUGS ITS PRODUCTION", patente americana US 6,455,533, publicada el 24 de septiembre de 2002, y titulada "PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR ORAL ADMINISTRATION COMPRISING AN ACTIVE

anterioridades mencionadas, lo cual es suficiente para dejar en evidencia la carencia absoluta de nivel inventivo de la solicitud en cuestión.

El solicitante expone, en la respuesta que da al examinador técnico referida a la afección de la novedad por un documento denominado D1, lo siguiente:

*"D1 menciona expresamente el uso de un tensoactivo en la formulación, mientras que **la presente invención no reivindica el uso de un tensoactivo**"*

*"El documento D1 no comprende todos y cada uno de los elementos técnicos de esta invención. Como por ejemplo, D1 no divulga una preparación de jarabe en seco y D1 no enseña **un aglutinante que proporciona una dispersión** uniforme al añadir agua al jarabe seco en el momento de la reconstitución."*

*"**D1 enseña una suspensión** y no hay mención explícita o implícita sobre el hecho que pueda prepararse **una formulación de jarabe seco que pueda formar una suspensión al momento de su uso.**"*

*"El señor examinador compara el aglutinante que se revela en la formulación reivindicada con el agente estabilizante (agente de suspensión) que menciona D1 en el párrafo 275 y en la reivindicación 28, sin embargo, pongo de presente que **dicho agente de suspensión no es equivalente al aglutinante de la solicitud, toda vez que el agente de suspensión ayuda a reducir la tasa de sedimentación de las partículas en suspensión y a incrementar la viscosidad del medio de tal forma que las partículas precipiten mas lento, mientras que el aglutinante ayuda a mantener la cohesión de las partículas del jarabe en seco de la presente invención.**"*

Mientras que en el capitulo reivindicatorio se presenta:

11. La preparación de jarabe seco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 -10, caracterizada además **porque no se incluye agente tensoactivo o agente desespumante.**

12. La preparación de jarabe en seco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, caracterizada además porque tiene propiedades físicas descritas a continuación: (...) (iv) no se observa sustancia suspendida en un minuto después de la evaluación de la dispensabilidad (...)

13. Una dispersión en donde se dispersa uniformemente loratadina, que comprende loratadina como un ingrediente activo, un aglutinante que proporciona una dispersión uniforme al añadir agua al uso, y un azúcar.

En primer lugar, toda invención debe caracterizarse por las características que posee, y no por las características que no posee, como sucede en el caso de la solicitud Colombiana en cuestión, específicamente en la reivindicación 11.

En un segundo aspecto, y como se puede apreciar en los párrafos expuestos anteriormente, existe una total ausencia de claridad respecto a lo que se refiere el solicitante con un agente aglutinante. Como cualquier persona medianamente versada en el materia debe reconocer, un aglutinante farmacéuticamente aceptable, consiste en una sustancia sólida que actúa como adhesivo y cohesivo entre las partículas de materiales pulverulentos sometidos a la acción de la presión para formar gránulos³, mientras que un agente estabilizante de la suspensión, es un compuesto que puede aumentar la viscosidad para evitar procesos de sedimentación, caking y agregación, pero que también tras una agitación simple la viscosidad se reduzca para permitir la reconstitución⁴. En este sentido, la ausencia de claridad se sustenta en el hecho que el solicitante se refiere a "un aglutinante que proporciona una dispersión uniforme al añadir agua al jarabe seco en el momento de la reconstitución" o a un "aglutinante que proporciona una dispersión uniforme" en el capítulo reivindicatorio, mientras que por otro lado argumenta que "*dicho agente de suspensión (en D1) no es equivalente al aglutinante de la solicitud, toda vez que el agente de suspensión ayuda a reducir la tasa de sedimentación de las partículas en suspensión y a incrementar la viscosidad del medio de tal forma que las partículas precipiten mas lento, mientras que el aglutinante ayuda a mantener la cohesión de las partículas del jarabe en seco de la presente invención.*". Así mismo es evidente que no existe

una diferencia clara entre un sistema tipo suspensión y el jarabe en seco reconstituido, cuando en las reivindicaciones 12 y 15 se hace mención de una caracterización de las propiedades de dicho jarabe seco reconstituido con la observación del sistema frente a la sedimentación, técnica que como cualquier persona medianamente versada en la materia debe reconocer, es una de las formas mas comunes de caracterizar y controlar un sistema en suspensión⁵.

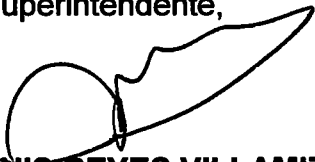
En otras palabras, no existe claridad en las diferencias técnicas entre el jarabe en seco que reivindica la solicitud colombiana en trámite y una formulación farmacéutica del tipo suspensión oral para reconstitución que ampliamente se encuentra descrita en el estado de la técnica, ni mucho menos entre las demás composiciones de jarabe en seco que se mencionan en los documentos o anterioridades aquí expuestos, siendo estos al mismo tiempo, una clara guía para cualquier persona medianamente versada en la materia que requiera formular este tipo de suspensiones orales para reconstitución designadas como jarabes en seco.

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales, y que en consecuencia el Despacho decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que lo contiene.

III. ANEXOS.

- ❖ Copia de todas las publicaciones mencionadas en el acápite de Remisión de información.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén
T.P. 44655 del C. S de la J.

⁵ Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen I. Página 314.

CUADRO 2.3
Comparación de las propiedades de algunos diluyentes de uso habitual

DILUYENTE	A	B	C	D	E	F	G
Dextrosa	3	2	4	2	1	2	3
Lactosa desecada	3	5	4	3	1	2	4
Lactosa anhidra	2	3	4	4	5	2	4
Sacarosa	4	3	5	4	4	1	4
Almidón	2	1	0	4	3	3	3
Sta-Rx 1500®	3	2	2	4	3	2	4
Fosfato dicálcico	3	4	1	2	1	2	5
Emcompress®	3	4	0	4	1	1	5
Celulosa microcristalina	5	1	0	2	0	4	5

A: compresibilidad; B: flujo; C: solubilidad; D: disgregación; E: higroscopicidad; F: capacidad lubricante; G: estabilidad. Escala desde 0 (nula) a 5 (buena/alta)

B) Adsorbentes

Los adsorbentes son sustancias capaces de incorporar fluidos y retener ciertos principios volátiles, manteniendo un estado aparentemente seco. Resultan útiles cuando se desea comprimir fármacos de naturaleza líquida o de consistencia pastosa, como pueden ser las vitaminas liposolubles, los aceites esenciales y determinados extractos fluidos, o bien mezclas eutécticas incorporadas en la formulación. El ejemplo más representativo del uso de estos excipientes es la preparación de comprimidos de nitroglicerina. En la actualidad, una alternativa en la formulación de este tipo de sustancias es la microencapsulación. Los adsorbentes más empleados, que cumplen a la vez otras funciones, son el almidón, la lactosa, la celulosa microcristalina, la bentonita, el caolín, el óxido de silicio coloidal (Aerosil®), el fosfato de calcio y el carbonato magnésico.

C) Aglutinantes

Las sustancias sólidas que actúan como adhesivos y cohesivos entre las partículas de materiales pulverulentos sometidos a la acción de la presión para formar gránulos, reciben el nombre de aglutinantes. Además, los aglutinantes aumentan la resistencia a la fractura y disminuyen la friabilidad del comprimido. Generalmente, están constituidos por macromoléculas de cadena larga que, en forma de dispersión, dejan, después de evaporarse el disolvente, una película de gran adhesividad que permite la agregación de las partículas. Aunque también pueden utilizarse en seco, lo más frecuente es incorporarlos como dispersión para asegurar una distribución más homogénea y porque la mayoría de los aglutinantes necesi-

tan humedad para ser adhesivos y mezclas hidroalcohólicas de los aglutinantes de origen vegetal, como el tragacanto, la gelatina, el mucílago, están siendo sustituidos por polímeros sintéticos, los más empleados son los derivados de la celulosa: la celulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa. El cuadro 2.4 recoge los valores de concentraciones recomendados.

Aglutinantes

AGLUTINANTE
Goma acacia
Goma de tragacanto
Gelatina
Sacarosa
Almidón
Alginato sódico
Metilcelulosa
Carboximetilcelulosa sódica
Etilcelulosa
Hidroximetilcelulosa
Polivinilpirrolidona

D) Disgregantes

Durante el proceso de compactación, la superficie del comprimido se transforma en una superficie lisa. Si el comprimido no puede ceder el principio activo, los fluidos del tracto gastrointestinal no pueden penetrar en el comprimido y, por lo tanto, no es posible que el principio activo se libere en su totalidad.

Los disgregantes se añaden al comprimido para facilitar la disgregación del comprimido cuando se ingiere.

culas mayores de 5 μm ocasionan la administración vía ocular pueden ocasionar la forma y tamaño de las partículas. En otras ocasiones, el tamaño se maneja en función del principio activo. Por otro lado, el tamaño reduce la velocidad de sedimentación y evita variaciones durante el almacenamiento.

La precipitación, se suele observar en la estabilidad del sistema en relación a la estructura de los cristales. Según se produzca o no un cambio en el producto pueden aglomerarse con distintos hábitos. Estos aglomerados de cristales que son más débiles que las que el hábito cristalino corresponde, por tanto, no debe confundirse con su estructura ni con la ordenación molecular. Así, una suspensión puede responder a varios hábitos cristalinos. Aunque los hábitos cristalinos de una estructura es muy frecuentemente diferente, pone generalmente un cambio en el producto. Por ejemplo, el paso de sal a ácido libre, como en el caso de la morfina, es posible diferenciar compuestos y sus polimorfos.

El hábito cristalino puede ocasionar diferencias en la estabilidad, la sedimentación, la estabilidad. Un ejemplo es el de la sacarosa, que puede estar en forma de terrones, etc.) a partir de las cualidades estando todas constituidas por los mismos cristales que se originan en una suspensión. Por lo tanto, un tipo u otro de hábito cristalino, el hecho de que existan especies polimórficas, por lo tanto, mayor o menor repercusión de dicho hábito cristalino, pueden considerarse otros factores que influyen en la estabilidad y la solubilidad. Por ejemplo, un cambio en el hábito puede modificar la solubilidad. El cambio depende de cuánto se haya mantenido el cambio, así como del grado de cristalización del principio activo respectivamente. El crecimiento cristalino en el caso de la morfina es una consecuencia, debido a las fluctuaciones durante el almacenamiento.

Si un principio activo presenta varios polimorfos la transición del polimorfo metaestable más soluble al más estable y menos soluble puede tener lugar durante el almacenamiento. Se produce así precipitación y cambios de tamaño de partículas. En el tipo de polimorfo que se origina y la velocidad del proceso influyen factores como la temperatura de almacenamiento, el disolvente y la velocidad de enfriamiento. El que se pueda usar o no la forma metaestable de un principio activo depende de la velocidad con que transcurra la transformación en otros polimorfos.

Como ya se ha visto, la solubilidad de una partícula depende de su tamaño (efecto Kelvin). Es decir, si una suspensión es heterodispersa, las partículas más pequeñas son más solubles que las de mayor tamaño. Así, aquéllas tienden a disolverse y desaparecer, y éstas, a crecer. Para evitar este fenómeno, se debe obtener una distribución de tamaños lo más homogénea posible.

4.3.6. Formulación y estabilidad de suspensiones. Reología

Las propiedades reológicas de una suspensión farmacéutica ideal se deducen fácilmente de lo hasta aquí expuesto. Mientras la suspensión se encuentre en reposo, durante el almacenamiento, es deseable que posea una elevada viscosidad; así se evitan los procesos de sedimentación, *caking* y agregación. Pero también interesa que tras una agitación simple (por ejemplo, manual enérgica), la viscosidad se reduzca para permitir la reconstitución y homogeneización necesaria para la retirada de la dosis correcta. Tras efectuar la retirada de la dosis, interesa que la elevada viscosidad inicial se recupere rápidamente para evitar procesos de inestabilización. En el caso de las destinadas a la administración cutánea, interesa que se puedan extender fácilmente al aplicar cierta presión, pero que cuando ésta cese se mantenga en el lugar de aplicación y no que fluya libremente. Si la suspensión está destinada a la administración parenteral, es conveniente que al aplicar una presión (en este caso relativamente baja) pase fácilmente por la aguja. Se aprecia, por tanto, que interesan suspensiones que presenten propiedades tixotrópicas y que requieran cierta fuerza de ruptura. Se deben evitar, por el contrario, sistemas pseudoplásticos que no posean punto de ruptura, dilatantes y reopéxicos (en los que la viscosidad aumenta con la fuerza de cizalla).

El comportamiento reológico de las suspensiones depende, por una parte, del tipo de sistema de que se trate (floculado o no) y de las propiedades reológicas del vehículo.

Los sistemas floculados presentan una viscosidad aparente más elevada que las suspensiones originales correspondientes. Ello se debe a que una fracción de la fase dispersante queda retenida entre los flóculos. Si el grado de floculación en una suspensión es muy elevado, ésta suele presentar un comportamiento tixotrópico, plástico o pseudoplástico. Cuando la floculación es muy intensa, se pueden formar estructuras resultantes de la unión de varios flóculos (figura 4.32). Aunque las inte-

racciones que originan estas estructuras no son muy fuertes pueden ser resistir bajas fuerzas de cizalla. Así que hasta que la fuerza aplicada no excede un valor, el flujo está muy impedido. Una vez superado esta fuerza de cizalla podrá observar un comportamiento plástico o pseudoplástico según comience la desestructuración al aumentar las fuerzas de cizalla. Por otra parte, frecuentemente la desestructuración y ruptura de estos agregados es tiempo dependiente, por lo cual el sistema presenta tixotropía.

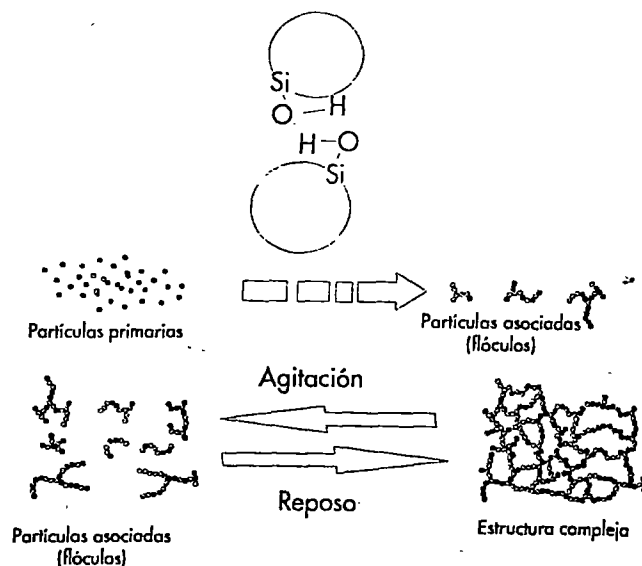


FIGURA 4.32. Representación esquemática de la interacción que se produce entre dos partículas de Aerosil®. La asociación lleva a la formación de floculos que en reposo crean una estructura compleja. La agitación permite recuperar la suspensión original. El sistema presenta propiedades tixotrópicas.

Es posible distinguir dos situaciones, según que el sistema floculado se encuentre en un vehículo newtoniano o no. Si el medio de dispersión es un fluido newtoniano, los floculos sedimentarán formando sedimentos de gran volumen que no se dispersan. Puesto que el vehículo es newtoniano, su única contribución al proceso de sedimentación es mediante su viscosidad (la cual es constante). En la formulación se refiere, únicamente puede modificarse aumentando su viscosidad para hacer más lento el proceso de sedimentación. Como los sedimentos no son fácilmente redispersables, el único problema es la apariencia poco agradable de la formulación. Si se formula un sistema floculado en un vehículo no newtoniano, se combinan las propiedades de ambos componentes resultando una suspensión más adecuada. Una ventaja adicional en este caso es que las variaciones introducidas

en la fase dispersa tienen una influencia sobre las propiedades globales del sistema.

En cambio, cuando una suspensión es no newtoniana, el comportamiento reológico depende por las propiedades del medio. Los floculos pueden ocasionar las partículas esféricas que no interactúan entre sí. Esta ecuación predice que la viscosidad de la fase dispersa. Las sustancias que presentan una gran dilatación, una característica de comportamiento newtoniano, la única forma de modificar la viscosidad. Esta solución no es la mejor elección. En el caso de una suspensión que en reposo sus viscosidad aumenta, mientras que, bajo cizalla, se obtiene una administración fácil y rápida.

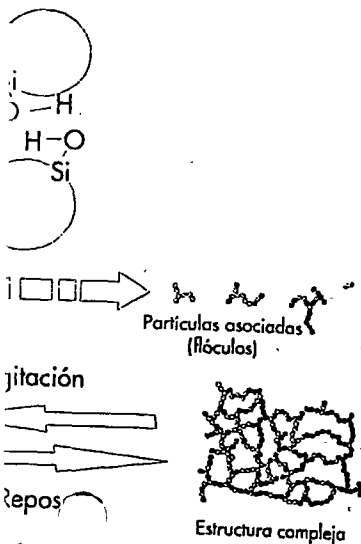
Así, se puede concluir, en general, que los requisitos reológicos que generalmente presentan los sistemas de dispersión. Únicamente es necesario en el caso de una suspensión de dispersión. Los sistemas de dispersión que se necesita un vehículo de propiedades reológicas adecuadas. Para modificar la viscosidad de la suspensión, dentro de los cuales es posible utilizar hidrosolubles de la celulosa, el poliacrílico (Carbopol®) y el dextrano.

A) Polisacáridos

En este grupo se encuentran los alginatos y el almidón, los cuales presentan propiedades tixotrópicas y pseudoplásticas que la acacia. De hecho, el almidón se utiliza principalmente a su capacidad de formar geles. El almidón se usa en combinación con otros componentes a nivel individual. La gosemina se utiliza en preparaciones extemporáneas y en formulaciones externas e internas.

271 9
270

Las partículas no son muy fuertes pueden ser...
que hasta que la fuerza aplicada no...
Una vez superado esta fuerza de...
plástico o pseudoplástico según...
las fuerzas de cizalla. Por otra parte...
ruptura de estos agregados es tiempo...
ta tixotropía.



la interacción que se produce entre dos...
floculos que en reposo crean una estructura...
suspensión original. El sistema presenta propiedades...
rómicas.

es, según que el sistema floculado se...
el medio de dispersión es un fluido...
ando sedimentos de gran volumen...
ewtoniano, su única contribución...
scosidad (la cual es constante)...
puede modificarse aumentando su...
e sedimentación. Como los sedime...
blema es la apariencia poco agrada...
floculado en un vehículo no newto...
mpo...tes resultando una suspens...
este caso es que las variaciones in...

en la fase dispersa tienen una menor repercusión que en el caso anterior sobre las propiedades globales del sistema.

En cambio, cuando una suspensión se corresponde con un sistema defloculado, el comportamiento reológico de la misma está determinado fundamentalmente por las propiedades del medio de dispersión y las modificaciones que en el flujo puedan ocasionar las partículas. En estas condiciones, considerando partículas esféricas que no interaccionan entre sí, se puede aplicar la ecuación de Einstein. Esta ecuación predice que la viscosidad del sistema aumenta con la fracción volumen de fase dispersa. Las suspensiones defloculadas concentradas suelen presentar dilatación, una característica que hay que evitar en una suspensión farmacéutica. Como se sabe, cuando un sistema defloculado sedimenta, se originan sedimentos difíciles o imposibles de redispersar. Cuando el medio de dispersión es un fluido newtoniano, la única forma de retrasar el proceso es mediante un aumento en su viscosidad. Esta solución no tiene mucha utilidad real, ya que se dificulta también la redispersión. En el caso de sistemas defloculados, los vehículos no newtonianos constituyen la mejor elección. Se escogen vehículos plásticos o pseudoplásticos, de forma que en reposo sus viscosidades aparentes sean elevadas y retrasen la sedimentación, mientras que, bajo agitación, la viscosidad disminuya y se pueda realizar una administración fácil y adecuada.

Así, se puede concluir, en resumen que los sistemas floculados cumplen generalmente los requisitos reológicos de las suspensiones farmacéuticas. Ello se debe a que generalmente presentan propiedades de tixotropía y plasticidad adecuadas. Únicamente es necesario en algunas ocasiones aumentar la viscosidad del medio de dispersión. Los sistemas defloculados se comportan como newtonianos; por ello se necesita un vehículo de propiedades no newtonianas. Además, los sistemas defloculados concentrados suelen originar un comportamiento dilatante.

Para modificar la viscosidad de las suspensiones se utilizan agentes viscosizantes, dentro de los cuales es posible destacar varios grupos: polisacáridos, derivados hidrosolubles de la celulosa, silicatos hidratados, polímeros derivados del ácido poliacrílico (Carbopol®) y el dióxido de sílice coloidal.

A) Polisacáridos

En este grupo se encuentran la goma acacia (goma arábiga), la goma tragacanto, los alginatos y el almidón. La goma tragacanto y los alginatos poseen propiedades tixotrópicas y pseudoplásticas, por lo que son mejores agentes viscosizantes que la acacia. De hecho, el uso de la acacia como agente suspensor se debe principalmente a su capacidad de estabilizar estéricamente las suspensiones. El almidón se usa en combinación con otros agentes viscosizantes y tiene poca utilidad a nivel individual. La goma acacia y el tragacanto se usan principalmente en preparaciones extemporáneas. La goma tragacanto se puede utilizar para formulaciones externas e internas, mientras que la acacia forma sistemas muy pega-

josos que no son muy adecuados para su uso externo. En el uso de todos los productos debemos considerar su estabilidad, sensibilidad al calor, iones y la variación de su viscosidad. Por ejemplo, la acacia contiene enzimas que forman en su forma acídica y otros enzimas oxidantes que pueden alterar los componentes de la suspensión (si bien estos últimos se pueden inactivar por el calor). La viscosidad de las suspensiones que contienen goma tragacanto tarda mucho en estabilizarse y puede modificarse por calentamiento. Los alginatos se polimerizan a temperaturas superiores a 60 °C, lo cual origina una disminución drástica de la viscosidad; por otra parte, ésta es máxima a valores pH 5-9. La adición de sales cálcicas a suspensiones de alginato sódico incrementan mucho la viscosidad.

B) Derivados hidrosolubles de la celulosa

Son por ejemplo la metil celulosa, la hidroxietilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica y la celulosa microcristalina. En la utilización de estos materiales debemos considerar su comportamiento reológico y de solubilidad frente al pH y temperatura. Por otra parte, la viscosidad depende de factores como el grado de sustitución, la longitud de la cadena y el grado de polimerización. En el caso de aquellos que poseen carácter iónico, también habrá de tenerse en cuenta las posibles incompatibilidades con otros componentes iónicos de la suspensión. La celulosa microcristalina está constituida por cristales de dimensiones coloidales que se dispersan rápidamente en agua formando geles tixotrópicos.

C) Silicatos hidratados

Dentro de este grupo destaca la bentonita, el silicato de aluminio y magnesio y la hectorita. Son materiales que adsorben hasta 12 veces su peso en agua, por lo que forman geles de propiedades tixotrópicas. En el uso de la bentonita y hectorita de origen natural habrá que prestar especial atención al hecho de que pueden presentar contaminación bacteriana, por lo que debe esterilizarse cuidadosamente a su uso. En el caso del silicato de aluminio y magnesio, las propiedades reológicas pueden alterarse drásticamente por la adición de otras sustancias al medio.

D) Los carbopol®

Son copolímeros sintéticos del ácido acrílico con la alil sacarosa. Son compuestos que originan soluciones ácidas en agua de baja viscosidad; esta viscosidad puede incrementarse en gran medida ajustando el pH entre 6-11.

E) El dióxido de sílice coloidal

Forma una red tridimensional para espesar suspensiones.

4.3.7. Preparación de suspensiones

Para preparar suspensiones de dispersión. Entre los métodos se puede elegir el que se quiera mediante cambio de pH, adición de un vehículo o cambio de composición. Para la elaboración de suspensiones de precipitación los dos primeros métodos son los más adecuados.

El método de precipitación consiste en precipitar el principio activo cuya solubilidad sea alta en suspensiones de estradiol de estradiol centradas en un medio acuoso de sodio o potásico. Si a esta disolución se le añade un ácido forma que el pH de la disolución sea el mismo que el de la disolución del estradiol. La obtención de la suspensión se logra mediante la agitación; además, según la naturaleza del principio activo se aplicará al sistema, la agitación.

En el caso de principios activos que se precipitan mediante la adición de un vehículo se ve el principio activo en dicho vehículo. Este método se utiliza para la precipitación del principio activo. El tamaño de partícula obtenido, hay que tener en cuenta que se pueden obtener diferentes tamaños de partículas. En este método son los residuos de disolución de la precipitación. En condiciones estériles, la proporción de una fase sobre la otra, el contenido de precipitación por pH precipitación. Como se ve, ambos métodos originan la formación de núcleos. En el proceso transcurre, disminuye la formación de núcleos ni el crecimiento. Ello origina una distribución de tamaños. Ello origina una distribución de tamaños al principio del proceso. El grado de supersaturación influye en el valor. La precipitación de disolución de tamaños más homogénea que la precipitación. Los métodos de dispersión en suspensión. El vehículo. Éste deberá ser compatible con el principio activo.