



No. 06-100796-00005-0000

Fecha: 2008-03-14 17:00:26 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATLN: E1Y11 Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 105

**FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12**

1

OPOSICION A:

- | | |
|---|---|
| ☒ Patente de Invención | ☐ Marca Colectiva |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad | ☐ Marca de Certificación |
| ☐ Diseño Industrial | ☐ Lema Comercial |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios | |

2

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Número del expediente: 06 100.796
Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT.
Apoderado: J. IAN RAISBECK
Título de la nueva creación o denominación del signo:
**COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN DROSPIRENONA DISPERSADA
A NIVEL MOLECULAR.**
GACETA No. 583 de 18 de diciembre de 2007,
N° de publicación: 961

3

OPOSICION PRESENTADA POR:

OPOSITOR	Nombre: Lafrancoi S.A.	IDENTIFICACION	
	Dirección: Carrera 1 No. 46-84	C.C. ☐	NIT ☒
	Teléfono: (092) 449.30.51	C.E. ☐	Otro ☐
	Fax:	Número: 890 301 463 -8	
	Domicilio: Cali - Valle		
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: José Luis Reyes Villamizar	IDENTIFICACION	
	Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205	C.C. ☒	NIT ☐
	Teléfono: 621.26.31	C.E. ☐	Otro ☐
	E-mail: info@reyes-abogados.com	Número: 79'152.473 de Usaquén	
	Fax: 621.25.42	TP 44655	
	Domicilio: Bogotá, D.C.		

4

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

Causal: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se violan los artículos 14, (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y ser susceptibles de aplicación industrial), 16, y 18 (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia).

Justificación: VER ANEXO

146 X
154

5	Comprobante de pago No. <u>08-22713</u> (Oposición) Fecha <u>Marzo 19/08</u> (Prórroga) Fecha _____
6	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa ☒ Poderes, si fuere el caso ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición ☒ Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso ☒ Copia de la oposición para el traslado al solicitante.
7	 NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR FIRMA: _____ C.C.No. 79.152.473 T.P. No. 44655

8
153
142

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF:

Expediente 06-100-796

TÍTULO SOLICITADO: COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN
DROSPIRENONA DISPERSADA A NIVEL
MOLECULAR.

PUBLICACIÓN:

Gaceta 583 de 18 Diciembre 2007, N° de publicación
961.

PRIORIDAD:

EP 04075713.0 de 10/03/2004
US 60/551.355 de 10/03/2004

SOLICITANTE:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

APODERADO:

J. IAN RAISBECK

TRÁMITE:

PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

✓
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 LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO, LAFRANCOL S.A., en
ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy
respetuosamente me permito formular la siguiente

I. PETICIÓN

Sírvase negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 06-
100-796, por no cumplir con lo dispuesto por los artículos 14, 16 y 18 de la

4/TSB
14/8

Decisión 486 de 2000, con base en los fundamentos que se expondrán a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **LAFRANCOL S.A.**, legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, derivados y procesos que a nuestro juicio carecen de nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales. De igual manera mis clientes están interesados, por su misma condición de industrias farmacéuticas, en evitar la concesión de privilegios de patente que incumplan los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en las normas vigentes, y que supongan un riesgo para la libre competencia.

III. FUNDAMENTO DE LA OPOSICIÓN

La solicitud en curso, que reivindica una composición que comprende drospirenona dispersa a nivel molecular, en forma de líquido o semisólido (forma de preconcentrado de microemulsión) en la que uno de los vehículos que hacen parte de la formulación se escogen entre sólidos a temperatura ambiente con punto de fusión entre 40-80°C y/o un polímero (preferiblemente hidrofílico), y que puede contener además un estrógeno y un agente emulgente; carece por completo de los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, tal y como lo demuestran los siguientes argumentos:

3.1 Sea lo primero citar diversas publicaciones que mencionan con anterioridad la combinación entre drospirenona con estrógenos, especialmente para el tratamiento de la sintomatología posmenopáusica y como sistemas contraceptivos; dentro de algunos ejemplos de estos documentos que exponen dichas combinaciones pueden mencionarse:

- La publicación internacional WO 95/07081 publicada el 16 de marzo de 1995 y titulada "PREPARATION FOR SUBSTITUTION THERAPY, CONTAINING AT LEAST ONE PROGESTOGEN AND AT LEAST ONE ESTROGEN".

- 149
- La publicación internacional WO 95/17194 publicada el 29 de junio de 1995 y titulada "COMPOSITION FOR A CONTRACEPTIVE COMPRISING AN ESTROGEN AND A GESTAGEN".
 - La patente americana US5,583,129 publicada el 10 de diciembre de 1996 y titulada "COMPOSITION FOR CONTRACEPTION".
 - La publicación internacional WO 97/23228 publicada el 03 de julio de 1997 y titulada "CONTRACEPTIVE PROCESS AND KIT FOR FEMALE MAMMALS, COMPRISING A COMBINATION OF GESTAGEN AND OESTROGEN".
 - La publicación internacional WO 97/11680 publicada el 03 de abril de 1997 y titulada "HORMONE REPLACEMENT THERAPY METHOD AND HORMONE DISPENSER", en la cual se hace mención especial de la elaboración de "extrudados", que son el mismo tipo de formulación semisólida reivindicada por la solicitud colombiana cuando se refiere al proceso de extrusión por fusión en la reivindicación 12, veamos:

5. A method according to claim 1, wherein the pharmaceutical compositions are semi-solids which are dispensed as extrudates.

8. A method according to claim 1, wherein the predetermined schedule of Step d) is daily; wherein the site of administration is the skin of the female and the first and second pharmaceutically acceptable compositions are adapted to transdermal administration; wherein the compositions thereon are delivered to the selected site of transdermal administration on the skin of the female by rubbing; wherein the pharmaceutical compositions are semi-solids and are dispensed as extrudates simultaneously from the respective sources thereof; and wherein the metered doses of the first and second pharmaceutically acceptable compositions are mixed before being extruded onto the delivery surface.

10. A method according to claim 1, wherein either the length of the extrudates of the first and second pharmaceutical compositions which are extruded from the respective sources thereof is constant and the dosage of the hormones therein is changed in Step (e) by changing the diameter of one or both of the extrudates, or wherein the diameter of the extrudates of the first and second pharmaceutical compositions which are extruded from the respective sources thereof is constant and the dosage of the hormones therein is changed in Step (e) by changing the length of one or both of the extrudates.

11.A method according to claim 1, wherein the estrogen is ethinyl estradiol or estradiol or an ester thereof, estrone, estrone sulfate or conjugated estrogens and the progestogen is micronized progesterone, norethindrone or esters thereof, norgestrel, chlormadinone acetate, cyproterone acetate, desogestrel, 3-ketodesogestrel, drospirenone, norgestimate, levo-norgestrel or gestodene.

- La publicación Científica "Evolution Of Progestins: Focus On The Novel Progestin Drospirenone¹".

Abstract: Combination oral contraceptives have changed considerably since they were introduced, in 1960. Although ethinyl estradiol has been the primary estrogen in combination oral contraceptives for years, a number of progestogenic agents have been developed. All of the progestins currently used in combination oral contraceptives are derived from 19-nortestosterone. The exception is a new progestin derived from 17 alpha-spirolactone-drospirenone. As compared with that of other progestins used in combination oral contraceptives, drospirenone pharmacology more closely resembles the pharmacology endogenous progesterone. Its antiandrogenic and antimineralocorticoid activities result in special benefits--e.g., improvement in androgen-related disorders (such as acne and hirsutism) and avoidance of estrogen-related fluid retention.

- La publicación científica "Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure²".

Abstract: Endogenous 17 beta-estradiol (E2) and low parenteral doses of exogenous E2 are vasodilators. High dose estrogens, especially ethinylestradiol (EE) and mestranol, stimulate the synthesis of hepatic proteins including coagulation factors, sex hormone binding globulin, and angiotensinogen (Aogen). In the steady state, high plasma levels of Aogen produce only a very small increase of angiotensin II (All) and plasma renin activity, because All inhibits the secretion of renin and lowers plasma renin concentration. However, the increase in All is sufficient for a slight reduction in renal blood flow and a slight increase in exchangeable sodium and blood pressure; in susceptible women, blood pressure may rise considerably. Effects of estrogens on the brain may also be involved in

¹ Thorneycroft IH, Shulman LP Journal of Reproductive Medicine, 2002 Nov; 47 (11): Suppl: 981-4, 994-6 (journal article - CEU, tables/charts) ISSN: 0024-7758 CINAHL.

² Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. (eng; includes abstract) By Oelkers WK, Steroids [Steroids], 1996 Apr; Vol. 61 (4), pp. 166-71; PMID: 8732994

blood pressure changes. Endogenous progesterone is a mineralocorticoid receptor antagonist. Endogenous or exogenous progesterone leads to sodium loss and a compensatory increase in renin secretion, plasma renin activity, *Angiotensin II*, and plasma aldosterone, e.g. in the second half of the menstrual cycle. Synthetic progestogens are commonly devoid of the mineralocorticoid receptor antagonistic effect of progesterone, and some are weak estrogen receptor agonists. Combined use of *EE* and synthetic progestogens may therefore enhance estrogen effects on body sodium and blood pressure. A new progestogen (*Drospirenone*) with an antimineralocorticoid effect like that of progesterone is described that slightly lowers body weight and blood pressure in a contraceptive formulation together with *EE*. An almost ideal oral contraceptive would be progestogen like *Drospirenone* together with a low dose natural estrogen that does not stimulate *Arogen* synthesis. Since most oral formulations for postmenopausal estrogen replacement also stimulate hepatic protein synthesis (including *Arogen*) to some extent, the transdermal route of *E2* application for contraceptive purposes should also be investigated, since it has reduced potential for undesirable side effects.

- La publicación científica "The Acceptability Of A Novel Oral Contraceptive Containing *Drospirenone* And Its Effect On Well-Being³".

Abstract: Low-dose combined oral contraceptives are generally well tolerated and represent an excellent reversible form of contraception that is suitable for most women. Certain aspects of the clinical profile of combined oral contraceptives, such as intermenstrual bleeding and a tendency to weight gain, are, however, known to have an adverse effect on compliance, which may in a few women lead to contraceptive failure or pill discontinuation. Conversely, factors that have a positive effect, such as relief from the symptoms of premenstrual syndrome, can enhance compliance. An oral contraceptive that minimizes the adverse and enhances the positive effects would, therefore, be likely to improve compliance. Recently, a new combined oral contraceptive containing 30 microg ethinylestradiol and 3 mg *drospirenone* (*Yasmin*, *EE/DRSP*) has been developed. The pharmacological profile of *drospirenone* is very similar to that of natural progesterone; in particular, it has antimineralocorticoid activity. This counteracts estrogen-mediated fluid retention, resulting in stable or slightly

³ Acceptability of a novel oral contraceptive containing *drospirenone* and its effect on well-being. (eng; includes abstract) By *Boschitsch E*, The European Journal Of Contraception & Reproductive Health Care: The Official Journal Of The European Society Of Contraception [Eur J Contracept Reprod Health Care], 2000 Dec; Vol. 5 Suppl 3, pp. 34-40; PMID: 11246600

lowered body weight. In addition, drospirenone has antiandrogenic activity and therefore a positive effect on skin conditions. Present data also indicate that EE/DRSP has a favorable effect on the symptoms of premenstrual syndrome. In order to evaluate whether the positive effects of drospirenone on body weight, skin and the symptoms of premenstrual syndrome are also observed on well-being, a survey was carried out. This asked women who had been involved in two major clinical trials how they felt after these trials had ended, in comparison with the study periods when they were taking EE/DRSP or a combined oral contraceptive containing 30 microg ethinylestradiol/150 microg desogestrel (Marvelon, EE/DSG). The returned questionnaires demonstrated that, with respect to their disposition before and during menses, women who had taken EE/DRSP felt worse after the trial had ended and they had returned to taking a conventional preparation. This was also evident on the basis of their body weights and the condition of their skin and hair. These results from clinical trials with EE/DRSP indicate that it is a well-tolerated combined oral contraceptive that has a positive effect on body weight, skin and the symptoms of premenstrual syndrome. Overall, the combination of 30 microg ethinylestradiol/3 mg drospirenone appears to improve specific aspects associated with feelings of well-being, which may result in better compliance.

- La publicación científica "Safety And Efficacy Of A New Oral Contraceptive Containing Drospirenone"⁴.

Abstract: An oral contraceptive containing ethinyl estradiol and the unique progestin drospirenone provides a new contraceptive option. Ethinyl estradiol is the form of synthetic estrogen used in most oral contraceptives. Drospirenone differs from other synthetic progestins in that it is derived from 17 alpha-spirolactone and is an analogue of spironolactone. The oral contraceptive containing ethinyl estradiol and the unique progestin drospirenone has been shown to be highly efficacious and to provide safety equivalent to that of other oral contraceptive formulations.

Hasta aquí, vemos que la solicitud Colombiana carece tanto de novedad y como de nivel inventivo, puesto que reivindica formulaciones tipo extrudados semisólidos, que como se demostró anteriormente, se encuentran descritas en el

⁴ Safety and efficacy of a new oral contraceptive containing drospirenone. (eng; includes abstract) By Shulman LP, The Journal Of Reproductive Medicine [J Reprod Med], 2002 Nov; Vol. 47 (11 Suppl), pp. 981-4; PMID: 12497672

estado de la técnica, así mismo la combinación de drospirenona junto con estrógenos.

3.2. Adicionalmente, es importante resaltar que para una persona medianamente versada en la materia, una emulsión es una dispersión de un líquido en otro con el que es inmiscible, en donde dicho tamaño de gotícula de la fase dispersa puede oscilar entre unos cientos de nanómetros y unos cuantos micrómetros, y que dichas emulsiones se mantienen estables gracias a la adición, principalmente, de agentes emulsificantes (entre otros). Si se hace una lectura general del capítulo reivindicatorio de la solicitud colombiana en trámite, puede observarse que la formulación que allí se expone, corresponde a una formulación tipo microemulsión, la cual, explícitamente se menciona en las reivindicaciones 6 y 17 en donde se expresa que dicha formulación corresponde a un "preconcentrado de microemulsión".

Este tipo de formulaciones son ampliamente reconocidas y utilizadas en la industria farmacéutica^{5,6}, siendo la inclusión y adecuación de los principios activos (y demás componentes) parte correspondiente a los ensayos de preformulación y formulación, rutinarios, necesarios y descritos dentro del estado de la técnica para la formulación dentro este tipo de sistemas heterogéneos.

Así mismo los métodos de calentamiento, tratamiento ultrasónico, mezcla vigorosa y/o agitación, para "disolver la drospirenona" y que se mencionan en la reivindicación 12 de la solicitud en trámite, corresponden a métodos ampliamente reconocidos y utilizados en la industria farmacéutica para conseguir incluir los principios activos dentro de los sistemas líquidos, ya sean homogéneos (soluciones) o heterogéneos (emulsiones).

En cuanto al proceso de extrusión en fusión que se menciona en la misma reivindicación, dicho proceso también está ampliamente descrito en el estado de la técnica, tal y como lo expone la patente española ES 2180738 publicada el 03 de

⁵ Villa Jato. J.L., Delgado Charro B., Otero Espinar F.J., Blanco Mendez J. Tecnología Farmacéutica, Ed. Síntesis S.A. Madrid España 2001. Volumen 1, Parte I, Capítulo 4, paginas 260 a 298.

⁶ Villa Jato. J.L., Bustamante Martínez P., Guzmán Navarro M. Tecnología Farmacéutica, Ed. Síntesis S.A. Madrid España 2001. Volumen 1, Parte I, Capítulo 3, paginas 195 a 203.

diciembre de 1997 y titulada "PREPARACIONES SÓLIDAS DE PRODUCTOS ACTIVOS", veamos:

"La presente invención se refiere a preparaciones sólidas, obtenibles mediante extrusión de fusión conjunta de:

A) uno o varios productos activos,

B) una mezcla, constituida por

B1) un 10 hasta un 90% en peso de al menos un polímero hidrosoluble y termoplásticamente elaborable, y

B2) un 10 hasta un 90% en peso de una hidroxipropilcelulosa insoluble en agua y de sustitución inferior, y

C) un 0 hasta un 50% en peso, referido a la totalidad de la cantidad de la preparación, de uno o varios productos auxiliares farmacéuticos.

La invención se refiere además a un procedimiento para la obtención de tales preparaciones así como su empleo como medicinas.

Se conocen generalmente preparaciones, que contienen productos activos, que se obtienen mediante extrusión de fusión.

La extrusión de fusiones, que contienen productos activos, de polímeros hidrosolubles, preferentemente de copolímeros de la vinilpirrolidona, se describe por las EP-A 240 904 y EP-A 240 906.

A partir de las JP-A 58-192817 y JP-A 58-79915 se conoce la extrusión de fusión de preparaciones, que contienen productos activos, a base de polímeros termoplásticos, como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa como aglutinante.

La hidroxipropilcelulosa de sustitución inferior (L-HPC), que se obtiene por eterificación parcial de la celulosa con óxido de propileno, es insoluble en agua, pero se hincha en el contacto con agua. Por este comportamiento de hinchamiento se emplea L-HPC como agentes fulminantes para la aceleración de la desintegración de tabletas. L-HPC puede emplearse también como aglutinante para tabletas para el aumento de la dureza de las tabletas.

Kawashima et al., Chem. Pharm. Bull. 41 (1933), 1827-31, describen que en el empleo de L-HPC en granulados para el tableteado se influye fuertemente sobre el mismo por el tamaño de partículas de las L-HPC, y por otro lado se influye decisivamente sobre el periodo de liberación del producto activo mediante la fuerza del prensado en el compactado.

Al contrario a hidroxipropilcelulosas con grados de sustitución más elevados muestra la L-HPC, sin embargo, ninguna elaborabilidad termoplástica.

(...)

Preferentemente están presentes los productos activos en forma de denominadas soluciones sólidas, es decir distribuidos de forma molecular dispersa en la matriz, o en forma de una dispersión sólida.

Como polímeros B1) hidrosolubles se citan:

- Alquilcelulosas, como metilcelulosa,
- Hidroxialquilcelulosas, como hidroximetil-, hidroxietil-, hidroxipropil e hidroxibutilcelulosa,
- Hidroxialquilalquilcelulosas, como hidroxietilmetilcelulosa hidroxipropilmetilcelulosa,
- Polivinilpirrolidona, Copolímeros, formados por N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo con hasta un 50% en peso de acetato de vinilo,
- Carboxialquilcelulosas, como carboximetilcelulosas,
- Polisacáridos, como ácido alginico y sus sales alcalinas y amónicas, as como mezclas, constituidas por polímeros hidrosolubles de este tipo.

El componente B1) tiene que ablandarse o fundirse en la totalidad de la mezcla de todos los componentes en el intervalo desde 50° hasta 180°C, preferentemente desde 60° hasta 150° C, de modo que la masa sea extrusionable. La temperatura de transición vítrea de los polímeros tiene que situarse, por consiguiente, por debajo de 180° C."

En esta anterioridad se puede conseguir no sólo la información necesaria relacionada a la obtención de formulaciones por extrusión en fusión, también se revelan polímeros hidrosolubles o hidrofílicos y se indica de manera clara que los principios activos allí empleados están en forma de soluciones sólidas distribuidos en **dispersiones moleculares** o en dispersiones sólidas, tal como se pretende en la solicitud colombiana en trámite,

Como aspecto adicional, y si bien es cierto, la patente española tantas veces mencionada no se refiere a Drospirenona, en su parte descriptiva (páginas 2 y 3) revela entre los productos activos los siguientes:

ciprofloxacina, cisapride, cisplatina, crantromicina, ácido clavulánico, clomibramina, clonazepam, clonidina, clotrimazoles, clozapina, codeína, colestiramina, ácido cromoglicínico, cianocobalamina, ciproterna, desogestrel, dexametasona, dexpanthenol, dextrometorfan, dextropropoxifena, diazepam, diclofenac, digoxin, dihidrocodeína, dihidroergotamina, diltiazem, defenhidramina, dipiridamola, dipirona, disopiramide, domperidona, dopamina, enalapril, efedrina, epinefrina, ergocalciferol, ergotamina, eritromicina, estradiol, etinilestradiol, etoposida, eucalipto globulus, famotidina, felodipina, fenofibrato, fenoterol, fentanyl, flavin mononucleotido, fluconazola, flunarizina, fluorouracil, fluoxetina, flurbiprofeno, furosemida, gemfibrozil, gentamicina, ginkgo biloba, glibenclamida, glipizida, glicyrrhiza glibra, guaifenesin, haloperidol, heparina, ácido hialurónico, hidroclorotiazidas, hidrocodonas, hidrocortisonas, hidromorfona, hidróxidos de ipratropio, ibuprofeno, imipenemo, indometacina, iohexol, iopamidol, dinitratos de , clonidina, clotrimazoles, clozapina, codeína, colestiramina, ácido cromoglicínico, cianocobalamina, ciproterna,

Por su parte, la publicación internacional WO 05/087194 A1 equivalente a la solicitud colombiana en trámite, en su parte descriptiva también menciona muchos de los compuestos revelados en la patente española, veamos:

as albendazole, aminoglutethimide, aminosalicylic acids (3- 4- or 5-aminosalicylic acids) amiodarone, astemizole, azathioprine, beclamide, benorylate, benperidol, bezafibrate, biotin, bromocriptine, bromocriptine mesylate, bumetanide, busulphan, cabergoline, carbamazepine, cefixime, chenodeoxycholic acid, chlorambucil, chloroquine, chlorpropamide, chlorprothixene, chlorthalidone, cinnarizine, cinoxacin, clobazam, clofazimine, clofibrate, clonazepam, cyclopenthlazide, cyclosporin A, dapsone, demeclocycline, diazoxide, diflunisal, digitoxin, digoxin, disulfiram, domperidone, droperidol, enoxacin, epothenone, ethionamide, etretinate, felodipine, fenbufen, fexofenadine, flumazenil, folic acid, furosemide, glipizide, gliquidone, griseofulvin, haloperidol, hydrochlorothiazide, hydroflumethiazide, ibuprofen, iloprost, indomethacin, isocarboxazid, isosorbide dinitrate, isotretinoin, isradipine, itraconazole, ketazolam, ketoconazole, ketoprofen, lansoprazole, liothyronine sodium, lisuride, loperamide, loratadine, lorazepam, lovastatin, mebendazole, medazepam, mefenamic acid, menadione, mequitazine, methotrexate, misoprostol, morphine, niclosamide, nifedipine, nimodipine, (...)

As said, a compound of the invention may be a steroidal molecule or otherwise a hormone of which can be mentioned;

estrogens / antiestrogens, such as estradiol and esters thereof (estradiol valerate, estradiol enanthate, estradiol cypionate, estradiol undecylate), estriol, estrone, conjugated estrogens, equilin, ethinyl estradiol, fenestrel, mestranol, nylestriol, quinestrol, clomifene, estrogen receptor alpha agonists, estrogen receptor alpha antagonists, estrogen receptor beta agonists, estrogen receptor beta antagonists, estrogen receptor downregulators. (...)

progestins/antiandrogens, such as cyproterone, etonogestrel, desogestrel, gestodene, levonorgestrel, norethisterones, norgestimate, norethindrone, norethindrone acetate, norethynodrel, norgestimate, norgestrel, medrogestone, medroxyprogesterone acetate, progesterone, progesterone receptor A specific ligands, progesterone receptor B specific ligands, mesoproggestins, antiproggestins, asoprisnil, asoprisnil ecamate

Lo que demuestra una vez más, y en conjunción con los aspectos que se han tenido en cuenta a lo largo del documento, que en el estado del arte y específicamente en la patente española comparada con la solicitud colombiana, se emplean compuestos activos comunes (distintos a Drospirenona) en forma de soluciones sólidas distribuidos en dispersiones moleculares o en dispersiones sólidas, en preparaciones farmacéuticas mediante extrusión por fusión junto con polímeros adecuados que permitirán de una forma u otra obtener una mejora sustancial sobre la liberación del activo; además, es una técnica que se emplea de

A/105
757

manera general en compuestos activos no sólo de tipo esteroidal sino de distinta índole y no se limita únicamente a Drospirenona,

3.3. Para terminar, la patente americana US 5,789,442 titulada "TREATMENT OF URINARY INCONTINENCE WITH NITRIC OXIDE SYNTHASE SUBSTRATES AND/OR NITRIC OXIDE DONORS ALONE OR IN COMBINATION WITH ESTROGEN OR PROGESTERONE AND/OR OTHER AGENTS, publicada el 4 de agosto de 1998 revela composiciones que comprenden entre otros, Drospirenona y un vehículo o excipiente líquido, semi-líquido o sólido para aplicación enteral tales como; alcoholes, polietilenglicoles, parafina, lactosa, ácidos grasos mono y diglicéridos, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona entre otros para ser formulados en formas farmacéuticas como soluciones acuosas o aceitosas, suspensiones, emulsiones, tabletas, grageas, cápsulas, píldoras o gránulos; y la patente americana US 5,569,652 titulada "DIHYDROSPIRORENONE AS AN ANTIANDROGEN" publicada el 29 de octubre de 1996, revela por su parte, composiciones que comprenden Drospirenona o una combinación de este activo y un derivado de estradiol y un vehículo como aceites vegetales, o lactosa, polivinilpirrolidona, entre otros y en forma de tabletas, cápsulas, píldoras, emulsiones, soluciones acuosas o aceitosas.

Como vemos, a través de estos documentos se evidencia una vez más la falta de novedad y de nivel inventivo de la solicitud en trámite puesto que en ellos se pretende lo mismo, es decir, se revela composiciones farmacéuticas que contienen Drospirenona y que además pueden estar en combinación de otros activos como estrógenos junto con vehículos sólidos, líquidos o semi-líquidos adecuados y en formas farmacéuticas como tabletas, cápsulas, emulsiones, entre otras; si bien es cierto, no hacen referencia a la presentación de Drospirenona como una microemulsión preconcentrada, no es menos que, una persona medianamente versada en la materia, dado su conocimiento básico, está en la capacidad de elaborar o desarrollar cualquier tipo de formulación y en la forma farmacéutica que se desee (incluso microemulsiones), con el fin último de procurar una formulación útil que asegure la entrega del fármaco y/o que mejore sus condiciones de biodisponibilidad.

14.166
158

En general puede afirmarse que la solicitud en trámite no cumple con los requisitos de patentabilidad si se tiene en cuenta que, de lo revelado en el estado del arte se puede combinar la información o los elementos descritos para obtener las formulaciones que ahora se pretenden proteger, además, lo que se encuentra en la presente solicitud es sin más, la inserción de un compuesto activo en una formulación farmacéutica descrita con anterioridad, lo que puede ser posible luego de realizar los correspondientes estudios de preformulación y formulación que son indispensables para todo proceso de preparación de medicamentos.

Así las cosas, y con fundamento en los argumentos expuestos a lo largo del presente escrito, respetuosamente reitero la solicitud para que su despacho se abstenga de conceder el privilegio de patente solicitado, y ordene en consecuencia el archivo del expediente respectivo.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14, 16 y 18 de (Requisitos de Patentabilidad) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

V. SOLICITUD DE PLAZO EXTRA PARA SUSTENTAR LA OPOSICIÓN

En desarrollo de lo dispuesto por el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486, solicito comedidamente a su Despacho el plazo adicional de sesenta días para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente.

VI. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de las que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada, y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

- Tecnología Farmacéutica, Ed. Síntesis S.A. Madrid España 2001. Volumen 1, Parte I, Capítulo 3, páginas 195 a 203 y 260 a 298.

154

- La patente española ES 2180738 publicada el 03 de diciembre de 1997 y titulada "PREPARACIONES SÓLIDAS DE PRODUCTOS ACTIVOS".
- La portada de: la publicación internacional WO 95/07081 publicada el 16 de marzo de 1995 y titulada "PREPARATION FOR SUBSTITUTION THERAPY, CONTAINING AT LEAST ONE PROGESTOGEN AND AT LEAST ONE EXTROGEN"; La publicación internacional WO 95/17194 publicada el 29 de junio de 1995 y titulada "COMPOSITION FOR A CONTRACEPTIVE COMPRISING AN ESTROGEN AND A GESTAGEN"; La patente americana US 5,583,129 publicada el 10 de diciembre de 1996 y titulada "COMOPOSITION FOR CONTRACEPTION" y La publicación internacional WO 97/23228 publicada el 03 de julio de 1997 y titulada "CONTRACEPTIVE PROCESS AND KIT FOR FEMALE MAMMALS, COMPRISING A COMBINATIONOF GESTAGEN AND OESTROGEN".
- La publicación internacional WO 97/11680 publicada el 03 de abril de 1997 y titulada "HORMONE REPLACEMENT THERAPY METHOD AND HORMONE DISPENSER" capítulo reivindicatorio.
- Abstracts de las publicaciones científicas "Evolution Of Progestins: Focus On The Novel Progestin Drospirenone"; "Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure"; "The Acceptability Of A Novel Oral Contraceptive Containing Drospirenone And Its Effect On Well-Being" y "Safety And Efficacy Of A New Oral Contraceptive Containing Drospirenone".
- La patente americana US 5,789,442 titulada "TREATMENT OF URINARY INCONTINENCE WITH NITRIC OXIDE SYNTHASE SUBSTRATES AND/OR NITRIC OXIDE DONORS ALONE OR IN COMBINATION WITH ESTROGEN OR PROGESTERONE AND/OR OTHER AGENTS"
- La patente americana US 5,569,652 titulada "DIHYDROSPIRORENONE AS AN ANTIANDROGEN".

VII. ANEXOS

Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

1. Certificado de existencia y representación legal de Lafrancol S.A.

E) Agitación

En condiciones estáticas o de agitación suave, la capa de difusión que se encuentra adosada a la superficie de las partículas es barrida por el líquido que fluye en régimen laminar (no turbulento), provocando una lenta difusión del soluto disuelto. La agitación disminuye el espesor de esta capa y aumenta, por consiguiente, la velocidad de disolución. Entre las condiciones que establecen las farmacopeas para los ensayos de disolución se encuentra que la agitación del medio de disolución se realice suavemente para evitar que se generen turbulencias en su seno y haya, así, una mayor reproductibilidad en el ensayo.

Se ha establecido una relación empírica entre la velocidad de disolución, K , y la velocidad de agitación, N , donde a y b son constantes.

$$K = a(N)^b \quad [3.46]$$

La disolución de la mayoría de los fármacos, que son ácidos o bases débiles, es consecuencia de las reacciones químicas que se producen en la interfase de separación sólido-líquido y de procesos de difusión. Cuando sólo intervienen procesos de difusión, el valor de b es prácticamente igual a la unidad, y es igual a cero cuando la disolución se debe solamente a una reacción en la interfase. En este último caso, la velocidad de agitación no afecta al proceso de disolución.

La forma, las dimensiones del recipiente y el tipo de sistema de agitación son factores dependientes del equipo que influyen sobre la velocidad de disolución. La posición donde se coloque el soluto también puede tener cierta importancia, pues la densidad de la capa de difusión es mayor en el fondo del recipiente. Por último, el tipo de aparato empleado (de cestillo, paletas, disco rotatorio, célula de flujo...), junto con el procedimiento o modalidad seguidos (condiciones *sink* o *non-sink*, reposición del volumen de líquido retirado para la valoración de lo disuelto, recirculación o renovación del medio de disolución...) han de elegirse cuidadosamente con objeto de poder obtener resultados comparables y reproductibles.

6. Hidrosolubilización de medicamentos

El agua es el principal vehículo farmacéutico para preparar disoluciones; sin embargo, el principio activo es con frecuencia insoluble en agua a la concentración terapéutica. Aunque no es posible establecer límites estrictos, se suele considerar, en términos generales, que una sustancia cuya hidrosolubilidad sea inferior a 1 mg/ml en el intervalo de pH fisiológico (1,5 a 8) puede presentar problemas de biodisponibilidad. Actualmente existen varios métodos para incrementar la solubilidad: algunos utilizan modificaciones químicas de la molécula y otros se basan en modificaciones físicas o de la formulación. El uso de derivados salificados, obtenidos por procedimientos químicos, es quizás el método más comúnmente utilizado.

para aumentar la solubilidad y la velocidad de disolución de principios activos poco solubles en agua. Como ocurre con los electrolitos fuertes, la solubilidad del derivado salificado es mayor que la de la forma no ionizada debido a fuertes interacciones ion-dipolo con el agua. El incremento de solubilidad de una sal puede, obstante, estar fuertemente limitado por la energía de la red cristalina. A continuación se describen algunos métodos físicos o que implican modificaciones en la formulación, útiles para incrementar la solubilidad del fármaco.

3.6.1. Codisolventes

El término "codisolvente" se refiere a un disolvente que actúa sinérgicamente con el agua, incrementando la solubilidad del fármaco (*codisolución*). Los codisolventes utilizados en la elaboración de formas farmacéuticas deben ser miscibles entre sí y con el agua en todas las proporciones y atóxicos a la concentración utilizada. La elección del codisolvente depende de las características del principio activo y de la vía de administración.

La codisolución se puede explicar, en muchos casos, comparando los parámetros de solubilidad (apartado 3.1.4) del soluto, el agua y los codisolventes. El agua es un disolvente muy polar cuyo parámetro de solubilidad es, en consecuencia, muy alto: $\delta = 47,9$ (cuadro 3.6). Como contraste, muchos principios activos son bastante menos polares que el agua y presentan valores intermedios en la escala de parámetros de solubilidad (16-30 MPa^{1/2}).

Debido a esta diferencia, el término $(\delta_1 - \delta_2)^2$ de la ecuación de Hildebrand (3.6) es elevado, disminuyendo la solubilidad en agua. Cuando se añaden al agua cantidades crecientes de un codisolvente como el etanol ($\delta = 26,6$), el parámetro de solubilidad de la mezcla va disminuyendo, asemejándose más al del fármaco, lo que favorece sus interacciones con el medio disolvente. En las gráficas que se obtienen al representar la solubilidad en función de la concentración de codisolvente, pueden darse dos casos (figura 3.18):

- a) La solubilidad aumenta con la concentración de codisolvente y alcanzan un máximo (figura 3.18). En el ácido nalidíxico, el máximo aparece al 85% de etanol; a mayores concentraciones de codisolvente la solubilidad disminuye. Esto se debe a que el parámetro de solubilidad del principio activo es un valor intermedio entre el del agua y el del codisolvente. El máximo de la curva de solubilidad corresponde a una concentración de codisolvente en la que δ_2 es igual que δ_1 , a la cual se produce la máxima interacción entre el soluto y el disolvente (apartado 3.1.4).
- b) La solubilidad se incrementa continuamente con la concentración de codisolvente. En este caso, el parámetro de solubilidad del fármaco tiene un valor inferior al del codisolvente. Este comportamiento lo presentan el ácido mefenámico en mezclas etanol-agua (figura 3.18) y los derivados del ácido p-hidroxibenzoico en mezclas agua-propilenglicol.

Los codisolvente más comunes para las vías de administración oral y parenteral son el etanol, la glicerina, los polietilenglicoles y el propilenglicol (apartado 3.3).

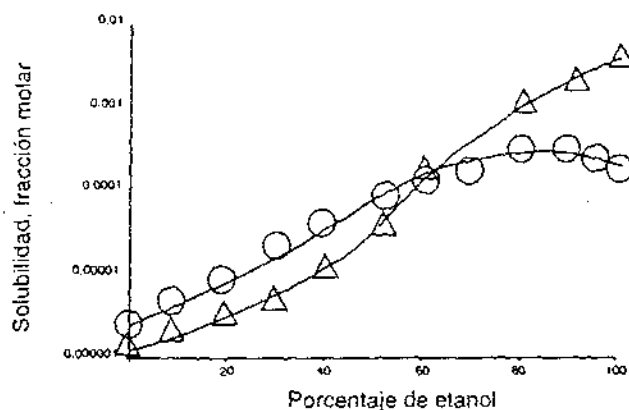
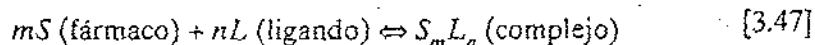


FIGURA 3.18. Efecto del codisolvente en la solubilidad del ácido nalidixico (○) y del ácido mefenámico (△). S. Romero y P. Bustamante.

3.6.2. Formación de complejos

Un complejo es la asociación reversible de m moléculas de sustrato (fármaco) con n moléculas de ligando (substancia complejante) que da lugar a una nueva especie:



La constante de asociación o de estabilidad del complejo (K) es, por definición, el cociente entre la concentración del complejo y el producto de las concentraciones de fármaco libre y sustrato que no se han unido:

$$K_{asoc} = \frac{[S_m L_n]}{[S]^m [L]^n} \quad [3.48]$$

Las características fisicoquímicas de los complejos son diferentes de las del sustrato, y se modifica su coeficiente de reparto, la carga eléctrica, el tamaño molecular, el coeficiente de difusión, la solubilidad y la velocidad de disolución.

En el cuadro 3.15 se recogen varios ejemplos de complejos de interés farmacéutico, junto con sus constantes de asociación y el método utilizado. Entre los complejos metálicos, destacan los quelatos, asociación entre una molécula orgánica y un metal. La absorción gastrointestinal del hierro aumenta cuando se administra en forma de complejo con EDTA o ácido cítrico. El EDTA puede alterar también el

equilibrio electrolítico existente a ambos lados de las membranas (equilibrio de Donnan) y permitir de esta manera una mayor absorción de fármacos como el ácido ascórbico o la heparina. Desde el punto de vista del incremento de la solubilidad de un principio activo, los complejos moleculares y las ciclodextrinas son los más importantes. Las ciclodextrinas pertenecen al grupo de complejos de inclusión. En los complejos moleculares, las fuerzas atractivas entre el sustrato y el ligando pueden ser de Van der Waals, puentes de hidrógeno, transferencia de carga, ion-dipolo, interacción hidrófoba. Se trata de interacciones débiles, no covalentes, que permiten la liberación del fármaco para que pueda ejercer su acción farmacológica. La cafeína forma complejos de transferencia de carga con compuestos con grupos carbonílicos, fenoles, aminas y cetonas, debido al nitrógeno fuertemente electrofílico en el grupo de agrupamiento imida del anillo del imidazol. Los complejos de cafeína con p-aminotamolo o ergotamina aumentan la solubilidad y la biodisponibilidad de estos fármacos. Otros ejemplos reseñables son los de tetraciclina y oxitetraciclina con hidroxibenzoato sódico, cafeína, p-aminobenzoato sódico y N-metilpirrolidona. La polivinilpirrolidona, el polietilenglicol y el propilenglicol forman complejos con numerosos fármacos debido al carácter nucleofílico de sus oxígenos, aspecto que ha de tenerse en cuenta al utilizarlos como excipientes o vehículos farmacéuticos.

CUADRO 3.15

Tipos de complejos, constante de asociación y métodos de estudio

TIPO DE COMPLEJO	EJEMPLO	CONSTANTE DE ASOCIACIÓN	MÉTODO
Metálicos [quelatos]	Cu^{2+} -clofibrato Ca^{2+} -tetraciclina	$\log \beta = 15,8$ $\log \beta = 11,52$	Variación de pH ^a
Moleculares	Guanosina-cafeína Diacapan- nicotinamida Teofilina-triptófano Bishidroxicumarina- polivinilpirrolidona	$K_{1:1} = 11,1 \text{ M}^{-1}$ $K_{1:1} = 5,2 \text{ M}^{-1}$ $K_{1:2} = 8,8 \text{ M}^{-2}$ $K_{1:1} = 13,1 \text{ M}^{-1}$ $K_{1:1} = 3050 \text{ M}^{-1}$	Solubilidad ^b Diagrama AL Solubilidad ^c Diagrama Ap HRMN ^d Diálisis (gráfica de Scatchard)
Inclusión [ciclodextrinas]	Prednisolona- β CD	$K_{1:1} = 2000$	Método de Job ^e

^a Agrawal, Y.K. y Patel, D.R. J Pharm Sci. 75:190, 1986.^b Kenley, R.A.; Jackson, S.E.; Winterle, J.S.; Shunco, Y. y Visor, G.C., J Pharm Sci. 75:648, 1986.^c Rasool, A.A.; Hussain, A.A. y Diller, L.W. J Pharm Sci. 80:387, 1991.^d Nishijo y cols. Chem Pharm Bull. 36:2735, 1988.^e Cho, M.J.; Mitchell, A.G. y Pamarowsky, M. J Pharm Sci. 60:196, 1971.^f Djedaini, F. y Perly, B. J Pharm Sci. 80:1157, 1991.

Las ciclodextrinas (CD) son complejos de inclusión en los que la disposición espacial desempeña un papel tan importante como la afinidad química con el fármaco.

equilibrio
como el
solubilidad
los más
clusión
gando
ion-d
ntes, qu
acológico
grupo
trofina
con p
estos
on h
lidona
plejo
pecto
icéu

maco. Son oligosacáridos cíclicos constituidos por un anillo de moléculas de D(+)glucopiranosas unidas entre sí, que forman una estructura troncocónica con una cavidad interior (figura 3.19). Esta cavidad es apolar, mientras que la superficie de la ciclodextrina es muy hidrófila debido a que los grupos hidroxílicos se orientan hacia el exterior.

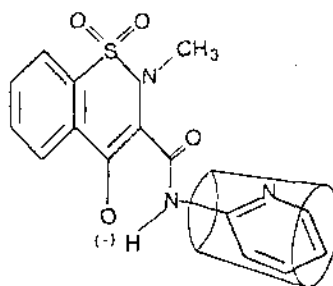


FIGURA 3.19. Complejo de inclusión de β -ciclodextrina con piroxicam. Fronza y cols. J Pharm Sci. 81:1.162, 1992.

Las ciclodextrinas facilitan la disolución en agua de fármacos poco solubles al incorporarlos en su cavidad interna mediante interacciones hidrófobas (ver apartado 3.3.1). De este modo, el compuesto de inclusión formado resulta más hidrófilo que el fármaco libre. Debido a la mejor humectación, la disminución de la cristalinidad, la mayor superficie disponible para pasar a la disolución y el incremento de la solubilidad, la velocidad de disolución del fármaco se eleva considerablemente. Los complejos se pueden obtener en medio líquido por precipitación, evaporación, atomización, liofilización del solvente, o en medio sólido por amasado, molienda o por calentamiento. El complejo de naproxeno con un derivado de la β -ciclodextrina incrementa 185 veces la solubilidad del fármaco en agua. El cuadro 3.16 recoge complejos de fármacos con ciclodextrinas y sus derivados, hidroxietil (HE) e hidroxipropil (HP).

El método de solubilidad se utiliza para determinar la formación de complejos que incrementen la solubilidad aparente del principio activo. Para ello, se coloca una cantidad de fármaco (substrato), que exceda su solubilidad, en varios recipientes que contienen un volumen determinado de agua, y se añaden cantidades crecientes de ligando (sustancia complejante) a cada recipiente. Se agitan las suspensiones en baño a temperatura constante hasta que se alcanza el equilibrio. Se valora la concentración de substrato disuelto y se representa en función de la concentración de ligando (figura 3.20). De acuerdo con Higuchi, los diagramas de solubilidad obtenidos se clasifican en dos grandes grupos. Los complejos de tipo A son solubles y no precipitan, mientras que los complejos de tipo B precipitan cuando la concentración de ligando supera cierto valor crítico. Dentro de los complejos de tipo A se distinguen tres subgrupos: tipo A_p (curvas ascendentes convexas), A_N (curvas ascendentes cóncavas) y

CUADRO 3.16

Complejos de inclusión con ciclodextrinas (CD) y derivados

EFFECTO TRAS LA FORMACIÓN DEL COMPLEJO	COMPLEJO	USO TERAPÉUTICO DEL FÁRMACO
Incremento de la solubilidad	Ácido retinoico- β CD ^a Indometacina- α CD, β CD y γ CD ^b	Antiacné Antiinflamatorio
Incremento de la solubilidad y la estabilidad	Carbamacepina- γ CD y hidroxipropil- γ CD ^c Pancratistatina ^d Testosterona y derivados-HP- β CD ^d	Anticonvulsivo Antileucémico Terapia de sustitución
Incremento de la velocidad de disolución	Famotidina- β CD ^e Naproxen- β CD ^f	Antiulceroso Antiinflamatorio
Liberación sostenida	Dinitrato de isosórbido- β CD etilado ^g	Vasodilatador

^a Amdidouch, Q.; Darrouzet, H.; Duchene, D. y Paolman, M.C. Int J Pharm. 54:175, 1989.^b Begicrevic-Lacan, M. STP Pharma Sci. 4:282, 1994.^c Torres-Labandeira, J.J.; Davignon, P. y Pilha, J. J Pharm Sci. 80:384, 1990.^d Albers, E.; Müller, B.W. J Pharm Sci. 81:756, 1992.^e Hassan, M.A.; Sulliman, M.S. y Najib, N.M. Int J Pharm. 58:19, 1990.^f Mura, P.; Bettinetti, G.; Malani, F. y Manderioli, A. Eur J Pharm Sci. 3:347, 1995.^g Hirayama, F.; Hirashima, N.; Abe, K.; Uskama, K.; Iijitsu, T. y Ueno, M. J Pharm Sci. 77:233, 1988.

A_L . En este último caso, la solubilidad aumenta linealmente con la concentración del ligando. Los complejos que dan diagramas tipo A son útiles para aumentar la solubilidad aparente de un fármaco. La figura 3.20 muestra como ejemplo la solubilidad de tres complejos de la indometacina con ciclodextrinas que presentan un diagrama tipo A_L . En los diagramas de solubilidad de tipo B , la solubilidad aumenta hasta un punto donde se mantiene constante (figura 3.20). En este caso, se forman complejos insolubles que pueden aislarse de la disolución. Dentro del tipo B , en los B_S

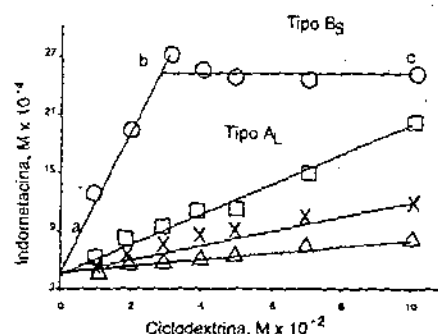


FIGURA 3.20. Solubilidad de la indometacina con α -CD (x), β -CD (Δ), DIMEB ($\square$), γ -CD ($\circ$). Begicrevic-Lacan, M. STP Pharma Sci. 4:282, 1994.

ascendente a-b es igual que los diagramas tipo A (figura 3.20) y corresponde a la formación de un complejo soluble. En el punto b se alcanza el límite de solubilidad del complejo, de modo que si se añade más ligando se forma más complejo (figura 3.20, línea b-c), que finalmente precipitará. Por este motivo, el uso de los complejos de tipo B para incrementar la solubilidad tiene limitaciones; si no hay un exceso de ligando, el equilibrio de la reacción 3.47 se desplaza hacia la izquierda, y el complejo se disocia, precipitando el principio activo.

3.6.3. Dispersiones sólidas

La solubilidad y la velocidad de disolución se pueden incrementar acudiendo a la formación de dispersiones del fármaco en el seno de un portador o matriz mediante técnicas de fusión, disolución-deseccación o una mezcla de ambas. Las sustancias más utilizadas han sido la urea, PVP, PEG de elevado peso molecular, ácidos cítrico, succínico, ácidos biliares, dextrano y azúcares (manitol, sorbitol, glucosa, gajactosa, etc.). El método de obtención influye en las propiedades de las dispersiones sólidas. Así, la velocidad de disolución de dispersiones sólidas de naproxeno-PVP obtenidas por liofilización son mayores que las obtenidas por coevaporación. Entre tres preparaciones de PVP de distinto peso molecular, K15 (10.000), K30 (40.000) y K90 (360.000), obtenidas por liofilización, la velocidad de disolución es $K15 > K30 > K90$. Aunque K90 tiene mayor capacidad solubilizante, presenta peores propiedades en relación a la velocidad de disolución, posiblemente porque incrementa la viscosidad de la capa de difusión alrededor de las partículas.

Las dispersiones sólidas no son una simple mezcla física de dos componentes, pues el fármaco se encuentra disperso en la matriz. Dependiendo del estado fisiológico del sistema, se distinguen varios tipos:

- a) *Formación de eutécticos.* Una mezcla eutéctica se caracteriza porque sus componentes son miscibles entre sí en estado líquido en todas las proporciones, mientras que son totalmente inmiscibles en estado sólido. El punto de congelación de la mezcla líquida es inferior al de cada componente por separado. La temperatura más baja a la que se congela cualquier mezcla de ambos se denomina "temperatura eutéctica"; por debajo de ella no existe fase líquida. El punto eutéctico (fusión fácil) corresponde a una composición definida de fármaco y matriz. La reducción del tamaño de partícula incrementa la velocidad de disolución y la disminución de la temperatura de fusión del fármaco eleva la solubilidad.
- b) *Solución sólida.* El fármaco se encuentra disperso molecularmente en la matriz, como si de una disolución líquida se tratara. Existe una miscibilidad total en la fase sólida. Este caso ideal no es frecuente, y generalmente son sólo miscibles dentro de unos límites (dispersiones sólidas de miscibilidad

parcial). Si se enfría una mezcla líquida de ambos existe también temperatura de eutexia en la que coexisten en equilibrio las disoluciones del fármaco en la matriz, y viceversa. Es el caso, por ejemplo, seofulvina y el ácido succínico.

- c) *Dispersiones vítreas*. Se obtienen estos sistemas cuando se produce enfriamiento muy rápido del producto fundido, que no le permite narse y adquirir la estructura característica de los líquidos sobreenfriados (vidrio). El fármaco puede hallarse disuelto o precipitado, formando una suspensión vítrea. Es típico de los azúcares y de las macromoléculas con grupos capaces de formar puentes de hidrógeno.
- d) *Dispersiones amorfas*. El principio activo se encuentra como un sólido amorfo en la matriz, que a su vez puede hallarse en estado amorfo o cristalino. Sistemas de estas características se obtienen mediante algunos procedimientos de microencapsulación.

168

3.6.4. Solubilización micelar

Los tensioactivos son agentes solubilizantes porque en virtud de sus propiedades humectantes y asociativas son capaces de dispersar sustancias insolubles en agua. Son sustancias anfifílicas que a bajas concentraciones existen como moléculas individuales y pueden adsorberse a la superficie de otras moléculas. A partir de una determinada concentración se produce una agregación orientada de sus moléculas, formándose las micelas (concentración micelar crítica, CMC). En estas circunstancias, las moléculas hidrófobas, débilmente solubles en agua, se localizan en el núcleo hidrocarbonado de la micela, mientras que las moléculas polares se sitúan asociadas con las cabezas hidrófilas de la micela. Las moléculas anfifílicas se sitúan disponiendo entre las cadenas de la micela, orientando la parte no polar de las moléculas dentro de la región central y el resto polar hacia afuera en las cadenas hidrófilas. Así se pueden obtener dispersiones orales e inyectables de vitaminas y hormonas liposolubles. Los tensioactivos con capacidad solubilizante tienen un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) elevado. Con la excepción de los no iónicos (ésteres de polioxietileno sorbitano, lecitina, copolímeros de polioxietileno-polipropileno, polioxietilén monoalquil éteres), los tensioactivos no se usan en preparaciones parenterales.

Por otra parte, aunque los tensioactivos no se encuentren a una concentración superior a la micelar crítica, pueden favorecer también la absorción del principio activo, ya que rebajan la tensión superficial, mejoran su humectación y ejercen acción directa sobre la fracción lipídica de la membrana, haciendo que aumente su permeabilidad. También modifican algunos procesos fisiológicos: incrementan el tiempo de vaciamiento gástrico, inhiben las secreciones y disminuyen la motilidad intestinal.

3.6.5. Otros métodos

En este apartado se incluyen otros métodos que tienen mecanismos de disolución más complejos o que combinan varios de los ya explicados. "Hidrotropo" fue el término que propuso originalmente Neuberg para describir el incremento de la solubilidad de un soluto en presencia de concentraciones bastante elevadas de metales alcalinos y algunas sales orgánicas. Posteriormente, el término se amplió para incluir también entre los agentes hidrotropos a compuestos orgánicos catiónicos y no iónicos que incrementan la solubilidad en agua. El mecanismo de solubilización está en discusión. Algunos autores consideran que la hidrotropía es un fenómeno de solubilización semejante al de los tensioactivos. Otros lo asimilan a la formación de complejos moleculares, cuando la concentración del agente hidrotropo es baja, y a un efecto salino positivo (*salting-in*) a alta concentración. El nifedipino, el ibuprofeno y la carbamacepina se han solubilizado mediante agentes hidrotropos.

La figura 3.21 muestra el aumento de la solubilidad del ácido nalidíxico, un antibacteriano, en presencia de agentes hidrotropos. Se pueden observar dos tipos de mecanismos que dependen de la concentración de hidrotropo. A bajas concentraciones de hidrotropo se aprecia un incremento lineal de la cantidad de fármaco solubilizada (aproximadamente entre 0-20%). En este intervalo de concentración, el mecanismo de solubilización se relaciona con débiles atracciones iónicas entre el fármaco y el agente hidrotropo. El rápido aumento de la solubilidad del ácido nalidíxico observado a mayores concentraciones de hidrotropo se atribuye a la formación de un complejo con el fármaco.

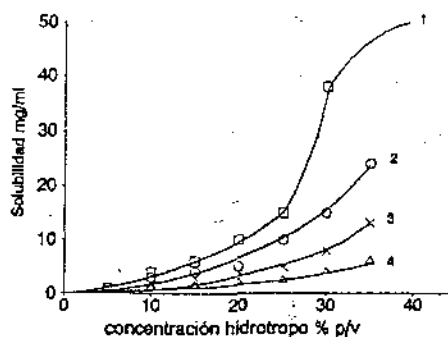


FIGURA 3.21. Solubilización del naproxeno. (1) resorcinol, (2) o-hidroxibenzoato sódico, (3) benzoato sódico, (4) m-hidroxibenzoato sódico. Jain, N.K. et al. Pharmazie. 46:798, 1991.

Frecuentemente se utilizan alimentos líquidos como vehículos para facilitar la administración de medicamentos (leche, zumos de frutas). En un estudio realiza-

Ya por último, han de considerarse aquellos casos en los que la aplicación de una fuerza de cizalla lleva a una destrucción irreversible de la estructura del material. Es lo que ocurre con algunos polisacáridos de elevado peso molecular que encuentran estabilizados por numerosos enlaces secundarios formando una estructura tipo gel. Durante la aplicación de una fuerza de cizalla, estos materiales sufren una reorganización tal que pueden perder esta estructura tridimensional de forma permanente.

E) Viscoelasticidad

Cuando un material sobre el que se ejerce una fuerza almacena parte de la energía como energía elástica mientras que otra parte se disipa como calor, se dice que actúa como viscoelástico. Los materiales viscoelásticos poseen cierto grado de elasticidad y de viscosidad, y existe un amplio abanico desde los que se comportan más bien como sólidos hasta los más semejantes a los líquidos. Estos materiales pueden a veces un comportamiento curioso. Por ejemplo, cuando se agitan en un recipiente por medio de una varilla rotatoria, tienden a acumularse hacia la misma pared "pando por ella" en vez de acumularse en las paredes del recipiente. También cuando caen verticalmente de un conducto, forman gotas de mayor diámetro que el conducto y no de menor diámetro (caso de los viscosos). Algunos ejemplos de cuerpos viscoelásticos son sistemas tensioactivos como el champú, el del queso fundido (la *fondue*); este último aunque ajeno ya al campo farmacéutico es muy típico.

4.2. Emulsiones

4.2.1. Concepto de emulsión

Una emulsión es una dispersión de un líquido en otro con el que es inmiscible. El tamaño de las partículas de la fase dispersa puede oscilar entre unos cientos de nanómetros y unos pocos micrómetros. Para ser estables, las emulsiones requieren la presencia de un tercer componente, el agente emulsificante. Sin embargo, en la práctica nos encontraremos raramente con emulsiones constituidas por sólo tres componentes. El tratamiento matemático de sistemas multicomponentes es bastante complejo, por ello, la tecnología de emulsiones se ha desarrollado de forma bastante empírica. Por otra parte, ha acuñado su propio lenguaje y terminología. Así, la fase líquida que se encuentra dispersa se denomina "fase 1": gotas, glóbulos, discontinua e interna. La otra fase recibe el nombre de "fase 2": medio continuo, dispersante y externa.

Las emulsiones pueden ser de dos tipos: gotas de agua (o fase hidrófila) dispersas en aceite (o fase lipófila) que se designan W/O, y gotas de aceite dispersas en agua (O/W). Un ejemplo típico de O/W es la leche, y de W/O, la mantequilla. Cuando

os en los que la aplicación de la estructura de elevado peso molecular, formando una red, estos materiales de estructura tridimensional

emulsión de un tipo se transforma en el otro se dice que cambia de signo y el proceso se denomina "inversión". Otro tipo de emulsiones más complejas son las emulsiones múltiples, por ejemplo, una gota de agua incluida en otra de aceite que a su vez está dispersa en agua (W/O/W). Si una emulsión se separa en sus dos fases por coalescencia de las gotas se dice que se "rompe". A causa de una diferencia de densidad, la fase dispersa puede ascender o descender en la externa, lo cual se denomina "formación de cremas"; éste es un proceso diferente a la rotura de la emulsión.

4.2.2. Selección del tipo de emulsión y de la fase oleosa

erza almacena parte de la energía que se disipa como calor, se los llama dieléctricos poseen cierto grado de elasticidad desde los que se componen los metales puros hasta los compuestos aislantes. Estos materiales cuando se agitan en un campo eléctrico tienden a moverse hacia la misma polaridad del mismo recipiente. También cuando se les aplica una mayor diferencia de potencial (mayor diámetro que el de las partículas). Algunos ejemplos son el champú, el del queso y el farmacéutico es muy típico.

El tipo de emulsión que se formula depende de la vía de administración y aplicación que se pretenda. Generalmente, son destinadas a la administración oral, tópica y parenteral. Las grasas y aceites que se administran por vía oral se incluyen en emulsiones O/W con el fin de facilitar la ingestión. Además, en caso de que la fase oleosa posea un mal sabor, éste puede enmascarse incluyendo aromatizantes en la acuosa. Las emulsiones administradas por vía intravenosa son del tipo O/W, mientras que las destinadas a la vía intramuscular pueden ser de ambos tipos. En el caso de emulsiones destinadas a la aplicación sobre piel también se usan ambos tipos. Las O/W se prefieren porque provocan una sensación menos grasa, generalmente mejor aceptada por el consumidor, aplicándose y retirándose mejor. En cambio, las W/O producen cierto efecto oclusivo, reduciendo la evaporación de agua, y son más eficaces, por tanto, para evitar la sequedad de la piel; como desventaja producen una sensación más grasa.

En cuanto a la fase oleosa, puede ocurrir que esté constituida por el principio activo, en cuyo caso está determinado de antemano tanto el componente como su concentración. Son ejemplos de esto las emulsiones destinadas a la vía oral que contienen aceite de hígado de bacalao, de castor, o las emulsiones intravenosas que incluyen aceite de semilla de girasol u otros de elevado poder calórico, o incluyen las emulsiones aplicadas tópicamente para la administración de benzil benzoato.

En otros casos el aceite es simplemente un portador del principio activo. También entonces se escogerá de acuerdo con la vía de administración y teniendo en cuenta las modificaciones que puede ocasionar en la viscosidad, consistencia, liberación del principio activo y otras propiedades de la emulsión. Un grupo importante son los aceites de origen vegetal, como los de sésamo, maíz, semilla de algodón etc. Se obtienen de frutas y semillas y por su falta de toxicidad se pueden emplear por vía oral y tópica.

4.2.3. Estabilidad de emulsiones

tro con el que es inmiscible
scilar entre unos cientos
les, las emulsiones requ
mulsificante. Sin embarg
siones constituidas por
sistemas multicomponen
ones se ha desarrollado
propio lenguaje y termin
denomina "fase 1": got
bre de "fase 2": med

La estabilidad de las emulsiones constituye su punto más crítico. Desde un punto de vista termodinámico, una emulsión se considera estable sólo en el caso de

la (o fase hidrófila) dispersa en aceite dispersas en agua o manteca. Cuando

que el número y el tamaño de las gotas de fase interna por unidad de volumen de fase continua se mantuviesen constantes en el tiempo. Ello indicaría que no se producen modificaciones en el valor de la energía y el área interfacial. Por ello, desde el punto de vista termodinámico, las emulsiones son sistemas inestables, ya que la reducción del área interfacial por coalescencia es un proceso favorable que ocurre más o menos rápidamente. Sin embargo, desde el punto de vista farmacéutico se precisa que una emulsión sea termodinámicamente estable. En realidad, se requiere que una emulsión sea cinéticamente estable. Es decir, se considera que una emulsión es estable cuando los glóbulos mantienen su tamaño y forma iniciales y permanecen uniformemente distribuidos en la fase continua durante un período de tiempo razonable (suficiente para su almacenamiento y uso).

A) Estabilidad física de emulsiones

Existen varios procesos físicos que contribuyen a la desestabilización de una emulsión y que son la formación de cremas (sedimentación), la coagulación, la ruptura de la emulsión por coalescencia de las gotas, la inversión de fases y el envejecimiento (crecimiento) de Ostwald (figura 4.22). Los agentes emulsificantes tienen la función de posibilitar la emulsificación y además aumentar la estabilidad de la emulsión. En la sección anterior ya se han establecido las bases fisicoquímicas de estos procesos; por ello, ahora sólo se va a estudiar su aplicación en el caso de las emulsiones.

1. Formación de cremas

En muchas emulsiones se "forman cremas" cuando se dejan en reposo. Un ejemplo típico es la formación de nata a partir de la leche. Este fenómeno es el resultado de la acción de la gravedad sobre la fase dispersa y de la diferencia

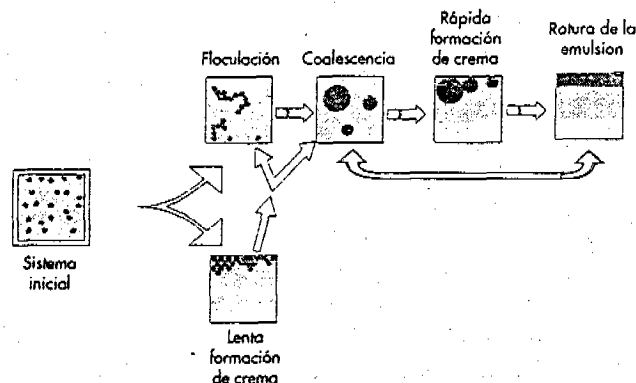


FIGURA 4.22. Representación esquemática de los diversos procesos que conducen a la inestabilidad de una emulsión.

por unidad de volumen. Ello indicaría que la interfaz es estable. En realidad, una emulsión inicial y permanece un período de tiempo

densidad entre las dos fases que constituyen la emulsión. Es un proceso de sedimentación. Si la densidad de las gotas es mayor que la de la fase externa, aquellas se hundirán en la emulsión, mientras que si su densidad es menor tenderán a concentrarse en la porción superior. Así se forman zonas más o menos concentradas en la emulsión según donde se acumulen las gotas. La formación de cremas implica necesariamente la coalescencia ni la agregación de las gotas y es un proceso reversible. Por tanto, cuando la formación de cremas es el único proceso causante de la inestabilización de una emulsión, ésta se puede reconstituir fácilmente mediante agitación. Sin embargo, desde el punto de vista farmacéutico es un proceso que se debe evitar, ya que puede originar una dosificación errónea, causar una mala apariencia y además, debido a la mayor proximidad de los glóbulos en la crema que en la emulsión original, facilitar su coalescencia y agregación.

La formación de cremas es, en esencia, un proceso de sedimentación, así que puede aplicarse la ecuación de Stokes para estudiarla:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{2r^2(\rho_2 - \rho)g}{9\eta} \quad [4.42]$$

donde dx/dt es la velocidad de formación de cremas; r , el radio de los glóbulos; ρ_2 , la densidad de la fase dispersa; ρ , la densidad del medio, y η , la viscosidad del medio de dispersión.

La aplicación de la ecuación de Stokes supone que los glóbulos son esféricos y que se encuentran tan separados que el movimiento de unas no modifica el de los otros. En la práctica esto no es cierto, ya que muchas veces las gotas de una emulsión no se encuentran homogéneamente dispersas, por lo que se interfieren unas con otras en su movimiento. Además, si en un sistema existe floculación, se pierde la esfericidad de las gotas. A pesar de estas limitaciones la ecuación de Stokes constituye una buena aproximación cualitativa y nos sirve para observar los factores que controlan la formación de cremas.

En primer lugar, la velocidad de formación de cremas es proporcional al cuadrado del radio de los glóbulos. Por tanto, el proceso es más rápido a medida que el tamaño de gota de la emulsión aumenta. Además, en los sistemas en los que se haya producido coalescencia y/o agregación también se acelera la formación de cremas. Una forma de reducir la velocidad de formación de cremas es obtener un menor tamaño de gota en la emulsión. Para ello habrá que mejorar el sistema de obtención y seleccionar un buen agente emulsificante.

En segundo lugar, la ecuación de Stokes predice que no se formarán cremas si la densidad de la fase externa e interna de la emulsión son iguales. Por tanto, para aumentar la estabilidad de la emulsión, hay que intentar que la diferencia de densidad entre ambas fases sea la mínima posible. Sin embargo, formular emulsiones cuyas fases posean la misma densidad es muy difícil a nivel práctico, ya que dicha igualdad sólo se produce en un intervalo muy estrecho de temperatura.

sestabilización de una coagulación, la ruptura de fases y el envejecimiento. Los emulsificantes tienen la capacidad de la emulsión química de estos procesos de las emulsiones.

o se dejan en reposo. Este fenómeno es inverso y de la diferencia.

Ruptura de la emulsión



que conducen a la inestabilidad.

Por último, un aumento de la viscosidad del medio externo también reduce la velocidad de formación de cremas y constituye otra forma de aumentar la estabilidad de una emulsión. Muchos agentes emulsificantes incluyen esta propiedad como parte de su acción estabilizante. Por ejemplo, la adición de metilcelulosa reduce la movilidad de las gotas en emulsiones O/W, y la de parafina, en las emulsiones W/O. El almacenamiento de la emulsión a bajas temperaturas (por encima del punto de congelación) también aumenta la viscosidad de la fase externa, lo que reduce la energía cinética del sistema (reduciendo así la velocidad de coalescencia de los glóbulos). Sin embargo, dado que el control de las condiciones de almacenamiento no está únicamente en manos del productor, no es muy aconsejable acudir a este recurso para evitar la formación de cremas.

2. Coalescencia de emulsiones

La coalescencia es el proceso por el cual las gotas de una emulsión se unen para formar gotas mayores. Cuando se observa este proceso en una emulsión, cabe esperar que finalmente se separen las dos fases completamente y se produzca la ruptura de la emulsión. Como ya se ha visto, la adición de un agente tensioactivo disminuye la tensión interfacial agua-aceite y permite la emulsificación. Sin embargo, a pesar de la adición del tensioactivo persiste cierta tensión interfacial, por lo que el sistema busca la forma de minimizar el área interfacial. La forma esférica de las gotas y el fenómeno de coalescencia son medios para minimizar dicha área.

El cambio en la energía libre de Helmholtz para el proceso de coalescencia de dos gotas de un líquido puro a volumen, temperatura y composición constante es negativo, y constituye un proceso espontáneo. En el caso de las gotas de una emulsión, el proceso es algo más complejo debido a la presencia del tensioactivo en la interfaz. La reducción en el área interfacial ocasionada por la coalescencia implica que el tensioactivo disponga de menos superficie de adsorción y que una fracción de sus moléculas tenga que volver a la solución. Como ya se sabe la desorción de un tensioactivo requiere energía, ya que su llegada a la interfaz es espontánea. Por tanto, ambos procesos se oponen. Si se quiere que una emulsión sea estable, interesa que el cambio neto de energía libre asociado a la coalescencia de gotas de una emulsión sea positivo, lo que indica que la coalescencia no es espontánea. Para que sea necesario que el tensioactivo tenga una energía libre de adsorción negativa suficientemente elevada como para superar el efecto de la reducción de área interfacial. Si la energía libre de coalescencia de una emulsión es positiva, se produce la emulsificación de forma espontánea, por lo que será posible formar la emulsión sin necesidad de aportar energía. Hoy en día se cuenta con agentes emulsificantes muy potentes que permiten la emulsificación espontánea (aunque existe discusión sobre los mecanismos que la posibilitan); sin embargo, a nivel práctico, no es un sistema de obtención de emulsiones de uso general.

lio externo también re-
forma de aumentar la
ntes incluyen esta pro-
, la adición de metilce-
y la de parafina, en las
jas temperaturas (por e-
sidad de la fase externa
ciendo así la velocidad
ndiciones de almacena-
muy aconsejable acudir

3. Agregación

Como su nombre indica, es el proceso de inestabilización de una emulsión consistente en la unión de los glóbulos de la fase dispersa en agregados. Aunque las gotas mantienen su identidad, cada agregado se comporta como una unidad. Como ya se ha visto, se pueden formar dos tipos de agregados: los floculados, que de acuerdo con la teoría de la DLVO se forman en el mínimo secundario de energía y que son redispersables, y los coagulados, correspondientes al mínimo primario cuya redispersión es muy difícil y que, por tanto, plantean problemas más graves de estabilidad. La formación de agregados favorece la formación de cremas y además es un paso previo a la coalescencia. Por ello interesa evitar esta agregación para mejorar la estabilidad de una emulsión. Con el fin de evitar este proceso, se recurre a la estabilización electrostática y a la estérica.

4. Inversión de fases

Este fenómeno puede aparecer en emulsiones cuya concentración en fase dispersa es elevada y como resultado de la adición de compuestos o de la modificación de la temperatura. Sin embargo, hay que indicar que se trata de un proceso poco frecuente durante el almacenamiento, excepto en los casos de sistemas muy sensibles a modificaciones de la temperatura o una interacción con algún componente del envase. La TIP (temperatura de inversión de fases) es aquella a la cual una emulsión cambia de signo; su valor depende de la naturaleza de la fase oleosa, de los tensioactivos y de la concentración de tensioactivos y otros adyuvantes. Para muchos tensioactivos no iónicos, la TIP aumenta con el valor del HLB. A veces se puede producir la inversión de fases durante la utilización, por ejemplo, tras aplicar una formulación sobre la piel. Como se verá más adelante, la inversión de fases es un método de obtención de emulsiones de tamaño de gota pequeño. Cuando se produce la inversión de fases, se observan cambios en la viscosidad y conductividad eléctrica de la emulsión.

5. Crecimiento de Ostwald o difusión molecular

Es el proceso por el cual las gotas más pequeñas se solubilizan en las mayores, provocando un aumento del tamaño. Este proceso ocurre en emulsiones cuyo tamaño de gota es pequeño, fundamentalmente en aquéllos de dimensiones coloidales. Tiene lugar, tal como se vio en la sección anterior, por un efecto Kelvin.

$$RT \cdot \ln \frac{S_r}{S_o} = \frac{2\gamma V_m}{r} \quad [4.43]$$

tas de una emulsión se
te proceso en una emul-
ses completamente y se
, la adición de un agente
e y permite la emulsifica-
siste cierta tensión in-
mizar el área interfacial
ncia son medios para min-

el proceso de coalescencia
a y composición constante
caso de las gotas de una e-
esencia del tensioactivo
ada por la coalescencia
adsorción y que una frac-
no ya se sabe la desorción
la interfaz es espontánea
na emulsión sea estable,
la coalescencia de gotas
ia no es espontánea. Para
libre de adsorción negati-
de la reducción de área
ulsión es positiva, se pro-
posible formar la emul-
ita con agentes emulsifica-
ánea (aunque existe discus-
go, a nivel práctico, no

dónde S_r es la solubilidad de la fase dispersa cuando la gota tiene un radio r , cuando la gota tiene un tamaño infinito (o una superficie plana). Por su parte, γ es la tensión interfacial; r , el radio de la gota, y V_m , el volumen molar. Esta ecuación indica que las gotas de menor tamaño son más solubles que las grandes, por lo que tienden a disolverse, mientras que las grandes, más insolubles, tienden a aumentar de tamaño. Para evitar este proceso, se debe obtener una distribución de tamaños homogénea.

B) Estabilidad química de emulsiones

Las emulsiones también pueden sufrir procesos de inestabilidad química. En primer lugar se encuentran las incompatibilidades entre los distintos componentes. Por ejemplo, los tensioactivos de carga opuesta suelen ser incompatibles. También se habrá de tener en cuenta que los agentes emulsificantes pueden precipitar con la adición de algunos compuestos en los que son insolubles. Así, los colorantes hidrofílicos pueden precipitar al añadir alcohol. La presencia de electrolitos puede alterar la hidratación de los tensioactivos y causar su precipitación; en algunos casos pueden provocar una inversión de fase. De este modo, si se ha utilizado un tensioactivo en forma de sal sódica para una emulsión O/W, ésta puede revertirse a W/O tras la adición de iones de calcio al medio. Por último, los cambios de pH también pueden causar la inestabilidad de la emulsión. Así, los jabones y los tensioactivos pueden reaccionar con compuestos ácidos, formándose el ácido graso libre y la sal sódica del ácido; por ello, las formulaciones que contienen estos tensioactivos se suelen estabilizar a pH alcalinos.

Un grupo importante de reacciones químicas de inestabilización son las de oxidación. En la formulación de emulsiones se recurre a menudo a grasas y aceites de origen animal o vegetal que pueden sufrir procesos de enranciamiento. Estos procesos consisten en reacciones de oxidación causadas por el oxígeno atmosférico o por la acción de los microorganismos. Los productos de degradación poseen a menudo un olor desagradable. Para evitar el enranciamiento se pueden utilizar conservantes de acción antimicrobiana, agentes reductores o antioxidantes.

C) Contaminación microbiana

Las emulsiones también pueden inestabilizarse a consecuencia de la contaminación microbiana. Muchos hongos y bacterias pueden contaminar la fase acuosa ya que pueden proliferar a temperatura ambiente en intervalos amplios de pH. En algunos casos, una contaminación elevada puede no manifestarse en el aspecto externo de la emulsión, por lo que puede suponer un riesgo para el paciente si se trata de microorganismos patógenos. Otras veces, la contaminación microbiana se manifiesta en cambios de pH, olor y color, producción de gas, hidrólisis de los ace-

lo la gota tiene un radio (superficie plana). Por su parte, el volumen molar. Esta es una propiedad que las grandes, por lo general, insolubles, tienden a no tener una distribución de

de inestabilidad química entre los distintos componentes pueden ser incompatibles. Los emulsificantes pueden precipitar los insolubles. Así, los colorantes en presencia de electrolitos pueden sufrir su precipitación; en otros casos, si se ha utilizado un emulsión O/W, ésta puede revertirse. En último, los cambios en el pH. Así, los jabones se saponifican liberándose el ácido graso libre y contienen estos tensioactivos

estabilización son las de oxidación, a menudo a grasas y aceites por enranciamiento. Estos procesos por el oxígeno atmosférico y la degradación poseen a menudo se pueden utilizar conservantes antioxidantes.

consecuencia de la contaminación de la fase acuosa en valores amplios de pH. Esto puede manifestarse en el aspecto físico, riesgo para el paciente si hay contaminación microbiana, gases, hidrólisis de los aceites

y grasas presentes e incluso ruptura de la emulsión. La contaminación se facilita cuando alguno de los componentes de la emulsión constituye un medio nutritivo adecuado. Por ejemplo, algunas especies de *Pseudomonas* pueden utilizar polisorbatos, hidrocarburos alifáticos e incluso sales de amonio cuaternario; determinados *Aspergillus* y *Rhizopus* pueden utilizar aceite de arachis y ciertos *Penicillium* pueden usar parafina líquida. Por otra parte, algunos componentes de la emulsión de origen natural o el agua pueden ser otra fuente de contaminación.

En general, las emulsiones W/O son menos sensibles que las O/W a la contaminación microbiana por dos razones: primero porque cuanto menor es la proporción de fase acuosa, menor es la probabilidad de que se produzca una proliferación bacteriana, y segundo porque la fase oleosa (continua) actúa de barrera a la extensión de la contaminación por toda la emulsión.

Para evitar este tipo de inestabilidad se suele incluir un agente antimicrobiano en las emulsiones. Éste tiene como función evitar la proliferación microbiana en caso de que se produzca la contaminación de la emulsión. También es importante realizar un control microbiológico de las materias primas.

4.2.4. Emulsificación y agentes emulsificantes

Como se han visto, existen varios procesos que conducen a la inestabilidad de las emulsiones, los más críticos de los cuales son la coalescencia, la agregación y la formación de cremas. Para formular una emulsión estable habrá que evitar el acercamiento de las gotas entre sí y, además, dificultar la ruptura de la película interfacial. Para ello se recurre a los agentes emulsificantes, los cuales actúan por uno o varios de los siguientes mecanismos:

- Estabilización termodinámica: reducción de la tensión interfacial.
- Formación de una película interfacial que actúe como una barrera mecánica a la coalescencia.
- Modificación de la doble capa eléctrica creando una barrera al acercamiento de las gotas: estabilización electrostática.
- Creación de una barrera estérica: estabilización estérica.
- Modificación de las propiedades reológicas con el fin de evitar la formación de cremas.

A) Estabilización termodinámica: reducción de la tensión interfacial

La adsorción de los agentes tensioactivos a la interfaz agua/aceite causa una disminución de la tensión interfacial. Así, mediante la adición de un tensioactivo se posibilita la creación de las extensas áreas interfaciales asociadas con las emulsiones y se las estabiliza. Sin embargo, se ha comprobado que otros factores, como

La consistencia de la película interfacial, son tanto o más decisivos en la estabilidad de una emulsión que la disminución de la tensión interfacial. Ello explica el hecho de que compuestos con escasa actividad superficial puedan estabilizar emulsiones que otros tensioactivos más potentes son incapaces de estabilizar. Así, se habla de tensioactivos que forman películas interfaciales gaseosas, como el dodecil sulfato sódico, o condensadas, como el oleato sódico. Imagínese el caso de una emulsión O/W: cuando dos gotas se acercan se produce la repulsión de las cabezas iónicas de las moléculas de tensioactivo. En una película tipo gaseosa, las moléculas de ésta se encuentran bastante separadas y gozan de cierta movilidad; así, a consecuencia de la repulsión las moléculas se desplazan. Dejan entonces zonas libres en la interfaz por las que se produce la interacción y coalescencia de las gotas. En cambio, en el caso de una película interfacial tipo condensada las moléculas de tensioactivo no se pueden desplazar, por lo que la repulsión entre ellas también supone la repulsión entre las gotas y una mayor estabilidad.

B) Formación de una película interfacial fuerte y elástica

Este mecanismo de estabilización tiene gran importancia, sobre todo en el caso de que la fracción volumétrica de la fase dispersa sea elevada. Pueden obtenerse películas interfaciales adecuadas en el caso de distintos tipos de agentes emulsificantes.

Un ejemplo es el de las proteínas que se adsorben a las gotas creando una película alrededor de las mismas y que estabilizan emulsiones sin ejercer un efecto sobre la tensión interfacial. Otro caso es el de sólidos finamente divididos que tienden a acumularse en la interfaz aceite-agua, donde proporcionan estabilidad a la emulsión. Cualquier sustancia insoluble que se humecte más fácilmente por el agua que por el aceite y que esté lo suficientemente dividida sirve para emulsificar aceite en agua. En algunos casos se puede observar al microscopio la gota de aceite rodeada por las partículas sólidas. Así pues, algunos sólidos finamente divididos son capaces de proporcionar gran resistencia a la coalescencia a las gotas de una emulsión. El sólido debe encontrarse finamente dividido para que no le afecte la gravedad. Por otra parte, debe poseer un carácter anfipático: humectarse preferentemente por una de las dos fases pero a la vez, poseer suficiente adhesión por la otra. Así se sitúa formando una película entre ambas y no se sumerge totalmente en una de ellas.

Como se ha visto en la sección anterior, se puede aplicar la ecuación de Young-Dupré para el equilibrio de ángulo de contacto.

$$\gamma_{BS} = \gamma_{AS} + \gamma_{AB} \cos \theta \quad (4.4)$$

La partícula tenderá a colocarse en la interfaz de tal forma que θ sea el ángulo de contacto en el equilibrio. La ecuación se satisface en una determinada posición

ción de la esfera complementario.

Dado que se dificulta la coalescencia O/W o W/O con estos dos tipos de emulsiones, decir aquel cuyo es la fase continua y la posición de la emulsión en la interfaz curva hacia el humecte.

FIGURA 4.23. Estabilización de la emulsión por un sólido mejor humectado que el agua.

Las superficies líticas y tienden a prominir y el de magnetismo emulsiones O/W emulsiones tipo W/O emulsiones resisten la desestabilización mecánicamente que.

Los tensioactivos ca. El proceso de coalescencia de las gotas hacia otras zonas lógicas, si se trata ya empaquetada será difícil será más fácil incluir e dada. Por ejemplo, la

o más decisivos en la estabilidad interfacial. Ello explica cómo al puedan estabilizar emulsiones de estabilizar. Así, se han aseosas, como el dodecilo. Igualmente el caso de una emulsión repulsión de las cabezas iónicas tipo gaseosa, las moléculas tienen cierta movilidad; así, a veces. Dejan entonces zonas libres de coalescencia de las gotas. En consecuencia las moléculas de tensioactivo entre ellas también suplen.

estica

ortancia, sobre todo en el caso de emulsiones evada. Pueden obtenerse emulsiones de agentes emulsificantes. Las gotas creando una película que estabiliza las emulsiones sin ejercer un efecto estabilizante. Los emulsificantes finamente divididos que proporcionan estabilidad a las emulsiones se más fácilmente por el agua que por el aceite. El agua sirve para emulsificar al aceite. Al microscopio la gota de aceite rodeada por sólidos finamente divididos. La presencia de los sólidos evita la coalescencia a las gotas de aceite. El agua para que no le afecte el aceite. El sólido anfipático: humectarse por el agua. El agua no se sumerge totalmente.

icar la ecuación de Young

ción de la esfera entre ambos líquidos A y B, con lo que se obtienen dos valores complementarios de θ : uno agudo y otro obtuso (figura 4.8).

Dado que se requiere energía para desplazar a esta partícula de la interfaz, se dificulta la coalescencia de las gotas. Asimismo, se puede predecir qué tipo de emulsión O/W o W/O se formará simplemente sabiendo el ángulo de contacto del sólido con estos dos líquidos (figura 4.23). El líquido que humecte mejor al sólido, es decir aquel cuyo ángulo de contacto con el mismo sea menor (< 90 grados) formará la fase continua y el líquido que peor lo humecte formará la fase dispersa. Esta disposición de la emulsión con el empaquetamiento de las partículas de sólido en la interfaz curva hace que se exponga el máximo posible de sólido al líquido que mejor lo humecte.

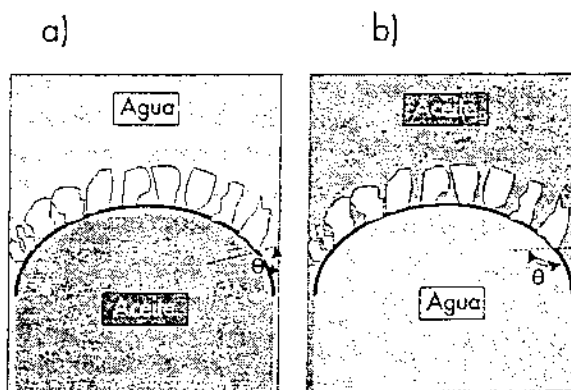


FIGURA 4.23. Estabilización de emulsiones mediante sólidos anfipáticos finamente divididos. a) Un sólido mejor humectado por el agua que por el aceite lleva a la obtención de emulsiones O/W. b) Una mejor humectación por el aceite lleva a emulsiones W/O.

Las superficies húmedas de sales inorgánicas son predominantemente hidrofílicas y tienden a promover emulsiones O/W. Así, por ejemplo, el hidróxido de aluminio y el de magnesio son mejor humectados por el agua, de forma que estabilizan emulsiones O/W de parafina líquida en agua. En cambio, el talco forma emulsiones tipo W/O, ya que se humecta mejor por el aceite. Este tipo de emulsiones resisten la desemulsificación espontánea, ya que esta interfaz es más fuerte mecánicamente que una interfaz constituida por solutos.

Los tensioactivos también pueden estabilizar una emulsión de forma mecánica. El proceso de coalescencia de las gotas incluye el desplazamiento de las moléculas de tensioactivo que se encuentran en la zona interfacial de contacto entre dos gotas hacia otras zonas de la película donde habrán de empaquetarse. Como es lógico, si se trata ya de una película interfacial muy concentrada y densamente empaquetada será difícil la inclusión de nuevo material en la misma. En cambio será más fácil incluir estas moléculas desplazadas si la película interfacial está expandida. Por ejemplo, la mezcla de cetil sulfato sódico y alcohol cetílico proporciona

forma que θ sea el ángulo de contacto en una determinada posición.

emulsiones O/W muy estables de aceites hidrocarbonados en agua, ya que se tienen películas interfaciales muy condensadas. En cambio, las mismas emulsiones son mucho más inestables si la mezcla se trata de cetil sulfato sódico y alcohol cetílico, ya que esta mezcla origina una película interfacial muy expandida. En general, las películas más eficaces son las complejas o constituidas por una mezcla de tensioactivo liposoluble y otro hidrosoluble.

Se ha demostrado que la mezcla de alcoholes grasos (colesterol) y de tensioactivos (cetil sulfato sódico) permite obtener películas interfaciales condensadas complejas y estables en la interfaz aceite-agua. Estas películas son muy viscosas, flexibles, permiten la distorsión de las gotas sin romperse y proporcionan una tensión interfacial más baja que cualquiera de los dos por separado. En la formación de este tipo de complejos interfaciales, la estructura molecular es de gran importancia. Por ejemplo, en algunos casos sólo el isómero trans del alcohol elaidico permite obtener emulsiones estables.

Ha de indicarse, además, que la visión de una emulsión como un sistema de dos fases entre las cuales se sitúa una monocapa de tensioactivo es excesivamente simplista. Se ha propuesto que la interfaz está constituida por estructuras laminares tipo cristal líquido que constan de capas consecutivas de agua, tensioactivo, aceite, etc. Según esta teoría, debería considerarse a una emulsión como un sistema que consta de tres componentes: agua, aceite y una tercera fase constituida por cristales líquidos. Por ejemplo, se ha demostrado la existencia de este tipo de estructuras alrededor de las gotas de ciertas emulsiones y que son las propiedades de estas películas complejas las que determinan la estabilidad de la emulsión.

C) *Estabilización electrostática y estérica*

Ambos mecanismos se basan en la teoría de DLVO. Sin embargo, no podemos aplicar esta teoría de forma cuantitativa para predecir exactamente el tiempo de estabilidad de una emulsión. Ello se debe a una serie de características que diferencian las emulsiones de los sistemas ideales teóricos que asume la teoría y que son fundamentalmente:

- La influencia de la película interfacial.
- La dispersidad de tamaño de gota y su variación con el tiempo por coagulación.
- La movilidad de los agentes tensioactivos que pueden desplazarse entre gotas cuando contactan entre sí o a través de la interfaz.
- La modificación de tamaño por el fenómeno de crecimiento de Ostwald.
- Los efectos de la barrera mecánica.

A pesar de estas limitaciones, la teoría DLVO nos permite predecir y explicar de forma cualitativa el comportamiento de una emulsión y su estabilidad. Se

esta teoría, es posible distinguir dos fenómenos de agregación: la floculación y la coagulación.

Para estabilizar una emulsión, hay que evitar que se produzca la coagulación (agregación irreversible); ello se debe a que puede causar la coalescencia de las gotas. La coalescencia lleva a una ruptura irreversible de la emulsión y la separación de sus fases. Este proceso requiere, primero, el acercamiento de las gotas; después, la película interfacial se hará más fina hasta que se rompa y se unan las gotas.

La estabilización electrostática consiste en aumentar las repulsiones eléctricas que se producen por el solapamiento de las dobles capas eléctricas cuando dos gotas de una emulsión se acercan. Así se evita que caigan en el mínimo primario donde se produce la coagulación (agregación irreversible). Por otra parte, las gotas de una emulsión pueden caer, además, en el mínimo secundario. En este caso, se produce la floculación, que es un fenómeno reversible. Aunque en teoría las gotas floculadas de una emulsión pueden permanecer en esta situación reversible de forma prolongada, en la práctica se producen muchas veces reestructuraciones de la interfaz. Al modificarse la disposición del tensioactivo en ésta, se modifican los valores de potencial y se puede producir la coalescencia. Por último, hay que señalar que en un sistema agregado se favorecen otros procesos de inestabilización, como la formación de cremas.

En el caso de una emulsión, la presencia de tensioactivos iónicos en la interfaz contribuye a la modificación de la carga superficial y, por tanto, de la doble capa eléctrica, aumentando las fuerzas de repulsión existentes entre las gotas y, de este modo, la estabilidad. La adición de un tensioactivo iónico no es el único factor que puede modificar la magnitud del potencial ζ . Otro factor decisivo en los valores del potencial ζ es la concentración de electrólito presente. A medida que aumenta la concentración de electrólito, se eleva el valor de κ y se comprime la doble capa (disminuye su espesor, $1/\kappa$). Esto origina la disminución del máximo primario y la profundización del mínimo secundario. Así, el aumento de κ por encima de ciertos valores anula el máximo primario y lleva a la aparición de un sistema inestable. La adición de electrólitos a una emulsión puede, por tanto, favorecer su tendencia a la agregación.

La adición de polielectrólitos a una emulsión O/W puede provocar su agregación. Los polímeros agregantes pueden actuar por neutralización de la carga superficial, por formación de puentes interparticulares o desplazando a moléculas de agentes estabilizantes.

Como se ha dicho, cuando dos gotas se acercan, es posible que se produzcan desplazamientos de los tensioactivos de la interfaz y también interacciones entre interfaces de estructura compleja tipo cristal líquido; ello puede modificar el potencial de superficie y la energía de interacción. Consecuentemente, la presencia de carga eléctrica no es por sí sola suficiente para estabilizar la emulsión. Una vez más ha de subrayarse la importancia decisiva que tiene la película interfacial y sus propiedades: consistencia, reología, etc.

Bajo el nombre de "estabilización estérica" se reúnen diferentes mecanismos por los que las moléculas adsorbidas en la interfaz aceite-agua pueden estabilizar



una emulsión. El uso de tensioactivos no iónicos se prefiere debido a su menor toxicidad y por su comportamiento menos dependiente del pH y fuerza iónica del medio. Las bases de este tipo de estabilización se han recogido en la sección anterior.

D) Modificación de propiedades reológicas

Una elevada viscosidad retarda las velocidades de formación de cremas, coalescencia, etc. Así, por ejemplo, se puede aumentar la estabilidad de emulsiones O/W mediante la adición de carboximetil celulosa que forma una red tipo gel. La adición de agentes viscosizantes está condicionada a que la reología del sistema resultante sea aceptable para su aplicación.

4.2.5. Tipo de emulsión y agente emulsificante. Regla de Bancroft

Por otra parte, también resulta de interés saber qué tipo de emulsión se formará al poner en contacto los componentes de una emulsión. Cuando agitamos aceite con agua se forman gotas de ambas fases. La fase que posea mayor tendencia a permanecer como gota es la que forma la fase dispersa, mientras que la continua estará formada por aquella en la que se produce la coalescencia más rápidamente. En ello desempeñan un papel importante la tensión interfacial y la fracción volúmica, ya que determinan el número de gotas que se forman de cada fase. Así, por tanto, se sabe que a mayor número de gotas, existe mayor probabilidad de colisión entre las mismas y, por ello, se suele considerar que la fase presente en mayor fracción volúmica es la que formará la fase continua. Sin embargo, se conocen emulsiones que contienen más de un 50% de fase dispersa. Ello nos indica, obviamente, que otros factores, en especial el agente emulsificante, también desempeñan un papel decisivo en el signo de la emulsión.

Según Bancroft, el tipo de emulsión que se origina depende, por lo menos en parte, de la naturaleza del agente emulsificante. Basándose en sus experimentos formuló la denominada regla de Bancroft que dice: "Al preparar una emulsión aquel líquido en el que el agente emulsificante sea más soluble formará la fase continua." Así, por ejemplo, el oleato sódico es soluble en agua y emulsifica el aceite en agua; sin embargo, el oleato cálcico, soluble en aceite, emulsifica el agua en aceite. Esta regla es totalmente empírica, y Bancroft nunca pudo proporcionar una justificación racional de la misma. Pese a ello, casi siempre se cumple. Las excepciones a esta regla suelen aparecer cuando se emulsifican grandes cantidades de fase interna. En este caso es posible que ocurra que la fase interna, por su gran proporción sustraiga agente emulsificante de la fase continua.

Puede intentar entenderse por qué se cumple la Regla de Bancroft basándose en una serie de consideraciones. Imagínese un soluto preponderantemente hidrofílico porque posea bien un grupo iónico o un grupo tipo óxido de polietileno. La carga eléctrica crea un campo electrostático que genera fuerzas de repulsión

cargas del mismo signo. Los grupos polioxietileno y los grupos de hidrógeno y crean una fase. En ambos casos la fuerza de soluto una capa más lejos en el lado se crean campos de las fuerzas se extienden.

Considérese ahora la figura 4.24. Es posible que la fuerza que crean las gotas. Se aprecia que la fase acuosa que queda en agua que de a la fase lipofílica su molécula efectiva en separar

a)

ACEITE

FIGURA 4.24. Un tensioactivo formando gotas de aceite en agua. Las emulsiones O/W. La fracción de fuerzas repulsivas

Así, tensioactivos reducen la formación de emulsiones. Los tensioactivos menos dispersos

Por otra parte, las fuerzas intervienen en el caso de los polares de fase dispersa tipo. Tengan una elevada

De forma análoga será la fase que me

cargas del mismo signo que se extienden desde la interfaz hacia el lado acuoso. Los grupos polioxietileno pueden, por su parte, interaccionar con el agua por puentes de hidrógeno y crear, así, una capa espesa gelificada hacia el lado acuoso de la interfaz. En ambos casos las propiedades hidrofílicas de estos grupos confieren a la molécula de soluto un campo de repulsión bien estérico o bien electrostático que alcanza más lejos en el lado acuoso que en el lado oleoso. Con un soluto lipofílico también se crean campos de mutua repulsión estéricos o electrostáticos, pero en este caso las fuerzas se extienden más hacia el lado oleoso de la interfaz.

Considérese ahora las moléculas de un agente emulsificante en la interfaz (figura 4.24). Es posible hacer la representación en función de los respectivos campos de fuerza que crean hacia cada fase, en vez de en función del volumen real de la molécula. Se aprecia que un compuesto hidrofílico ocupa un territorio mayor dentro de la fase acuosa que de la oleosa y, por tanto, es más efectivo en separar gotas de aceite en agua que de agua en un medio oleoso. Análogamente, en el caso de un soluto lipofílico su molécula se adentra más en la fase no acuosa, por lo que será más efectivo en separar gotas de agua en un medio oleoso que de aceite en agua.

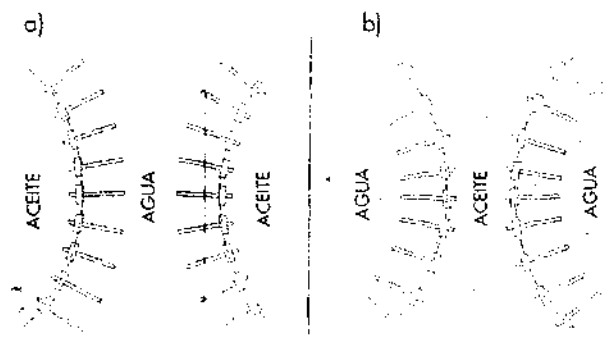


FIGURA 4.24. Un tensioactivo hidrofílico adsorbido en la interfaz aceite-agua es más eficaz separando gotas de aceite en agua (a) que de agua en aceite (b). Por eso forma preferentemente emulsiones O/W. La fracción de la molécula de tensioactivo incluida en cada fase representa el campo de fuerzas repulsivas creadas en dicha fase por el tensioactivo y no el volumen molecular.

Así, tensioactivos muy ionizados, como los oleatos sódicos y potásicos, favorecen la formación de emulsiones O/W, mientras que los jabones cálcicos y magnésicos menos disociados propician la formación de emulsiones tipo W/O.

Por otra parte, en la estabilización de emulsiones por grupos polares y no polares intervienen mecanismos diferentes. Estos mecanismos son más efectivos en el caso de los polares. Por ello, es posible obtener formulaciones con más de un 50% de fase dispersa tipo O/W, mientras que es difícil obtener emulsiones W/O que contengan una elevada proporción de agua.

De forma análoga, si el agente emulsificante es un sólido finamente dividido, será la fase que mejor lo humecte la que forme la fase continua de la emulsión.

4.2.6. La escala HLB y la temperatura de inversión de fases. Su aplicación en la formulación de emulsiones

La regla de Bancroft subraya la importancia de la naturaleza del agente emulsificante en el signo de la emulsión. Con posterioridad (1949), Griffin intentó a esta regla una expresión cuantitativa. Griffin trabajaba en la *Atlas Powder Company* (hoy día, ICI América), una compañía que comercializaba una serie de agentes tensioactivos no iónicos como emulsificantes. Algunos de éstos eran solubles en agua y servían como estabilizantes de emulsiones O/W, y otros eran solubles en aceite y estabilizaban emulsiones W/O. Griffin creó una serie de mezclas que tenían desde un 100% de ácido oleico, muy lipofílico, hasta un 100% de oleato sódico, predominantemente hidrofílico. Estas mezclas tenían una proporción conocida de cada tensioactivo y, consecuentemente, las proporciones relativas de cada uno de los dos determina el balance entre la hidrofilia y la lipofilia de la mezcla. Esta característica de la mezcla la denominó "HLB". De forma arbitraria, Griffin asignó, un valor de HLB 1 al ácido oleico puro y un valor de HLB 20 al oleato sódico puro. Los valores intermedios de HLB correspondientes a cada mezcla, los calculó en función de las cantidades relativas de cada componente:

$$HLB = 1 W_1 + 20 W_2 \quad [4.45]$$

En esta expresión, W_1 es la fracción en peso de ácido oleico, y W_2 , la fracción en peso del oleato sódico. A continuación, Griffin comprobó la eficacia emulsificante de cada mezcla añadiendo 1 g de la misma a 50 mL de agua y 50 mL de aceite y verificando el tipo de emulsión (W/O u O/W) formado.

Una vez establecida la relación HLB y tipo de emulsión, estas mezclas sirvieron de referencia para adjudicar valores de HLB a nuevos tensioactivos mediante la comparación de sus efectos. Así, los tensioactivos que forman emulsiones tipo W/O suelen tener HLB bajo, mientras que aquellos que tienen un HLB alto suelen formar emulsiones O/W. A medida que se adquirió mayor experiencia, distintos valores de HLB resultaron ser óptimos para distintas aplicaciones (cuadro 4.3 y figura 4.25).

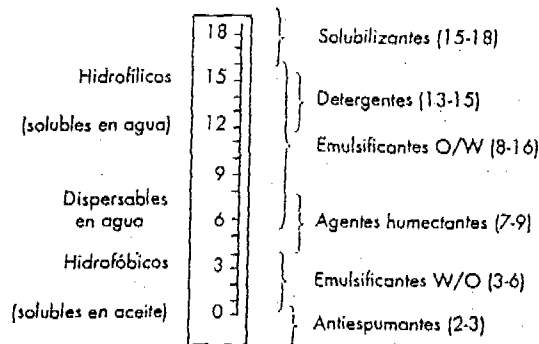


FIGURA 4.25. Escala de HLB que muestra la solubilidad y aplicación de los agentes tensioactivos.

CUADRO 4.3

Valores de HLB para algunos tensioactivos de utilización farmacéutica

TENSIOACTIVO	VALOR HLB
Trioleato de sorbitán (Span 85)	1,8
Triesteato de sorbitán (Span 65)	2,1
Sesquioleato de sorbitán (Arlacel 83)	3,7
Monoesteato de glicerina, N.F.	3,8
Monooleato de sorbitán, N.F. (Span 80)	4,3
Ácido oleico	4,3
Monoesteato de sorbitán, N.F. (Span 60)	4,7
Monopalmitato de sorbitán, N.F. (Span 40)	6,7
Monolaurato de sorbitán, N.F. (Span 20)	8,6
Triesteato de polioxietileno sorbitán (Tween 65)	10,5
Trioleato de polioxietileno sorbitán (Tween 85)	11,0
Monoesteato de polietilenglicol 400	11,6
Polisorbato 60, N.F. (Tween 60)	14,9
Polisorbato 80 (Tween 80)	15,0
Polisorbato 20 (Tween 20)	16,7
Oleato potásico	20,0
Dodecil (lauril) sulfato sódico	40,0

Este método de adjudicación de HLB mediante mezclas resulta demasiado laborioso y largo; de ahí que, posteriormente, se desarrollase otros métodos para calcular el HLB de una molécula. Uno de los métodos propuestos consiste en sumar las contribuciones de los distintos grupos constituyentes de la molécula de tensioactivo. Para ello se usa la fórmula empírica de Davies:

$$\text{HLB} = 7 + (\text{valores de los grupos hidrofílicos}) - (\text{valores de grupos lipofílicos}) \quad [4.46]$$

Los valores de cada grupo se hallan tabulados. El acuerdo entre los HLB empíricos y los calculados por este procedimiento es bastante satisfactorio. El valor de HLB nos informa sobre qué tipo de emulsión se formará, pero no sobre su estabilidad. La estabilidad, como ya hemos visto, es el resultado de una compleja interacción de distintas propiedades: tamaño de gota, viscosidad interfacial, magnitud de la repulsión estérica y electrostática, volumen interno, etc.

Las hidrosolubilidades y liposolubilidades de un tensioactivo varían con la temperatura. Consecuentemente, también el HLB de un tensioactivo determinado se modifica con ella. El cambio de solubilidad con la temperatura es más acusado para los tensioactivos no iónicos, ya que su solubilidad en el agua depende fundamentalmente de los enlaces de hidrógeno que puedan establecer. A altas temperaturas, los enlaces de hidrógeno son debilitados por las fuerzas térmicas y la solubilidad del tensioactivo en agua disminuye. Los emulsificantes no iónicos comunes son solubles en agua a temperatura baja, por lo que estabilizan emulsiones O/W; y, en

cambio, son solubles en aceite a alta temperatura, por lo que estabilizan emulsiones W/O. La temperatura a la cual se produce esta transición para un agente emulsificante determinado es la temperatura de inversión de fase, o TIP. A esta temperatura la naturaleza hidrófila y lipófila de un tensioactivo se iguala. Por tanto, la TIP es también una medida del balance hidrofilia-lipofilia de los agentes emulsificantes. Principalmente se utiliza para clasificar los agentes tensioactivos no iónicos. La ventaja del TIP sobre el HLB es que es más fácil de determinar experimentalmente. Dado que ambos valores miden propiedades relacionadas, se suele observar una correlación entre ambos (figura 4.26).

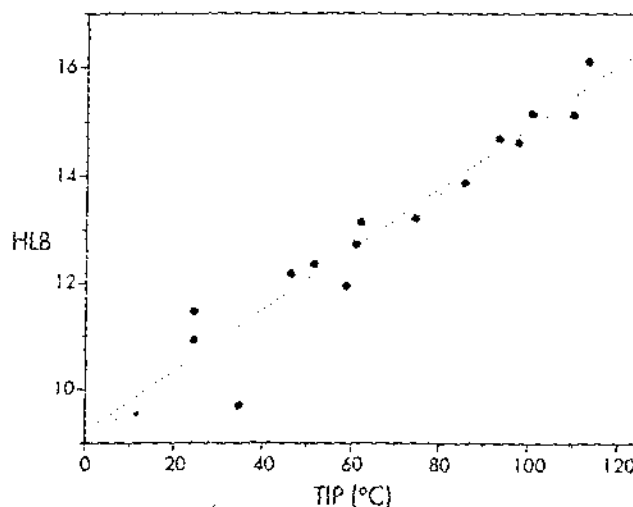


FIGURA 4.26. Correlación existente entre el HLB de una serie de tensioactivos no iónicos y su TIP.

En muchas ocasiones, la mezcla de varios tensioactivos permite estabilizar mejor una emulsión. En este caso, el HLB de la mezcla se considera la media algebraica de los HLB de cada tensioactivo. Por ejemplo, si el tensioactivo A de HLB_A supone la fracción x de la mezcla y B de HLB_B la fracción $(1-x)$, el HLB de la mezcla será:

$$HLB_{mezcla} = x HLB_A + (1-x) HLB_B \quad [4.47]$$

Se ha visto hasta ahora el concepto de HLB como característico de un tensioactivo o de una mezcla de tensioactivos. Otro concepto similar, pero que se refiere a una fase lipófila es el de HLB crítico. El HLB crítico de una fase lipófila es el valor de HLB de la mezcla de agentes emulsificantes que, fijadas unas determinadas condiciones de preparación, permite obtener la emulsión más estable entre dicha fase lipófila y el agua. A este HLB también se le conoce como "requerimiento de HLB de una emulsión" o "HLB óptimo". Para cada emulsión en particular existe, por tanto, un HLB óptimo con el que se obtiene el tamaño mínimo de gota posible y una

mayor estabilidad. Existen una serie de tablas donde se encuentran recogidos los valores de HLB requeridos para obtener emulsiones O/W y W/O con los aceites, ácidos grasos, parafinas y componentes de emulsiones más usuales (cuadro 4.4).

CUADRO 4.4

Requerimientos de HLB de algunos componentes habituales en la elaboración de emulsiones

COMPONENTES	TIPO DE EMULSIÓN	
	W/O	O/W
Ácido esteárico	6	15
Alcohol cetílico	-	15
Alcohol esteárico	-	14
Lanolina anhidra	8	10
Aceite de algodón	5	10
Aceite mineral	5	12
Parafina	5-4	12-11
Cera de abeja	5-4	12

Cuando la fase oleosa de una emulsión contiene un solo componente, simplemente habrá que consultar dichas tablas para saber el HLB que debe poseer la mezcla emulsificante. Cuando la fase oleosa es multicomponente, el HLB requerido por la emulsión depende del HLB de cada uno de ellos y de la proporción en que se encuentren. Según Griffin, los HLB óptimos son valores aditivos (al igual que los HLB de los tensioactivos). De acuerdo con esta aditividad, el HLB requerido por la emulsión es el sumatorio de los productos de los HLB requeridos por cada componente de la fase oleosa por su porcentaje en dicha fase.

Una vez calculado el HLB requerido por la emulsión, habrá que determinar la composición de la mezcla emulsificante que permita satisfacer tal requerimiento (cuadro 4.5). Por ejemplo, en el caso de que dispongamos de dos tensioactivos, A y B, puede calcularse el porcentaje de ambos en la mezcla emulsificante mediante la siguiente ecuación:

$$\%_A = \frac{100(HLB_{\text{requerido}} - HLB_B)}{HLB_A - HLB_B} \quad [4.48]$$

Sin embargo, en la práctica el valor de HLB requerido por una emulsión puede ser distinto del teórico. Ello se debe a distintas razones: efecto de aditivos, si algún otro componente de la emulsión puede sufrir algún reparto hacia la fase oleosa o si no se cumple la regla de la aditividad en el caso concreto considerado. También puede darse el caso de que no se disponga del HLB requerido por alguno de los componentes. Por ello, la formulación de emulsiones y la determinación del HLB requerido se hace en parte de forma empírica. Se escogen dos tensioactivos de HLB conocido,

uno de carácter lipófilo y otro más bien hidrófilo. Con ellos se preparan una serie de mezclas que correspondan a un rango amplio de HLB. Con estas mezclas emulsionantes, fase acuosa y la fase oleosa cuyo HLB óptimo deseamos averiguar, se preparan las correspondientes emulsiones. Es importante seguir el mismo procedimiento de fabricación en todos los casos. En general, se recomienda incorporar la mezcla emulsificante a la fase lipófila, llevar ambas fases a 70 grados de temperatura, pensar una sobre la otra por el método de inversión de fase con agitación mecánica que se mantiene durante todo el enfriamiento.

CUADRO 4.5

A) Ejemplo del cálculo del requerimiento de HLB de una emulsión y de la mezcla de tensioactivos adecuada

COMPOSICIÓN DE LA EMULSIÓN		PROPORCIÓN DE LA FASE OLEOSA (TOTAL 37%)
Parafina líquida	33%	89,2%
Aceite mineral	2%	5,4%
Lanolina anhidra	1%	2,7%
Alcohol cetílico	1%	2,7%
Mezcla de emulsificantes	5%	
Agua	c.s.p 100%	

B) Cálculo del requerimiento de HLB de la mezcla

COMPUESTO	REQUERIMIENTO HLB	CONTRIBUCIÓN AL HLB EN LA MEZCLA
Parafina líquida	12	$89,2/100 \times 12 = 10,7$
Aceite mineral	12	$5,4/100 \times 12 = 0,7$
Lanolina anhidra	10	$2,7/100 \times 10 = 0,3$
Alcohol cetílico	15	$2,7/100 \times 15 = 0,4$
		TOTAL: $\Sigma = 12,1$

C) Determinación de la mezcla emulsificante*

TENSIOACTIVO	% EN LA MEZCLA DE EMULSIFICANTES	% EN LA EMULSIÓN
Tween 80	72,9	3,64
Span 80	27,1	1,36

* Ejemplo para el caso de que se disponga de Tween® 80 (HLB 15,0) y Span® 80 (HLB 4,3)

Las emulsiones obtenidas con estas mezclas se evalúan en lo que se refiere a estabilidad, formación de cremas, coalescencia, viscosidad, tamaño de gota, etc. En esta forma se determina el HLB crítico, que es el correspondiente a la emulsión estable y de menor tamaño de gota (figura 4.27). Generalmente, a valores mayores de este HLB crítico se forman emulsiones inestables por formación de cremas, coalescencia, etc. Si con varias de estas mezclas se obtienen emulsiones

mente estables no podremos establecer claramente cuál es el HLB requerido. Lo que se hace en este caso es repetir la serie de mezclas de los dos tensioactivos pero disminuyendo la concentración total de mezcla emulsificante en la formulación. Si por el contrario, lo que obtenemos son emulsiones igualmente inestables lo que se hace es aumentar el porcentaje total de mezcla emulsificante y se repite la serie de mezclas de tensioactivos. Por este procedimiento obtendremos el HLB requerido por la emulsión.

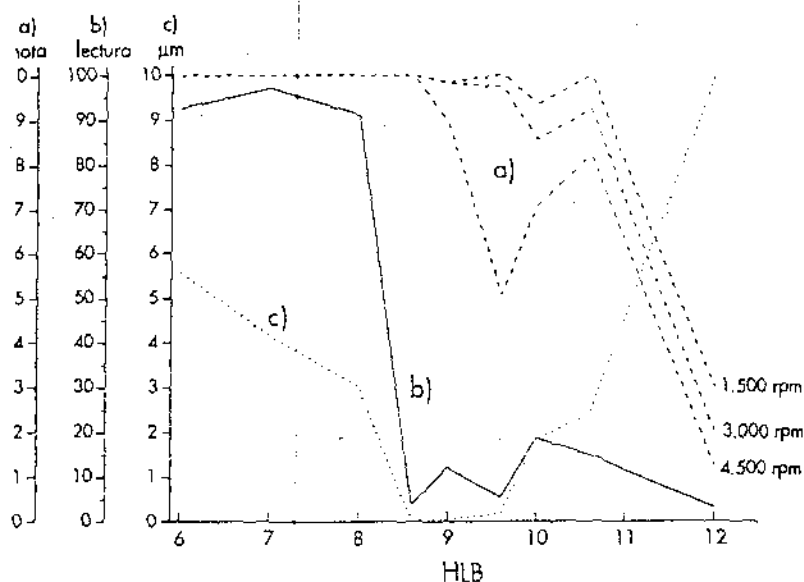


FIGURA 4.27. Ejemplo de determinación del HLB crítico de un aceite de vaselina. a) Estabilidad a la centrifugación, b) viscosidad y c) tamaño medio de glóbulo. (Los valores de viscosidad y estabilidad se expresan en unidades arbitrarias.)

A pesar de que la determinación del HLB crítico sea empírica, es posible relacionar el valor obtenido con los distintos factores que intervienen en la estabilidad de las emulsiones. Véase para ello un ejemplo concreto. En la figura 4.27 se representa la evolución del tamaño de gota, viscosidad y estabilidad frente a la centrifugación de emulsiones O/W de aceite de vaselina. Como emulsificantes se utilizó una serie de mezclas de óxido de etileno y éter oleílico. Se determina así de forma empírica un valor de HLB crítico correspondiente a 8,5. En este caso se pueden distinguir tres grupos de emulsiones formadas. El primer grupo son aquellas emulsiones preparadas con mezclas cuyo HLB se sitúa entre 6-8. Se forman emulsiones múltiples que sufren procesos rápidos de coalescencia. Ello se debe a que en dichas proporciones los tensioactivos utilizados son incapaces de proporcionar una película interfacial consistente. Cuando las gotas se acercan debido a las fuerzas de atracción existentes entre ellas, estas películas no son capaces de evitar la coalescencia. Un segundo grupo es la emulsión obtenida a 8,5, que es O/W estable y que

190-48
46

presenta todas las propiedades de una emulsión obtenida con el HLB óptimo. El tercer grupo también corresponde a emulsiones O/W, pero que son inestables por la formación de cremas. Estos tensioactivos forman películas interfaciales rígidas de densidad molecular elevada cuando crean mezclas de HLB comprendido entre 8,5 y 10. Si el HLB de la mezcla es mayor de 10, lo que se se crean son películas de baja densidad molecular. Por otra parte, al aumentar el HLB, también se modifican las fuerzas de repulsión que se establecen entre las gotas. Así, al aumentar el HLB, estas fuerzas de repulsión disminuyen, por lo que se produce la floculación de las gotas y se facilita la formación de cremas. La combinación de estos dos procesos hace que el HLB óptimo se sitúe en 8,5.

Una vez calculado el HLB óptimo de una emulsión con una serie de mezclas de dos tensioactivos, es posible sustituirla por otras mezclas con otros tensioactivos. Simplemente habrá que variar la composición de las nuevas mezclas de forma que se mantenga el valor de HLB. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que estas sustituciones pueden originar emulsiones más o menos estables que las iniciales. Ello se debe a que, al modificarse la estructura química de los tensioactivos, se pueden originar películas interfaciales de carácter más o menos empaquetado y resistente a la coalescencia. Así, podría decirse que el HLB crítico puede modificarse con la naturaleza de los tensioactivos empleados.

El valor de HLB óptimo varía también con otros factores. El procedimiento de preparación, en concreto la temperatura de fabricación y la forma de enfriamiento, tiene gran influencia sobre el HLB óptimo cuando se utilizan tensioactivos sólidos. Otro factor crítico es la concentración total de mezcla emulsificante. El valor de HLB crítico se puede modificar al variar la concentración total de mezcla emulsificante. Por ejemplo, en el caso de aceite de vaselina se observó que variaba de 8,5 para un 5% total de emulsificante a 9,5 para un 6% de emulsificante. A concentraciones muy bajas es imposible obtener emulsiones estables. A concentraciones extremadamente altas no se obtienen emulsiones verdaderas, sino otro tipo de estructuras más complejas.

Por último, la adición de aditivos, principalmente de electrólitos, a una emulsión puede modificar el HLB óptimo. La adición de sales que aumenten o disminuyan la solubilidad de las cadenas de tensioactivos no iónicos puede aumentar o disminuir el valor de HLB de los tensioactivos con respecto al teórico que se considere. Si se insolubiliza un tensioactivo no iónico mediante la adición de cloruro sódico, la molécula se hace menos hidrofílica y su HLB disminuye. Consecuentemente, el HLB óptimo de una fase lipófila puede variar si se determina con el mismo tensioactivo pero en presencia o no de electrólito. Por ejemplo, cuando se añade cloruro sódico a emulsiones de aceite de vaselina estabilizadas con tensioactivo no iónicos, el HLB óptimo se desplaza de 8,5 en ausencia de electrólito a un valor de 10 en presencia de un 15% de NaCl.

Como se ve, la formulación de emulsiones mediante el método HLB presenta una serie de limitaciones. Aún así, la determinación del HLB crítico de una fase oleosa concreta es de gran interés. Primero porque nos permite escoger la pro-

NACIONAL
00910722

3798

con el HLB óptimo que son inestables y las interfaciales rígidas comprendido entre las emulsiones son películas de la emulsión también se modifican, al aumentar el HLB, y la floculación de la emulsión de estos dos procesos.

En una serie de mezclas con otros tensioactivos se han hecho algunas mezclas de formulación se en cuenta que estas emulsiones que las iniciales tensioactivos, se pueden empaquetado y resisten a la modificación de la emulsión.

El procedimiento de la forma de emulsión se utilizan tensioactivos en la mezcla emulsificante y la concentración total de mezclas se observó que variaba con el contenido de emulsificante. A veces se observó que variaba con el contenido de emulsificante, pero a veces no.

En los emulsiones, a una emulsión se le aumenten o disminuyen los tensioactivos puede aumentar la estabilidad al teórico que se consigue con la adición de cloruro de sodio. Consecuentemente se determina con el método de emulsión, cuando se añaden tensioactivos a un emulsión se le da un valor

El método HLB presente en la formulación crítica de una formulación permite escoger la formulación

porción de tensioactivos óptima para la estabilidad de la emulsión. Además, las emulsiones obtenidas con este valor de HLB son menos susceptibles de variar en el método de fabricación. Por último, en muchos casos se ha observado que una velocidad de liberación de un principio activo es más rápida a partir de emulsiones formuladas al valor de su HLB óptimo.

Para solucionar alguno de los inconvenientes de la formulación de emulsiones mediante el método del HLB se han propuesto algunas alternativas. Entre ellas destaca el uso de la temperatura de inversión de fase. Al igual que con el HLB se han establecido relaciones entre la estabilidad de una emulsión y la temperatura de inversión de fase del tensioactivo o de la mezcla de tensioactivos utilizada.

4.2.7. Tipos de agentes emulsificantes

Como se ha visto, la inclusión de un agente emulsificante es necesaria para facilitar la emulsificación durante la obtención de emulsiones y para garantizar la estabilidad hasta su utilización. Es posible distinguir tres grandes grupos de agentes emulsificantes: tensioactivos, materiales de origen natural y sólidos finamente divididos. Todos ellos poseen como característica común el formar una película de adsorción alrededor de las gotas dispersas que previene la coagulación y coalescencia. Un agente emulsificante puede actuar por varios mecanismos simultáneos, por lo que a veces resulta relativamente complejo hacer predicciones sobre la estabilidad de una emulsión cuando se cambia su formulación.

Aunque la elección de un agente emulsificante se basa en su eficacia como tal, también se habrá de considerar la toxicidad y la vía de administración. Las mayores restricciones se encuentran, como es lógico, en el caso de emulsiones destinadas a la vía parenteral en las que se pueden utilizar únicamente tensioactivos no iónicos y anfóteros como la lecitina, la albúmina sérica, el polisorbato 80, la metilcelulosa y la gelatina.

En cuanto a la vía oral se admiten aquellos agentes permitidos en productos alimenticios. Entre éstos se encuentran ésteres del glicerol, éteres de la celulosa, ésteres del sorbitán, polisorbatos, polisacáridos y sus derivados. En general, se prefieren los compuestos no iónicos, ya que son mucho menos irritantes y tóxicos que los iónicos. Por ejemplo, para que algunos emulsificantes iónicos sean eficaces, se requieren unas concentraciones a las que producen irritación del tracto gastrointestinal y actúan como laxantes. Los compuestos más tóxicos son los agentes catiónicos, cuya utilización está prácticamente limitada a preparaciones de uso externo.

A) Tensioactivos

Los tensioactivos constituyen un grupo muy numeroso. Su clasificación se suele realizar teniendo en cuenta las características de la porción polar de la molécula. Un

792 200/48

grupo es el formado por aquellos cuya cabeza polar puede ionizarse, y que se clasifican en aniónicos, catiónicos y anfóteros. El segundo gran grupo lo conforman aquellos cuya porción polar no se puede ionizar y que se denominan tensioactivos no iónicos.

1. Tensioactivos aniónicos

Son aquellos cuya porción polar presenta carga negativa. Pese a ser económicos, su uso está limitado por su toxicidad. Por ello se utilizan únicamente en formulaciones de aplicación externa.

Los principales grupos de agentes tensioactivos aniónicos son los jabones y compuestos sulfonados y sulfatados. Los jabones son sales de ácidos grasos de cadena larga (por ejemplo, estearatos, oleatos...) con metales alcalinos, metales divalentes (en general calcio) y trivalentes, con amonio y con aminas (estearato de trietanolamina). Los jabones sódicos, potásicos y amónicos permiten obtener emulsiones O/W estables aunque a veces requieren la presencia de un cotensioactivo no iónico para formar una película interfacial eficaz. En su manejo ha de considerarse que en medio ácido precipitan en forma de ácidos libres, por lo que su utilidad es mayor en el caso de medios alcalinos. Por otra parte, son incompatibles con cationes polivalentes que pueden ocasionar una inversión de fase, por ello se debe manejar agua desionizada en la elaboración de emulsiones que contengan estos tensioactivos.

Los jabones cálcicos solamente permiten obtener emulsiones W/O. Entre las aminas empleadas para obtener jabones destaca la trietanolamina, por su frecuente utilización en productos farmacéuticos y cosméticos. Los jabones aminados son también incompatibles con ácidos y elevadas concentraciones de electrólitos.

El segundo gran grupo de tensioactivos aniónicos son los alquil sulfatos y sulfonatos. Los alquil sulfatos responden a la fórmula general $ROSO_3^-M^+$, en la que R es una cadena hidrocarbonada, y M^+ , generalmente sodio o trietanolamina. El representante más conocido de este grupo es el lauril sulfato sódico. Este compuesto se utiliza muy frecuentemente en la obtención de emulsiones O/W. Posee una elevada hidrosolubilidad y además no es capaz de formar películas interfaciales condensadas en la interfaz agua-aceite. Por ello, se utiliza siempre en combinación con un segundo tensioactivo no iónico (por ejemplo, alcohol cetosteárico) con el fin de formar una película compleja y densa. Los alquil sulfonatos se utilizan poco como agentes emulsificantes; se prefieren como detergentes y humectantes. Entre ellos podemos citar al dioctil sulfosuccinato sódico.

2. Tensioactivos catiónicos

Son compuestos cuya fracción polar se ioniza, adquiriendo carga positiva. Los representantes más típicos son las sales de amonio cuaternario y de piridinio. Requieren

ren la presencia de un agente emulsificante no iónico para formar emulsiones estables O/W. Son incompatibles con los tensioactivos aniónicos, aniones polivalentes y pH alcalinos. Suelen poseer propiedades desinfectantes y conservantes, pero también son bastante tóxicos. Por esta razón, su uso se limita a la formulación de cremas antisépticas, emulsiones en las que el tensioactivo constituye a la vez el agente emulsificante y el antiséptico. Componentes de este grupo son la cetrimida (bromuro de cetil trimetil amonio), de amplia utilización como desinfectante, y el cloruro de benzalconio.

3. Tensioactivos no iónicos

Este grupo de tensioactivos es el más importante por varias razones. En primer lugar, su baja toxicidad permite su utilización por vía tópica, vía oral e incluso parenteral. Además, presenta menores problemas de compatibilidad con otros materiales que los tensioactivos iónicos y es menos sensible a cambios en el pH o a la adición de electrólitos. Es un grupo muy numeroso e integra compuestos tanto hidrosolubles como liposolubles, que permiten obtener emulsiones tanto O/W como W/O. Suele usarse una combinación de ambos con el fin de obtener una película interfacial densa. Como desventaja principal presentan su mayor coste.

La porción lipófila de la molécula suele consistir en un ácido o en un alcohol graso. La cadena de estos suele poseer 12-18 átomos de carbono. La porción hidrófila constar, por lo general, de grupos alcohol o grupos de óxido de etileno. Variando la proporción de grupos hidrófilos e hidrófobos, se pueden obtener compuestos de diferentes HLB. Entre los principales tipos de tensioactivos no iónicos, destacan los ésteres del glicol y del glicerol, los ésteres del sorbitán, los polisorbatos, los éteres de alcoholes grasos y poliglicoles, los ésteres de ácidos grasos y poliglicoles, los poloxalkoles y algunos alcoholes grasos.

Los ésteres del glicol y del glicerol son ésteres de ácidos grasos con alcoholes polihídricos. Entre ellos destaca el gliceril monoestearato, de carácter fuertemente lipófilo y que forma emulsiones W/O poco estables. La adición de jabones sódicos, potásicos o de trietanolamina en pequeñas cantidades permite obtener glicerol monoestearato que es un buen emulsificante O/W. La mezcla de gliceril monoestearato con jabones aniónicos se conoce como monoestearina autoemulsificante. Otros componentes de este grupo que se usan tanto solos como en mezclas autoemulsificantes son el gliceril monooleato, el dietilén glicol monoestearato y el propilén glicol monooleato.

Los ésteres del sorbitán se obtienen mediante la esterificación de uno o varios de los grupos alcohol del sorbitán con ácidos láurico, oleico, palmítico o esteárico. Se conocen también como la serie Span®, nombre con el que se comercializan. Son de carácter lipofílico, por lo que forman emulsiones W/O. En la práctica, lo más frecuente es usarlos en combinación con los polisorbatos para obtener emulsiones O/W y W/O.

Los polisorbatos son derivados de los ésteres del sorbitán y del polietilén glicol. Para obtener derivados con distintos valores de hidrofilia y lipofilia se varía el

tipo de ácido graso o el número de grupos de oxietileno en las cadenas de polietilén glicol. Comercialmente corresponden a la serie de los Tween®. Lo más importante es usarlos en combinación con el éster del sorbitán correspondiente, así permiten obtener películas interfaciales complejas y densas. También se usan mezclas autoemulsificantes con otros tensioactivos no iónicos lipófilos como el monoestearato de glicerilo, el alcohol estearílico, el alcohol cetílico o el propil glicol monoestearato. Los polisorbatos presentan ventajas como su baja toxicidad por lo que se pueden administrar por vía oral e incluso alguno de ellos por vía parenteral. Además, suelen ser compatibles con prácticamente todo tipo de materiales aniónicos, catiónicos y no iónicos. Poseen, por otro lado, un pH neutro y son estables al calor, a los cambios de pH y a las elevadas concentraciones de electrolitos. Como principales desventajas presentan un sabor desagradable y la posibilidad de inactivar algunos conservantes con los que pueden formar complejos.

Los éteres del poliglicol y alcoholes grasos se obtienen por condensación de polietilén glicol con alcoholes grasos (cetílico y cetoestearílico). Un representante de este grupo muy utilizado es el Cetomacrogol® 1000, que es el polietilén glicol monocetil éter. Éste es de carácter hidrosoluble y forma emulsiones O/W, requiriendo la presencia de un segundo emulsificante lipófilo. Otros éteres del poliglicol de carácter lipófilo y que forman emulsiones W/O son los producidos con polioxietileno más cortos. A este grupo pertenece la serie comercial de Brij®. Estos tensioactivos son estables en un intervalo amplio de pH, aunque pueden precipitar por la adición de elevadas concentraciones de electrolito.

Otro grupo de tensioactivos son los ésteres de ácidos grasos con poliglicol, entre los cuales los ésteres del estearato son los más utilizados.

Un grupo muy numeroso es el formado por los polioxialcoholes, que son los derivados del polioxietileno con el polioxipropileno. Alguno de los integrantes de este grupo se pueden utilizar por vía intravenosa.

Por último, otro grupo de agentes emulsificantes auxiliares son los alcoholes grasos tipo cetílico, estearílico y cetoestearílico. Estos componentes aumentan la viscosidad, por lo que retardan la formación de cremas y también pueden participar en la formación de películas interfaciales complejas densas.

4. Tensioactivos anfóteros

Son aquellos cuya porción polar puede ionizarse positiva o negativamente según que el pH del medio sea ácido o básico. Aunque no se utilizan mucho como emulsificantes, hay que destacar la lecitina utilizada en emulsiones parenterales.

B) Materiales de origen natural y sus derivados

El uso de materiales de origen natural se suele limitar a la formulación de preparados extemporáneos. Ello se debe a dos razones: la dificultad en la obtención

de un producto homogéneo que presente una mínima variabilidad interlote y el hecho de que los materiales naturales suelen constituir un lugar propicio para el crecimiento microbiano. Por ello, para la formulación de emulsiones que requieran una estabilidad prolongada se prefieren los derivados sintéticos. Podemos considerar dos grupos: los derivados del esteroles y los coloides hidrofílicos.

Dentro de los derivados del esteroles más representativos se encuentran la cera de abeja de uso frecuente en cosmética, la lanolina anhidra y los alcoholes de la lana. La lanolina anhidra es una mezcla de alcoholes grasos con ésteres del colesterol y otros esteroides con ácidos grasos. No se emplea muy frecuentemente porque requiere la presencia de antioxidantes y por las reacciones alérgicas que se han observado en algunas personas. Se suele encontrar en ciertas pomadas y cremas a bajas concentraciones por sus propiedades emolientes. Se han obtenido algunos derivados que mejoran sus características; éstos son de carácter no iónico, emulsificantes O/W y emolientes. La acción emulsificante de la lanolina anhidra se debe a los alcoholes de la lana, es decir, a los esteroides y colesterol presentes. Éstos también se han usado como emulsificantes W/O eficaces.

El segundo gran grupo son los coloides hidrofílicos. Se trata de polímeros que se usan principalmente como agentes emulsificantes auxiliares y espesantes. En general, estos hidrocoloides favorecen la formación de emulsiones O/W, ya que forman una barrera hidrofílica fuerte entre las dos fases. Son, además, muy útiles cuando se necesita aumentar la viscosidad del sistema sin modificar la fracción de fase oleosa. La mayoría de los hidrocoloides de origen natural son polisacáridos que presentan propiedades químicas complejas. Frecuentemente tienen problemas de estabilidad o de incompatibilidad con determinados cationes, pH u otros polímeros hidrofílicos. Según su origen, pueden clasificarse en los procedentes de exudados de árboles (goma arábiga o acacia, goma ghatti, karaya y tragacanto), de algas (agar, carragenatos y alginatos), de extractos de semillas (goma guar y semilla de membrillo) y del colágeno (gelatina). De todos ellos, el más destacado de este grupo es la goma acacia, que estabiliza emulsiones O/W. La acacia retarda la coalescencia mediante la formación de una película interfacial fuerte; sin embargo, por su baja viscosidad se suele formar cremas. Para evitar este proceso se añade generalmente goma tragacanto y alginato sódico.

De entre los polisacáridos semisintéticos destacan los derivados de la celulosa, por ejemplo la metil celulosa y la carboximetilcelulosa. Con estos derivados disminuyen las variaciones interlotes observadas con los productos naturales.

C) Sólidos finamente divididos

Como ya se ha descrito, sólidos finamente divididos y que se adsorban a la interfaz pueden estabilizar emulsiones. Entre los compuestos utilizados se encuentran hidróxidos de metales pesados, arcillas y pigmentos. Algunas arcillas (bentonita y silicato de aluminio y magnesio) y el dióxido de sílice coloidal se usan para estabi-

lizar emulsiones de aplicación externa. Por vía oral se prefieren los hidróxidos de aluminio y de magnesio. En general, suelen usarse en combinación con otros tensioactivos o con macromoléculas que aumenten la viscosidad del sistema.

4.2.8. Preparación de emulsiones

La formación de una emulsión no es, en general, un proceso espontáneo, sino que requiere un aporte de energía. Este aporte se realiza en forma de calor, agitación mecánica, ultrasonidos o electricidad. El aporte de trabajo al sistema también depende del tiempo durante el cual se realiza este aporte de energía, por lo que éste será también un factor crítico. La emulsificación espontánea es el proceso por el cual una emulsión se forma sin necesidad de un aporte de energía exterior. No es un proceso común ni de aplicación industrial en el caso de obtención de emulsiones. Puede tener lugar cuando se utilizan concentrados de emulsiones (mezclas de emulsificantes y fase interna) a los que luego se les añade la fase externa y en el caso de microemulsiones. Estas corresponden a otro tipo de sistemas coloidales que se describirán más adelante. Existen diversos métodos de formación de emulsiones que van a comentar a continuación.

A) Método de formación de emulsiones mediante dispersión

En este caso se procede primero a la rotura de la fase destinada a la fase interna en gotas, que luego se estabilizan en la fase continua. Para que la emulsión se forme, hay que estabilizar estas gotas antes de que se produzca su coalescencia. La ruptura en gotas es un proceso bastante rápido, así que la formación de la emulsión depende fundamentalmente de las velocidades relativas de los procesos de estabilización y coalescencia. Para optimizar la emulsificación, se habrá de fijar cuidadosamente las condiciones de preparación. El calor y los cambios de temperatura existentes durante el proceso ejercen una acción compleja sobre el proceso. Un aumento en la temperatura disminuye la tensión interfacial y la viscosidad, lo cual favorece la emulsificación. Sin embargo, también origina un incremento en la energía cinética de las gotas, lo que propicia la coalescencia. Por ello, es difícil predecir si un aumento de la temperatura va a redundar en una mejor emulsificación o en coalescencia. Los cambios de temperatura también pueden alterar el coeficiente de reparto de los agentes emulsificantes y producir su migración entre las fases. Debido a los cambios que se producen simultáneamente en la viscosidad y tensión interfacial, es difícil también establecer una relación directa entre emulsificación y coeficiente de reparto.

B) Método de inversión de fase

Este procedimiento aprovecha el fenómeno de la tensión interfacial para obtener gotas pequeñas a partir de películas de líquidos. Se prepara una emulsión muy concentrada de signo contrario al que se pretende obtener. Al ser la concentración

de fase interna de líquido. En el que la fase interna son mucho más pequeña hay que poralmente. técnica es que

Para llevar a cabo estas emulsificaciones tan sólo se necesita una etapa se enciende se concentra dar la emulsión a temperatura, la vna añadida. Se uniforme tan

Por ejemplo, en el caso de un molino W/O adquiere de mezclado momento, la veces se ha obtenido agua (tan baja posee una viscosidad con agua sin por la inversión de gotas de agua desde el aceite

C) Método de

Este método de la solubilidad de sídese como un tensioactivo minuye la hidratación de la emulsión, pero es capaz de W/O de benzer

de fase interna tan elevada, la fase externa se reduce a una fina película continua de líquido. Seleccionando bien el tipo de emulsificante, se puede obtener un sistema en el que esta película sea inestable y se rompa en pequeñas gotas a medida que la fase interna sufre coalescencia. Las gotas de la nueva emulsión así formada son mucho más pequeñas que las de la emulsión de origen. Para aplicar esta técnica hay que disponer de un tensioactivo capaz de estabilizar, por lo menos temporalmente, una emulsión de signo opuesto a la emulsión final. La ventaja de esta técnica es que requiere muy poco aporte de energía mecánica y calor.

Para llevar a cabo este método en la práctica se mezclan y calientan los agentes emulsificantes, la cantidad total de la fase interna de la emulsión final y una porción tan sólo de la fase externa. Así se forma una emulsión de signo contrario a la final. Entonces se procede a añadir la cantidad restante de fase externa que en esta etapa se encuentra en forma dispersa. A medida que se adiciona más, la emulsión se concentra, hasta que llega un momento en que sufre la inversión de fase para dar la emulsión final. Es muy importante seguir un control riguroso de la temperatura, la velocidad y el método de mezclado y la proporción inicial de fase externa añadida. Siguiendo este método, se pueden obtener emulsiones de pequeño y uniforme tamaño de gota.

Por ejemplo, para obtener una emulsión W/O, se disuelve el agente emulsificante en el aceite; el agua se añade lentamente, al tiempo que la emulsión circula por un molino coloidal. A medida que se añade más agua (60-70%), la emulsión W/O adquiere una consistencia de pomada. La emulsión se transfiere a un tanque de mezclado y se añade la última porción de agua con agitación lenta. En cierto momento, la viscosidad cae bruscamente, marcando la transición a una O/W. A veces se ha observado que la inversión de fases ocurre a porcentajes menores de agua (tan bajos como un 25%). Cuando esto se produce, la emulsión invertida posee una viscosidad muy alta por su gran concentración, aunque se puede diluir con agua sin problema, ya que ésta constituye ahora la fase externa. En estos casos, la inversión de fases no se produce a consecuencia del contacto cercano entre las gotas de agua, sino por la migración en masa de un emulsificante muy hidrofílico desde el aceite hacia el agua.

C) Método de la temperatura de inversión de fase

Este método se aprovecha del efecto drástico que la temperatura tiene sobre la solubilidad de los tensioactivos y, por tanto, sobre el signo de una emulsión. Considérese como punto de partida, por ejemplo, una emulsión O/W estabilizada por un tensioactivo no iónico. A medida que la temperatura del sistema aumenta, disminuye la hidrosolubilidad del tensioactivo, aumentando así el tamaño de las gotas de la emulsión, que se rompe. Llega un momento en que la lipofilia del tensioactivo es capaz de estabilizar emulsiones W/O. Otro ejemplo es el de las emulsiones W/O de benceno en agua estabilizadas con estearato sódico. Estas emulsiones se

invierten, mediante calentamiento, en emulsiones O/W, que a su vez, revierten en emulsiones W/O al enfriar. Las emulsiones formadas mediante este método suelen ser estables y poseer un pequeño tamaño de gota. Esto se debe a que cerca de la PIT, la tensión interfacial se hace muy baja, por lo que se pueden formar pequeñas gotas. Una vez formada esta emulsión fina a pocos grados por debajo de la PIT, se enfría rápidamente a temperatura ambiente.

D) Método de agitación intermitente

Como se ha indicado, el tiempo de agitación desempeña un papel tan crítico como la temperatura en la emulsificación. Por una parte, se necesita cierto tiempo para que se formen las gotas de fase interna; por otra, la agitación favorece la coalescencia entre las mismas y su coalescencia. Las condiciones y el tiempo de agitación se determinan de forma empírica para cada sistema. Se ha demostrado que la emulsificación del sistema es mucho más eficaz si la agitación se interrumpe con períodos de descanso. Estos períodos de reposo permiten que el emulsificante difunda hasta la interfaz recién creada. Si no hay períodos de reposo, las gotas no se estabilizan y se produce su coalescencia. Este método se utiliza muy frecuentemente en la industria. Se utilizan para ello sistemas de recirculación que disponen de compartimentos de gran volumen sin agitación y compartimentos de menor volumen dotados de agitación. Mediante la recirculación de la mezcla se produce una agitación intermitente de forma eficaz y económica.

E) Emulsificación eléctrica

En los métodos de emulsificación mecánica, la fase interna se rompe en hilos y películas que luego se separan en forma de gotas por efecto de la tensión superficial. La emulsificación eléctrica consiste en cargar eléctricamente la interfaz de forma que se aumente la inestabilidad y se promueva la ruptura de la fase interna y posterior formación de gotas. Consiste en hacer pasar la fase interna hacia el medio de dispersión a través de un capilar que posee un elevado potencial eléctrico. Así se pueden obtener unas gotas finas en la punta del capilar que posteriormente se dispersan en la fase externa.

F) Método de condensación

Es un proceso de emulsificación relativamente lento, sólo aplicable a materiales de baja presión de vapor. Consiste en hacer pasar una fase en estado vapor a través de la otra; esta segunda en estado líquido contiene los emulsificantes. Tiene poca aplicación.

En lo que se refiere al equipamiento utilizado en la obtención de emulsiones, destacan cuatro grandes grupos: agitadores mecánicos, homogeneizadores,

sonidos y molinos. Los molinos proporcionan energía y a veces ocasionan turbulencia. Las gotas en otras emulsiones de tamaños similares a las de la agitación requieren una gran potencia para agitar, la velocidad de rotación depende de la viscosidad y concentración. El tiempo de emulsificación y el utillaje dependen de la escala del laboratorio.

Los agitadores mecánicos son los más utilizados. Aunque el tipo de hélice, el flujo de la mezcla en el recipiente y la velocidad de rotación pueden utilizarse para modificar las características mecánicas tipo de emulsión o si la viscosidad es alta y las paletas de agitación son aconsejables cuando la viscosidad es elevada, cuando se trata de evitar la formación de coágulos.

Los homogeneizadores son los más utilizados para la mezcla de materiales de alta viscosidad. Los principales diseños de homogeneizadores hasta unos 500 rpm son el tipo de geneizador que requiere un cierto valor de la velocidad de rotación y energía que se requiere para vencer las fuerzas de cohesión y fuerza de fricción. Se dispone de un tipo de homogeneizador de tipo monodispersante que permite el monodispersamiento en la mezcla y hay que proporcionar una gran potencia.

Los sistemas de emulsificación de alta velocidad y su uso para la obtención de emulsiones de pequeño tamaño de gota.

Los molinos de bolas y otros tipos de molinos a través de una malla y otra pieza de

sonidos y molinos coloidales. Estos equipos tienen en común el hecho de que proporciona energía y agitación con el fin de romper la fase interna en gotas. Además, ocasionan turbulencias en la mezcla que provocan una progresiva ruptura de las gotas en otras menores. Para obtener una emulsión con determinada distribución de tamaños se requiere cierto grado de turbulencia y de fuerzas de cizalla. La agitación requerida depende de factores varios, como el volumen de líquido que se va a agitar, la viscosidad del sistema y la tensión interfacial. Estos dos últimos factores dependen, a su vez, del tipo de emulsión, la proporción de cada fase y el tipo y concentración de los agentes emulsificantes. En consecuencia, no existe un equipo de emulsificación óptimo para todas las emulsiones, sino que la técnica escogida y el utillaje se habrán de adaptar a cada caso. Ello dificulta, además, el salto de escala del laboratorio a la industria.

Los agitadores mecánicos constan de una serie de hélices dispuestas en un varilla. Aunque el grado de agitación está controlado por la velocidad de rotación de la hélice, el flujo de líquido también depende del tipo de hélice utilizado y su posición en el recipiente, el tamaño de éste y su geometría. Los agitadores más sencillos pueden utilizarse cuando la viscosidad de la mezcla es baja. Los agitadores mecánicos tipo turbina se emplean cuando se necesita una agitación más enérgica o si la viscosidad es moderada. También se han desarrollado distintos tipos de varillas y paletas de agitación para usos específicos. Estos agitadores mecánicos no son aconsejables cuando se precisa agitar energéticamente una mezcla de viscosidad elevada, cuando se requiere un tamaño de gota muy pequeño o cuando se desea evitar la formación de espuma a velocidades elevadas de agitación.

Los homogeneizadores fuerzan la dispersión de un líquido en otro haciendo pasar la mezcla de ambos a través de un orificio pequeño a presiones elevadas. Las partes principales de un homogeneizador son una bomba que eleva la presión de la mezcla hasta unos 500-5.000 psi y el orificio por el cual el líquido alcanza la válvula del homogeneizador que es mantenida en posición por un muelle. Cuando la presión alcanza cierto valor el muelle se comprime y la mezcla puede salir por la válvula. Al salir, la energía que se había acumulado en forma de presión se libera. Las intensas turbulencias y fuerzas de cizalla creadas contribuyen a la emulsificación. En algunos casos se dispone de sistemas con recirculación en los que la mezcla se somete varias veces al homogeneizador. Mediante los homogeneizadores se pueden obtener emulsiones monodispersas de bajo tamaño de gota. Como inconveniente presentan el incremento en la temperatura que se produce durante la homogeneización, por lo que hay que proporcionar un sistema de enfriamiento de la mezcla.

Los sistemas de ultrasonidos también han demostrado su eficacia en la obtención de emulsiones. Sin embargo, resultan más caros que los equipos convencionales y su uso se restringe a la preparación en laboratorio de emulsiones de muy bajo tamaño de gota y viscosidad moderada.

Los molinos coloidales funcionan mediante la succión de la mezcla líquida a través de una abertura estrecha existente entre un rotor que gira a alta velocidad y otra pieza estática. También puede haber recirculación y termostatación de la

la medida del tamaño de partícula de inversión por centrifugación.

Otros tipos de emulsiones semisólidas y pastas se caracterizan por la extrusión y la detección de la estabilidad.

Un tercer grupo de emulsiones se caracteriza por la emulsión a condiciones de agitación y con ello se controla el tamaño de gota, de acuerdo a la formulación.

Existen, por último, emulsiones de contenido en partículas de las formulaciones.

Otros tipos de semisólidas y pasta
caracterización de extrusión y la dete

Un tercer grupo de investigadores ha conseguido estabilizar la emulsión a condiciones de temperatura y agitación y con ello se consigue un tamaño de gota, de

Existen, por ú
de contenido en p
las formulaciones

A) Examen macro

El examen más
sion se realiza sob
condiciones drástic
plo, una mala dos
organolépticas ac
miento del tratam

B) Determinación

Para determinar el volumen pequeño que la fase externa se mezcla fácilmente con acedias y muy viscosas acuosa, por lo que

Otra técnica es la de emulsiones hidrosoluble o liposoluble, en la que la fase continua o dispersa es la que contiene el fármaco.

Por último, la
sirve para determ
significativa, la c
distribución de ta

la medida del tamaño de glóbulo, la determinación del signo de la emulsión, de la temperatura de inversión de fase y de la velocidad de formación de cremas o de sedimentación por centrifugación.

Otros tipos de controles son aquellos comunes a todo tipo de formulaciones semisólidas y pastosas (pomadas anhidras, geles, suspensiones, etc.). Se trata de la caracterización de las propiedades reológicas (establecer el reograma), el test de extrusión y la determinación del punto de gota.

Un tercer grupo fundamental lo constituyen aquellos ensayos destinados a establecer la estabilidad de la emulsión formulada. En estos ensayos se suele someter la emulsión a condiciones drásticas de temperatura, ciclos de temperatura, centrifugación o agitación fuerte. Tienen como finalidad evaluar la estabilidad del sistema y con ello se comprueba si se produce separación de fases, modificación del tamaño de gota, de la viscosidad, etc.

Existen, por último, otros ensayos, como los microbiológicos, organolépticos, de contenido en principio activo, controles de envasado, etc., que son comunes a las formulaciones farmacéuticas en general.

A) Examen macroscópico

El examen macroscópico y de las características organolépticas de una emulsión se realiza sobre la formulación recién preparada y tras su almacenamiento en condiciones drásticas. Además de las posibles consecuencias terapéuticas (por ejemplo, una mala dosificación debida a la formación de cremas), unas características organolépticas adecuadas son indispensables para lograr la aceptación y seguimiento del tratamiento por parte del paciente.

B) Determinación del signo de la emulsión

Para determinar el signo de una emulsión lo más sencillo es comprobar si un volumen pequeño de la misma se mezcla fácilmente con el agua; si así ocurre, es que la fase externa es acuosa. De la misma manera, una emulsión W/O se mezcla fácilmente con aceite y no con agua. Sin embargo, las emulsiones muy concentradas y muy viscosas pueden no mezclarse con el agua aun siendo de fase externa acuosa, por lo que puede ser difícil adjudicarles el signo.

Otra técnica que se puede utilizar es la incorporación de un colorante, ya sea hidrosoluble o liposoluble, y mediante el microscopio observar cuál de las dos fases, continua o dispersa, incorpora el colorante.

Por último, la medida de la conductividad eléctrica de las emulsiones también sirve para determinar su signo. Si la contribución de la conductividad interfacial es significativa, la conductividad eléctrica de la emulsión variará con el tamaño y la distribución de tamaño de gota; sirve, por tanto, para detectar modificaciones en

este sentido. Sin embargo, la mayoría de las emulsiones poseen una conductividad independiente del tamaño de gota, que se puede tratar mediante la teoría eléctrica simple. En estos casos en que no es necesario considerar los efectos de la interfaz se puede utilizar para el cálculo de la conductividad específica eléctrica L de la emulsión la siguiente expresión, en la que la conductividad específica de la fase externa es L_1 , L_2 la de la fase interna, y V , la fracción volumen de fase interna:

$$L = \frac{L_1 [2L_1 + L_2 - 2(L_1 - L_2)V]}{[2L_1 + L_2 + (L_1 - L_2)V]} \quad (4.27)$$

Como en esta ecuación se diferencia entre la fase interna y la externa de la emulsión, pueden obtenerse dos valores de conductividad específica para cualquier par de líquidos: uno para la emulsión O/W y otro para la W/O. Por ejemplo, si para dos líquidos sus conductividades son $2 \cdot 10^{-3}$ y $2 \cdot 10^{-4}$ las conductividades serán:

$$L_{W/O} = 2 \cdot 10^{-3} \left(\frac{4+6V}{4-3V} \right) \quad L_{O/W} = 2 \cdot 10^{-4} \left(\frac{7-6V}{7-3V} \right) \quad (4.28)$$

C) Determinación del tamaño de glóbulo

La determinación del tamaño de glóbulo se realiza sobre el producto acabado y tras su almacenamiento. Un aumento del tamaño de gota indica la existencia de procesos de coalescencia, el crecimiento de los glóbulos y, por tanto, el inestabilidad de la emulsión en el tiempo. Así, determinando la evolución del tamaño de gota y a partir de éste, el área de la interfaz, es posible evaluar la estabilidad en el tiempo de una emulsión. El área interfacial se expresa generalmente en cm^2 de interfaz por cm^3 de líquido emulsificado. Por ejemplo, si se considera un diámetro medio $2 \mu\text{m}$, al que le corresponde un área interfacial de $30.000 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$, un aumento en $1 \mu\text{m}$ del diámetro medio durante el almacenamiento supondría una disminución del área interfacial de $10.000 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$ (a un diámetro medio de $3 \mu\text{m}$ le corresponde un área interfacial de $20.000 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$).

Para la determinación del tamaño se pueden usar varias técnicas. La microscopía es un método directo poco caro y que proporciona la distribución de tamaños y, por tanto, el valor de área interfacial. El examen microscópico de la emulsión sin diluir pone, además, en evidencia procesos de recristalización del principio activo y de aditivos. El inconveniente de esta técnica es que se puede sobreestimar el tamaño de gota al aplastarse los glóbulos entre el portaobjetos y el cubreobjetos. El examen microscópico se puede realizar también sobre la muestra diluida. La forma de realizar esta dilución está estandarizada. El problema de esta técnica es el número elevado de gotas cuyo tamaño se ha de medir para poder establecer correctamente la distribución de tamaño (> 600).

Con las emulsiones sofisticadas. Una de las ventajas de este método reside en que no se trata de la mayoría de los casos poco importantes y raras.

Otros sistemas que se emplean en la difracción de rayos X poseen tamaños de emulsiones preparadas por dilución de la muestra. La estabilización de la misma es posible, es mejor utilizarla.

Para expresar la estabilidad de la emulsión se puede utilizar la siguiente expresión:

- Grado de emulsión en los que se emulsiona.
- Tiempo de semidesintegración específica se refiere al área interfacial en el proceso de coalescencia y variación en la estabilidad k y de I . En este caso (figura 4.28 y cuantificación).

Interfaz específica (dm^2)

100

0

FIGURA 4.28. Ejemplo de cálculo de la pendiente de la recta.

Con las emulsiones de fase externa acuosa se pueden utilizar otras técnicas más sofisticada. Una de ellas es el empleo de contadores Coulter. El inconveniente de este método reside en la necesidad de diluir la muestra en un electrólito, con lo que no se trata de la emulsión original. Sin embargo, se ha demostrado que en la mayoría de los casos las modificaciones de tamaño introducidas por la dilución son poco importantes y reproducibles.

Otros sistemas que se pueden utilizar para la medición del tamaño son los basados en la difracción de luz láser. Éstos se utilizan principalmente cuando las emulsiones poseen tamaños de gota no visibles al microscopio, por ejemplo en el caso de emulsiones preparadas por inversión de fase. Estos métodos suelen requerir la dilución de la muestra, por lo que se ha de considerar la posibilidad de la inestabilización de la misma y el cambio de las propiedades iniciales. Siempre que sea posible, es mejor utilizar la misma fase externa como disolvente.

Para expresar la estabilidad de una emulsión en relación con el proceso de coalescencia se puede utilizar varios índices:

- *Grado de emulsificación.* Es el número de glóbulos (expresado en millones) en los que se encuentra dividido un mL de fase interna.
- *Tiempo de semirrotura.* Es el tiempo necesario para que el valor de la interfaz específica se reduzca a la mitad. La interfaz específica es el cociente entre el área interfacial (en dm^2) y la cantidad de fase interna. Se puede asumir que el proceso de coalescencia se ajusta a un proceso de orden 1. Es decir que la variación en la superficie específica I en el tiempo es función de una constante k y de I . En estas condiciones el tiempo de semirrotura será $T_{1/2} = 0,693/k$ (figura 4.28 y cuadro 4.6).

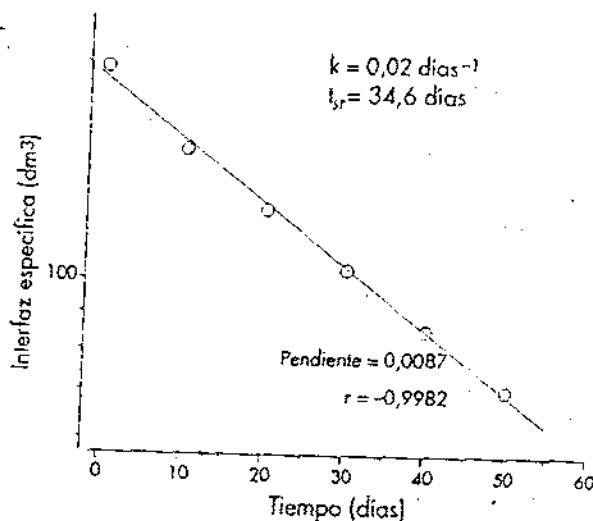


FIGURA 4.28. Ejemplo de cálculo del tiempo de semirrotura. La cinética del proceso es de primer orden. La pendiente de la recta proporciona el valor de k y $t_{1/2}$ ($t_{1/2} = k/0,693$). Nótese que la representación es semilogarítmica.

CUADRO 4.6

Ejemplo de la evolución del radio medio de glóbulo y de la interfaz específica en una emulsión durante su almacenamiento

TIEMPO (días)	RADIO MEDIO DE GLÓBULOS (μm)	INTERFAZ ESPECÍFICA (dm^2)
0	1,52	197,36
10	1,98	151,51
20	2,40	125,00
30	2,90	103,44
40	3,52	85,22
50	4,26	70,42

La interfaz específica en dm^2 se calculó mediante la expresión $I = \frac{300}{\rho \cdot r}$, donde la densidad de la fase interna ρ es 1 g/cm^3 , y el radio está expresado en μm .

El valor de k se calcula a partir de la pendiente de la recta obtenida al representar los valores de I frente al tiempo. Los valores de I se calculan a partir del radio medio de los glóbulos (determinado por cualquiera de los métodos citados) de la densidad de la fase interna y considerando que los glóbulos son esféricos.

D) Propiedades reológicas

La medida de las propiedades reológicas de las emulsiones tiene interés por varias razones. Por una parte, es necesario que posean cierta consistencia, de forma que mantengan en el lugar de aplicación durante el tiempo necesario; por otra, también es necesario que puedan fluir en determinadas circunstancias, (para lograr una aplicación fácil durante su preparación, propiciar su extensión sobre una superficie, pasarlas sin dificultad a través de una aguja hipodérmica). Como se ha visto, la viscosidad desempeña, además, un papel importante en lo que se refiere a la formación de cremas. Por último, la consistencia y textura de una emulsión farmacéutica o cosmética puede ser un factor crítico en lo relativo a su aceptación por el paciente.

Interesa, por tanto, que una emulsión posea propiedades tixotrópicas. Es decir, que la viscosidad sea alta a bajas velocidades de cizalla, de forma que se mantenga estable, pero que la viscosidad disminuya a elevadas velocidades de cizalla. Así obtendrá un producto que podrá fluir sin que se requiera excesivo aporte de energía. El cambio en la viscosidad aparente debe ser rápido y reversible, de forma que se eviten procesos de formación de cremas y de coalescencia durante el almacenamiento. Por otra parte, se ha de considerar que, si se aplican velocidades de cizalla lo suficientemente elevadas se puede destruir la estructura de una emulsión.

Se ha observado que una emulsión recién preparada tarda cierto tiempo en alcanzar la viscosidad que le corresponde. Por ello, es mejor esperar algunas horas (24-48 h) antes de efectuar los controles reológicos sobre el producto.

Aunque la viscosidad de algunas considera

Existe una relación entre la viscosidad aparente de la emulsión y la concentración, lo que el flujo se ve dificultado seriamente. Se requerirán grandes esfuerzos para que esta estructura se destruya frecuentemente, lo que ocasiona una brusca de la viscosidad al pasar la pomada a la de uso.

Las medidas de viscosidad que se producen en la emulsión. La inversión de la viscosidad. Sin embargo, las gotas tienen poca influencia en el aumento de forma

1. Distribución

La viscosidad de la emulsión depende del tamaño del glóbulo y de la viscosidad del sistema dispersante. La viscosidad que produzca una dispersión de tamaño uniforme en el empaquetamiento de una emulsión homogénea. En cuanto al punto de vista de la estabilidad en el sistema e i

2. Componentes

La viscosidad de la emulsión depende de la viscosidad de la fase dispersante y de la viscosidad de la fase dispersada. La viscosidad de la emulsión depende de la viscosidad por varios factores, como el número de gotas, sobre la

Aunque la viscosidad de las emulsiones puede variar ampliamente, es posible hacer algunas consideraciones generales sobre el comportamiento reológico de las mismas.

Existe una relación proporcional entre la fracción volúmica de fase interna y la viscosidad aparente. A concentraciones menores de un 74%, las gotas de una emulsión no están en contacto y no se interfieren en su movimiento. Al aumentar la concentración, se irán produciendo mayores interferencias entre las gotas, con lo que el flujo se hace más difícil. Un empaquetamiento tan elevado de las gotas que dificulte seriamente el flujo se manifestará en una viscosidad muy elevada, y se requerirán grandes fuerzas de cizalla para vencer la resistencia al flujo que opone esta estructura tan densa. Si se continúa añadiendo fase interna y, como ocurre frecuentemente, se produce una inversión de la emulsión, se observa una reducción brusca de la viscosidad; por ejemplo se puede pasar de una consistencia tipo pomada a la de una crema fina.

Las medidas de viscosidad de las emulsiones ilustran, por tanto, los cambios que se producen en su estructura al incrementarse la concentración de fase interna. La inversión de fases se manifiesta en una discontinuidad del valor de la viscosidad. Sin embargo, si la fase interna supone menos de un 70%, el tamaño de las gotas tiene poca influencia en la viscosidad. El punto de ruptura de una emulsión aumenta de forma brusca con la fracción de volumen de fase interna.

1. Distribución y tamaño de gota

La viscosidad de una emulsión se puede aumentar disminuyendo el tamaño de glóbulo; cuando la proporción de fase interna es elevada, una disminución del tamaño del glóbulo produce un incremento de la viscosidad, la cual incide sobre la estabilidad del sistema. Por otra parte, si las gotas poseen un tamaño uniforme es fácil que produzca un empaquetamiento ordenado y compacto; en cambio, una gran dispersión de tamaños dificulta el ordenamiento y, por tanto, reduce el grado de empaquetamiento, lo cual facilita el movimiento de las gotas. Consecuentemente, una emulsión homogénea posee una viscosidad mayor que una muy heterogénea. En cuanto al punto de ruptura, éste es proporcional a la tensión interfacial existente en el sistema e inversamente proporcional al radio de la gota.

2. Componentes de la emulsión

La viscosidad de la fase continua tiene una repercusión considerable sobre la de la emulsión. Por ello, es la composición de esta fase la que se suele alterar para modificar las propiedades reológicas de la emulsión, por ejemplo mediante la adición de hidrocoloides. La viscosidad de la fase interna no suele tener gran influencia sobre la de la emulsión. Los agentes emulsificantes pueden ejercer un efecto sobre la viscosidad por varios mecanismos: por su efecto sobre el tamaño y distribución de tamaño de gotas, sobre las fuerzas de interacción entre las gotas, y por su influencia sobre

las propiedades reológicas de la interfaz y de las otras fases. La acumulación de emulsores emulsificantes en la interfaz puede ser en ocasiones tan elevada que desarrolla zonas de la emulsión con propiedades reológicas diferentes que en el resto de la emulsión. Por ejemplo, la interfaz puede comportarse como no-newtoniana o plástica, mientras que las fases oleosas y acuosas se comportan como newtonianas. Una interfaz plástica, que actúa como un sólido a bajas fuerzas de cizalla, proporciona una estabilidad a una emulsión, ya que previene la coalescencia.

3. Envejecimiento

La viscosidad de las emulsiones suele aumentar con el tiempo de almacenamiento. Como ejemplo, si durante el almacenamiento se ha producido la floculación del sistema se suele observar un aumento de la viscosidad.

E) *Determinación de la velocidad de formación de cremas o de sedimentación por centrifugación*

Mediante el uso de la centrífuga se acelera la velocidad de formación de cremas; por ello, este test sirve para predecir la estabilidad de una emulsión en este sentido. Ha de precisarse que sirve para evaluar la tendencia del sistema a la formación de cremas, pero no para hacer una predicción cuantitativa. Se han establecido condiciones estándar de realización de este ensayo. Generalmente se fijan las revoluciones por minuto, el tiempo y la temperatura, y se considera que la emulsión es estable si tras el centrifugado no se observa separación de fases. Así, por ejemplo, se considera que la centrifugación a 3.750 rpm durante 5 horas en una centrífuga de 10 cm de radio es equivalente a la acción de la gravedad durante un año. En cambio, una centrifugación a 25.000 rpm puede ocasionar procesos que nunca se observarían durante el almacenamiento. Otras veces se mantiene el proceso de centrifugación durante el tiempo necesario para que se produzca la separación de fases. La separación suele conducir a tres fases: una de aceite, otra intermedia de emulsión y finalmente otra acuosa. Este ensayo se utiliza principalmente para evaluar la estabilidad de las emulsiones durante la etapa de preformulación, aunque también puede utilizarse para detectar alteraciones durante el almacenamiento.

F) *Agitación*

En algunos casos, la simple agitación de una emulsión pone de manifiesto su estabilidad. La agitación aporta energía a las gotas de la emulsión de forma que se favorece la coalescencia y además puede disminuir la viscosidad de una emulsión con propiedades tixotrópicas. Así, la agitación puede ocasionar la ruptura del sistema.

Aunque no se utiliza a temperatura ambiente.

G) *Determinación de la velocidad de formación de cremas o de sedimentación por centrifugación*

Además de las importantes determinaciones que se realizan, a la inestabilidad del sistema como tal. Por casos de impurezas, la sedimentación durará un tipo u otro.

H) *Determinación de la velocidad de formación de cremas o de sedimentación por centrifugación*

Se aplica una temperatura de almacenamiento. En el caso de que sea menor de 45°C, el envejecimiento puede producirse por extrusión tiene lugar en tubos. Contiene la emulsión.

I) *Medida de la velocidad de formación de cremas o de sedimentación por centrifugación*

La medida de la velocidad de formación de cremas o de sedimentación por centrifugación en procesos electroforéticos o eléctricos.

J) *Estudios de la velocidad de formación de cremas o de sedimentación por centrifugación*

Para predecir la estabilidad de las emulsiones se utilizan los resultados de almacenamiento. Las emulsiones generalmente se almacenan durante largos tiempos a temperaturas incluso bajas para obtener resultados de estabilidad.

Aunque no se usa mucho como test estándar, la agitación incluso manual y a temperatura ambiente puede ser un elemento valioso en los estudios de formulación.

G) *Determinación del pH*

Además de ser un ensayo de interés general, en el caso de las emulsiones es importante determinar si se producen alteraciones de pH con el tiempo. Estas alteraciones pueden, por una parte, llevar a un pH poco adecuado al lugar de aplicación, a la inestabilidad de algún componente de la formulación o del propio sistema como tal. Por ejemplo, los emulsificantes no iónicos pueden contener en algunos casos impurezas de jabones alcalinos que originen problemas si se produce una acidificación durante el almacenamiento. Según la viscosidad de la emulsión, se requerirá un tipo u otro de electrodo para la realización de la medida.

H) *Determinación del punto de gota y de la fuerza de extrusión*

Se aplica únicamente a emulsiones de elevada consistencia. Se trata de medir la temperatura de licuefacción de la misma mediante el uso de equipos estandarizados. En el caso de emulsiones destinadas a envasarse en tubos, el punto de gota no debe ser menor de 45 °C. Por otra parte, una disminución del punto de gota durante el envejecimiento puede indicar una conservación defectuosa. La medida de la fuerza de extrusión tiene interés únicamente en el caso de emulsiones de gran consistencia incluidas en tubos. Consiste en determinar la fuerza que hay que aplicar sobre un tubo que contiene la emulsión para que se produzca la expulsión de la misma.

I) *Medida del potencial ζ*

La medida del potencial ζ tiene interés para predecir la estabilidad de una emulsión en procesos de floculación. Se evalúa a través de la medida de propiedades electroforéticas, estudiándose el movimiento de las gotas bajo el efecto de un campo eléctrico.

J) *Estudios de estabilidad acelerada*

Para predecir la estabilidad de una emulsión durante su almacenamiento, se suelen utilizar ensayos de estabilidad efectuados en condiciones drásticas. Para ello se almacenan las emulsiones durante distintos períodos de tiempo y a temperaturas generalmente mayores que las habituales. En la selección de las temperaturas se ha de considerar que una emulsión puede ser perfectamente estable durante largos tiempos a 40-50 °C; sin embargo, no tolerar temperaturas mayores de 55 °C por incluso pocas horas. Por ello, hay que ser cuidadoso en la interpretación de los resultados de estos estudios. No es recomendable utilizar temperaturas mayores

bles y eficaces. Su
ca y transdérmica.
bles. Se puede de
lación de ciclosporina

4.3. Suspensions

4.3.1. Suspensic

Una suspensión es una dispersión de un sólido en un líquido. Los componentes de una suspensión son una fase dispersa (partícula maculada) y una fase dispersante (suspensión coloidal). La suspensión puede ser estable o inestable. Los medicamentos destinados a ser administrados por vía parenteral se administran en forma de suspensión. Los medicamentos que no son solubles en el agua se administran en forma de suspensión. A veces, aunque el medicamento es soluble en el agua, se administra en forma de suspensión, por lo que se requiere un vehículo adecuado para la suspensión del mismo. Por ejemplo, los medicamentos que se administran por vía parenteral y que son compuestos destinados a ser administrados en forma de suspensión, algunos de los cuales se administran en forma de suspensión, se administran en forma de suspensión por vía parenteral. La suspensión de medicamentos por vía parenteral.

La suspensión de problemas relativos a la contaminación, derivada del uso de cristales y su utilización en el campo de la formación de un sedimento. Las causas de *caking* son los coagulos. Idealmente, produce agregación de partículas en el medio de suspensión de esta forma. Desde el punto de vista fa-

— La suspensión
(el tiempo que
la dosis corres

DESCRIPCION

Preparaciones sólidas de productos activos.

5 La presente invención se refiere a preparaciones sólidas, obtenibles mediante extrusión de fusión conjunta de

A) uno o varios productos activos,

10 B) una mezcla, constituida por

B1) un 10 hasta un 90% en peso de al menos un polímero hidrosoluble y termoplásticamente elaborable, y

15 B2) un 10 hasta un 90% en peso de una hidroxipropilcelulosa insoluble en agua y de sustitución inferior, y

C) un 0 hasta un 50% en peso, referido a la totalidad de la cantidad de la preparación, de uno o varios productos auxiliares farmacéuticos.

20 La invención se refiere además a un procedimiento para la obtención de tales preparaciones así como a su empleo como medicinas.

25 Se conocen generalmente preparaciones, que contienen productos activos, que se obtienen mediante extrusión de fusión.

La extrusión de fusiones, que contienen productos activos, de polímeros hidrosolubles, preferentemente de copolímeros de la vinilpirrolidona, se describe por las EP-A 240 904 y EP-A 240 906.

30 A partir de las JP-A 58-192817 y JP-A 58-79915 se conoce la extrusión de fusión de preparaciones, que contienen productos activos, a base de polímeros termoplásticos, como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa como aglutinante.

35 La hidroxipropilcelulosa de sustitución inferior (L-HPC), que se obtiene por eterificación parcial de la celulosa con óxido de propileno, es insoluble en agua, pero se hincha en el contacto con agua. Por este comportamiento de hinchamiento se emplea L-HPC como agentes fulminantes para la aceleración de la desintegración de tabletas. L-HPC puede emplearse también como aglutinante para tabletas para el aumento de la dureza de las tabletas.

40 Kawashima et al., Chem. Pharm. Bull. 41 (1933), 1827-31, describen que en el empleo de L-HPC en granulados para el tableteo se influye fuertemente sobre el mismo por el tamaño de partículas de las L-HPC, y por otro lado se influye decisivamente sobre el perfil de liberación del producto activo mediante la fuerza del prensado en el compactado.

45 Al contrario a hidroxipropilcelulosas con grados de sustitución más elevados muestra la L-HPC, sin embargo, ninguna elaborabilidad termoplástica.

50 El objeto de la presente invención existía en encontrar preparaciones de productos activos, que pueden obtenerse mediante extrusión de fusión de productos activos polímeros y que permiten un ajuste exacto de la liberación determinada del producto activo.

Por consiguiente se encontraron las preparaciones inicialmente definidas, un procedimiento para su obtención así como su empleo como medicinas.

55 Como componente A) entran en consideración aquellos productos activos, que no se descomponen bajo las condiciones de elaboración en la extrusión de fusión.

Los productos activos adecuados son, por ejemplo:

60 acebutolol, acetilcisteinas, ácido acetilsalicílico, aciclovir, alprazolam, albúmina, alfalcidol, alantoina, alopurinol, ambroxol, ampicilina, amilorida, ácido aminoacético, amiodarona, amitriptilina, amlodipinas, amoxicilina, ampicilina, ácido ascórbico, aspartama, astemizol, atenolol, beclometasonas, benzerazidas, hidróxido de benzaconio, benzocaína, ácido benzoico, betametasonas, bezafibrato, biotina,

219 67
211

biperideno, bisoprolol, bromazepam, bromohexinas, bromocriptinas, budesonidas, bufexamac, butlome-
dil, buspirone, cafeína, alcanfor, captopril, carbamazepinas, carbidopa, carboplatina, cefaclor, cefa-
lexina, cefadroxil, cefazolina, cefiximas, cefotaximas, cefazidinas, ceftriaxone, cefuroximas, acetil, clo-
roamfenicol, clorohexidinas, clorfeniraminas, clorotalidinas, colina, ciclosporin, cilastatin, cinetidina,
5 ciprofloxacina, cisapride, cisplatina, crantromicina, ácido clavulánico, clomibramina, clonazepam, cloni-
dina, clotrimazoles, clozapina, codeína, colestiramina, ácido cromoglicínico, cianocobalamina, ciproterina,
desogestrel, dexametasona, dexpanthenol, dextrometorfan, dextropropoxifena, diazepam, diclofenac, di-
goxin, dihidrocodeína, dihidroergotamina, diltiazem, defenhidramina, dipiridamola, dipirona, disopira-
mida, domperidona, dopamina, enalapril, efedrina, epinefrina, ergocalciferol, ergotamina, eritromicina,
10 estradiol, etinilestradiol, etoposida, eucalipto globulus, famotidina, felodipina, fenofibrato, fenoterol, fen-
tanyl, flavin mononucleotido, fluconazola, flunarizina, fluorouracil, fluoxetina, flurbiprofeno, furosemida,
gemfibrozil, gentamicina, ginkgo biloba, glibenclamida, glipizida, glicyrrhiza glibra, guaifenesin, halo-
peridol, heparina, ácido hialurónico, hidroclorotiazidas, hidrocodonas, hidrocortisonas, hidromorfona,
hidróxidos de ipratropio, ibuprofeno, imipenemo, indometacina, iohexol, iopamidol, dinitratos de , cloni-
15 dina, clotrimazoles, clozapina, codeína, colestiramina, ácido cromoglicínico, cianocobalamina, ciproterina,
desogestrel, dexametasona, dexpanthenol, dextrometorfan, dextropropoxifena, diazepam, diclofenac, digo-
xin, dihidrocodeína, dihidroergotamina, diltiazem, defenhidramina, dipiridamola, dipirona, disopiramida,
domperidona, dopamina, enalapril, efedrina, epinefrina, ergocalciferol, ergotamina, eritromicina, estradiol,
etinilestradiol, etoposida, eucalipto globulus, famotidina, felodipina, fenofibrato, fenoterol, fentanyl,
20 flavin mononucleotido, fluconazola, flunarizina, fluorouracil, fluoxetina, flurbiprofeno, furosemida, gemfi-
brozil, gentamicina, ginkgo biloba, glibenclamida, glipizida, glicyrrhiza glibra, guaifenesin, haloperidol,
heparina, ácido hialurónico, hidroclorotiazidas, hidrocodonas, hidrocortisonas, hidromorfona, hidróxidos
de ipratropio, ibuprofeno, imipenemo, indometacina, iohexol, iopamidol, dinitratos de isosorbidos, yodo
de povidina, prevastatina, prazosina, prednicolona, propafenonas, propranolol, pseudoefedrinas, pirido-
25 xinas, quinidinas, ramipril, ranitidinas, reserpinas, retinol, riboflavina, rifampicina, rutosidas, sacarina,
salbutamol, salcatonina, ácido salicílico, selegilina, simvastatina, somatropina, sotalol, espirolactonas,
sucralfatos, sulbactama, sulfametoxazoles, sulpiridas, tamoxifeno, tegafur, teprenonas, terazosina, terbu-
talinas, terfenadinas, teofilinas, tiaminas, ticlopidinas, timolol, ácido tranexámico, tretinoína, acetoniadas
de triamcinolonas, triamterenos, trimetoprim, troxerutina, uracilo, ácido valpróico, vancomicina, verapa-
30 mil, vitamina E, ácido volínico y zidovudinas.

Entran en consideración como productos activos también vitaminas, como, por ejemplo, vitamina C,
β-carotina y otras carotinoides o productos fitosanitarios.

35 Preferentemente están presentes los productos activos en forma de denominadas "soluciones sólidas".
es decir distribuidos de forma molecular dispersa en la matriz, o en forma de una dispersión sólida.

La cantidad del componente de producto activo A) en la totalidad de la preparación puede variar
según la eficacia y la velocidad de liberación entre amplios límites. Así puede situarse el contenido de
40 producto activo en el intervalo de un 0,1 hasta un 90 % en peso, preferentemente de un 0,5 hasta un
60 % en peso, referido a la totalidad de la preparación. La única condición es, que la preparación puede
elaborarse todavía de forma termoplástica.

Como componentes polímeros B) contienen las preparaciones según la invención una mezcla, consti-
45 tuida por

B1) un 10 hasta un 90 % en peso, preferentemente un 20 hasta un 80 % en peso de un polímero hidro-
soluble y termoplástico, y

50 B2) un 10 hasta un 90 % en peso, preferentemente un 20 hasta un 80 % en peso de una hidroxipropilce-
lulosa insoluble en agua de baja sustitución,

refiriéndose las indicaciones cuantitativas a la suma de las cantidades de B1) y B2).

55 Como polímeros B1) hidrosolubles se citan:

- Alquilcelulosas, como metilcelulosa,

- Hidroxialquilcelulosas, como hidroximetil-, hidroxietil-, hidroxipropil- e hidroxibutilcelulosa,

60 - Hidroxialquilalquilcelulosas, como hidroxietilmetil- e hidroxipropilmetilcelulosa,

- Polivinilpirrolidona,

- Copolímeros, formados por N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo con hasta un 50 % en peso de acetato de vinilo,

- Carboxialquilcelulosas, como carboximetilcelulosas,

5 - Polisacáridos, como ácido alginico y sus sales alcalinas y amónicas,

así como mezclas, constituidas por polímeros hidrosolubles de este tipo.

10 El componente B1) tiene que ablandarse o fundirse en la totalidad de la mezcla de todos los componentes en el intervalo desde 50 hasta 180°C, preferentemente desde 60 hasta 150°C, de modo que la masa sea extrusionable. La temperatura de transición vítrea de los polímeros tiene que situarse, por consiguiente, por debajo de 180°C.

15 "Hidrosoluble" significa, que se disuelven en 100 g de agua de 20°C al menos 0,5 g, preferentemente al menos 2 g del polímero, en caso dado también de forma coloidal.

Preferentemente se emplea como componente polímero A) hidroxipropilcelulosa con un grado de substitución molar de 3,0 hasta 4,4.

20 El componente B2) es según la invención una hidroxipropilcelulosa de baja substitución con un grado de substitución molar de 0,5 hasta 2, preferentemente de 1,5 hasta 1,8, la denominada hidroxipropilcelulosa low-substituted (L-HPC), como se describe por la farmacopea estadounidense/NF XVII y la farmacopea japonesa JP XI. La L-HPC de este tipo es insoluble en agua, pero hinchable en agua y no se comporta de forma termoplástica.

25 En el marco de los límites indicados depende la cantidad del componente B2) empleado preferentemente según el hecho, que velocidad de liberación de producto activo se desea. En el caso de una liberación rápida se recomienda el empleo de pequeñas cantidades, por ejemplo de un 5 hasta un 30 % en peso. En el caso de que se desee una liberación retardada del producto activo, se recomienda el empleo 30 de un 30 hasta un 90 % en peso de B2).

El tamaño de grano de la L-HPC empleada no es crítico según la invención.

35 Como componentes C) pueden contener las preparaciones según la invención los productos auxiliares farmacéuticos habituales, como cargas, lubricantes, agentes desmoldeantes, agentes reguladores de la fluencia, plastificantes, colorantes y estabilizantes en cantidades de hasta aproximadamente un 50 % en peso. Estas cantidades y las cantidades indicadas a continuación se refieren respectivamente a la totalidad del peso de la preparación (= un 100 %).

40 Como cargas se citan, por ejemplo, los óxidos de magnesio, aluminio, silicio y de titanio, así como lactosa, manita, sorbita, xilita, pentaeritrita y sus derivados, situándose la cantidad de carga en aproximadamente un 0,02 hasta un 50, preferentemente en un 0,2 hasta un 20 % en peso.

45 Como agentes reguladores de fluencia se citan, por ejemplo, los mono-, di- y triglicéridos de los ácidos grasos de cadenas largas, como ácido graso con 12, 14, 16 y 18 átomos de carbono, ceras, como cera de carnauba así como las lecitinas, situándose la cantidad en aproximadamente un 0,1 hasta un 30, preferentemente un 0,1 hasta 5 % en peso.

50 Como plastificantes se citan, por ejemplo, además de óxidos de polialquileo de bajo peso molecular, como polietilenglicol, polipropilenglicol y polietilenpropilenglicol también alcoholes polivalentes, como propilenglicol, glicerina, pentaeritrita y sorbita así como dietilsulfonsuccinato sódico, mono-, di- y triacetato de la glicerina y éster del ácido polietilenglicolesteárico. En este caso se sitúa la cantidad de plastificante en aproximadamente un 0,5 hasta un 15, preferentemente un 0,5 hasta un 5 % en peso.

55 Como lubricantes se citan, por ejemplo, estearatos de aluminio o de calcio así como talco y siliconas, situándose su cantidad en aproximadamente un 0,1 hasta un 5, preferentemente un 0,1 hasta un 3 % en peso.

60 Como estabilizantes se citan, por ejemplo, estabilizantes a la luz, antioxidantes, recogedores de radicales y estabilizantes contra el ataque de microbios, situándose su cantidad preferentemente en aproximadamente un 0,01 hasta un 0,05 % en peso.

20
69
9213

Para obtener las preparaciones según la invención, puede fundirse el componente de producto activo bien en forma directa de una mezcla física con los polímeros B o mezclarse con la fusión polímera ya existente.

- 5 Por lo demás se lleva a cabo la mezcla del componente A) con la fusión de manera en sí conocida en extrusoras, preferentemente en extrusoras de uno o doble husillo en un intervalo de temperatura entre un 50 y un 200°C. El modelado de la fusión polímera, que contiene el producto activo, para dar las preparaciones según la invención, puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante calandrado del extrudato según el método descrito por la EP-A 240 906 así como según el procedimiento de elaboración conocido a partir de la DE-A 38 30 355 mediante triturado del extrudato con cuchillas rotativas en trozos iguales de volumen -todavía deformables- con una superficie rígida y siguiente prensado para dar tabletas en las máquinas de tableteado habituales.

- 15 Es también posible de incorporar por mezcla los productos auxiliares en la fusión o solución, formadas por productos activos y polímeros B. Pueden incorporarse los productos activos conjuntamente con el producto activo en la fusión polímera. Pueden fusionarse directamente mezclas, constituidas por productos auxiliares, el producto activo y los polímeros B. Generalmente es habitual de fundir conjuntamente una mezcla física, constituida por productos auxiliares, productos activos y los polímeros B.

- 20 Las preparaciones según la invención se emplean como medicinas y se aplican en forma de tabletas, pellets, granulados o cápsulas. Preferentemente se obtienen con las preparaciones según la invención formas farmacéuticas con una liberación retardada del producto activo.

- 25 Si se desea, puede dotarse la forma farmacéutica sólida también con un recubrimiento habitual para la mejora del aspecto y/o del sabor (grageas) o con la finalidad de un retardado adicional de la liberación del producto activo. Para tabletas a tomar oralmente con una liberación retardada de producto activo puede ser favorable, si se obtiene la tableta según una de las técnicas conocidas en forma porosa y de células cerradas, para que floten en el estómago, permaneciendo por ello más tiempo allí.

- 30 La presente invención posibilita de manera sencilla un ajuste determinado del perfil de liberación del producto activo de las formas farmacéuticas sólidas según la invención, particularmente en la obtención de formas farmacéuticas sólidas con una liberación retardada del producto activo. Se consigue esto sorprendentemente de forma independiente del tamaño de partículas de la L-HPC y de los parámetros del procedimiento en el modelado.

- 35 Ejemplos 1 a 3

- 40 Se mezclaron las cantidades indicadas en la tabla de producto activo y de los polímeros B1) y B2), se alimentaron en una extrusora de doble husillo (ZSL 30, firma Werner & Pfleiderer) y se extrusionaron sobre 5 zonas térmicas. Las temperaturas de las zonas individuales de temperatura ("virolas" 1 a 5) se indican respectivamente en la tabla I. Las madejas de fusión salientes a través del listón de la tobera de la extrusora se transformaron en pellets mediante corte en caliente refrigerado por aire con un granulador cilíndrico de cuchilla.

- 45 Se determinó la liberación del producto activo mediante el método de la paleta agitadora (método paddle según USP XXI, farmacopea estadounidense). Este método in vitro sirve para la determinación de la cuota de disolución de piezas moldeadas, que contienen productos activos (por ejemplo, tabletas, pellets, etc...).

- 50 En este caso se atemperaron 900 ml de un tampón de fosfato con un valor de pH de 6,8 con un 0,1% en peso de laurilsulfato sódico en un recipiente con una capacidad para 1 litro con un fondo redondo hasta 37°C y se agregaron 300 g de pellets con el tamaño de grano de 1,25 hasta 1,60 mm. Se determinó la liberación del producto activo de los pellets a un número de revoluciones del paddle de 100 revoluciones por minuto después de respectivamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 horas de forma espectroscópicamente de UV.

Los resultados de estos ensayos se indican en la tabla II.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6: A61K 31/57, 31/565	A1	(11) International Publication Number: WO 95/07081 (43) International Publication Date: 16 March 1995 (16.03.95)
(21) International Application Number: PCT/EP94/02997 (22) International Filing Date: 8 September 1994 (08.09.94) (30) Priority Data: 9301562 9 September 1993 (09.09.93) NL (71) Applicant (for all designated States except US): SATURNUS AG [LU/LU]; 11, rue Aldringen, L-2960 Luxembourg (LU). (72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): KONINCKX, Philippe, Robert, Marie, Wilhelmus, Ghislain [BE/BE]; Vuilenbos 2, B-3360 Bierbeek (BE). (74) Agent: PRINS, Hendrik, Willem; Arnold & Siedsma, Sweel- inckplein 1, NL-2517 GK The Hague (NL).		(81) Designated States: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO patent (KE, MW, SD). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: PREPARATION FOR SUBSTITUTION THERAPY, CONTAINING AT LEAST ONE PROGESTOGEN AND AT LEAST ONE ESTROGEN (57) Abstract The invention relates to a preparation for substitution therapy and oral contraception comprising at least one progestogen and at least one estrogen in which the estrogen dose varies with a periodicity such that blood loss is substantially avoided, wherein the periodicity is preferably less than 10 days, more preferably less than 7 days, such as preparations containing the progestogen and/or estrogen in an oral, transdermal, parenteral and/or implantable application form.		

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶: A61K 31/57, 31/565	A1	(11) International Publication Number: WO 95/07081 (43) International Publication Date: 16 March 1995 (16.03.95)
(21) International Application Number: PCT/EP94/02997 (22) International Filing Date: 8 September 1994 (08.09.94) (30) Priority Data: 9301562 9 September 1993 (09.09.93) NL (71) Applicant (for all designated States except US): SATURNUS AG [LU/LU]; 11, rue Aldringen, L-2960 Luxembourg (LU). (72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): KONINCKX, Philippe, Robert, Marie, Wilhelmus, Ghislain [BE/BE]; Vuilenbos 2, B-3360 Bierbeek (BE). (74) Agent: PRINS, Hendrik, Willem; Arnold & Siedsma, Sweet-inkplein 1, NL-2517 GK The Hague (NL).		(81) Designated States: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO patent (KE, MW, SD). Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: PREPARATION FOR SUBSTITUTION THERAPY, CONTAINING AT LEAST ONE PROGESTOGEN AND AT LEAST ONE ESTROGEN (57) Abstract The invention relates to a preparation for substitution therapy and oral contraception comprising at least one progestogen and at least one estrogen in which the estrogen dose varies with a periodicity such that blood loss is substantially avoided, wherein the periodicity is preferably less than 10 days, more preferably less than 7 days, such as preparations containing the progestogen and/or estrogen in an oral, transdermal, parenteral and/or implantable application form.		



US005583129A

United States Patent [19]

Spona et al.

[11] **Patent Number:** 5,583,129[45] **Date of Patent:** Dec. 10, 1996[54] **COMPOSITION FOR CONTRACEPTION**

[76] Inventors: **Jürgen Spona**, Billrothstrasse 78, A-1190 Vienna, Austria; **Bernd Düsterberg**, Spirdingseestrasse 27, D-12307 Berlin, Germany; **Frank Lüdicke**, c/o Hôpital Cantonal Universitaire, 32bis, Bld de la Cluse, CH-1211 Geneva 4, Switzerland

A. R. Genazzani, et al. (Ed), Progress in Gynecology and Obstetrics, "Multicenter Clinical Trial on the new Oral Contraceptive 20 µg Ethinylestradiol", Chapter 1, pp. 747-756, (1990).

Primary Examiner -Phyllis G. Spivack
Attorney, Agent, or Firm—Millen, White, Zelano, & Branigan, P.C.

[21] Appl. No.: 268,996

[22] Filed: Jun. 30, 1994

[30] **Foreign Application Priority Data**

Dec. 22, 1993 [DE] Germany 43 44 462.8

[51] Int. Cl.⁶ A61K 31/56; A61K 31/57;
A61K 31/585

[52] U.S. Cl. 514/178; 514/173; 514/182

[58] Field of Search 514/178, 182,
514/173[56] **References Cited****FOREIGN PATENT DOCUMENTS**

0253607 1/1988 European Pat. Off. .
0491415 6/1992 European Pat. Off. .
0491438 6/1992 European Pat. Off. .

OTHER PUBLICATIONS

Parke Davis package insert for Loestrin, Jun., 1993.
G. B. Melis, et al., Contraception, "A Comparative Study on the Effects of a Monophasic Pill Containing Desogestrel Plus 20 µg Ethinylestradiol, a Triphasic Combination Containing Levonorgestrel and a Monophasic Combination Containing gestodene on Coagulatory Factors", vol. 43, No. 1, pp. 23-30 (Jan. 1991).

[57] **ABSTRACT**

This invention relates to a method of inducing contraception comprising administering an estrogen selected from

2.0 to 6.0 mg of 17β-estradiol and
0.015 to 0.020 mg of ethinylestradiol;
and a gestagen selected from
0.05 to 0.075 mg of gestodene,
0.075 to 0.125 mg of levonorgestrel,
0.06 to 0.15 mg of desogestrel,
0.06 to 0.15 mg of 3-ketodesogestrel,
0.1 to 0.3 mg of drospirenone,
0.1 to 0.2 mg of cyproterone acetate,
0.2 to 0.3 mg of norgestimate and
>0.35 to 0.75 mg of norethisterone

for a female of reproductive age, who has not yet reached premenopause, by administration for 23 or 24 days, beginning on day one of the menstrual cycle, followed by 5 or 4 pill-free or sugar pill days, during a total of 28 days in the administration cycle.

8 Claims, 1 Drawing Sheet

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/57, 31/565		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/23228
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. Juli 1997 (03.07.97)
(21) Internationales Aktenzeichen:	PCT/DE96/02486	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum:	20. December 1996 (20.12.96)		
(30) Prioritätsdaten:	195 49 264.1 23. December 1995 (23.12.95) DE		
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).	Veröffentlicht Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.	
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):	ENDRIKAT, Jan [DE/DE]; Jungfernstieg 28, D-12207 Berlin (DE). DÜSTERBERG, Bernd [DE/DE]; Spirdingsestrasse 27, D-12307 Berlin (DE). REILHAC, Pia [FR/FR]; 25, rue Octave-Feuillet, F-44000 Nantes (FR).		
(54) Title: CONTRACEPTIVE PROCESS AND KIT FOR FEMALE MAMMALS, COMPRISING A COMBINATION OF GESTAGEN AND OESTROGEN			
(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND KIT ZUR KONTRAZEPTION BEI WEIBLICHEN SÄUGERN, BESTEHEND AUS EINER KOMBINATION VON GESTAGEN UND ESTROGEN			
(57) Abstract			
The present invention relates to a female mammal contraceptive process consisting of the sequential administration for at least 28 days of (a) a gestagen in an ovulation-preventing dose for at least 28 days in combination with (b) a natural oestrogen for 5 to 10 days at the end of the sequential dosage of at least 28 days, and a contraception kit.			
(57) Zusammenfassung			
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Kontrazeption bei weiblichen Säugern, bestehend aus einer mindestens 28tägigen sequentiellen Gabe: (a) eines Gestagens in einer ovulationshemmenden Dosis über mindestens 28 Tage in Kombination mit, (b) einem natürlichen Estrogen über 5 bis 10 Tage zum Ende der sequentiellen, mindestens 28tägigen Gabe; sowie ein kontrazeptionelles Kit.			

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



228
76
270

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 9/06, B65D 35/00	A2	(11) International Publication Number: WO 97/11680 (43) International Publication Date: 3 April 1997 (03.04.97)
(21) International Application Number: PCT/EP96/04261 (22) International Filing Date: 30 September 1996 (30.09.96) (30) Priority Data: 08/535,402 28 September 1995 (28.09.95) US (71) Applicant: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). (72) Inventors: ELLIESEN, Jörg; Elisestrasse 12, D-13467 Berlin (DE). RIEDL, Jutta; Flensburger Strasse 14, D-10557 Berlin (DE).		(81) Designated States: AL, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KR, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>Without international search report and to be republished upon receipt of that report.</i>
(54) Title: HORMONE REPLACEMENT THERAPY METHOD AND HORMONE DISPENSER (57) Abstract Varying the daily dose of either or both of the estrogen and the progestogen administered for hormone replacement therapy (HRT) is readily and inexpensively accomplished, without the necessity of the physician prescribing a new product each time the daily dose of the estrogen or progestogen is changed, by administering preferably transdermally the estrogen and progestogen contained in separate extrudable pharmaceutical compositions from a dispenser which contains means, preferably adjustable only by the attending physician or dispensing pharmacist, for varying the volume of either or both of the respective compositions which is dispensed as a single dose from the dispenser in response to a defined digital dispensing manipulation of the dispenser, thereby facilitating optimal compliance to a combination HRT with individually adjusted dosages of the estrogen and progestogen.		

229
77
229

WHAT IS CLAIMED IS:

1. An HRT method of self-administration by a human female of successive doses of an estrogen and a plurality of successive doses of a progestogen, wherein the female dispenses and self-administers successive individual doses of the estrogen and of the progestogen over a protracted period of time, during which period of time the amount of at least one of which doses is changed, which method comprises the steps of:

a) dispensing to a delivery surface, from a first source of a first semisolid of viscous liquid pharmaceutically acceptable composition containing a plurality of non-discrete doses of the estrogen, a metered volume of the first composition as a single dose of the estrogen;

b) concurrently dispensing to the delivery surface, from a second source of a second semisolid or viscous liquid pharmaceutically acceptable composition containing a plurality of non-discrete doses of the estrogen, a metered volume of the second composition as a single dose of the progestogen;

c) transporting the dispensed doses of the first and second compositions from the delivery surface simultaneously to the site of administration of the estrogen and progestogen and administering the dispensed estrogen and progestogen thereat;

d) repeating steps a) - c) on a predetermined schedule; and

e) periodically, in response to the physiological symptoms associated with menopause or the HRT currently exhibited by the female, changing the metered volume of at least one of the first and second compositions which is dispensed onto the delivery surface as a single dose thereof.

2. A method according to claim 1, wherein the predetermined schedule of Step d) is daily.

3. A method according to claim 1, wherein the site of administration is an area of the skin of the female and the first and second pharmaceutically acceptable compositions are adapted to transdermal administration.

4. A method according to claim 3, wherein the delivery surface is the female's hand and the compositions thereon are administered at the selected site of transdermal administration on the skin of the female by rubbing the hand against the the skin.

5. A method according to claim 1, wherein the pharmaceutical compositions are semi-solids which are dispensed as extrudates.

6. A method according to claim 1, wherein the first and second pharmaceutically acceptable compositions are dispensed simultaneously from the respective sources thereof.

7. A method according to claim 1, wherein the dispensed doses of the first and second pharmaceutically acceptable compositions are mixed before being dispensed onto the delivery surface.

8. A method according to claim 1, wherein the predetermined schedule of Step d) is daily; wherein the site of administration is the skin of the female and the first and second pharmaceutically acceptable compositions are adapted to transdermal administration; wherein the compositions thereon are delivered to the selected site of transdermal administration on the skin of the female by rubbing; wherein the pharmaceutical compositions are semi-solids and are dispensed as extrudates simultaneously from the respective sources thereof; and wherein the metered doses of the first and second pharmaceutically acceptable compositions are mixed before being extruded onto the delivery surface.

9. A method according to claim 1, wherein the source of the first pharmaceutical composition is a first compartment of a unitary dispensing means and the source of the second pharmaceutical composition is a second compartment of the dispensing means; wherein the first and second pharmaceutical compositions are first extruded from their respective compartments into first and second metering chambers, respectively; and wherein the contents of the metering chambers are then formed into a single extrudate which is then dispensed from the dispensing means.

10. A method according to claim 1, wherein either the length of the extrudates of the first and second pharmaceutical compositions which are extruded from the respective sources thereof is constant and the dosage of the hormones therein is changed in Step (e) by changing the diameter of one or both of the extrudates, or wherein the diameter of the extrudates of the first and second pharmaceutical compositions which are extruded from the respective sources thereof is constant and the dosage of the hormones therein is changed in Step (e) by changing the length of one or both of the extrudates.

23
29
223

11. A method according to claim 1, wherein the estrogen is ethinyl estradiol or estradiol or an ester thereof, estrone, estrone sulfate or conjugated estrogens and the progestogen is micronized progesterone, norethindrone or esters thereof, norgestrel, chlormadinone acetate, cyproterone acetate, desogestrel, 3-ketodesogestrel, drospirenone, norgestimate, levo-norgestrel or gestodene.

12. A method according to claim 1, wherein the estrogen is ethinyl estradiol or 17 β -estradiol and the progestogen is gestodene, levonorgestrel or 3-ketodesogestrel.

13. A method according to claim 12, wherein the predetermined schedule of Step d) is daily; wherein the pharmaceutical compositions are semi-solids; wherein the pharmaceutical compositions are metered from a dispenser in which the first and second containers both are housed, which the dispenser comprises mechanical means for changing the volumes of the pharmaceutical compositions which are dispensed from the containers in response to a defined constant digital manipulation employed to extrude from the container.

14. A dispenser adapted for dispensing and self-administering a plurality of successive individual doses of an estrogen and a progestogen from a dispenser containing multiple doses of thereof in separate extrudable pharmaceutically acceptable compositions, in metered single dosage amounts which can be varied by mechanically modifying the dispenser, which comprises:

a) a first container comprising:

(i) a first chamber containing a plurality of doses of the estrogen in a first extrudable pharmaceutically acceptable composition;

(ii) a discharge port through which a volume of the first pharmaceutical composition in the first chamber can be discharged therefrom when discharging pressure is applied to the first container;

(iii) means for applying discharging pressure to the first chamber;

b) a second container comprising:

(i) a second chamber containing a plurality of doses of the progestogen in a second extrudable liquid pharmaceutically acceptable composition;

(ii) a discharge port through which a volume of the second extrudable pharmaceutical composition in the second chamber can be discharged therefrom when discharging pressure is applied to the second container;

(iii) means for applying discharging pressure to the second chamber;

232
88
224

c) a first metering means adapted to receive a volume of the first extrudable pharmaceutical composition extruded thereinto from the first chamber and digitally reciprocally convertible from a receiving mode, where it communicates with the first chamber through the first port and where it can be filled with a volume of the first extrudable pharmaceutical composition, to a discharging mode, where a volume of the first extrudable pharmaceutical composition therein can be discharged therefrom and dispensed from the dispenser, which first metering means comprises:

(i) a first adjusting means for varying the volume of the first extrudable pharmaceutical composition which can be extruded thereinto;

d) a second metering means adapted to receive a volume of the second extrudable pharmaceutical composition extruded thereinto from the second chamber and digitally reciprocally convertible from a receiving mode, where it communicates with the second chamber through the second port and where it can be filled with a volume of the second extrudable pharmaceutical composition, to a discharging mode, where a volume of the second extrudable pharmaceutical composition therein can be discharged therefrom and dispensed from the dispenser, which second metering means comprises:

(i) a second adjusting means for varying the volume of the second extrudable pharmaceutical composition which can be extruded thereinto as a single dose of the progestogen; and

e) dispensing means for dispensing a volume of the first pharmaceutical composition and a volume of the second pharmaceutical composition from the first and second metering means, respectively, from the dispenser as a single dose of the estrogen and the progestogen.

15. A dispenser according to claim 14 which comprises means for blending the single dose of the estrogen and the single dose of the progestogen discharged from the first and second metering means into a single extrudate prior to being dispensed from the dispenser.

16. A dispenser according to claim 14, wherein the first and second adjusting means are positioned internally in the dispenser and not readily accessible by an individual dispensing single doses of the estrogen and the progestogen therefrom.

All Databases... PubMed... for... Go... Clear...

Links... Preview/Inbox... History... Clipboard... Details...

Display: AbstractPlus Show 20 Sort By Send to

Alt: 1 Review 1

1: J Reprod Med. 2002 Nov;47(11 Suppl):975-80.

Links

Evolution of progestins. Focus on the novel progestin drospirenone.

Thornycroft IH.

Mobile Obstetrics and Gynecology Center, University of South Alabama College of Medicine, One Mobile Infirmary Circle, Mobile, AL 36687, USA.

Combination oral contraceptives have changed considerably since they were introduced, in 1960. Although ethinyl estradiol has been the primary estrogen in combination oral contraceptives for years, a number of progestogenic agents have been developed. All of the progestins currently used in combination oral contraceptives are derived from 19-nortestosterone. The exception is a new progestin derived from 17 alpha-spirolactone--drospirenone. As compared with that of other progestins used in combination oral contraceptives, drospirenone pharmacology more closely resembles the pharmacology endogenous progesterone. Its antiandrogenic and antimineralocorticoid activities result in special benefits--e.g., improvement in androgen-related disorders (such as acne and hirsutism) and avoidance of estrogen-related fluid retention.

PMID: 12497671 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Related Links

Quality of life issues. Potential role for oral contraceptives containing ethinyl estradiol and drospirenone. [J Reprod Med. 2002]

Drospirenone, a novel progestin [Expert Opin Pharmacother. 2002]

Drospirenone, a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity [Pharmacol Ther. 2002]

Drospirenone, a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity [Pharmacol Ther. 2002]

Safety and efficacy of a new oral contraceptive containing drospirenone. [J Reprod Med. 2002]

See also Related Articles

Patient Drug Information

Ethinyl Estradiol (EE) and Drospirenone (D) are used to treat not further (not further) women who are experiencing menopause (change of life) the end of monthly menstrual periods. Some brands of pills are...

Read more

Progestin (Progesterone) is used as a part of hormone replacement therapy in women who have passed menopause (the change of life) and have not had a hysterectomy (surgery to remove the uterus). Hormone replacement therapy usually is...

Read more

Ethinyl Estradiol and Drospirenone (Combined) (Alesse®, Avia®, Aramis®, ...) Oral contraceptives (birth control pills) are used to prevent pregnancy. Estrogen and progestin are two female sex hormones. Combinations of estrogen and progestin work by preventing ovulation (the release of eggs from the...)

Read more

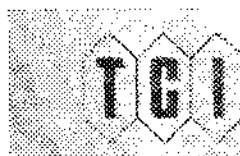
Display: AbstractPlus Show 20 Sort By Send to

Write to the Help Desk

NCBI | NLM | NIH

Department of Health & Human Services

Privacy Statement | Freedom of Information Act | Disclaimer



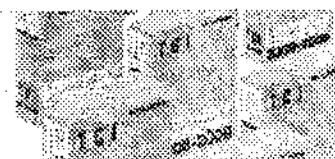
TCI Catalogue 2008-2009

Ask for your free copy

30 000 Organic Chemicals
Organic Intermediates
Nucleosides & Nucleotides

Electro-organic
Organic Metals
Pharmaceutical Intermediates

Adaptive Biomaterials
Oligosaccharides



You have Guest access to ScienceDirect
Find out more...

Araboushim Arkhipov is logged in
Logout

Home > Recent Actions > Browse > My Settings > Alerts > Shopping Cart > Help

Quick Search Title, abstract, keywords

Author

e.g. J.S. Smith

search tips

Journal/book title

Volume

Issue

Page

Clear

Go

Steroids

Volume 61, Issue 4, April 1996, Pages 166-171

XVII Meeting of the International Study Group for Steroid Hormones

Abstract

Abstract + References

PDF (665 K)



Add to my Quick Links



E-mail Article

doi:10.1016/0033-126X(96)00007-4 Cite or Link Using DOI
Copyright © 1996 Published by Elsevier Science Inc.

Paper

Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure

Wolfgang K. H. Oelkers

Division of Endocrinology, Department of Medicine, Klinikum Benjamin Franklin (Steglitz),
Freie Universität Berlin, Berlin, Germany

Available online 30 November 1999.

Abstract

Endogenous 17 β -estradiol (E2) and low parenteral doses of exogenous E2 are vasodilators. High dose estrogens, especially ethinylestradiol (EE) and mestranol, stimulate the synthesis of hepatic proteins including coagulation factors, sex hormone binding globulin, and angiotensinogen (Aogen). In the steady state, high plasma levels of Aogen produce only a very small increase of angiotensin II (All) and plasma renin activity, because All inhibits the secretion of renin and lowers plasma renin concentration. However, the increase in All is sufficient for a slight reduction in renal blood flow and a slight increase in exchangeable sodium and blood pressure; in susceptible women, blood pressure may rise considerably. Effects of estrogens on the brain may also be involved in blood pressure changes. Endogenous progesterone is a mineralocorticoid receptor antagonist. Endogenous or exogenous progesterone leads to sodium loss and a compensatory increase in renin secretion, plasma renin activity, All, and plasma aldosterone, e.g. in the second half of the menstrual cycle. Synthetic progestogens are commonly devoid of the mineralocorticoid receptor antagonistic effect of progesterone, and some are weak estrogen receptor agonists. Combined use of EE and synthetic progestogens may therefore enhance estrogen effects on body sodium and blood pressure. A new progestogen (Drospirenone) with an antimineralocorticoid effect like that of progesterone is described that slightly lowers body weight and blood pressure in a contraceptive formulation together with EE. An almost ideal oral contraceptive would be a progestogen like Drospirenone together with a low dose natural estrogen that does not stimulate Aogen synthesis. Since most oral formulations for postmenopausal estrogen replacement also stimulate hepatic protein synthesis (including Aogen) to some extent, the transdermal route of E2 application for contraceptive purposes should also be investigated, since it has a reduced potential for undesirable

Identify
hot topics
and
track the
influence

Purchase the full-text article

- PDF and HTML
- ALL references
- All images
- All tables

Related Articles in ScienceDirect

> Drospirenone, a progestogen with antimineralocorticoid ...
Molecular and Cellular Endocrinology

< Advances in hormone replacement therapy with drospirenone ...
Maturitas

< Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone ...

> A randomized study over 13 ...
Contraception

< Placebo-controlled hormonal therapy with antihypertensive activity ...
American Journal of Hypertension

> View More Related Articles

Add to collection

Request Permission

Combined use in Scopus

Combined use in Scopus (130)

ingentaconnect

Safety of a New Oral Contraceptive Containing Drospirenone

Authors: Lothar A.J. Heinemann¹; Jürgen Dinger²**Source:** Drug Safety, Volume 27, Number 13, 2004, pp. 1001-1018(18)**Publisher:** Adis International[< previous article](#) | [next article >](#) | [view table of contents](#)

mark item

Key: - Free Content - New Content - Subscribed Content - Free Trial Content

Abstract:

New chemical entities must undergo rigorous, and preferably independent, safety and efficacy assessments before entry into the market. This is also true for oral contraceptives (OCs) given their extensive usage by healthy women and the safety concerns highlighted by the so-called 'third generation pill scare' in Europe a decade ago. This scare heightened patient and physician awareness of the increased risk of thromboembolic complications (mainly venous thromboembolism [VTE]) associated with OC use.

Yasmin® (ethinylestradiol 30µg/drospirenone 3mg [EE/DRSP]) is a novel OC that was demonstrated in clinical phase I-III studies to be highly effective in preventing pregnancy and to have a good safety profile. Nonetheless, clinical trials are not usually sufficiently powered to detect rare adverse events such as VTE to enable comparison with other OCs, which could allay fears and concerns about their inherent risks. Therefore, an extensive assessment of the VTE risk associated with EE/DRSP has been undertaken by reviewing data from the clinical development programme, postmarketing surveillance and spontaneous worldwide reporting, as well as information from other sources.

Spontaneous worldwide reporting has revealed a VTE reporting rate of 5.1/100 000 women-years with EE/DRSP use. In contrast, 3-year interim results from a large, controlled, prospective postmarketing surveillance study suggest a VTE rate of 61/100 000 women-years for EE/DRSP, which is similar to the rates of 60/100 000 and 73/100 000 women-years for levonorgestrel-containing OCs and other OCs, respectively. When placed in context with potential biases and confounding factors that would inflate the perceived risk of VTEs with a novel OC, the VTE rate with EE/DRSP does not highlight any safety concerns. Furthermore, the risk of VTE with EE/DRSP or other OCs is far less than that associated with pregnancy and delivery (up to 800/100 000 women-years) or than other risks of daily living.

Available data indicate that EE/DRSP is not associated with any increased risk of other serious adverse events such as hyperkalaemia, cardiac arrhythmia or birth defects. Nonetheless, caution should be exerted in prescribing EE/DRSP to women with conditions that



US005789442A

United States Patent [19]
Garfield et al.

[11] **Patent Number:** 5,789,442
 [45] **Date of Patent:** Aug. 4, 1998

[54] **TREATMENT OF URINARY INCONTINENCE WITH NITRIC OXIDE SYNTHASE SUBSTRATES AND/OR NITRIC OXIDE DONORS ALONE OR IN COMBINATION WITH ESTROGEN OR PROGESTERONE AND/OR OTHER AGENTS**

[75] **Inventors:** Robert E. Garfield, Friendswood, Tex.;
 Kristof Chwalisz, Berlin, Germany

[73] **Assignee:** Schering Aktiengesellschaft, Berlin, Germany

[21] **Appl. No.:** 588,586

[22] **Filed:** Jan. 18, 1996

[51] **Int. Cl.⁶** A61K 31/195

[52] **U.S. Cl.** 514/561; 514/182; 514/177;
 514/178; 514/179; 514/180; 514/181; 514/21;
 514/412; 514/12; 514/645

[58] **Field of Search** 514/182, 177,
 514/178, 179, 180, 181, 561, 21, 412, 12,
 645

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,260,276 11/1993 Cody et al. 514/14
 5,378,715 1/1995 Stein et al. 514/329

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

93/10144 5/1993 WIPO
 93/25580 12/1993 WIPO
 95/00537 1/1995 WIPO
 95/02408 1/1995 WIPO
 95/13802 5/1995 WIPO
 WO 95/22345 8/1995 WIPO

OTHER PUBLICATIONS

Garfield et al., "Reversal of Preeclampsia Symptoms Induced in Rats by Nitric Oxide Inhibition With L-Arginine, Steroid Hormones and an Endothelin Antagonist," Soc. Gynecol. Invest. Abst. P384 (1994).
 Chwalisz et al., "Estradiol Inhibits the Onapristone-Induced Preterm Parturition in Guinea Pigs by Blocking Cervical Ripening," J. Soc. Gynecol. Invest., vol. 2, No. 2, Mar. 1995.
 Chwalisz et al., "Role of Progesterone During Pregnancy: Models of Parturition and Preeclampsia," Z. Geburtshilfe Perinatol., vol. 198, No. 5-5, pp. 170-180, 1994.
 Richard et al., "In Vivo Evidence of an Endothelin-Induced Vasopressor Tone After Inhibition of Nitric Oxide Synthesis in Rats," Circulation, vol. 91, No. 3, pp. 771-775, Feb. 1995.

Yallampalli et al., Inhibition of Nitric Oxide Synthesis in Rats During Pregnancy Produces Signs Similar to Those of Preeclampsia, Am J Obstet. Gynecol., vol. 169, No. 5, pp. 1316-1320, 1993.

Yallampalli et al., "Uterine Contractile Responses to Endothelin-1 and Endothelin Receptors are Elevated During Labor," Biol Reprod., vol. 51, No. 4, pp. 640-645, 1994.

Bayhi et al., J. Clin. Anesth., 4:487-488 (1992).

Conrad, FASEB, 7:566-571 (1993).

Diamond, J. of Pharm. & Exp. Thera., 168(1):21-30 (1969).

Garfield et al., "Control of Myometrial Contractility and Labor," Basic Mechanisms Controlling Term and Preterm Labor, Springer-Verlag Berlin, eds. Chwalisz et al. (1994).

Yallampalli et al., Soc. Gynecol. Invest. Abst. P41 (1993).

Greenspoon et al., Lancet, 338:124 (1991).

Izumi et al., Am. J. Obstet. Gynecol., 170:236-245 (1994).

Jennings et al., J. of Mat. Fetal Med., 2:170-175 (1993).

Lees et al., Lancet, 343:1325-1326 (1994).

Natuzzi et al., Biochem. & Biophys. Res. Comm., 194(1):1-8 (1993).

Papka et al., Neuroscience Letters, 147:224-228 (1992).

Ramsey et al., Europ. J. of Clinical Investigation, 24:76-78 (1994).

Sladek et al., Am. J. Obstet. Gynecol., 169:1285-1291 (1993).

Yallampalli et al., Am. J. Obstet. Gynecol., 169:1316-1320 (1993).

Yallampalli et al., Endocrinology, 133(4):1899-1904 (1993).

Yallampalli et al., Am. J. Obstet. Gynecol., 170:175-185 (1993).

Yallampalli et al., Endocrinology, 134(4):1971 (1994).

Primary Examiner—Jean C. Witz

Attorney, Agent, or Firm—Millen, White, Zelano & Branigan, P.C.

[57]

ABSTRACT

The invention provides a method for the treatment and prevention of urinary incontinence in mammals, e.g., human males and females, especially nonpregnant female mammals, by administering a nitric oxide synthase substrate and/or nitric oxide donor, alone or in combination with an estrogenic agent and/or a progestational substance, with or without supplementation with an alpha-adrenergic agonist, beta-adrenergic receptor blocking agent, cholinergic-receptor blocking compound or a cholinergic-receptor-stimulating drug, as well as pharmaceutical compositions useful in practicing the methods of this invention.

21 Claims, 2 Drawing Sheets

88
240
232

**TREATMENT OF URINARY INCONTINENCE
WITH NITRIC OXIDE SYNTHASE
SUBSTRATES AND/OR NITRIC OXIDE
DONORS ALONE OR IN COMBINATION
WITH ESTROGEN OR PROGESTERONE
AND/OR OTHER AGENTS**

BACKGROUND OF THE INVENTION

This invention relates to a method for the treatment and/or prevention of urinary incontinence usually in women during the post menopausal period or during pregnancy or postpartum with a nitric oxide synthase substrate (e.g., L-arginine), a nitric oxide donor or both, alone or in combination with estrogen and/or progestin (e.g., hormone replacement therapy (HRT)), or with supplementation with alpha-adrenergic agonists, beta-adrenergic receptor blocking agents, cholinergic-receptor-blocking compounds and/or cholinergic-receptor-stimulating drugs.

Women in industrialized nations can now expect to spend over a third of their lives in the postmenopausal period. One of the major problems women face during the climacteric period is urinary incontinence. Urinary incontinence is also a problem during pregnancy or postpartum. In pregnancy, this condition may be related to altered steroid and nitric oxide levels rather than the physical presence and pressure of the growing fetus.

Urinary incontinence is the inability of the bladder to retain urine resulting in urine loss as a consequence of either urge (urge incontinence), or physical or mental stress (stress incontinence). There have been many studies of the effects of estrogen and progesterone therapy for incontinence (Barbieri, 1994; Sartori et al., 1995). These studies indicate that estrogen and/or progesterone replacement therapy can partially alleviate incontinence in some women (Elia and Bergman, 1993; Sartori et al., 1995). However, there is no conclusive evidence that hormone therapy alone is sufficient to cure incontinence (Cardozo and Kelleher, 1995). Some studies have shown that hormone replacement therapy helps prevent postmenopausal recurrent urinary tract infections and improves urinary incontinence (Cardozo and Kelleher, 1994). Other studies suggest hormone supplementation with alpha-adrenergic agonists, beta-adrenergic-receptor blocking agents, cholinergic-receptor-blocking compounds and cholinergic-receptor-stimulating drugs (Barbieri, 1994; Brandeis and Resnick, 1992).

The normal bladder fills at a physiological rate dictated by the function of the kidneys and the bladder can accommodate large volumes of urine. This phenomenon has been attributed to physical properties of the bladder as well as a neural inhibitory system. The inhibitory mechanism may involve inhibition of parasympathetic activity or an increase in sympathetic tone to produce detrusor relaxation and allow filling to occur. During filling the outlet neck of the bladder and urethra are contracted preventing leakage. Voiding or micturition is characterized by a relaxation of the outlet neck and the urethra followed by contraction of the detrusor muscle. The process begins again when the bladder is empty and the detrusor relaxes and the outlet neck and urethra contract to seal off the bladder and maintain continence.

It is now well known that HRT (hormone replacement therapy), such as estrogen treatment, improves or reverses the adverse effects of the decrease of sex steroid secretion by the ovaries during menopause. Estrogens have also been shown to improve mood and psychological well-being in postmenopausal women and they also prevent atrophic changes in the urogenital tract. Estrogens have been shown

to effect arterial tone and this may help to explain the reduction in hot flushes observed in postmenopausal women with estrogen therapy. On the other hand, unopposed estrogen therapy has been associated with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. Many studies have shown that the addition of progesterone to estrogen HRT decreases the risk of endometrial cancer and even reverses endometrial hyperplasia. However, progestins are not without their own untoward side effects. Progestins may reinforce the beneficial effects of estrogens on the cardiovascular system. Modern HRT now employs combinations of an estrogen and a progestin as in the general case for most contraceptives.

One of the most exciting recent advances in biology and medicine is the discovery that nitric oxide is produced by endothelial cells and that it is involved in the regulation of vascular tone, platelet aggregation, neurotransmission and immune activation (Furchgott and Zawadzki, 1980; Moncada, Palmer and Higgs, 1991; Ignarro, 1991). Nitric oxide is an important mediator of relaxation of the muscular smooth muscle (Montada, Palmer and Higgs, 1991) and was formerly known as EDRF (endothelin-derived relaxing factor) (Furchgott and Zawadzki, 1980; Moncada, Palmer and Higgs, 1991). Nitric oxide is synthesized by the oxidative deamination of a guanidino nitrogen of L-arginine by at least three different isoforms of a flavin-containing enzyme, nitric oxide synthase (Montada, Palmer and Higgs, 1991). Synthesis of nitric oxide has been shown to be competitively inhibited by analogues of L-arginine; NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME), NG-monoethyl-L-arginine (LMMA), N-iminoethyl-L-ornithine (L-NIO), L-monomethyl-L-arginine (L-NNMA) and L-NG-methylarginine (LNMA) and Nw-nitro-L-arginine (L-NA).

Nitric oxide elevates levels of cGMP (1,4,5-cyclic guanosine monophosphate) within the vascular smooth muscle to produce relaxation and to reduce blood vessels tone (Moncada, Palmer and Higgs, 1991). Nitric oxide binds to heme and thus activates soluble guanylate cyclase (Ignarro, 1991) to increase the cellular content of cGMP. It has long been recognized that nitrovasodilators, such as nitroprusside and nitroglycerin, inhibit vascular smooth muscle contractility to produce relaxation or to reduce vascular tone. These agents have been used since the late 1980s as vasodilators. However, only recently has the mechanism of action of these compounds been realized. Nitrovasodilators are now classified as nitric oxide donors because they are metabolized or spontaneously release nitric oxide (Moncada, Palmer and Higgs, 1991). The long-used nitrovasodilators may be regarded as substitution therapy for a failing physiological mechanism. Nitric oxide is also produced by macrophages and other immune cells.

There is a substantial body of evidence from animal experiments that a deficiency in nitric oxide contributes to the pathogenesis of a number of diseases, including hypertension, atherosclerosis and diabetes (Montada, Palmer and Higgs, 1991). There are many recent studies showing that the inhibition of nitric oxide synthase dramatically increases blood pressure.

Nitric oxide may also be involved in accommodation of the bladder during filling or relaxation of the bladder neck and urethra during voiding. The bladder is innervated by nonadrenergic and noncholinergic nerves (NANC nerves) and nitric oxide is thought to be a neurotransmitter in these types of nerves (Ehren et al., 1994; Andersson and Persson, 1994; Smet, et al., 1994; Lee et al., 1994). There is evidence showing that nitric oxide containing nerves are localized to a greater extent in the outlet region and urethra compared to the detrusor (Andersson and Persson, 1994; Lee et al.,

1994). However, whether nitric oxide is involved in voiding by relaxing the urethra and bladder neck or in bladder filling by relaxing the detrusor is unclear. There have been few studies of the effects of nitric oxide donors on either the urethra, bladder neck or detrusor muscle.

SUMMARY OF THE INVENTION

Our studies suggest that nitric oxide donors effectively relax the detrusor muscle (see below). Further our studies of the uterus, cervix and vascular tissues suggest that the steroid hormones control nitric oxide synthesis, release and the effector system for nitric oxide (Chwalisz and Garfield, 1994). Therefore, we have discovered that the substrate for nitric oxide, nitric oxide donors, or both in combination with steroid hormones (estrogen and/or progesterone) are useful for treatment and prevention of urinary or urethra incontinence.

It is an object of the invention to provide a method for the treatment and prevention of urinary incontinence with a nitric oxide substrate and/or donor in mammals, e.g., human males and females, especially nonpregnant female mammals.

It is another object of the invention to provide a method for treatment and prevention of urinary incontinence with a nitric oxide substrate and/or donor in pregnant or postpartum female mammals.

It is a further object of the invention to provide a method for treatment and prevention of urinary incontinence with a nitric oxide substrate and/or donor in which an estrogenic agent in combination with a nitric oxide substrate and/or donor is used for urinary incontinence in both nonpregnant or pregnant female mammals.

It is a further object of the invention to provide a method for treatment and prevention of urinary incontinence with a nitric oxide substrate and/or donor in which a partial estrogenic agent (e.g. raloxifen) in combination with a nitric oxide substrate and/or donor is used for urinary incontinence in both nonpregnant or pregnant female mammals.

In another aspect of this invention, a progestational agent is used in combination with a nitric oxide substrate and/or nitric oxide donor for treatment and prevention of urinary incontinence in female mammals.

In a further aspect of this invention, an estrogen and a progestin are used in combination with a nitric oxide substrate and/or nitric oxide donor for the treatment and prevention of urinary incontinence in female mammals.

It is another object of this invention to provide a method for the treatment and prevention of urinary incontinence with a nitric oxide substrate and/or nitric oxide substrate alone or in combination with an estrogenic agent and/or a progestational substance, and with or without supplementation with an alpha-adrenergic agonist, beta-adrenergic receptor blocking agent, cholinergic-receptor blocking compound or a cholinergic-receptor-stimulating drug.

A further object is to provide pharmaceutical compositions useful in practicing the methods of this invention. Upon further study of the specification and appended claims, further aspects, objects and advantages of this invention will become apparent to those skilled in the art.

Thus, in a method aspect, this invention relates to a method of treating urinary incontinence in a mammal, e.g., nonpregnant or pregnant female mammal, which comprises administering to an individual manifesting the symptoms thereof one or both of a nitric oxide substrate and a nitric oxide donor, alone or in combination with an estrogen or a

progestin, or both, and with or without supplementation with an alpha-adrenergic agonist, a beta-adrenergic receptor blocking agent, a cholinergic-receptor blocking compound or a cholinergic-receptor stimulating drug, all in amounts effective to ameliorate the symptoms thereof; typically, the amount of the nitric oxide synthase substrate and nitric oxide donor or both is effective to increase urinary continence by raising the blood level of circulating L-arginine in a female to whom the composition is administered to at least 10 to 500 μ mole above the normally 50 to 1000 μ mole circulating levels, or to raise nitric oxide donor levels to about 10 nM to 100 μ M (micromolar), the amount of the estrogen being bioequivalent to approximately 2 mg per day of estradiol (e.g., Prodynova, Schering), the amount of a partial estrogen being bioequivalent to approximately 1-200 mg per day of raloxifen, and the amount of the progestational agent administered being bioequivalent to 50-300 mg of injected progesterone.

In a product aspect, this invention relates to a pharmaceutical composition comprising at least one of a nitric oxide synthase substrate (L-arginine) and a nitric oxide donor (e.g. sodium nitroprusside or glyceryl trinitrate), alone or in further combination with one or more of a estrogen and/or progestin with and without added supplements of an alpha-adrenergic agonist, a beta-adrenergic receptor blocking agent, a cholinergic receptor blocking compound or a cholinergic stimulating drugs with the amount of the nitric oxide synthase substrate, a nitric oxide donor or both per unit dosage being equivalent to either raise the blood level of circulating L-arginine to least 10 to 500 μ mole above the normally 50 to 1000 μ mole circulating or raise nitric oxide donor levels to about 10 nM to 100 μ M, the amount of the estrogen being bioequivalent to about 2 mg of estradiol (e.g., Prodynova, Schering), the amount of a partial estrogen being bioequivalent to approximately 1-200 mg per day of raloxifen, with the amount of the progesterone bioequivalent to 50 to 300 mg of injected progesterone and the amount of the supplemental alpha-adrenergic agonist, beta-receptor blocking agent, cholinergic-receptor blocking compound or cholinergic stimulating drug as indicated below.

The methods of this invention treat urinary incontinence in a menopausal/postmenopausal, nonpregnant or pregnant, and/or postpartum female, who is manifesting the symptoms thereof.

Because the conditions of menopause/postmenopause, pregnancy or postpartum are produced or aggravated by subnormal nitric oxide synthesis, both nitric oxide synthase substrates, e.g., L-arginine and nitric oxide donors, e.g., sodium nitroprusside, nitroglycerin, glyceryl trinitrate, SIN-1, isosorbide mononitrate, isosorbide dinitrate and diethylenetriamine/NO (DETA/NO), are useful for ameliorating the symptoms thereof and, in one respect of this method of this invention, a combination of both are employed.

An additive effect is achieved when an estrogenic agent is administered concurrently with a nitric oxide substrate and/or nitric oxide donor. In the case of a female mammal, an estrogen can be administered concurrently with or in lieu of a progestin. The latter can also be used alone.

An additional effect is achieved when a nitric oxide substrate or a nitric oxide donor is administered either with estrogen or progestin and supplemented with one of a alpha-adrenergic agonist, a beta receptor blocking agent, a cholinergic-receptor blocking agent or a cholinergic stimulating drug.

Thus, the method aspects of this invention and the pharmaceutical composition aspects of this invention employ

90
242
234

either or both of a nitric oxide substrate and a nitric oxide donor and, optionally one or more of, e.g., an estrogen (e.g., Progynova, Schering) or a progestin (e.g., progesterone or norgestrel), with or without one of the following: an alpha-adrenergic agonist, a beta-receptor blocking agent, a cholinergic-receptor blocking compound or a cholinergic stimulating drug.

Examples of dosage ranges of typical NO-substrates and NO-donors (per os or transdermally) are:

	total dose:
L-Arginine	500 mg-10 g p.o.
Sodium Nitroprusside	range 500-2000 µg/kg/day p.o.
Nitroglycerin	0.5-10 mg p.o.
Nitroglycerin	0.1-10 mg/24 hours transdermal
Isosorbid mononitrate	10-100 mg/day p.o.
Isosorbid dinitrate	10-100 mg/mg p.o.

The nitric oxide donors (e.g., nitroglycerin) can be administered preferentially by a transdermal patch (e.g., Deponit 5/10/T [Schwarz Pharma], Nitroderm TTS 5/Nitroderm TTS 10 [CIBA]), orally (e.g., Corangia [CIBA], Nitrolingual forte or mitte [Pohl]), etc.

Examples of combinations of active agents which can be administered concurrently with a nitric oxide substrate and/or nitric oxide donor are the following estrogens and progestins and typical oral dosage ranges of the active agents of the estrogen and progestin type with the nitric oxide substrate or donor:

Estrogens

A daily dose bioequivalent to about 1-2 mg per day estradiol, e.g., Premarin, Wyeth-Ayerst, 0.625 mg/day; estradiol valerate, 50 µg/day transdermally; vaginal estradiol creams, 1.25 mg/day and vaginal estradiol rings, 0.2 mg/day and the natural occurring estrogens used in hormone replacement therapy currently available.

Partial Estrogen Agonists (partial estrogens)

A daily dose bioequivalent to about 1-200 mg per day, e.g., raloxifen ([6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-benzothienyl][4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-methanon-hydrochloride), tamoxifen ((Z)-N,N-dimethyl-2-[4-(1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy]ethanamine, nafoxidin (1-[2-[4-(3,4-dihydro-6-methoxy-2-phenyl-1-naphthalinyl)phenoxy]ethyl]pyrrolidin-hydrochloride), Mer-25 (a-[4-[2-(diethylamino)ethoxy]phenyl]-4-methoxy-phenylbenzenethanol) and centchroman ((3R-trans)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-3-phenyl-4-[4-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]phenyl]-2H-1-benzopyran).

Progestins

A daily dose bioequivalent to 50-300 mg of progesterone/day, e.g., an injectable suspension of medroxyprogesterone acetate to provide a weekly dose thereof of 100-1000 mg or tablets or dragees providing an oral dose thereof of 5-100 mg/day, an injectable solution of hydroxyprogesterone caproate which provides a weekly dose of 250-500 mg; tablets, capsules or dragees of norethindrone acetate which provide a daily dose of 5-20 mg.

Examples of estrogen and progestin combinations are listed below:

Product	Composition	Dose (mg per day)
Climaval (Sandoz)	Estradiol valerate	1 or 2
Progynova (Schering)	Estradiol valerate	1 or 2
Harmogen (Abbott)	Piperazine estrone	1.05 or 2.5
Hormonin (Shire)	Estradiol + Estrone + Estriol	0.6
Premarin (Wyeth-Ayerst)	Conjugated equine Estrogens	0.625, 1.25 or 2.5

Commercially available combination calendar packs for hormone replacement therapy include "Estrapak", "Prempak-C", "Trisequens", "Trisenquens forte" and "Cycloprogynova". The following are illustrative compositions of such products:

Estradiol 50 mg per day (28 days, 8 patches) conjugated equine estrogens 0.625 mg per day (28 days)

Estradiol valerate 2 mg per day (11 days)

Estradiol valerate 2 mg per day

Norgestrel 0.5 mg per day (10 days)

Norgestrel 0.15 mg per day (12 days) conjugated equine Estrogens 1.25 mg per day (28 days)

Norgestrel 0.15 mg per day (12 days) estradiol 2 mg per day+estriol 1 mg per day (22 days)

Norethisterone acetate 1 mg per day (10 days) estradiol 1 mg per day+estriol 0.5 mg per day (6 days) estradiol 4 mg per day+estriol 2 mg per day (21 days)

Norethisterone acetate 1 mg per day (10 days)

Estradiol 1 mg per day+estriol 0.5 mg per day (6 days)

Estradiol valerate 1 mg per day (21 days)

Levonorgestrel 0.25 mg per day (10 days)

Estradiol valerate 2 mg per day (21 days)

Levonorgestrel 0.5 mg per day (10 days)

Daily doses of progestogens taken for 12 days per month in patients receiving oral or transdermal estrogens:

Norethisterone	0.7-2.5 mg per day
Medroxyprogesterone acetate	10 mg per day
Norgestrel	150 µg per day
Dydrogesterone	10-20 mg per day

Typical dosages of exemplary supplemental agents include those shown below, other bioequivalent amounts of analogous such agents being routinely determinable:

Alpha-adrenergic-receptor-agonists:

Phenylpropanolamine 25-100 mg daily

Phenylephrine 5-15 mg daily

Beta-receptor-blocking agents:

Propranolol 20-120 mg daily

Befaxolol 10-40 mg daily

Acebutolol 400 mg daily

Atenolol 50-100 mg daily

Bisoprolol 5-10 mg daily

Cholinergic-receptor blocking compounds:

Benzotropine 0.5-1 mg daily

Biperiden 3-6 mg daily

Propantheline 30-120 mg daily

Cholinergic-stimulating drugs:

Bethanecol 30-120 mg daily

Many other examples of compounds in each of the four foregoing categories are well known and can be employed in this invention.

The pharmacologically active agents employed in this invention can be administered in admixture with conventional excipients, i.e., pharmaceutically acceptable liquid, semi-liquid or solid organic or inorganic carriers suitable, e.g., for parental or enteral application and which do not deleteriously react with the active compound in admixture therewith. Suitable pharmaceutically acceptable carriers include but are not limited to water, salt solutions, alcohols, vegetable oils, polyethylene glycols, gelatin, lactose, amylose, magnesium stearate, talc, silicic acid, viscous paraffin, perfume oil, fatty acid monoglycerides and diglycerides, pentaerythritol fatty acid esters, hydroxy methylcellulose, polyvinyl pyrrolidone, etc.

The pharmaceutical preparations can be sterilized and if desired mixed with auxiliary agents, e.g., lubricants, preservatives, stabilizers, wetting agents, emulsifiers, salts for influencing osmotic pressure, buffers, coloring, flavoring and/or aromatic substances and the like which do not deleteriously react with the active compounds.

For parental application, particularly suitable are solutions, preferably oily or aqueous solutions, as well as suspensions, emulsions, or implants, including suppositories, transdermal patches, and vaginal gels, creams and foams. Ampoules are convenient unit dosages.

In a preferred aspect, the composition of this invention is adapted for ingestion.

For enteral application, particularly suitable are unit dosage forms, e.g., tablets, dragees or capsules having talc and/or carbohydrate carrier or binder or the like, the carrier preferably being lactose and/or corn starch and/or potato starch; particulate solids, e.g., granules; and liquids and semi-liquids, e.g., syrups and elixirs or the like, wherein a sweetened vehicle is employed. Sustained release compositions can be formulated including those wherein the active compound is protected with differentially degradable coatings, e.g., by microencapsulation, multiple coatings, etc.

Suitable for oral administration are, inter alia, tablets, dragees, capsules, pills, granules, suspensions and solutions. Each unit dose, e.g., each tablespoon of liquid or each tablet, or dragee contains, for example, 5-5000 mg of each active agent.

Solutions for parenteral administration contain, e.g., 0.01-1% of each active agent in an aqueous or alcoholic solution.

The nitric oxide substrate and/or donor can be administered as an admixture with an estrogen and/or progestational agent and/or any other optional active agent or as a separate unit dosage form, either simultaneously therewith or at different times during the day from each other.

The combination of active agents is preferably administered at least once daily (unless administered in a dosage form which delivers the active agents continuously) and more preferably several times daily, e.g., in 2 to 6 divided doses. The typical dose is about 0.5 to 1000 mg of each active agent, although some less active agents, e.g., L-Arginine, require much higher oral dosages, e.g., 500 to 10,000 mg, and others, e.g., sodium nitroprusside, require lower doses, e.g., 500-2,000 µg/kg/day. Doses for nitroglycerine typically are orally 2.6 mg 2x/daily; sublingually, 0.8 mg 1-4x/daily; and transdermally, 0.2-0.5 mg/hr. Since the LD₅₀ dosages of most of these active agents is known in the prior art, a lower dosage regimen can be initiated and the dosage increased until a positive effect is achieved or a higher dosage regimen can initially be employed, e.g., in a crisis situation, and the dosages regulated downward as relief from the symptoms is achieved. Combinations of agents can be employed either continuously or sequentially.

In humans, both L-arginine and progesterone (or bioequivalent of another progestin) should be given in a ratio which produces blood plasma levels of 50-5000 µmolar L-arginine, 30-100 µmolar progesterone and 500 to 1000 nmolar of estradiol.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Various other objects, features and attendant advantages of the present invention will be more fully appreciated as the same becomes better understood when considered in conjunction with the accompanying drawings, in which like reference characters designate the same or similar parts throughout the several views, and wherein:

FIG. 1: FIG. 1 shows the effects of sodium nitroprusside (SNP) (10^{-3} M) on contractions of the rat detrusor muscle after stimulating the muscle with methylcholine (MC at 10^{-6} M and 10^{-5} M).

FIG. 2: Data similar to FIG. 1 is demonstrated in FIG. 2.

FIG. 3: Effects of DETA/NO (diethylenetriamine/NO) a nitric oxide donor compound on spontaneous contractions of the rat detrusor muscle.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In the experiments whose results are shown in FIG. 1, rat bladder detrusor muscle was obtained from ovariectomized and normal non-pregnant animals. The tissues were suspended in muscle baths to record in vitro contractility and drugs were added to the baths to estimate their effects on the mechanical events. In the experiments shown in FIGS. 1 and 2, methylcholine (MC at 10^{-6} M and 10^{-5} M) was added to precontract the bladder samples, then the nitric oxide donor sodium nitroprusside (SNP at 10^{-3} M) was added to the bath. SNP caused an immediate and significant decrease in contractility. The relaxation response was transient which is typical of SNP for this preparation. Similar data was obtained from 16 other strips of tissues suspended in vitro and treated with SNP.

In the results shown in FIG. 3, tissues were contracting spontaneously in vitro. When DETA/NO, a nitric oxide donor compound, was added to the muscle bath, spontaneous contractions abruptly disappeared and did not reappear during the recording period, about 30 minutes. Similar results were obtained from tissues from 16 rats. Additionally, tissues from ovariectomized rats treated with estrogen showed more pronounced effects than untreated ovariectomized rats ($n=8$).

It can be concluded from these results that nitric oxide has a profound relaxation effect on the rat detrusor muscle. Since L-arginine is the substrate for nitric oxide one can deduce that nitric oxide substrates will also relax detrusor muscle. Further, since the effects of nitric oxide are much greater after treating rats with estrogen it can be concluded that estrogen plus a nitric oxide donor or a nitric oxide substrate may have greater effects when an nitric oxide substrate or donor are combined with estrogen. Furthermore, since estrogen and progesterone often act synergistically one can infer that estrogen and/or progesterone combinations would be useful. Relaxation of the detrusor muscle with nitric oxide donors indicates that nitric oxide may be involved in detrusor relaxation during the filling phase of bladder function. Therefore, nitric oxide donors and/or substrates alone or in combination with steroids will prove effective for urinary incontinence. Furthermore, since the bladder is innervated by adrenergic and cholinergic nerves combinations with

alpha adrenergic agonists, beta-receptor blocking agents, cholinergic-blocking compounds or cholinergic stimulating drugs will be useful to treat incontinence.

Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent. The following preferred specific embodiments are, therefore, to be construed as merely illustrative and not limitative of the remainder of the disclosure in any way whatsoever.

In the foregoing and in the following examples, all temperatures are set forth uncorrected in degrees Celsius; and, unless otherwise indicated, all parts and percentages are by weight.

The entire disclosures of all applications, patents and publications, cited above and below, if any, are hereby incorporated by reference.

EXAMPLES

Example 1

Treatment of Urinary Incontinence

To a nonpregnant human female (ca 60 years; 50-90 kg) displaying the signs of menopause or postmenopausal symptoms, including amenorrhea, and urinary incontinence, administer L-arginine 0.5 to 20 g of L-arginine per os daily in three divided doses until the symptoms are ameliorated. Thereafter, administer 0.5 to 5 g of L-arginine daily.

Example 2

Treatment of Urinary Incontinence

To a female comparable to and displaying the same symptoms as Example 1, administer daily 5-10 mg of nitroglycerine transdermally.

Example 3

Treatment of Urinary Incontinence

To a female comparable to and displaying the same symptoms as Example 1, administer daily 2x2.5 mg of nitroglycerine orally.

Example 4

Treatment of Urinary Incontinence

To a female similar to and displaying the same symptoms as Example 1, administer daily 0.5 to 20 g of L-arginine in combination with estrogen (e.g., estradiol valerate) 1-2 mg daily.

Example 5

Treatment of Urinary Incontinence

To a female similar to and displaying the same symptoms as Example 1, administer daily 2x5 mg nitroglycerine transdermally in combination with a partial estrogen agonist (e.g., raloxifen) 100 mg daily.

Example 6

Treatment of Urinary Incontinence

To a female similar to and displaying the same symptoms as Example 1, administer daily 0.5 to 20 g of L-arginine in combination with a partial estrogen agonist (e.g., raloxifen) 100 mg daily.

Example 7

Treatment of Urinary Incontinence

To a female similar to and displaying the same symptoms as Example 1, administer daily 2x2.5 mg nitroglycerin with a progestin (e.g., norgestrel) 150 µg per day.

Example 8

Treatment of Urinary Incontinence

To a female comparable to and displaying the same symptoms as Example 1, administer L-arginine 0.5 to 20 g daily and/or a nitric oxide donor (e.g., nitroglycerine, 2x2.5 mg) daily with or without one of the following, an estrogen (e.g., estradiol valerate) 1-2 mg daily, on a progestin (e.g., norgestrel, at 150 mg per day). The latter sex steroids to be given either continuously with L-arginine and/or a nitric oxide donor, or sequentially—the progestins taken for only 6-12 days per month.

Example 9

Treatment of Urinary Incontinence

To a female comparable to and displaying the same symptoms of Example 1, administer L-arginine (0.5 to 20 g daily) and/or a nitric oxide donor (e.g., nitroglycerine, 2x2.5 mg daily) with or without one or more of the following, an estrogen (e.g., estradiol valerate, 1-2 mg daily) or a progestone (e.g., norgestrel, at 150 mg per day), an alpha-adrenergic agonist (e.g., phenylpropanolamine, 25 to 100 mg daily), a beta-receptor blocking agent (e.g., propranolol 20-120 mg daily), a cholinergic receptor blocking compound (e.g., propantheline 30-120 mg daily) or a cholinergic stimulating drug (e.g., bethanecol 30-120 mg daily).

The preceding examples can be repeated with similar success by substituting the generically or specifically described reactants and/or operating conditions of this invention for those used in the preceding examples.

From the foregoing description, one skilled in the art can easily ascertain the essential characteristics of this invention, and without departing from the spirit and scope thereof, can make various changes and modifications of the invention to adapt it to various usages and conditions.

REFERENCES

- Barbicri, R. L. The bladder in menopause: Lower urinary tract dysfunction during the climacteric. *Curr. Problems Obstet. Gynecol. Fertil.* 1994; 17(6):196-228.
- Eli, G. and Bergman, A. Estrogen effects on the urethra: beneficial effects in women with genuine stress incontinence. *Obstet. Gynecol.* 1993; 48(7):509-517.
- Sartori, M. G., Baracat, E. C., Girad, M. J., Goncalves, W. J., Sartori, J. P., de Lima, G. R. Menopausal genuine stress urinary incontinence treated with conjugated estrogens plus progestogens. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 1995; 49(2):165-169.
- Cardozo, L. D. and Kelleher, C. J. Sex hormones, the menopause and urinary problems. *Gynecol. Endocrinol.* 1995; 9(1): 75-84.
- Cardozo, L. and Kelleher, C. Sex hormones and the female lower urinary tract. *Physiotherapy* 1994; 80:135-138.
- Brandeis, G. H. and Resnick, N. M. Pharmacotherapy of urinary incontinence in the elderly. *Drug Therapy* 1992; 22:93-102.