

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
JUAN PABLO CADENA
jcadena@bc.com.co

ASUNTO	Radicación	08 008 313
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	15849
	Folios	009

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Via Nacional			
Via PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I	☐ Capítulo II ☒
No. Solicitud Internacional	PCT/IN07/00274		
Fecha de Presentación Internacional	05/Julio/2007		

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 5 a 78	29/Enero/2009
Reivindicaciones:	Folios 73 a 78	29/Enero/2009
	Folios 184 a 185	03/Marzo/2011
Dibujos:	Folios 80 a 81	29/Enero/2009
Oposición:	Folios 124 a 177	Procaps16/Julio/2010
Respuesta del solicitante:	Folios 182 a 186	03/Marzo/2011
Prioridad:	IN 1074/MUM/2006	07/Julio/2006

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486), y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE BICALUTAMIDA Y UN MÉTODO PARA SU USO".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar una

composición de bicalutamida que pueda superar la absorción saturable y proveer una relación lineal entre la concentración de estado estable y la dosis en amplia escala de dosis.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición de acuerdo a la reivindicación 1 (Fl.184).

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/277//31/10; 31//167.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 7 no es patentable de acuerdo con el Art citado, porque aunque se encabeza como una composición se caracteriza por su administración.

Las reivindicaciones 11 a 13, mencionan un equipo (al parecer un Kit) pero se caracterizan por la forma de administrar la composición en un programa de dosificación, lo cual se refiere a un método de tratamiento.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 y sus dependientes no son concisas ya que una dosis no es una característica técnica de una composición, por lo tanto esta se debe caracterizar por los componentes que la constituyen como son principio activo (s) y excipiente (s).

La reivindicación 8, incluye el párrafo *"en donde la composición es administrada en el programa de dosificación seleccionado del grupo de: dosificación tres veces a la semana, dosificación dos veces por semana, y dosificación una vez por semana"*, lo anterior no es una característica técnica de una composición y además se observa que es la misma materia reclamada en la reivindicación 1, existiendo repetición de materia innecesariamente, de manera que se recomienda eliminarla. Aunque esta reivindicación es independiente, aplica el mismo requerimiento de la reivindicación 1.

Las reivindicaciones 9 y 10 están caracterizadas por un resultado a alcanzar, lo que no define la composición, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

6. Análisis de la Oposición

La sociedad opositora manifiesta que esta solicitud está afectada por el documento WO2004100944, el cual revela una composición farmacéutica de liberación modificada de bicalutamida, útil para producir un efecto antiandrogénico, que contiene al menos 50(p/p)% y adyuvantes tales como (cros)povidona, glicolato de almidón sódico y sulfato dodecilato de sodio, para modificar la disolución del ingrediente

activo. Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, la presente solicitud tampoco es novedosa pues ya se encontraba en el estado de la técnica.

Frente a tales argumentos, la solicitante responde que con un nuevo capítulo reivindicatorio (Fis. 184 y 185), en donde se ha especificado mejor las características técnicas de la invención. Además menciona que el documento WO2004100944 señala uno de los ingredientes activos involucrados en la composición reivindicada, pero este documento es silencioso en cuanto a la combinación farmacológica específica descrita, por lo que este documento no afecta la patentabilidad de la presente invención.

De acuerdo con lo expuesto, esta oficina considera que el documento presentado con la oposición no desvirtúa la Novedad del Objeto de esta solicitud, pero sí el Nivel Inventivo.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: Julio 07 de 2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2004100944	Bicalutamide forms, compositions, and processes thereof	Noviembre 25 de 2004
D2	US20060018933	Novel drug delivery system	Enero 26 de 2006

D1 divulga, una composición farmacéutica gránulos para formar capsulas o tabletas con alto contenido de bicalutamida y excipientes, con un buen perfil de disolución.

D2 divulga, composiciones orales sólidas de liberación modificada (retardada y extendida) que puede contener bicalutamida.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una composición farmacéutica de bicalutamida de liberación modificada para producir un efecto antiandrogénico, caracterizada porque comprende: -Un componente de liberación inmediata que contiene bicalutamida en una cantidad de 20% a 80% de la dosis total, y un componente de liberación retardada en una cantidad de 80% a 20% de la dosis total y -uno o más polímeros seleccionados del grupo de celulosas, celulosas, polímeros de vinilpirrolidona, homopolímeros de óxido de alquileño, polímeros superdesintegrantes, polímeros de ácido acrílico y gomas de origen vegetal, animal o sintético.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Composición de liberación modificada que comprende:	Composición como tabletas y capsulas que comprende:	Composición de liberación modificada que comprende:
Bicalutamida de liberación inmediata	Bicalutamida de liberación inmediata 50mg y 150mg de Bicalutamida (pág. 7, líneas 15 a	Bicalutamida

	21; pág. 12, líneas 12 y 14)	
Bicalutamida de liberación retardada	No lo menciona	Bicalutamida de liberación retardada
Uno ó más polímeros seleccionados de: celulosas, polímeros de vinilpirrolidona, homopolímeros de óxido de alquileo, polímeros superdesintegrantes, polímeros de ácido acrílico y gomas de origen vegetal, animal o sintético.	Polímeros como polivinilpirrolidona (polímeros de vinilpirrolidona, pág. 9, línea 9)	Polímeros 10 al 80% (párrafo 52, pág. 4)

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque, D1 divulga una composición de liberación inmediata que contiene bicalutamida en un rango de proporciones entre 50 y 150mg (pág. 11, líneas 17 y 18) y polímeros como polivinilpirrolidona (pág. 9, línea 9).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición de D1 consiste en que esta menciona un componente de liberación retardada.

Sin embargo no se observa un efecto sorprendente por incluir un componente de liberación retardada.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar las composiciones conocidas en D1 para lograr una liberación de la Bicalutamida de manera modificada".

Cabe mencionar que la comparación entre la composición Casodex ® y una composición de la invención (ambas con 250mg del Bicalutamida) observada en la figura 1 de la descripción (FI.80) no permite evaluar un efecto inesperado (sorprendente), porque no se conoce la composición exacta de cada una de estas formulaciones, es decir las proporciones de principio activo y polímeros; por el contrario el comportamiento de la composición de liberación inmediata (conocida) frente a una composición de liberación modificada como la reivindicada (prueba), mostrado en la figura 1, era de esperarse.

Sin embargo, la forma de liberación modificada (retardada) ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a una composición que puede contener el principio activo Bicalutamida (pág. 6 columna derecha, línea 4, reivindicación 29, pág. 24, columna derecha, línea 1) y comprende 1-una matriz de partículas con un ingrediente activo y uno o más agentes hidrofóbicos (polímeros) tales como la etil celulosa y entre otros acrilatos el metil, etil, butil metacrilato, (pág. reivindicación 3) y 2- micro partículas recubiertas con uno o más agentes hidrófobos para controlar la liberación del principio activo. (párrafo 32, pág., párrafos 77 y 80 a 83, pág. 14). Adicionalmente vale pena mencionar que la farmacoterapia de liberación retardada es bien conocida en el campo de la química farmacéutica¹, con el fin de obtener algunas ventajas mediante este tipo de liberación de principios activos desde una forma de dosificación oral.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el componente de liberación retardada de D2, que comprende un principio activo como

¹Farmacia Práctica Remington. Tomo 2. 19ª Edición Editorial Médica Panamericana, Págs. 2536 a 2539 y 2544-2547.

la Bicalutamida y un polímero como agente hidrófobo, en la composición de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2004100944	1-7	Nivel Inventivo
D2	US20060018933	1-7	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.

JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
27 OCT. 2012

Elaborado por: Lynn del Carmen Mordeazay Dunoyer
Revisado por: Gloria Jacqueline Alfonso Rezo
Aprobado por: José Luis Salazar López.

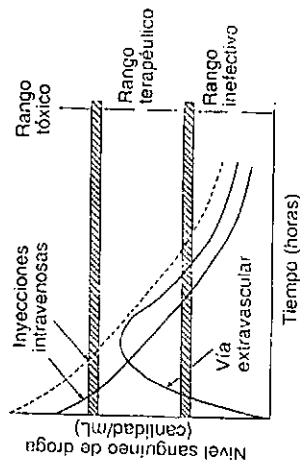


Fig. 94-1. Perfiles típicos del nivel sanguíneo de droga en función del tiempo, para inyecciones intravenosas y para una vía de administración extravascular.

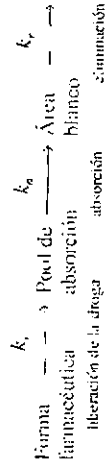
2. El nivel sanguíneo puede no estar dentro del rango terapéutico con suficiente prontitud, una consideración importante en algunas enfermedades.

3. El incumplimiento del paciente de los esquemas de múltiples dosis puede determinar el fracaso de este enfoque.

En muchos casos es posible superar los problemas asociados con la farmacoterapia convencional. En este caso, las drogas administradas en formas farmacéuticas convencionales, mediante múltiples dosis, pueden determinar el nivel sanguíneo deseado por períodos prolongados. Sin embargo, esos problemas suelen ser lo bastante significativos como para que la farmacoterapia convencional sea menos conveniente que la de liberación sostenida. Este hecho, unido a la incapacidad intrínseca de lograr ubicación espacial de las formas farmacéuticas convencionales, es un motivo que obliga a investigar sistemas de suministro de drogas de liberación sostenida. La farmacoterapia de liberación sostenida tiene numerosas ventajas potenciales que serán analizadas en la siguiente sección.

Farmacoterapia de liberación sostenida

Como ya se mencionó, las formas farmacéuticas convencionales son soluciones, suspensiones, cápsulas, comprimidos, emulsiones, aerosoles, espumas, ungüentos y supositorios. A los fines de esta exposición, se puede considerar que todas liberan de inmediato sus componentes activos hacia el pool de absorción. Esto se ilustra con el simple esquema cinético siguiente:



Los sistemas de *liberación retardada* son los que utilizan dosificaciones repetitivas, intermitentes, de una o más unidades de liberación inmediata, incorporadas en una sola forma farmacéutica. Los ejemplos

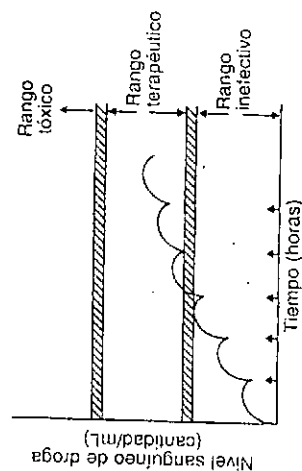
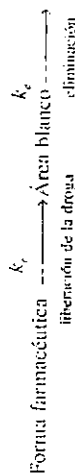


Fig. 94-2. Típico perfil del nivel sanguíneo de droga en función del tiempo después del tratamiento por vía oral con dosis múltiples.

El pool de absorción representa una solución de la droga en el sitio de absorción, y los términos k_a y k_e son constantes de velocidad de primer orden de liberación, absorción y eliminación global, respectivamente. La liberación inmediata de una forma farmacéutica convencional implica que $k_a \gg k_e$ o, alternativamente, que la absorción de la droga a través de una membrana biológica como el epitelio intestinal, es el paso limitante de la velocidad de suministro de la droga a su área blanco. En las formas farmacéuticas de liberación no inmediata, $k_a \ll k_e$; es decir, la liberación de la droga de la forma farmacéutica es el paso limitante de la velocidad. Esto hace que el esquema cinético anterior se reduzca a



En esencia, la fase absorbiva del esquema cinético se torna insignificante respecto de la fase de liberación. Así, el esfuerzo por desarrollar un sistema de liberación no inmediata debe estar dirigido fundamentalmente a modificar la velocidad de liberación cambiando el valor de k_e . En este capítulo se considerarán más adelante las numerosas maneras como se ha intentado esto.

Los sistemas de liberación no inmediata se pueden dividir en cuatro categorías:

1. Liberación retardada
2. Liberación sostenida
 - a. Liberación controlada
 - b. Liberación prolongada
3. Liberación específica de sitio
4. Liberación en el receptor

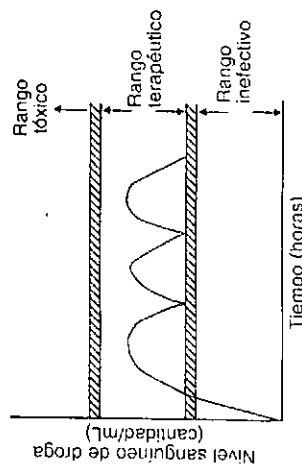


Fig. 94-3. Perfiles típicos del nivel sanguíneo de droga en función del tiempo, para el suministro de drogas de liberación retardada mediante una forma farmacéutica de acción repetida.

de este tipo son los comprimidos y las cápsulas de acción repetida, y las tabletas con cubierta entérica, en las que la liberación cronometrada se obtiene mediante una cubierta que actúa como barrera. Las formas farmacéuticas de liberación retardada no producen ni mantienen niveles sanguíneos uniformes de la droga dentro del rango terapéutico, como muestra la figura 94-3, pero aun así son más eficaces en cuanto a cumplimiento del paciente que las formas farmacéuticas convencionales.

Los sistemas de *liberación sostenida* comprenden cualquier sistema de suministro de drogas que logre liberación lenta del agente a lo largo de un período prolongado. Si los sistemas pueden ejercer cierto control, ya sea de carácter temporal o espacial, o ambos, sobre la liberación de la droga en el organismo, o en otras palabras, si el sistema es efectivo para mantener niveles constantes de la droga en el tejido o las células blanco, se lo considera un sistema de *liberación controlada*. Si no es efectivo en este sentido, pero no obstante prolonga el nivel terapéutico sanguíneo o tisular de la droga por un período prolongado, se lo considera un sistema de *liberación prolongada*. Esto se ilustra en la figura 94-4.

La *liberación específica de sitio y en el receptor* hacen referencia a que la droga es dirigida a una determinada localización biológica. En el caso de la liberación específica en un sitio, el blanco es adyacente al órgano o tejido patológico, o se encuentra en éste; para la liberación en el receptor, el blanco es el receptor particular de una droga dentro de un órgano o tejido. Ambos sistemas satisfacen el aspecto espacial del suministro de drogas.

Velocidad de liberación y consideraciones farmacológicas

Aunque en todos los casos no es necesario ni conveniente mantener un nivel constante de droga en la sangre o el tejido blanco, éste es el objetivo ideal de un sistema de liberación sostenida. De hecho, en al-

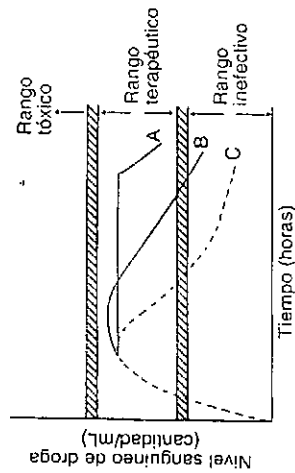


Fig. 94-4. Perfiles típicos del nivel sanguíneo de droga en función del tiempo, que muestran la relación entre liberación controlada (A), liberación prolongada (B) y liberación convencional (C) de la droga.

gunos casos el tratamiento óptimo se obtiene mediante niveles de drogas oscilantes y no constantes. Un ejemplo de esto es la antibioticoterapia, en la que sólo se requiere actividad de la droga durante las fases de crecimiento del microorganismo. De todos modos, un nivel constante de droga será efectivo para curar o controlar la enfermedad, y esto es válido para la mayoría de los tratamientos.

El objetivo de desarrollar un sistema de liberación sostenida es suministrar la droga a la velocidad necesaria para alcanzar y mantener un nivel sanguíneo constante del medicamento. Esa velocidad debe ser análoga a la alcanzada mediante infusión intravenosa continua, en la que la droga es administrada a una velocidad constante igual a la de su eliminación. Esto implica que la velocidad de suministro debe ser independiente de la cantidad de droga que permanece en la forma farmacéutica y constante a lo largo del tiempo. Es decir, la liberación debe seguir una cinética de *orden cero*, como se observa en la siguiente ecuación:

$$k_e^0 = \frac{\text{Velocidad de entrada}}{\text{de salida}} = k_e \cdot C_d \cdot V_d \quad (1)$$

donde k_e^0 es la constante de velocidad de orden cero para la liberación de la droga (cantidad/tiempo), k_e es la constante de velocidad de primer orden para la eliminación global de la droga (tiempo⁻¹), C_d es el nivel de droga deseado en el organismo (cantidad/volumen) y V_d es el volumen de distribución de la droga. Los valores de k_e , C_d y V_d necesarios para calcular k_e^0 se obtienen de estudios farmacocinéticos de dosis únicas cuidadosamente diseñados. La ecuación 1 proporciona el método para calcular la constante de velocidad de orden cero necesaria para mantener un nivel sanguíneo o tisular constante de droga para el caso más simple en que ésta se elimina según una cinética de primer orden. En cambio, en muchas participan cinéticas de eliminación más complejas y otros factores que afectan su destino y excreción. A su vez, esto incide en el carácter de la cinética de liberación

requerida para mantener un nivel sanguíneo constante de la droga. Es importante reconocer que si bien en teoría puede ser conveniente una liberación de orden cero, la de orden no cero puede ser clínicamente equivalente a la liberación constante en muchos casos. Aparte del grado de variación intraindividual e interindividual, se observa que, para muchas drogas, cambios modestos de sus niveles tisulares no determinan una mejora del rendimiento clínico. Así, desde el punto de vista clínico un nivel no constante puede ser indistinguible de uno constante.

Para lograr rápidamente un nivel terapéutico y mantenerlo durante un determinado período, la administración consta de dos partes: una dosis de ataque inicial, D_i , que libera de inmediato la droga, y una dosis de mantenimiento o sostenida, D_m . Así, la dosis total, W , requerida para el sistema es:

$$W = D_i + D_m \quad (2)$$

Para un sistema en el que la dosis de mantenimiento libera droga mediante un proceso de orden cero durante un período especificado, la dosis total es:

$$W = D_i + k^0 T_d \quad (3)$$

donde k^0 es la constante de velocidad de orden cero para la liberación de la droga y T_d es el período total deseado para la liberación sostenida de una dosis. Si la dosis de mantenimiento inicia la liberación de la droga en el momento de la dosificación ($t = 0$), se sumará a la prevista por la dosis inicial, lo que aumentará el nivel inicial de la droga. En este caso, se necesita un factor de corrección para tener en cuenta la droga adicional de la dosis de mantenimiento:

$$W = D_i + k^0 T_d - k^0 T_p \quad (4)$$

El factor de corrección, $k^0 T_p$, es la cantidad de droga prevista durante el período desde $t = 0$ hasta el momento del nivel pico de la droga, T_p . No se requiere factor de corrección si la forma farmacéutica se elabora de manera tal que la dosis de mantenimiento no comienza a liberar droga hasta el momento T_p .

Ya se ha mencionado que el objetivo ideal de un sistema de liberación sostenida es un nivel tisular sanguíneo perfectamente invariable en función del tiempo. La manera de lograrlo, en el caso más sencillo, es mediante una dosis de mantenimiento que libere la droga según una cinética de orden cero. Sin embargo, se pueden obtener aproximaciones satisfactorias de un nivel constante de droga mediante combinaciones adecuadas de la dosis inicial y la de mantenimiento, que libere su droga por un proceso de primer orden. La dosis total para un sistema de este tipo es:

$$W = D_i + (k_p C_p / k) V_d \quad (5)$$

donde k_p es la constante de velocidad de primer orden para la liberación de la droga (tiempo⁻¹), y k_p , C_p y V_d

son como se definió antes. Si la dosis de mantenimiento comienza a liberar droga a $t = 0$, se requiere un factor de corrección como en el caso de orden cero. En esta circunstancia, la expresión correcta es:

$$W = D_i + (k_p C_p / k) V_d - D_i k_p T_p \quad (6)$$

Con el fin de mantener los niveles sanguíneos de la droga dentro del rango terapéutico, durante todo el curso de tratamiento, la mayoría de los sistemas de liberación sostenida se administran, al igual que las formas convencionales, en dosis múltiples en lugar de únicas. Para un sistema de liberación sostenida ideal que libera la droga según una cinética de orden cero, el esquema de dosis múltiples es análogo al indicado para una infusión intravenosa constante, como se analizó en el capítulo 42. En los sistemas de liberación sostenida con cinética de liberación distinta del orden cero el esquema de dosis múltiples es más complejo y su análisis escapa al alcance de este capítulo; Welling y Dobrinski³ brindan una exposición más detallada.

Ventajas posibles de la farmacoterapia sostenida

Todos los productos de liberación sostenida tienen el objetivo de mejorar la farmacoterapia en comparación con sus homólogos de liberación no sostenida. Esta mejora del tratamiento farmacológico depende de varias ventajas potenciales de los sistemas de liberación sostenida, expuestas en el cuadro 94-1.

Se ha reconocido que el cumplimiento del paciente es un componente necesario e importante para el éxito de la farmacoterapia administrada por el paciente. La minimización o la eliminación de los problemas de cumplimiento es una ventaja obvia del tratamiento de liberación sostenida. Dada la naturaleza de su cinética de liberación, un sistema de este tipo será capaz de utilizar menor cantidad total de droga en el curso de tratamiento que un preparado convencional. Las ventajas de esto son la disminución o la eliminación de efectos colaterales locales o sistémicos, menor potenciación o reducción de la actividad de la droga con la administración crónica y minimización de la acumulación del agente en tejidos orgánicos durante el tratamiento crónico.

Sin duda, la razón más importante de la farmacoterapia sostenida es la mejor eficiencia del tratamiento; es decir, tratamiento óptimo. El resultado de contar con niveles sanguíneos constantes de droga con un sistema de liberación sostenida es alcanzar pronto el efecto deseado y mantenerlo por un período prolongado. La reducción o la eliminación de las fluctuaciones de los niveles sanguíneos permiten un mejor manejo de la patología. Además, el método por el que se logra la liberación sostenida puede mejorar la biodisponibilidad de algunas drogas. Por ejemplo, los agentes susceptibles de inactivación enzimática o de descom-

Cuadro 94-1. Ventajas potenciales de la farmacoterapia sostenida

1. Evita los problemas de cumplimiento del paciente
2. Administra menos cantidad total de droga
 - a. Minimiza o elimina los efectos colaterales locales
 - b. Minimiza o elimina los efectos colaterales sistémicos
 - c. Se logra menos potenciación o reducción de la actividad de la droga con el uso crónico
- d. Minimiza la acumulación de la droga con la dosificación crónica
3. Mejora la eficiencia del tratamiento
 - a. Cura o controla la enfermedad con más rapidez
 - b. Mejora el control de la enfermedad, es decir, reduce la fluctuación del nivel de droga
 - c. Mejora la biodisponibilidad de algunas drogas
 - d. Aprovecha efectos especiales, por ej., aspirina de liberación sostenida para el alivio inicial de la artritis, tomando la dosis antes de acostarse
4. Economía

posición bacteriana pueden ser protegidos por encapsulamiento en sistemas de polímeros adecuados para la liberación sostenida. En las drogas que tienen una "ventana específica" de absorción, se puede lograr mayor biodisponibilidad localizando el sistema de liberación sostenida en determinadas regiones del tracto gastrointestinal. Asimismo, la mayor eficiencia del tratamiento puede depender de un efecto terapéutico especial que no se podría conseguir con una forma farmacéutica convencional (véase cuadro 94-1).

La última ventaja potencial enumerada en el cuadro 94-1, la de la economía, puede analizarse desde dos puntos de vista. Aunque el costo inicial por unidad de la mayor parte de los sistemas de liberación sostenida suele ser más elevado que el de las formas farmacéuticas convencionales, por su carácter especial, el costo promedio del tratamiento a lo largo de un período prolongado puede ser menor. También se logra economizar con la disminución del tiempo de enfermería y de internación, menos tiempo de trabajo perdido, etcétera.

Propiedades relevantes de las drogas para la formulación de liberación sostenida

El desarrollo de los sistemas de liberación sostenida está sujeto a numerosas variables de consideración importante. Entre ellas se encuentran la vía de administración, el tipo de sistema de suministro, la enfermedad tratada, el paciente, la duración del tratamiento y las propiedades de la droga. Todas estas variables están interrelacionadas y eso impone ciertas limitaciones a la elección de la vía de administración, al diseño del sistema de suministro y a la duración del tratamiento. Las limitaciones impuestas por las propiedades de la droga son de particular interés para el científico que desarrolla el sistema. Estas propie-

dades son las que más influyen en el comportamiento de la droga en el sistema de suministro y en el organismo. A los fines de esta exposición, conviene describirlas como fisicoquímicas o biológicas. Es obvio que no hay una distinción nítida entre esas dos categorías, dado que las propiedades biológicas son una función de las propiedades fisicoquímicas. De todos modos, a los efectos de este análisis, se considerarán propiedades fisicoquímicas los atributos que pueden determinarse por experimentos *in vitro*. Se incluirá como propiedades biológicas las que deriven de estudios farmacocinéticos típicos sobre las características de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de una droga, y las resultantes de estudios farmacológicos.

Propiedades fisicoquímicas

Solubilidad en agua y pK_a . Es bien sabido que para que una droga se absorba primero se debe disolver en la fase acuosa que rodea el sitio de administración y después se debe hacer la partición en la membrana absorbente. Dos de las propiedades fisicoquímicas más importantes de una droga, que inciden en su comportamiento absorbente, son su hidrosolubilidad y, si se trata de un ácido o una base débiles (como la mayor parte de las drogas), su pK_a . Estas propiedades influyen en el desempeño de los productos de liberación no sostenida, pero su participación es aun mayor en los sistemas de liberación sostenida.

La hidrosolubilidad incide en su velocidad de disolución, que a su vez, establece su concentración en solución y, por ende, la fuerza propulsora para la difusión a través de las membranas. La velocidad de disolución se relaciona con la hidrosolubilidad, como muestra la ecuación de Noyes-Whitney que, en condiciones de sumersión, es:

$$dC/dt = k_p A C_s \quad (7)$$

donde dC/dt es la velocidad de disolución, k_p es la constante de velocidad de disolución, A es la superficie total de las partículas de la droga y C_s es la hidrosolubilidad de su saturación. La velocidad de disolución es constante sólo si la superficie A se mantiene constante, pero lo importante es que la velocidad inicial es directamente proporcional a C_s . Por lo tanto, la hidrosolubilidad de una droga se puede utilizar como primera aproximación a su velocidad de disolución. Las drogas con escasa hidrosolubilidad tienen velocidades de disolución bajas y suelen presentar problemas de biodisponibilidad oral.

Se recordará, por el capítulo 16, que la hidrosolubilidad de ácidos y bases débiles depende del pK_a del compuesto y del pH del medio. Para un ácido débil:

$$S_t = S_0(1 + K_a/[H^+]) = S_0(1 + 10^{-(pH-pK_a)}) \quad (8)$$

donde S_t es la solubilidad total (tanto de las formas ionizadas como no ionizadas) del ácido débil, S_0 es la

síntomas tóxicos, hasta varios miles. Las drogas muy "potentes", cuyo rango de concentración terapéutica es estrecho, tienen un valor de IT bajo. Por lo general, cuanto mayor es el valor del IT, más segura es la sustancia. Las drogas con valores muy pequeños de IT suelen ser malos candidatos a la formulación en productos de liberación sostenida, sobre todo por las limitaciones técnicas para controlar con precisión la velocidad de liberación. Se considera que una droga es relativamente segura si su valor de IT supera 10. El aporribilidad, la digitoxina, el fenobarbital y la digoxina son ejemplos de sustancias con IT < 10.

Magnitud de la dosis. Como el sistema de liberación sostenida está diseñado para evitar las dosis repetitivas, es natural que contenga mayor cantidad de droga que la forma convencional respectiva. La dosis administrada típica de una droga convencional dará alguna indicación de la cantidad total requerida en el preparado de liberación sostenida. En los casos en que se requieren grandes dosis convencionales, el volumen de la dosis sostenida puede ser tan grande que no resulta práctico o es inaceptable, según la vía de administración. Lo mismo es válido para cuando se precisa una gran velocidad de liberación a partir del sistema de liberación sostenida, como ocurre con las drogas de vida media corta. Para la vía oral, el volumen del producto está limitado por la aceptación del paciente, mientras que en las vías intramuscular, intravenosa o subcutánea, la limitación depende de la tolerancia en el sitio de inyección. También se debe mencionar que para las drogas con un bajo índice terapéutico, la incorporación de cantidades superiores a DT₅₀ puede ser potencialmente peligrosa si el sistema falla.

Formas farmacéuticas orales

Para los sistemas de liberación sostenida, la vía de administración oral es la que recibió la mayor atención. Esto se debe en parte a que hay más flexibilidad para diseñar la forma farmacéutica por vía oral que por vía parenteral. La aceptación de la primera por parte del paciente es bastante alta. Se trata de una vía

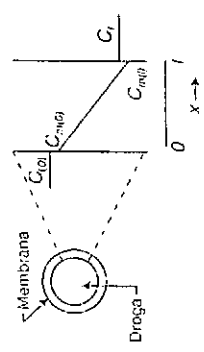


Fig. 94-6. Representación esquemática de un dispositivo de liberación a partir de un reservorio. C₀ y C_m representan concentraciones de la droga en las superficies internas de la membrana y C_a y C_c representan concentraciones en las regiones adyacentes (reproducido con autorización).

de administración relativamente segura respecto de la mayor parte de las vías parenterales, y las limitaciones que imponen la esterilidad y la posible lesión en el sitio de administración son mínimas. En esta sección, se analizan los métodos más comunes utilizados para lograr liberación sostenida de drogas administradas por vía oral.

Sistemas de difusión

En estos sistemas, la velocidad de liberación depende de la difusión de la droga a través de un polímero insoluble en agua. Hay dos tipos de dispositivos de difusión: *dispositivos de reservorio*, en los que un centro de droga está rodeado de una membrana polimérica, y *dispositivos de matriz*, en los que la droga disuelta o dispersa se distribuye con uniformidad por una matriz polimérica inerte. Corresponde mencionar que en la práctica actual, muchos dispositivos de difusión también se basan en cierto grado de disolución para determinar la velocidad de liberación. Los sistemas que emplean disolución se tratarán luego en esta sección.

Dispositivos de reservorio. La liberación a partir de un dispositivo de reservorio está regida por la primera ley de difusión de Fick:

$$J = -D \frac{dC}{dx} \quad (18)$$

donde J es el flujo de droga a través de una membrana en la dirección de la concentración descendente (cantidad/área-tiempo), D es el coeficiente de difusión de la droga en la membrana (área/tiempo) y dC/dx es el cambio de concentración de la droga en la membrana a lo largo de una distancia x. Si se asume que la sustancia a cada lado de la membrana está en equilibrio con la respectiva capa superficial de ésta, como muestra la figura 94-6, entonces la concentración que se encuentra inmediatamente dentro de la superficie de la membrana se puede relacionar con aquella ubicada en la región adyacente mediante las expresiones

$$K = C_{\text{mem}}/C_0 \text{ en } x = 0 \quad (19)$$

$$K = C_{\text{mem}}/C_a \text{ en } x = l \quad (20)$$

donde K es el coeficiente de partición. Asumiendo que D y K son constantes, la ecuación 18 puede ser integrada para tener:

$$J = DKAC/l \quad (21)$$

donde ΔC es la diferencia de concentración a través de la membrana.

Si la actividad de la droga dentro del reservorio se mantiene constante y el valor de K es menor que 1, se puede lograr una liberación de orden cero. Esto sucede cuando la droga existe como un sólido; es decir, su actividad es la unidad. La ecuación que describe la li-

beración variará según la forma del dispositivo. Solo presentaremos aquí la geometría más simple, que corresponde a una placa rectangular o "emparedado". Para la geometría de la placa, la ecuación que describe la liberación es:

$$dM/dt = A/DKAC/l \quad (22)$$

donde M es la masa de droga liberada después del tiempo t, dM/dt es la velocidad de liberación en estado estable en el momento t, A es la superficie del dispositivo, y D, K y l corresponden a las definiciones previas. Se pueden escribir ecuaciones similares para dispositivos geométricos cilíndricos o esféricos. Con el fin de obtener una velocidad de liberación constante, se deben mantener constantes el área, la longitud del trayecto de difusión, la concentración y el coeficiente de difusión; es decir, todos los términos de la derecha de la ecuación 22. A menudo, esto no sucede en la práctica real, porque uno o más de los términos anteriores se modificarán en el producto; por ende, se suele observar una liberación de orden no cero.

Los métodos comunes para desarrollar dispositivos tipo reservorio son la microencapsulación de partículas y la coherencia a presión de los comprimidos que emiten centros de droga. En la mayoría de los casos, las partículas revestidas por microencapsulación forman un sistema en el que la droga está contenida en la película de revestimiento, así como en el centro. Por lo general, la liberación implica una combinación de disolución y difusión, en la que la primera es la que controla la velocidad de liberación. Si se elige de manera correcta el material de encapsulación, la difusión será el proceso controlador. Se analizará mejor la microencapsulación en relación con los sistemas que emplean disolución. Algunos materiales utilizados como revestimiento de barrera de membrana, solos o en combinación, son gelatina endurecida, metil y etilcelulosa, polidimetacrilato, hidroxipropilcelulosa, polivinilacetato y diversos ceras. El cuadro 94-2 presenta ejemplos de algunos productos comercializados que usan un reservorio de droga encapsulado. Es probable que la liberación a partir de estos productos se base sobre todo en la difusión, pero también puede haber disolución.

Dispositivos de matriz. Higuchi describió la velocidad de liberación de una droga dispersa como un sólido en una matriz inerte.^{10,11} La figura 94-7 representa el modelo físico de una placa planar. En este modelo se asume que la droga sólida se disuelve desde la capa superficial del dispositivo, en primer término, cuando la sustancia de esta capa se agota, comienza la depleción por disolución de la capa siguiente y la difusión a través de la matriz hacia la superficie externa. De esta manera, la interfase entre la región que contiene la droga disuelta y la que la contiene dispersa se desplaza hacia el interior como un frente. Las presunciones que se efectúan para derivar el modelo matemático son las siguientes:

Cuadro 94-2. Productos de difusión de reservorio		
Producto	Componente(s) activo(s)	Fabricante
Plaque CAPS cápsulas		
Nico-400	Ácido nicotínico	Jones
Nitro-Bid	Nitroglicerina	Marion
Cerespan cápsulas	Clorhidrato de papaverina	Rhone-Poulenc
Histaspan cápsulas	Maleato de clorfeniramina, clorhidrato de fenilefrina, nitrato de metilescopolamina	Rorac
Nitrospan cápsulas	Nitroglicerina	Rhone-Poulenc
Measurin comprimidos	Ácido acetilsalicílico	Rorac
Brunkodol S-R cápsulas	Tofilina	Sanofi-Winthrop

1. Durante la liberación se mantiene un estado seudoestable.
2. La cantidad total de droga presente por unidad de volumen en la matriz, C₀, es sustancialmente mayor que la solubilidad de saturación de la droga por unidad de volumen en la matriz C_s; es decir, hay exceso de soluto.
3. El medio de liberación es una cubeta perfecta en todo momento.
4. Las partículas de droga tienen un diámetro mucho más pequeño que la distancia promedio de difusión.
5. El coeficiente de difusión se mantiene constante.
6. No hay interacción entre la droga y la matriz.

De acuerdo con la figura 94-7, el cambio en la cantidad de droga liberada por unidad de superficie, dM/dt, ante el cambio de espesor de la zona agotada, dl, es:

$$dM = C_s dl - (C_s/D) dl \quad (23)$$

donde C₀ y C_s corresponden a las definiciones previas. Sin embargo, según la primera ley de Fick:

$$dl/dt = (D_s C_s / h) dt \quad (24)$$

donde D_s es el coeficiente de difusión en la matriz. Si se igualan las ecuaciones 23 y 24, se las resuelve para h y se sustituye ese valor de h de nuevo en la fórmula integrada de la ecuación 24, se obtiene una ecuación para M:

$$M = [C_s D_s / (2C_0 - C_s)] t^{1/2} \quad (25)$$

De modo similar, una droga liberada a partir de una matriz porosa y granular se describe por

$$M = [D_s C_s / (2C_0 - C_s)] t^{1/2} \quad (26)$$

donde ε es la porosidad de la matriz, T, la tortuosidad, C_s es la solubilidad de la droga en el medio de

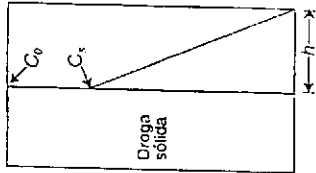


Fig. 94-7. Representación esquemática del modelo físico empleado para un dispositivo de difusión de una matriz de placa plana.

liberación y D , es su coeficiente de difusión en el mismo medio. En este sistema, la droga se filtra de la matriz circulando por canales o poros.

Para el tratamiento de los datos, conviene reducir las ecuaciones 25 y 26 a

$$M = k_0 t^2 \tag{27}$$

donde k es una constante, de modo que un gráfico de la cantidad de droga liberada versus la raíz cuadrada del tiempo será lineal si la liberación a partir de la matriz es controlada por la difusión. La velocidad de liberación desde un dispositivo de este tipo no es de orden cero, porque disminuye con el tiempo pero, como se mencionó, esto puede ser clínicamente equivalente a la liberación constante para numerosos fármacos.

Los tres tipos principales de materiales utilizados en la preparación de dispositivos de matriz son plásticos insolubles, polímeros hidrófilos y compuestos lacrilato-metacrilato, cloruro de polivinilo y polietileno. El comprimido Gradumet (Abbott) es un ejemplo de una forma farmacéutica que emplea una matriz plástica. Los polímeros hidrófilos son metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y carboxipol 934. Los compuestos grasos comprenden diversas ceras como la de carnauba y triestearato de glicerilo. Un ejemplo de una forma farmacéutica que utiliza una matriz de cera es el comprimido Lonab (Ciba).

El método más común de preparación consiste en mezclar la droga con el material de la matriz y después unir la mezcla en comprimidos. En el caso de matrices de cera, la droga se suele dispersar en cera fundida, que después se congela y se comprime en centros. En todo sistema de liberación sostenida es necesario que una parte de la droga esté disponible de inmediato como dosis de ataque, y que el resto se libere en forma lenta. En un comprimido de matriz es-

to se consigue al colocar la dosis de ataque en una capa de la unidad. La capa se puede aplicar por cobertura a presión o en una pala convencional, o mediante suspensión activa. El cuadro 94-3 enumera algunos productos de difusión en matriz existentes en el mercado.

Sistemas de difusión

Como se mencionó en este capítulo, una droga con una velocidad de difusión lenta determina de por sí un nivel sanguíneo sostenido. En principio, sería posible entonces preparar este tipo de productos disminuyendo la velocidad de difusión de drogas muy hidrosolubles. Esto se puede lograr con una sal o un derivado apropiado, al cubrir la droga con un material que se disuelva con lentitud o al incorporar la en un comprimido con un vehículo que tarde en disolverse. En condiciones ideales, la superficie disponible para la difusión debe permanecer constante para obtener una velocidad de liberación constante. Sin embargo, esto es difícil de lograr en la práctica.

Se puede considerar que el proceso de difusión es controlado por la capa de difusión, donde la tasa de difusión a partir de la superficie sólida hacia la solución a granel a través de una película líquida no agitada es el paso que determina la velocidad. En este caso, el proceso de difusión en estado estable se cumple según la ecuación de Noyes-Whitney:

$$dC/dt = k_p A (C_s - C) = (D/h) A (C_s - C) \tag{28}$$

donde dC/dt es la velocidad de difusión, k_p es la constante de velocidad de difusión. A es la superficie total, C_s es la solubilidad de saturación del sólido y C es la concentración del soluto en la solución a granel. La constante de difusión k_p es igual al coeficiente de difusión D dividido por el espesor de la capa de difusión h . Esta ecuación predice una velocidad de difusión constante si la superficie, el coeficiente de difusión, el espesor de la capa de difusión y

Cuadro 94-3. Productos de difusión de matriz

Producto	Componente(s) activo(s)	Fabricante
Gradumet comprimidos	Metacetamina HCl	Abbott
Desoxyn	Sulfato ferroso	
Fero-Gradumet	Sulfato ferroso, ascorbato de sodio	
Fero-Grad-300	Sulfato ferroso, ascorbato de sodio	
Tral	Metilsulfato de heveocolum	
Lonab comprimidos	Triptenamina HCl	Ciba
PRZ-SR	Procainamida HCl	Parke-Davis
Procain SR comprimidos	Procainamida HCl	Parke-Davis
Cholestyl SA comprimidos	Oxifilina	Parke-Davis

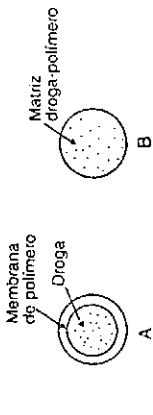


Fig. 94-8. Representación esquemática de sistemas que utilizan disolución. A. Formulación encapsulada en la que la liberación de la droga depende del espesor y de la velocidad de disolución de la membrana de polímero. B. Formulación de matriz en la que la liberación de la droga está determinada por la velocidad de disolución del polímero.

de disolución lenta para formar un comprimido. Hay dos métodos generales para preparar partículas de droga-cera: de congelación y de dispersión acuosa. En el primero, la sustancia se mezcla con un material ceroso y se congela por rocío, o se lo congela y se lo tamiza. En el segundo, la mezcla droga-cera simplemente es mezclada o colocada en agua, y se recogen las partículas resultantes. Los comprimidos de matriz también se preparan por compresión directa de una mezcla de droga, polímero y excipientes. El cuadro 94-5 presenta ejemplos de productos comercializados que dependen sobre todo de disolución de la matriz.

Sistemas osmóticos

La presión osmótica se puede emplear como fuerza propulsora para generar una liberación constante, siempre que se mantenga una presión osmótica constante, y que se limiten algunas otras características del sistema físico. Consideremos un comprimido formado por un centro de droga osmóticamente activa, o un centro de una droga sin actividad osmótica, combinada con una sal osmóticamente activa rodeada de una membrana semipermeable con un pequeño

Cuadro 94-4. Productos de disolución encapsulados

Producto	Componente(s) activo(s)	Fabricante
Spanule cápsulas	Sulfato de dexametazamina	SmithKline Beecham
Devaline	Difenidramina HCl	
Hospol	Fenilpropolanamina HCl, maleato de clorfeniramina	
Onade	Clotpromazina HCl	SmithKline Beecham
Therazine	Fenilpropolanamina HCl, maleato de clorfeniramina	
Contact cápsulas	Trifluoperidol HCl	Lederle
Saquel cápsulas	Acetazolamida	
Ariane	Fumarato ferroso, docusato sódico	
Dinax		
Fero-sequeals		