

REYES & REYES

A B O G A D O S

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMI

E.

S.

D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-096685-00008-0000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-096685-00008-0000

Fecha: 2014-11-19 10:24:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 39

REF:

Expediente No. 14-096-685

TÍTULO SOLICITADO:

**“FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA QUE
COMPRENDE NIFEDIPINO O NISOLDIPINO Y UN
ANTAGONISTA DE ANGIOTENSINA II.”**

PUBLICACIÓN:

**Gaceta 638 de 15 de Febrero de 2012, N° de
publicación 2107.**

PRIORIDAD:

DT 10 2008 059206.4 27/11/2008

SOLICITANTE:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH

APODERADO:

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

TRÁMITE:

**Pronunciamiento frente al Recurso de Reposición
contra la Resolución 49855 de Agosto 22 de 2014,
por la cual se rechaza una división de solicitud.**

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, reconocido apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.** en el asunto de la referencia, de manera respetuosa, y dentro de los términos de ley, me permito pronunciarme sobre el **Recurso de Reposición** contra la Resolución 49855 de Agosto 22 de 2014 por la cual se rechaza una división de solicitud 14-096-685.

I. PETICIÓN

Sírvase ratificar el rechazo de la divisional 14-096-685 contenida en el expediente 11-058-534, por incumplir los requisitos materiales de patentabilidad establecidos por el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000. Lo anterior, con base en los

argumentos, fundamentos y pruebas que dentro de los términos que oportunamente he presentado a ese Despacho, y en los argumentos que planteo en el presente memorial.

II. ARGUMENTOS SOBRE LOS FUNDAMENTOS DEL RECURSO Y MOTIVOS DE INCONFORMIDAD

El Recurso de Reposición contra la Resolución 49855 de Agosto 22 de 2014 por la cual se rechaza a la solicitud 14-096-685 el privilegio de patente de invención solicitado para el capítulo reivindicatorio de la invención titulada “**TABLETA DOBLE CAPA QUE COMPRENDE CUATRO COMPUESTOS ANTIRETROVIRALES**”, afirma que:

2.1. Fundamentos:

El recurrente menciona en su memorial de recurso sobre la patentabilidad de la forma de dosificación farmacéutica de nifedipino o nisoldipino y un antagonista de angiotensina II, sobre la base de la correspondiente resolución de rechazo, lo siguiente:

2.1.1. Se adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio de 23 reivindicaciones

El nuevo capítulo reivindicatorio se refiere a una tableta doble capa, pero contiene defectos que son resaltados en el siguiente texto:

*Forma de dosificación farmacéutica que comprende
una combinación de ingrediente activo de nifedipino o nisoldipino y un antagonista de angiotensina II,
caracterizada porque el nifedipino o el nisoldipino está localizado en el núcleo, en una cantidad de entre 5 mg y 90 mg,
y el antagonista de angiotensina II está localizado en un revestimiento de manto alrededor del núcleo, en una cantidad de entre 2 mg y 500 mg,
y porque el nifedipino o el nisoldipino se libera en una manera controlada
y el antagonista de angiotensina II se libera rápidamente en el 10 cuerpo,

se libera del 5% al 17 % del nifedipino o nisoldipino en 4 horas.*

del 45% al 75% del nifedipino o nisoldipino en 12 horas y
al menos el 85% del nifedipino o nisoldipino (en base a la cantidad total declarada
del ingrediente activo en cuestión) durante un periodo de 24 horas,

y se libera al menos el 60% del antagonista de angiotensina II (en base a la
cantidad total declarada del 15 ingrediente activo en cuestión) durante un periodo
de 30 minutos según el procedimiento de liberación de USP usando aparato 2 (de
p alas),

y porque el núcleo es un sistema de liberación osmótica,
el revestimiento del sistema de liberación osmótica está constituido por
acetato de celulosa

o

una mezcla de acetato de celulosa y polietilenglicol

y el recubrimiento de manto comprende un polímero formador de película,
adecuado para la liberación rápida de los ingredientes activos, seleccionado del
grupo que comprende alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado.

Como se puede ver, el recurrente ha incluido características que no permiten distinguir el objeto reivindicado del arte previo, como en el caso de la forma de liberación de los activos, que no definen la invención reclamada sino que más bien se refieren a resultados a alcanzar.

Recordemos que las composiciones son definidas por sus componentes y su proporción dentro de las mismas, ya que los efectos o parámetros logrados por una composición dependen de la composición divulgada. Por lo tanto, la comparación con el estado de la técnica se basa en dichas características estructurales.

2.1.2. En la resolución 49855 el Examinador analizó un capítulo reivindicatorio diferente al de la divisional

Con el fin de facilitar tal análisis, presentamos el siguiente cuadro en donde se observan los diferentes cambios de tal reivindicación principal en las diferentes etapas del trámite:

Rv. 1. Recurso de Reposición Exp 14-096-685 (divisional)	Rv. 1 Presentación Exp 14-096-685 (divisional)	Rv. 1 Rta Oficio 17792 Exp 11-058-534 (mamá)	Rv. 1 Exp 11-058-534 (madre)
Forma de dosificación farmacéutica que comprende una combinación de ingrediente activo de nifedipino o nisoldipino y un antagonista de angiotensina II, caracterizada porque el nifedipino o el nisoldipino está localizado en el núcleo, en una cantidad de <u>entre 5 mg y 90 mg.</u> y el antagonista de angiotensina II está localizado en un revestimiento de manto alrededor del núcleo, <u>en una cantidad de entre 2 mg y 500 mg.</u> <u>y porque el nifedipino o el nisoldipino se libera en una manera controlada</u> <u>y el antagonista de angiotensina II se libera rápidamente en el 10 cuerpo.</u> <u>se libera del 5% al 17 % del nifedipino o nisoldipino en 4 horas.</u> <u>del 45% al 75% del nifedipino o nisoldipino en 12 horas y</u> <u>al menos el 85% del nifedipino o nisoldipino (en base a la cantidad total declarada del ingrediente activo en cuestión) durante un periodo de 24 horas.</u> <u>y se libera al menos el 60% del antagonista de angiotensina II (en base</u>	Forma de dosificación farmacéutica que comprende una combinación de ingrediente activo de nifedipino o nisoldipino y un antagonista de angiotensina II, caracterizada porque el nifedipino o el nisoldipino está localizado en el núcleo y el antagonista de angiotensina II está localizado en un revestimiento de manto alrededor del núcleo, <u>porque el nifedipino o el nisoldipino se libera en una manera controlada.</u> <u>y el antagonista de angiotensina II se libera rápidamente en el cuerpo</u> - - - - - - - - - -	Forma de dosificación farmacéutica que comprende una combinación de ingrediente activo de nifedipino o nisoldipino y un antagonista de angiotensina II, caracterizada porque el nifedipino o el nisoldipino está localizado en el núcleo y el antagonista de angiotensina II está localizado en un revestimiento de manto alrededor del núcleo y porque el nifedipino o el nisoldipino se libera en una manera controlada (modificada) y el antagonista de angiotensina II se libera rápidamente en el cuerpo y porque el núcleo es un sistema de liberación osmótica y el recubrimiento de manto comprende un polímero formador de película, adecuado para la liberación rápida de los ingredientes activos, <u>y porque la dosis mínima del nifedipino o nisoldipino es de 5 mg y la dosis máxima</u>	Forma de dosificación farmacéutica que comprende una combinación de ingrediente activo de nifedipino o nisoldipino y al menos un antagonista de angiotensina II y/o al menos un diurético, caracterizada porque el nifedipino o el nisoldipino está localizado en el núcleo y el antagonista de angiotensina II y/o el diurético está localizado en un revestimiento de manto alrededor del núcleo.

a la cantidad total declarada del 15 ingrediente activo en cuestión) durante un periodo de 30 minutos según el procedimiento de liberación de USP usando aparato 2 (de palas). y porque el núcleo es un sistema de liberación osmótica, el revestimiento del sistema de liberación osmótica está constituido por acetato de celulosa o una mezcla de acetato de celulosa y polietilenglicol y el recubrimiento de manto comprende un polímero formador de película, <u>adecuado para la liberación rápida de los ingredientes activos</u>, seleccionado del grupo que comprende alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado.	- - - y porque el núcleo es un sistema de liberación osmótica, donde el revestimiento del sistema de liberación osmótica está constituido por acetato de celulosa o una mezcla de acetato de celulosa y polietilenglicol y donde el recubrimiento de manto comprende un polímero formador de película, <u>adecuado para la liberación rápida de los ingredientes activos</u>, <u>y porque la dosis mínima del nifedipino o nisoldipino es de 5 mg y la dosis máxima es de 90 mg</u> <u>y la dosis mínima del antagonista de angiotensina II es de 2 mg y la dosis máxima es de 500 mg.</u>	<u>es de 90 mg y la dosis mínima del antagonista de angiotensina II es de 2 mg y la dosis máxima es de 500 mg.</u>	
--	--	---	--

5

En el sentido estricto de la definición de una composición, se observa que las composiciones reclamadas han sido mantenidas en: i) la respuesta al fondo de fecha 17 de enero de 2014, ii) la divisional presentada el 6 de mayo de 2014 y ii) el recurso de reposición radicado el 10 de octubre de 2014; y que tal composición está dirigida principalmente a:

Forma de dosificación farmacéutica que comprende

una combinación de ingrediente activo de nifedipino o nisoldipino y un antagonista de angiotensina II, caracterizada porque

el nifedipino o el nisoldipino está localizado en el núcleo, en una cantidad de entre 5 mg y 90 mg,

y el antagonista de angiotensina II está localizado en un revestimiento de manto alrededor del núcleo, en una cantidad de entre 2 mg y 500 mg,

y porque el núcleo es un sistema de liberación osmótica,

el revestimiento del sistema de liberación osmótica está constituido por acetato de celulosa o una mezcla de acetato de celulosa y polietilenglicol

y el recubrimiento de manto comprende un polímero formador de película.

2.1.3. La diferencia radica en que el revestimiento del sistema de liberación osmótico está constituido por Acetato de celulosa o una mezcla de Acetato de celulosa y polietilenglicol

Se observa que se incluyeron excipientes como Acetato de celulosa o una mezcla de Acetato de celulosa y polietilenglicol, pero el solicitante falla en revelar las cantidades empleadas dentro de tal composición. Ahora bien, vale destacar que la referencia a: **acetato de celulosa o una mezcla de Acetato de celulosa y polietilenglicol**, no es algo inesperado o sorprendente en el campo técnico del diseño de formas farmacéuticas de liberación prolongada, veamos:

La publicación de patente EP 2 222 223, titulada: "Formas farmacéuticas de liberación dual controlada" (publcada el 10.04.2002) ya revelaba este tipo de excipientes para ser usado en los recubrimientos tal tipo de composiciones (p. 4, ln. 30 y p. 5, ln. 67), veamos:

30	(i) un recubrimiento que contiene uno o más polímeros impermeables al agua y a las moléculas del fármaco, tales como etilcelulosa, copolímero de tipo B de metacrilato de amonio, acetato de celulosa, acetato-butilato de celulosa, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo y uno o más polímeros permeables al agua, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, copolímero de metacrilato de amonio metilcelulosa de tipo A, ajustando la composición de la mezcla para permitir la hidratación gradual de la película y un perfil de disolución de liberación retardada.
65	será necesaria una mayor proporción de polímeros permeables al agua en la composición de recubrimiento. En el caso de un recubrimiento con cera hidrofóbica, la cera puede mezclarse con diluyente soluble tal como polietilenglicol, y la mezcla puede aplicarse mediante recubrimiento por presión.

Y no se revelan cantidades o relaciones específicas de tales excipientes, por lo que no es posible considerar que tal materia es inventiva y mucho menos que tenga soporte en la descripción.

Por otro lado, se observa que en la reivindicaciones presentadas en el recurso se incluyó que el recubrimiento de manto comprende un polímero formador de película, es **seleccionado del grupo que comprende alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado**. Frente a tal modificación se considera que no es una limitación razonable, ya que tal expresión incluye un sinnúmero de posibles mezclas y adicionalmente el alcohol polivinílico es reconocido como una opción de recubrimiento de primera mano (ver imágenes a continuación).

7

Matriz de aplicación de recubrimiento

- Altamente recomendado (solicite una muestra)
- Recomendado
- Usos posibles

	Despreñable	Lavable con agua fría	Soluble en agua caliente	Liberación retardada o lenta	Desmoldante	Protección contra graffiti	Protector contra manchas para telas	Agente acarreador (colores, sílice, etc)	Barrena contra el oxígeno	Recubrimientos para automóviles	Control de erosión/pelvo
Soluciones premezcladas											
Selvol 09-125			○			○			○	○	
Selvol 09-325	○		○	○	○	○		○	○	○	○
Selvol 09-523	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○
Selvol 21-205	○	○			○		○	○	○	○	
Selvol 24-203		○			○			○	○	○	
Variedades secas estándar											
Super hidrolizado											
Selvol 125			○			○			○	○	
Selvol 165			○			○			○	○	
Totalmente hidrolizado											
Selvol 103			○	○	○			○		○	
Selvol 107			○	○					○		
Selvol 310	○		○	○		○			○		
Selvol 325	○		○	○	○	○		○	○	○	○
Selvol 350			○	○		○			○		
Medianamente hidrolizado											
Selvol 418		○	○	○			○		○	○	
Selvol 425		○	○	○					○	○	
Selvol 443		○	○	○					○	○	
Parcialmente hidrolizado											
Selvol 203		○			○			○	○	○	
Selvol 205	○	○			○		○	○	○	○	
Selvol 502		○			○			○	○		
Selvol 504		○			○			○	○		
Selvol 513	○	○			○		○	○	○		
Selvol 518	○	○			○		○	○	○		
Selvol 523	○	○		○	○		○	○	○	○	○
Selvol 540	○	○		○	○		○	○	○	○	○



Alcohol Polivinílico – Un polímero versátil para aplicaciones de recubrimiento especializadas



Información comercial tomada de:

<http://www.sekisui-sc.com/>

12-11-2014

De manera que el mencionado polímero NO es seleccionado de un grupo particular como lo quiere hacer ver el solicitante, y, que el mismo es igual a lo divulgado por las versiones anteriores de tal reivindicación.

2.1.4. La forma farmacéutica tiene perfiles de liberación inesperados

Vale destacar que dado que la materia reclamada está relacionada con las reivindicaciones denegadas de la solicitud de origen 11-058-534, se considera que tales objeciones al nivel inventivo se mantienen en el presente capítulo reivindicatorio de la respectiva divisional en cuestión.

En este punto, se retoma la discusión sobre las características técnicas estructurales de la materia reclamada, que como ya se ha demostrado, eran

sugeridas en el documento D1 (WO2008044862 - "Combined preparation for the treatment of cardiovascular diseases based on Chronotherapy theory" - 17/Abril/2008), por lo tanto, el efecto de las formas reclamadas no es inesperado pues D1 ya mencionaba la existencia de sinergia y de modificación de la liberación del fármaco (p. 1,5, 11), tal como consta a continuación:

chronotherapy theory

5

【Technical Field】

The present invention relates to pharmaceutical combination formulations comprising a dihydropyridine-based calcium channel blocker such as amlodipine and an ARB (angiotensin-2 receptor blocker) such as losartan. In particular, the present invention relates to chronotherapeutically designed combination formulations for the prevention and treatment of cardiovascular diseases, which is formulated based on xenobiotics and chronotherapy for enabling the two drugs to be chronotherapeutically released, thereby improving the therapeutic activity as compared to the co-administration of each drug in the form of a single tablet, while reducing side effects and maintaining the therapeutic activity as high as possible during the period of time of a day when the risk of a complication of cardiovascular disease is highest.

(...)

That is, when the two drugs are administered at certain time intervals, a combination therapy of the two drugs may show a synergistic effect in controlling hypertension for a patient, to whom the efficacy of single drug is insufficient, because the two drugs are different from each other in the mechanism in lowering blood pressure and the time of maximum activity. Further, the two drugs are

(...)

The aforementioned granules containing the dihydropyridine-based calcium channel blocker comprises a release-controlling material selected from the group consisting of water-soluble polymer, water-insoluble polymer and enteric polymer, and may be coated according to the conventional method. The resulting granules or coated tablets may be compressed into a tablet along with multi-component particles or granules of an immediate-release granule composition containing ARB, or may be filled in a capsule.

A combination preparation herein may be formulated into multi-layered tablet comprising (i) a dihydropyridine-based calcium channel blocker granule that is immediately released after some lag time; and (ii) an ARB granule layer that is immediately released.

(...)

Según el estudio allegado en el recurso, se trata de proveer una composición farmacéutica sinérgica entre sus principios activos y de acción simultánea, lo cual desde la explicación del campo técnico de D1 ya había sido divulgado claramente. Por lo tanto, no es posible considerar los perfiles de liberación de alguna manera inesperados o sorprendentes y que contribuyan al nivel inventivo de la forma reclamada.

Siguiendo con nuestro análisis, se concluye que las reivindicaciones allegadas en el recurso de reposición presentan composiciones que no presentan altura inventiva, pues sus componentes ya habían sido divulgados en anterioridades como D1 o EP 2 222 223, y los efectos que mencionan como sorprendentes eran

esperados por una persona medianamente versada en la materia conocedora de los sistemas osmóticos de administración oral, las membranas de recubrimiento, las bombas osmóticas, los sistemas multiparticulados de liberación retardada y SUS VENTAJAS, de las cuales, Baena et al., p. 206, describe que la liberación del fármaco puede verse afectada por la membrana del sistema osmótico y que su utilidad es la ampliación del efecto:

Rani y colaboradores evaluaron, tanto *in vitro* como *in vivo*, la liberación de diclofenaco sódico a partir de una BOE, encontrando que este proceso era dependiente del tipo y espesor de la membrana semipermeable e independiente del tamaño del orificio y de las condiciones de agitación del medio. Concluyeron que este sistema presentaba una liberación más controlada y prolongada que el que se encontraba en el mercado (41). En un estudio similar, en que se compara el desempeño *in vivo* e *in vitro* de tres sistemas de liberación controlada a base de diclofenaco sódico, de los cuales dos de ellos tienen como mecanismo de liberación la presión osmótica (matriz osmótica y bomba osmótica), se demostró que existía control más efectivo de la liberación, efecto más prolongado y mayor independencia de los efectos fisiológicos para los sistemas osmóticos. Se espera que esto ayude en el mejoramiento en la eficacia terapéutica y la confianza del paciente (42).

Tan cierto es, que en el plano de la farmacocinética ya se conocen ecuaciones que permiten predecir la liberación de un fármaco, como lo revela Baena et al., (Sistemas osmóticos de administración oral, *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm. Vol. 35* (2), 192-211), veamos:

La liberación del principio activo de los sistemas osmóticos involucra la entrada del medio disolvente al núcleo (discutida anteriormente) a través de la membrana, y la posterior salida de la solución (fármaco + disolvente) a través del orificio presente en la membrana semipermeable. La expresión general que describe el proceso de liberación del soluto, dM/dt , está dada por:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{dV}{dt} \cdot C \quad (\text{E } 3)$$

donde C es la concentración del fármaco en solución.

Reemplazando E 2 en E 3:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{A}{h} K \pi C \quad (\text{E } 4)$$

De la ecuación 4 se deduce que el lograr una velocidad de liberación constante depende de la correcta selección de la membrana y de la formación de una solución saturada del fármaco dentro del núcleo, que permita obtener una concentración en solución constante, siempre y cuando se haya hecho una adecuada selección del diámetro del orificio de liberación. Esto lleva a considerar tres aspectos críticos en el diseño de este tipo de sistemas: la solubilidad del fármaco (que se refleja directamente en la presión osmótica de la solución, para algunos casos), el orificio y la naturaleza de la membrana (2, 5, 6, 10-12).

(p.196)

Presión osmótica

La liberación de un fármaco de un sistema osmótico es directamente proporcional a la presión osmótica del núcleo, de acuerdo a lo planteado en la ecuación 4. Para garantizar una liberación adecuada, es necesario optimizar el gradiente de presión osmótica entre el núcleo y el exterior, lo que se logra con una solución saturada del fármaco. En el caso de que su solubilidad sea muy baja se debe adicionar un compuesto osmóticamente activo, pero farmacológicamente inerte, hasta alcanzar la concentración de saturación adecuada, consiguiendo de esta manera tener una presión osmótica mayor y constante. Algunos de los compuestos osmóticamente activos más empleados son las sales de ácidos inorgánicos solubles en agua (cloruro o sulfato de magnesio; cloruro de litio, potasio o sodio; entre otros), las sales de ácidos orgánicos solubles en agua (acetato de sodio o potasio, succinato de magnesio, benzoato de sodio, entre otros), los carbohidratos (arabinosa, ribosa, glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa, etc), los aminoácidos solubles en agua (glicina, leucina, alanina, metionina, etc), y los polímeros orgánicos (carboximetilcelulosa sódica, HPMC, carbómeros, etc) (2, 3, 12).

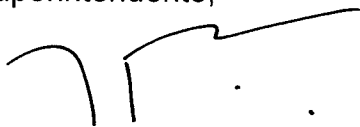
197

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales, y que en consecuencia el Despacho ratifique la negación de la solicitud en comento.

III. ANEXOS

1. Patente Europea EP 2 222 223 "Formas farmacéuticas de liberación dual controlada" de 10.04.2002; (p. 4, ln. 30 y p. 5, ln. 67)
2. Baena et al.(Sistemas osmóticos de administración oral, *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm. Vol. 35 (2), 192-211*):
3. Información comercial de Sevol Alcohol Polivinílico– Un polímero versátil para aplicaciones de recubrimiento especializadas, sekisui

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

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



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 222 223**

51 Int. Cl. 7: **A61K 9/50**
A61K 9/00

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **00954518 .7**
86 Fecha de presentación: **27.06.2000**
87 Número de publicación de la solicitud: **1194132**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.04.2002**

54 Título: **Formas farmacéuticas de liberación dual controlada.**

30 Prioridad: **28.06.1999 EP 99401605**

73 Titular/es: **Sanofi-Aventis**
174, avenue de France
75013 Paris, FR

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2005

72 Inventor/es: **Alaux, Gérard;**
Andre, Frédéric;
Ducassou, Jean y
Lewis, Gareth

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2005

74 Agente: **Morgades Manonelles, Juan Antonio**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. C/Panamá, 1 - 28036 Madrid

ES 2 222 223 T3

DESCRIPCIÓN

Formas farmacéuticas de liberación dual controlada.

La presente invención se refiere a formas farmacéuticas de liberación dual controlada que comprenden hipnóticos de acción corta o sus sales.

Los hipnóticos de acción corta pueden pertenecer a todas las clases terapéuticas:

- compuestos de la clase terapéutica de las pirazolopirimidinas, tales como zaleplon,
- compuestos de la clase terapéutica de las ciclopirrolidonas, tales como zopiclona y sus enantiómeros como (*R*)-zopiclona,
- compuestos de la clase terapéutica de las benzodiacepinas, tales como triazolam, temacepam o brotizolam,
- compuestos de la clase terapéutica de las fenotiacinas, tales como alimemacina o su tartrato,
- compuestos de la clase terapéutica de las imidazopiridinas, tales como zolpidem.

Una de las sales de zolpidem preferidas es hemitartrato de zolpidem.

Hasta ahora, en función de la rapidez de acción de este tipo de sustancias activas, tan solo se han desarrollado formas farmacéuticas de liberación inmediata, que se desintegran rápidamente en el tracto gastrointestinal, se disuelven en el fluido del tracto gastrointestinal y sufren la absorción sistémica, donde el hipnótico de acción corta, en adelante llamado "el fármaco", puede ejercer sus efectos farmacológicos e inducir el sueño del paciente.

El documento WO-A-96/41617 se refiere a una combinación de una liberación inmediata y de una liberación sostenida (lenta) de ingredientes activos necesarios para presentar no solo un efecto terapéutico inmediato, sino también para el mantenimiento de la actividad durante un periodo más prolongado.

El documento EP-A-0 908 177 divulga una combinación de una liberación inmediata y a la liberación sostenida (lenta) de bromazepam, en la forma de una composición de gránulos sustancialmente esféricos o píldoras de acción controlada y sostenida, capaz de formar concentraciones plasmáticas estables y niveles efectivos de bromazepam durante 24 horas.

Las nuevas formas farmacéuticas según la presente invención permiten, en primer lugar, obtener rápidamente un nivel en sangre de hipnótico de acción corta suficiente tras su administración para inducir el sueño y luego un segundo pulso de hipnótico de acción corta que se liberará pasado un tiempo fijo tras su administración para mantener el sueño.

Por lo tanto, como primer objeto, la presente invención proporciona formas farmacéuticas de liberación dual controlada que comprenden hipnóticos de acción corta, o sus sales, adaptados para liberarse durante un periodo de tiempo predeterminado, en función de un perfil de disolución, caracterizadas en que comprenden dos pulsos de liberación, siendo el primero inmediato y el segundo retardado un tiempo fijo.

La "cantidad total de fármaco" significa la cantidad en peso del fármaco comprendido en la fórmula farmacéutica según la invención.

La porción de liberación inmediata del perfil (pulso inicial) se define como la proporción del fármaco disuelto en 30 minutos en un ensayo de disolución *in vitro* adecuado. Un ensayo de disolución adecuado es por ejemplo uno de los métodos descritos en el ejemplo 1: método en el que la medición se lleva a cabo con el aparato de paleta giratoria de la farmacopea europea, a una velocidad de agitación de 50 rpm, en un tampón acuoso con un pH entre 1 y 7,5 a 37°C, o variaciones de esto, como es bien sabido por los expertos en la técnica.

La proporción de fármaco disuelto durante este pulso es la proporción de la cantidad total del fármaco disuelto en 30 minutos. En una ventajosa realización de las formas farmacéuticas según la presente invención, el 90% o más de la parte del fármaco asignado al pulso inicial se disuelve en 20 minutos y, más preferiblemente, en 15 minutos. Esta realización resulta especialmente ventajosa para formas farmacéuticas que comprenden zolpidem o una de sus sales.

La porción de liberación retardada del perfil es la parte de la disolución que ocurre pasados 30 minutos, medida en un ensayo de disolución *in vitro* adecuado, tal como se describe en el ejemplo 1.

La porción del perfil de liberación retardada se define por el porcentaje liberado en los tiempos T_1 y T_2 , definido del siguiente modo.

T_1 describe el inicio del segundo pulso de liberación retardada y se define como el tiempo necesario para liberar el 10% del fármaco asignado a la porción del perfil de liberación retardada.

T_2 describe el final del pulso de liberación retardada y se define como el tiempo necesario para liberar el 85% del fármaco asignado a la porción de liberación retardada del perfil.

La liberación del pulso de liberación retardada puede ser menos rápida que el pulso de liberación inmediata. Por ejemplo, el periodo ($T_2 - T_1$) puede durar entre 30 y 200 minutos.

Además, el pulso de liberación retardada puede empezar entre 50 minutos y 200 minutos tras el inicio de la disolución y, preferiblemente, entre 60 y 150 minutos, definiéndose este intervalo de tiempo como el "tiempo fijo".

Efectivamente, la liberación retardada debe completarse en un tiempo determinado tras su administración compatible con el tiempo de sueño deseado y el tiempo necesario para la eliminación del fármaco del cuerpo humano debe ser de un nivel lo suficientemente bajo pasadas 8 horas de su administración. En vistas de lo cual, T_2 se encuentra entre 2 y 6 horas, preferiblemente entre 2,5 y 5 horas.

El pulso de liberación inmediata puede liberar entre el 40 al 70% de la cantidad total del fármaco.

En la figura 1 se proporciona un ejemplo de dicho perfil de liberación *in vitro*, donde se libera el 60% de la cantidad total del fármaco durante el pulso de liberación inmediata, el pulso de liberación retardada tiene lugar transcurridos 90 minutos (T_1), siendo el tiempo T_2 igual a 150 minutos.

Como un segundo objeto, la presente invención proporciona una forma farmacéutica de liberación dual controlada de hipnóticos de acción corta, o de sus sales, caracterizada en que comprende dos tipos de entidades farmacéuticas en el fármaco: una entidad de liberación inmediata y una entidad de liberación retardada. El fármaco disuelto durante el pulso de liberación inmediata inicial (antes de 30 minutos) está contenido dentro de la entidad de liberación inmediata, y la liberada en el segundo pulso de liberación retardada (inicio pasado un tiempo fijo) está contenido en la entidad de liberación retardada.

Pueden retenerse en la formulación pequeñas cantidades del fármaco en una formulación de liberación rápida y de este modo pueden liberarse pasados 30 minutos desde el inicio de la disolución y que, por lo tanto, están incluidas en la parte de liberación retardada del perfil. Del mismo modo, pueden liberarse antes pequeñas cantidades del fármaco incorporadas en la entidad farmacéutica de liberación retardada de 30 minutos y, por lo tanto, formar parte de la parte del perfil de liberación inmediata.

Según la presente invención, la proporción del fármaco contenido en la entidad de liberación inmediata y disuelta antes de 30 minutos es al menos del 90%. Y la proporción del fármaco contenido en la entidad de liberación retardada y liberada antes de 30 minutos comprende entre el 0 y el 20%, preferiblemente entre 0 y 5%.

Entre las formas farmacéuticas capaces de adecuarse a los requisitos del perfil de liberación dual controlada y para comprender los dos tipos de entidades farmacéuticas definidas anteriormente, pueden citarse las siguientes: cápsulas, comprimidos, comprimidos multicapa, comprimidos con recubrimiento múltiple.

La entidad de liberación inmediata se entiende en la presente invención como una unidad farmacéutica de liberación inmediata única tal como, por ejemplo, un comprimido o microgránulo de liberación inmediata, o varias de dichas unidades formuladas en una cápsula o comprimido; como una matriz de liberación inmediata en un comprimido; como capa de liberación inmediata, que puede incorporarse en un comprimido multicapa; como una capa de recubrimiento de liberación inmediata en un comprimido o microgránulos con recubrimiento múltiple.

La entidad de liberación retardada debe entenderse en la presente invención como una unidad farmacéutica de liberación retardada tal como, por ejemplo, un comprimido o microgránulo de liberación retardada, o varias de dichas unidades formuladas en una cápsula o comprimido; como un núcleo de liberación retardada o una capa de recubrimiento de liberación retardada en un comprimido de recubrimiento múltiple; como microgránulos de liberación retardada en un comprimido desintegrable.

Las formas farmacéuticas en las que se administran la entidad de liberación inmediata y la entidad de liberación retardada, de forma simultánea, aunque independientemente, también se abarcan en la presente invención.

La cantidad total de hipnótico de acción corta contenida en las formas farmacéuticas según la presente invención dependen del fármaco determinado.

Por ejemplo, las formas farmacéuticas según la invención contienen normalmente de 10 a 30 mg de zaleplon o de 7,0 a 15 mg de zopiclona.

Del mismo modo, las formas farmacéuticas según la invención contienen normalmente de 4 a 16 mg de zolpidem como base de zolpidem, y preferiblemente de 6 a 12 mg de zolpidem como base de zolpidem. El zolpidem puede incorporarse como base, o como sal de zolpidem farmacéuticamente aceptable. Entre las formas farmacéuticas que comprenden una sal de zolpidem en lugar de una base de zolpidem, según la invención, se prefieren especialmente aquellas que contienen hemitartrato de zolpidem.

En realizaciones ventajosas, las formas farmacéuticas pueden formularse para obtener una disolución independiente del pH del segundo pulso de liberación. La forma preferida para obtener dicha disolución en el caso de un hipnótico básico de acción corta, tal como zolpidem, zopiclona o zaleplon, es añadir un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable a la forma farmacéutica, según los métodos conocidos por el experto en la técnica. Se prefieren dichas formas farmacéuticas.

Dichos ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables pueden escogerse, por ejemplo, entre ácido maleico, tartárico, málico, fumárico, láctico, cítrico, adípico o succínico y sus sales cuando existan, en la forma de racematos o isómeros, cuando existan. Según la invención, los ácidos especialmente preferidos son el ácido tartárico, fumárico, cítrico y succínico y sus sales ácidas.

A continuación se describen varias formulaciones, que no limitan el alcance de la presente invención, para ilustrar la invención:

(1) Una mezcla de partículas de liberación inmediata y de liberación retardada de dimensión 0,2-2 m, conocidas como microgránulos, esferas, gránulos o esferoides, en una cápsula:

Las esferas, microgránulos, gránulos o esferoides pueden fabricarse mediante cualquiera de los métodos conocidos por los expertos en la materia: granulación en un granulador de alta velocidad, extrusión seguida de esferonización, recubrimiento gradual de una esfera de azúcar que formada por azúcar o celulosa microcristalina o manitol u otra sustancia inerte farmacológicamente adecuada, con una mezcla que contiene el fármaco, etc.

Entonces se recubre una parte de los microgránulos, gránulos o esferoides para dotarlos de liberación retardada como se describe a continuación. El recubrimiento debe ser impermeable al fármaco al entrar en contacto con un fluido acuoso, pero debe ser permeable al fármaco tras un periodo adecuado, tal como se ha descrito anteriormente, y no antes, como resultado de la erosión del recubrimiento, o del aumento de la permeabilidad del recubrimiento, por ejemplo, mediante la formación de poros acuosos, o por la rotura de la película, que puede obtenerse mediante:

(i) un recubrimiento que contiene uno o más polímeros impermeables al agua y a las moléculas del fármaco, tales como etilcelulosa, copolímero de tipo B de metacrilato de amonio, acetato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo y uno o más polímeros permeables al agua, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, copolímero de metacrilato de amonio metilcelulosa de tipo A, ajustando la composición de la mezcla para permitir la hidratación gradual de la película y un perfil de disolución de liberación retardada.

(ii) un recubrimiento que contiene una mezcla de polímeros los cuales (i) son físicamente incompatibles entre ellos (inmiscibles). Un ejemplo de dicha mezcla es la de copolímeros de etilcelulosa y metacrilato con grupos amonio cuaternario (copolímero de metacrilato de amonio de tipo A o B).

(iii) un recubrimiento hidrofóbico erosionable, formado por una cera tal como la cera de carnauba, behenato de glicerilo o aceite de ricino hidrogenado. Que puede mezclarse con uno o más diluyentes insolubles tales como fosfato cálcico dihidrogenado o talco. Puede aplicarse como la cera fundida, por ejemplo, en un aparato de recubrimiento de lecho fluido.

Según una realización preferida, en el caso donde uno o más de los polímeros de recubrimiento es un copolímero de metacrilato de amonio, se añade al núcleo un surfactante catiónico, anfotérico o zwitteriónico adecuado.

El surfactante se difunde en el recubrimiento y, en un nivel determinado, provoca un cambio repentino en las propiedades de las películas, provocando una repentina liberación inmediata.

Esta realización en particular presenta la ventaja de que el pulso retardado se acelera y proporciona una liberación sustancialmente más completa de la sustancia activa que los microgránulos, gránulos o esferoides recubiertos con copolímero de metacrilato sin surfactantes en sus núcleos.

Ejemplos de dichos surfactantes catiónicos son trimetil-dimiristoil-amonio propano, bromuro de dimetil-dioctadecil-amonio, bromuro de trimetil-cetil-amonio (CTAB), bromuro de dimetil-didodecil-amonio (DDAB (12)), cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, cetramida.

Ejemplos de surfactantes zwitteriónicos son las N-alkilbetainas, los C-alkilbetainas, los N-alkilamidobetainas tales como cocamidopropilbetaina, los N-alkilglicinas, y las fosfatidilcolinas o lecitinas.

Este método se emplea en el caso de los ejemplos 2, 3 y 5.

Dicha formulación preferida donde uno o más de los polímeros de recubrimiento es un copolímero de metacrilato de amonio también puede contener una mezcla de surfactantes catiónicos y/o zwitteriónicos, especialmente mezclas de los surfactantes anteriormente mencionados.

En el caso de un recubrimiento de cera hidrofóbica, pueden incluirse uno o más surfactantes no fónicos en la

15

formulación, en el núcleo, a fin de fomentar la disolución y la erosión de la película.

El núcleo puede contener otras sustancias conocidas como necesarias o ventajosas para la formación por un experto en la formulación farmacéutica, especialmente un ácido orgánico para mantener constante el pH en el interior del microgránulo. El núcleo también puede recubrirse con un polímero soluble en agua, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa o polivinilpirrolidona, antes de la aplicación del recubrimiento exterior, para eliminar el contacto entre el núcleo y el recubrimiento exterior.

(2) Una mezcla de partículas de liberación retardada y un polvo de liberación inmediata, dentro de una cápsula:

Las partículas de liberación retardada, conocidas como gránulos, microgránulos, esferas, microesferas, son las descritas anteriormente en (1). El polvo de liberación inmediata se prepara mediante la simple mezcla del fármaco con sustancias farmacéuticamente inactivas, o mediante granulación de una mezcla del fármaco mezclado con sustancias farmacéuticamente inactivas, usando uno de los métodos de granulación bien conocidos por el experto en formulación farmacéutica.

(3) Un comprimido que contiene los microgránulos recubiertos de liberación retardada descritos en (1) que contienen el fármaco embebidos en una matriz que contiene el fármaco.

Alternativamente, el comprimido puede estar formado por una mezcla de microgránulos recubiertos de liberación retardada y de microgránulos no recubiertos de liberación inmediata que contienen el fármaco, embebidos en una matriz libre del fármaco.

Alternativamente, los microgránulos recubiertos de liberación retardada pueden estar a su vez recubiertos con una capa que contiene el fármaco y otros excipientes que permiten la liberación inmediata de esa capa, embebidos en una matriz libre del fármaco.

Alternativamente, el comprimido puede estar formado por una o más capas que contienen los microgránulos recubiertos de liberación retardada que contienen el fármaco, embebidos en una matriz libre del fármaco y una o más capas que contienen el fármaco en una matriz de liberación inmediata.

La matriz que rodea los microgránulos debe formularse preferiblemente de modo que la compresión en comprimidos no interfiera en la integridad de la membrana que rodea a los microgránulos. Al entrar en contacto con fluidos, el comprimido se desintegra, liberando el fármaco rápidamente, desde la matriz, o desde los microgránulos de liberación inmediata, o desde el recubrimiento del microgránulo de liberación inmediata, o desde la capa de liberación inmediata, y entonces, pasado un intervalo de tiempo determinado, liberando el fármaco desde los microgránulos de liberación retardada. El microgránulo puede formularse con un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable para mantener el micro pH del microgránulo durante la disolución en condiciones de pH neutro. La matriz está formada por sustancias farmacéuticas inertes tales como las bien conocidas por los expertos en formulación farmacéutica. Especialmente, la matriz incluye uno o más diluyentes como celulosa microcristalina, lactosa, manitol, almidón y uno o más desintegrantes, por ejemplo, crospovidona, glicolato sódico de almidón y croscarmelosa. También pueden incluirse otros excipientes, lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de glicerilo y behenato de glicerilo, aglutinantes, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa y povidona, deslizantes, por ejemplo talco y dióxido de silicio coloidal.

(4) Una cápsula que contiene uno o más comprimidos de liberación inmediata y uno o más comprimidos de liberación retardada.

El comprimido o comprimidos de liberación inmediata puede formularse mediante los métodos bien conocidos por el experto en la técnica. Además del fármaco pueden contener excipientes farmacéuticos inertes, incluyendo uno o más diluyentes, por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol, almidón; y puede contener otros excipientes. Estos pueden incluir uno o más aglutinantes, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa y povidona, lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de glicerilo y behenato de glicerilo, desintegrantes, por ejemplo crospovidona, glicolato sódico de almidón y croscarmelosa, deslizantes, por ejemplo talco y dióxido de silicio coloidal.

Los núcleos de los comprimidos de liberación retardada pueden prepararse usando los mismos excipientes que los comprimidos de liberación inmediata, aunque pueden añadirse sustancias adicionales. Especialmente, puede añadirse un ácido farmacéuticamente aceptable para asegurar la liberación del fármaco independientemente del pH del medio externo.

Los comprimidos de liberación retardada están recubiertos con una capa de recubrimiento de polímero similar al descrito anteriormente en los sistemas de microgránulos de partículas múltiples. No obstante, será necesario realizar algunas modificaciones en el recubrimiento debido a la diferencia del área superficial de la forma farmacéutica. Normalmente es necesario aplicar un recubrimiento más grueso en el comprimido que en los microgránulos, y por lo tanto,

será necesaria una mayor proporción de polímeros permeables al agua en la composición de recubrimiento.

En el caso de un recubrimiento con cera hidrofóbica, la cera puede mezclarse con diluyente soluble tal como polietilenglicol, y la mezcla puede aplicarse mediante recubrimiento por presión.

En el caso de recubrimientos que contienen un copolímero de metacrilato, puede incluirse ventajosamente un surfactante catiónico en el núcleo del comprimido de liberación retardada.

En el caso de recubrimientos que contienen un excipiente ceroso hidrofóbico tal como cera de carnauba o aceite de ricino, puede incluirse un surfactante no fónico en el núcleo del comprimido. El núcleo del comprimido y el recubrimiento también pueden separarse mediante un recubrimiento de polímero soluble en agua, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa o polivinilpirrolidona.

Puesto que el alcance de la presente invención engloba otras realizaciones particulares, se citarán composiciones farmacéuticas destinadas a evitar el potencial de abuso.

En efecto, se sabe que algunos fármacos y en especial hipnóticos destinados al uso oral válido poseen el potencial para abusar de ellos.

Una forma para reducir sustancialmente o incluso eliminar este potencial abuso de las formas farmacéuticas objeto de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas para su administración oral que comprenden un hipnótico de acción corta o una de sus sales, capaces al mismo tiempo de:

- liberar el principio activo en función de un perfil *in vitro* de liberación dual controlada tal como se ha descrito anteriormente, tras la administración normal y
- si se introduce en una bebida, contenga alcohol o no, generando cambio o cambios visuales en el aspecto de la bebida. Este cambio o cambios visuales tienen como objetivo evitar la administración del principio activo a una persona en dicha bebida sin su conocimiento.

Dichos cambios visuales, según la presente invención, incluyen todos los medios para indicar la presencia de dicha composición en una bebida. Pueden citarse los siguientes métodos para inducir cambios visuales: inclusión de excipientes de coloración, composición flotante en la superficie de la bebida, formación de partículas insolubles en la superficie de la bebida, en el borde del vaso, en la bebida y/o en el fondo del vaso, o una combinación de ellos.

La bebida, eventualmente con alcohol, puede ser por ejemplo café, té, vino, vino alcoholizado, alcoholes, licores, bebidas chocolateadas calientes o frías, cualquier bebida alcohólica o no alcohólica gaseosa, cócteles o mezclas de zumos de frutas, leche, crema de leche...

Las partículas pueden obtenerse por asociación de un excipiente lipofílico y uno hidrofílico, útil para el flotamiento descrito anteriormente. A continuación se indica un listado de excipientes lipofílicos adecuados.

La composición según esta realización determinada de la presente invención puede liberar partículas incluso si la composición no flota o no lo hace inmediatamente.

Entre los excipientes lipofílicos se pueden citar los siguientes: estearatos de glicerol, palmitoestearatos y behenatos; aceites vegetales hidrogenados y sus derivados; ceras vegetales y animales y sus derivados; aceites de ricino hidrogenados y sus derivados y ésteres cetílicos y alcoholes.

Entre los excipientes hidrofílicos se pueden citar los siguientes: derivados de la celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (masa molecular de 50 a 1250 kDa), hidroxipropilmetilcelulosa (masa molecular de 10 a 1500 kDa), carboximetilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica; gomas vegetales y sus derivados; derivados de ácido algínico; polietilenglicoles y sus derivados; almidones y sus derivados; y copolímeros de sílice, polimetacrilatos, ácido acrílico y metacrilato.

Al ser menos soluble en alcohol puede escogerse uno de los constituyentes de la sustancia formadora de gel.

Ventajosamente, puede añadirse un excipiente de coloración ya que proporciona cambios visuales para evitar el abuso. Puede colorear simultáneamente el líquido o las partículas o uno independientemente del otro.

Entre los excipientes colorantes adecuados se pueden citar los siguientes: indigotina, ácido carmínico de cochinilla, amarillo anaranjado S, rojo allura AC, óxidos de hierro, curcumina, riboflavina, tartracina, amarillo de quinolina, azorubina, amaranto, carmines, eritrosina, rojo 2G, azul patentado V, azul brillante FCF, clorofilas, complejos cúpricos de las clorofilas, verde S, caramelo, negro brillante BN, carbo medicinalis vegetabilis, marrón FK y HT, carotenoides, extractos de annatto, extractos de paprika, licopeno, luteína, cantaxantina, rojo remolacha, antocianos, carbonato cálcico, dióxido de titanio, aluminio, plata, oro o litolrubina BK o cualquier otro excipiente colorante adecuado para su administración oral.

Estos medios visuales de evitar el abuso pueden comprender una entidad farmacéutica distinta, que no contenga la sustancia activa, junto con las entidades de liberación inmediata y las de liberación sostenida, que comprenden la forma farmacéutica, o pueden incorporarse en una de estas dos entidades. Un tercer método es incorporar todas o algunas de ellas en una entidad independiente y al mismo tiempo añadir algunas de ellas a la entidad de liberación inmediata o sostenida.

Sistemas osmóticos de administración oral

Yolima Baena¹, Marcela Aragón, Plinio A. Sandoval, Jaiver E. Rosas² y Luisa F. Ponce D'León³

¹ E-mail: ybaenaa@unal.edu.co

² Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, A.A. 14490, Bogotá D.C., Colombia.

³ E-mail: lfponced@unal.edu.co

Recibido para evaluación: octubre 10 de 2006

Aceptado para publicación: diciembre 18 de 2006

RESUMEN

Considerando que en el ámbito mundial el diseño de nuevos fármacos involucra un costo muy alto, tanto en tiempo como en dinero, la preocupación en los años recientes se ha centrado en diseñar y desarrollar medicamentos que controlen la liberación del activo, de manera que se les pueda dar un valor agregado a moléculas ya existentes, lo que significa una menor inversión en términos de costos. En este sentido, para la presente revisión se seleccionó el sistema de liberación osmótica, uno de los medicamentos de liberación controlada con más participación en el mercado en el mundo. En este escrito se muestran los aspectos fisicoquímicos relacionados con su formulación, las clases de sistemas osmóticos de administración oral existentes y sus aplicaciones, así como el estado del arte en este contexto. Hacia el futuro, estos sistemas osmóticos parecen ser muy promisorios, debido a sus ventajas y gran mercado potencial.

Palabras clave: bomba osmótica, sistema osmótico, presión osmótica, sistema de liberación modificada, administración oral.

SUMMARY

OSMOTICALLY CONTROLLED ORAL DRUG DELIVERY SYSTEMS

In recent years, the worldwide, the attention has been focused on the development of new drug products with controlled delivery. The reason for this new tendency is relatively low cost and time required to development this kind of product as compared to a new drug. In this sense, the osmotic systems, controlled delivery drug products, have been chosen for the present review to illustrate their physicochemical principles that govern their formulation. Different types of oral osmotic systems and their applications are also discussed. Finally, some studies related to this subject were reviewed. Because of their advantages and strong market potential, the future of osmotic systems seems so good.

Key words: osmotic pump, osmotic system, osmotic pressure, modified release system, oral administration.

INTRODUCCIÓN

Desde finales de la década de 1930 se empezó a trabajar en el diseño de sistemas que permitieran modificar la liberación de fármacos. Lipowski obtuvo la primera patente con la elaboración de una forma farmacéutica de administración oral que lograba una liberación lenta y constante del principio activo después de la ingestión. Sin embargo, la primera forma de dosificación de acción sostenida diseñada bajo el principio de Lipowski fue introducida tan solo hacia 1952 (1). Desde esa época a la fecha se continúa investigando en el diseño de diferentes tipos de sistemas que permitan modificar la liberación de fármacos.

En la última década y en parte debido a las nuevas políticas sobre respeto de patentes, la atención se ha centrado en el diseño de formas farmacéuticas de liberación modificada, como una buena posibilidad de darle vida a moléculas cuya patente ya haya expirado. La inversión en este tipo de investigaciones y el tiempo necesario para llevarlas a feliz término, se constituyen en una buena alternativa comparada con el tiempo y dinero requeridos para el desarrollo de medicamentos a partir de la síntesis de nuevas moléculas. Además, este tipo de sistemas de administración oral presenta múltiples ventajas: intervalos de dosificación más amplios, lo que lleva a un menor número de tomas al día; posibilidad de liberación en sitios específicos del tracto gastrointestinal (TGI); sostenimiento de los niveles plasmáticos, sin que se presenten grandes fluctuaciones; entre otros, que le dan un valor agregado a fármacos ya existentes en el mercado (2). De estos sistemas, el mayor porcentaje corresponde a los de administración oral, debido a que sigue siendo la ruta de elección por ser una vía natural. Idealmente estos sistemas deberían liberar el fármaco de manera controlada y reproducible en el sitio blanco por un tiempo prolongado (3, 4).

La mayoría de las formas farmacéuticas de administración peroral y liberación controlada modulan la liberación del fármaco mediante el empleo de diseños del tipo matriz, de reservorio o de presión osmótica. En el primer caso, el fármaco se encuentra embebido en una matriz polimérica y la liberación se da por procesos de disolución, difusión o erosión; en los sistemas de reservorio, se diseña un núcleo en donde el fármaco está rodeado por una membrana que controla la liberación; y en los sistemas osmóticos, se utiliza la presión osmótica como fuerza impulsora para conseguir la liberación del fármaco. En los dos primeros casos actúan factores como el pH, la presencia de alimentos y otros de tipo fisiológico que pueden afectar la liberación, a diferencia de los sistemas osmóticos que presentan una liberación del fármaco independiente de estos factores (2, 5).

El desarrollo del presente trabajo está enfocado en recopilar información relacionada con el diseño de sistemas tipo bomba osmótica para administración oral,

con el fin de conocer el mecanismo de funcionamiento de estos dispositivos, los tipos de bombas osmóticas disponibles, los aspectos relacionados con su formulación, los fármacos que pueden ser entregados a través de estos sistemas y los estudios que se han venido realizando en el tema.

DESARROLLO HISTÓRICO

El primer dispositivo que empleó los principios osmóticos para liberar un fármaco fue desarrollado en 1955 por Rose y Nelson mediante un sistema de inyección que proporcionaba una liberación variante de 0.02mL/día (durante 100 días) a 0.5 mL/día (por 4 días). En 1971 se concedió una patente a Stolzenberg, que describe un inyector de pistón accionado por la presión osmótica (6). Por esa misma época, Higuchi y Leeper propusieron una serie de variaciones de la bomba de Rose y Nelson, y Theeuwes y col. modificaron aún más lo existente hasta diseñar la bomba osmótica elemental (BOE) (3). Esto último dio pie a una serie de otras patentes, provenientes la mayor parte de la firma Alza Corporation (aproximadamente un 90% de las patentes existentes son de su propiedad), de diferentes sistemas de liberación y por otras rutas de administración, que recurren a la presión osmótica como fuente impulsora. Sin embargo, muchas de estas patentes han expirado y otras están próximas a hacerlo, lo que ha incrementando el interés en el desarrollo de bombas osmóticas para liberación controlada. Una revisión completa acerca de esta temática fue realizada por Santus y Baker en 1995 (7).

CONCEPTOS GENERALES

Los comprimidos osmóticos son formas farmacéuticas recubiertas de liberación controlada con unas características de diseño y funcionamiento especiales. En este tipo de sistemas, la presión osmótica controla la liberación de los fármacos, fundamentándose en el aprovechamiento de esta propiedad coligativa de las sustancias no volátiles cuando están en solución. En esencia, todos los sistemas osmóticos se encuentran constituidos por un comprimido (núcleo) que contiene el fármaco, rodeado por una membrana semipermeable. La liberación del principio activo se logra por el empuje de este a través de un orificio en la membrana. De este modo se obtiene una cinética de liberación de orden cero (2, 4, 8). Si se formulan de manera adecuada tanto el núcleo como la membrana, se logra que el proceso de liberación sea independiente del pH del medio y de las condiciones de agitación (5).

Los sistemas osmóticos de administración oral se han clasificado en diferentes tipos, dependiendo de su complejidad, como se muestra a continuación.

Bomba Osmótica Elemental (BOE)

Es el sistema más simple, conocido como OROS® (*Osmotic Release Oral System*) o GITS® (*Gastrointestinal Therapeutic System*), pionero de los sistemas para la entrega de fármaco en forma de bomba osmótica oral. Consta de un núcleo osmótico que contiene el fármaco (con o sin agentes osmóticos) cubierto por una membrana semipermeable, provista de un orificio, (en el centro de una de las caras del comprimido) por donde ocurre la liberación (Figura 1) (9).

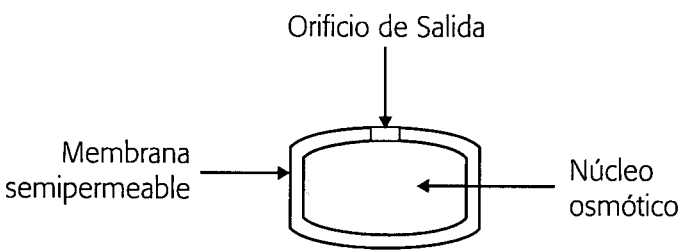


Figura 1. Bomba osmótica elemental.

Este dispositivo utiliza el gradiente osmótico entre el medio gastrointestinal y su interior, como mecanismo de liberación del principio activo. Una vez administrado, el núcleo osmótico al entrar en contacto con los fluidos acuosos, absorbe agua a una velocidad que está determinada por la permeabilidad de la membrana frente al fluido biológico y por la presión osmótica del núcleo, como se presenta en la ecuación 1.

$$\frac{dv}{dt} = \frac{A}{h} Lp (\sigma \Delta \pi - \Delta p) \tag{E 1}$$

donde dv/dt es la velocidad de entrada del agua, A y h son el área y el espesor de la membrana, respectivamente; Lp es la permeabilidad mecánica de la membrana; σ es el factor de semipermeabilidad y $\Delta \pi$ y Δp son las diferencias de presión osmótica e hidrostática, respectivamente. La ecuación 1 puede simplificarse, considerando un orificio de liberación suficientemente grande que permita despreciar la presión hidrostática dentro del sistema, $\Delta \pi \gg \Delta p$; una presión osmótica en el núcleo mucho mayor que la externa (pudiéndose despreciar la externa) y remplazando $Lp\sigma$ por K , que es una constante de la membrana, así:

$$\frac{dv}{dt} = \frac{A}{h} K \pi \tag{E 2}$$

21

La liberación del principio activo de los sistemas osmóticos involucra la entrada del medio disolvente al núcleo (discutida anteriormente) a través de la membrana, y la posterior salida de la solución (fármaco + disolvente) a través del orificio presente en la membrana semipermeable. La expresión general que describe el proceso de liberación del soluto, dM/dt , está dada por:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{dv}{dt} \cdot C \quad (\text{E } 3)$$

donde C es la concentración del fármaco en solución.

Reemplazando E 2 en E 3:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{A}{h} K \pi C \quad (\text{E } 4)$$

De la ecuación 4 se deduce que el lograr una velocidad de liberación constante depende de la correcta selección de la membrana y de la formación de una solución saturada del fármaco dentro del núcleo, que permita obtener una concentración en solución constante, siempre y cuando se haya hecho una adecuada selección del diámetro del orificio de liberación. Esto lleva a considerar tres aspectos críticos en el diseño de este tipo de sistemas: la solubilidad del fármaco (que se refleja directamente en la presión osmótica de la solución, para algunos casos), el orificio y la naturaleza de la membrana (2, 5, 6, 10-12).

Solubilidad

La cinética de liberación del fármaco en un sistema osmótico está directamente relacionada con su solubilidad en agua para la formación de la solución saturada correspondiente dentro del núcleo. Si se asume que este último está constituido por fármaco puro, es posible calcular la fracción de fármaco liberado con cinética de orden cero ($F(z)$), así:

$$F(z) = 1 - \frac{S}{\rho} \quad (\text{E } 5)$$

donde S es la solubilidad del fármaco (g/mL) y ρ es la densidad del núcleo de la tableta (g/mL). De acuerdo con esta ecuación, fármacos con una solubilidad menor de 0.05 g/mL deberían ser liberados en más de un 95% con cinética de orden cero, pero considerando la ecuación 4, su velocidad de liberación sería muy baja, debido al bajo gradiente osmótico que se generaría. Por el contrario, fármacos altamente solubles en agua serían liberados en baja proporción,

siguiendo una cinética de orden cero, y de acuerdo a la ecuación 4, a una mayor velocidad de liberación (2, 3, 12). De ahí la importancia de considerar el valor de la solubilidad intrínseca del fármaco para buscar alternativas de formulación, como incluir ingredientes auxiliares que permitan modular su solubilidad en el núcleo. Como ejemplos se pueden citar los siguientes: formación de la sal de un fármaco como la glipizida, contenida en el núcleo, que por modificación del pH del microentorno lleva a un aumento de su solubilidad y por consiguiente a un incremento en la velocidad de liberación (13); incorporación de un polímero que retarde la velocidad de liberación del diltiazem clorhidrato, controlando eficientemente la liberación del fármaco (orden cero), gracias a la modulación de su alta solubilidad (mayor a 590mg/mL a 37 °C) por este medio (14); evaluación de un caso similar al anterior en un estudio con ciclobenzaprina clorhidrato (15); el empleo de bicarbonato de sodio, que en presencia de los componentes ácidos de una droga de la medicina tradicional china forma una mezcla efervescente que incrementa la velocidad de liberación de los activos pobremente solubles en agua (16); la formación de complejos de inclusión con ciclodextrina permite incrementar la velocidad de liberación de fármacos poco solubles en agua (17, 18).

Para el diseño de bombas osmóticas elementales se recomiendan solubilidades intermedias (50-300 mg/mL), ya sean intrínsecas u obtenidas por adición de otros componentes (3). Siendo la solubilidad una de las limitantes para este tipo de diseño, se han realizado múltiples modificaciones para lograr sistemas que liberen fármacos de baja y muy alta hidrosolubilidad, como se muestra más adelante.

Presión osmótica

La liberación de un fármaco de un sistema osmótico es directamente proporcional a la presión osmótica del núcleo, de acuerdo a lo planteado en la ecuación 4. Para garantizar una liberación adecuada, es necesario optimizar el gradiente de presión osmótica entre el núcleo y el exterior, lo que se logra con una solución saturada del fármaco. En el caso de que su solubilidad sea muy baja se debe adicionar un compuesto osmóticamente activo, pero farmacológicamente inerte, hasta alcanzar la concentración de saturación adecuada, consiguiendo de esta manera tener una presión osmótica mayor y constante. Algunos de los compuestos osmóticamente activos más empleados son las sales de ácidos inorgánicos solubles en agua (cloruro o sulfato de magnesio; cloruro de litio, potasio o sodio; entre otros), las sales de ácidos orgánicos solubles en agua (acetato de sodio o potasio, succinato de magnesio, benzoato de sodio, entre otros), los carbohidratos (arabinosa, ribosa, glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa, etc), los aminoácidos solubles en agua (glicina, leucina, alanina, metionina, etc), y los polímeros orgánicos (carboximetilcelulosa sódica, HPMC, carbómeros, etc) (2, 3, 12).

Siendo la presión osmótica la fuerza impulsora de la liberación, es necesario tener en cuenta que la osmolaridad a lo largo del tracto digestivo se considera, para efectos prácticos, constante, con un valor de aproximadamente 300 mOsmol/kg (lo que corresponde a casi 8 atm), que en comparación con una solución saturada de un compuesto dentro del núcleo (por ejemplo 245 atm para el KCl), conlleva a una diferencia neta de presión osmótica de 237 atm, suficiente para dar lugar a la liberación de un fármaco a una velocidad constante, siempre y cuando exista en su interior una solución saturada del mismo (19).

Orificio de liberación

Los sistemas de liberación osmótica contienen por lo menos un orificio en su membrana semipermeable para que se de la liberación del fármaco. El diámetro del orificio debe ser optimizado para garantizar una liberación con cinética de orden cero. Un tamaño menor a 200 μ incrementa la presión hidrostática en el núcleo variando la cinética de liberación y un tamaño mayor a 1000 μ puede permitir la difusión del fármaco a través de él modificando también la cinética (2, 6). Existen cálculos matemáticos que permiten establecer el tamaño óptimo del orificio de liberación, sin embargo el rango adecuado es particular para cada sistema (6). Se ha demostrado, que dentro de ciertos límites, el diámetro del orificio no incide en la cinética de liberación del fármaco. Esto se puso en evidencia en el estudio realizado por Liu y col. para el diseño de una bomba osmótica de nifedipina, en el que no se encontraron diferencias significativas entre los perfiles de liberación del fármaco para diámetros comprendidos entre 0.25-1.41 mm (20). De la misma manera, Ramadan y Tawashi evaluaron la incidencia del tamaño del orificio en la cinética de liberación de una BOE de KCl, encontrando que este factor no tenía incidencia a velocidades de agitación bajas, mientras se tornaba significativo cuando se incrementaba la agitación (21).

Algunos de los métodos empleados para crear el orificio de liberación son el rayo láser, el taladro mecánico, los punzones modificados, el uso de sustancias solubles que permiten la formación del orificio in situ y el de indentación (2, 9, 22). En el diseño de una bomba osmótica monolítica con atenolol, se empleó el método de indentación para crear el orificio de liberación y se encontró que el diámetro adecuado del orificio estaba comprendido entre 1.00 y 1.14 mm para conseguir una liberación del fármaco con cinética de orden cero (23).

Membrana de recubrimiento

Este es uno de los parámetros más críticos en el diseño de sistemas osmóticos. Debe ser semipermeable, es decir, permeable al agua e impermeable al principio activo y los agentes osmóticos contenidos en el núcleo y debe ser capaz de mantener estables la forma y las dimensiones del dispositivo para garantizar que

su volumen sea constante; además, tiene que resistir las agresiones mecánicas y enzimáticas del TGI, así como las relacionadas con el pH (6, 9). Para asegurar la resistencia mecánica, el grosor de la membrana debe estar entre 200 y 300 μm (2). Entre los principales polímeros utilizados para este fin están ésteres de celulosa (acetato, triacetato, propionato y butirato de celulosa, entre otros), etilcelulosa y copolímeros derivados del ácido metacrílico. En cuanto a los derivados de celulosa, pueden incrementar su permeabilidad al agua con la adición de agentes plastificantes o de agentes hidrofílicos como los PEG. La etilcelulosa pura tiene un uso limitado como membrana de recubrimiento de sistemas osmóticos, debido a su baja permeabilidad al agua, pero combinada con HPMC mejora esta propiedad (3). Con los copolímeros derivados del ácido metacrílico se han realizado estudios empleándolos como película de recubrimiento, en combinación con diferentes tipos y varias composiciones de polímero, comprobando su aplicabilidad en el diseño de este tipo de sistemas y estableciendo la posibilidad de utilización de dispersiones acuosas en vez de las orgánicas, comúnmente empleadas (24, 25).

En otro estudio se evaluó un pseudolátex de acetato de celulosa para el recubrimiento de un GITS® a base de atenolol, demostrando la aplicabilidad de las dispersiones acuosas de polímeros en el recubrimiento de este tipo de sistemas (26). En la literatura se reporta el empleo de un nuevo tipo de membranas, llamadas asimétricas que consisten en un sustrato poroso que tiene como características un flujo elevado y altas velocidades de liberación para fármacos poco solubles en agua. La permeabilidad puede ser ajustada controlando la estructura y porosidad de la membrana (2, 3) y este tipo de membranas puede ser aplicado a tabletas, cápsulas o formulaciones multipartículas (27-29).

Bombas osmóticas multicompartimentales (BOM)

La BOM es un diseño simple y adecuado para fármacos con solubilidades intermedias; sin embargo, existen muchos fármacos con muy bajas y muy altas solubilidades que difícilmente podrían ser incluidos en este tipo de diseños. Esta fue la razón que llevó al desarrollo de bombas osmóticas multicompartimentales (3). Estos dispositivos pueden ser divididos en dos categorías principales, dependiendo si una de las cámaras se expande en la otra (sistema *push-pull*) o si las cámaras son rígidas y mantienen su volumen constante, aun estando en funcionamiento (7).

Bomba osmótica aspirante-impelente

Este sistema es conocido como *push-pull* OROS® y fue desarrollado en la década de los años de 1980 para superar los problemas de formular fármacos insolubles que tiene la BOE. Consiste en dos compartimentos separados por un diafragma elástico, recubiertos por una membrana semipermeable. La capa inferior contie-

ne un polímero hidrófilo (agente polimérico osmótico) capaz de formar un hidrogel expandible que empuja el compartimento superior, que contiene el fármaco (Figura 2). Este comprimido osmótico actúa mediante el efecto combinado de la hidratación de sus dos compartimentos de modo que, inicialmente, el compartimento de principio activo absorbe agua suficiente para formar una suspensión o solución que será expulsada a través del orificio de salida tan pronto como se inicie la formación de un fluido en su interior y se de la expansión y empuje por parte del compartimento inferior, previamente hidratado (3, 7-9).

La expresión matemática de la velocidad de liberación del fármaco para estos sistemas está definida por la ecuación 4 (3). Un estudio realizado con salbutamol y teofilina en un sistema *push-pull*, demostró la factibilidad de diseñar un sistema para la liberación de dos fármacos, con dos solubilidades diferentes, que siguiera una cinética de liberación de orden cero (29).

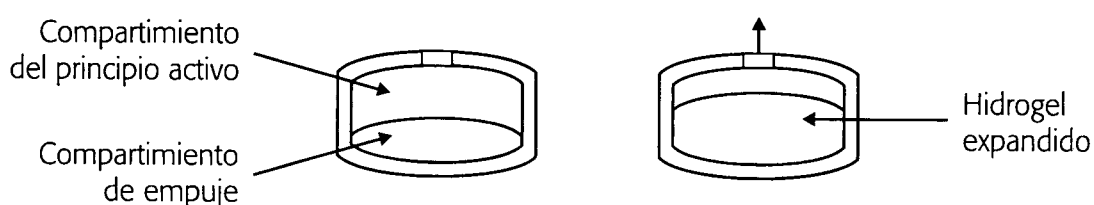


Figura 2. Bomba osmótica bicompartimental *Push-pull*.

Bombas osmóticas con una segunda cámara no expandible

Este grupo puede a su vez subdividirse en dos subgrupos, dependiendo de la función que cumpla la segunda cámara. En el primer subgrupo, en la segunda cámara se logra la dilución de la solución saturada antes de salir del dispositivo. Esto es muy útil para el caso en el que la solución saturada del fármaco al entrar en contacto con el TGI causa una irritación que genera algún riesgo. El segundo grupo consta de dos BOE independientes en una misma tableta. El dispositivo es capaz de liberar el fármaco simultáneamente a partir de cada una de las BOE (7).

Bombas osmóticas con liberación dirigida al colon

Modificaciones realizadas a la tecnología del comprimido osmótico bicompartimental se han aplicado recientemente al desarrollo de sistemas terapéuticos gastrointestinales para la liberación de fármacos a nivel de colon, ya sea para el tratamiento local de la mucosa colónica o para ser absorbido sistémicamente. Estos dispositivos poseen un recubrimiento gastrorresistente externo que bloquea el paso de agua hacia el interior del sistema en el medio ácido del estómago, retrasando la liberación del principio activo hasta que el sistema haya alcanzado el

colon. Una vez allí, el recubrimiento gastrorresistente se disuelve completamente, quedando expuesta la membrana semipermeable y a partir de este instante la liberación del principio activo se produce a velocidad constante (OROS-CT®, *Colon Targeted* (ALZA Corp.)) (9, 22).

Con el fin de mejorar la distribución del principio activo en el colon, pueden fabricarse sistemas con múltiples unidades individuales contenidas en una cápsula de gelatina dura que se disuelve rápidamente en el estómago. De este modo, pueden quedar repartidos varios dispositivos a lo largo del colon al salir del estómago en forma espaciada de acuerdo con el vaciado gástrico, como se ilustra en la Figura 3 (OROS-CTmu®; *Colon Targeted multiple units*) (2, 9).

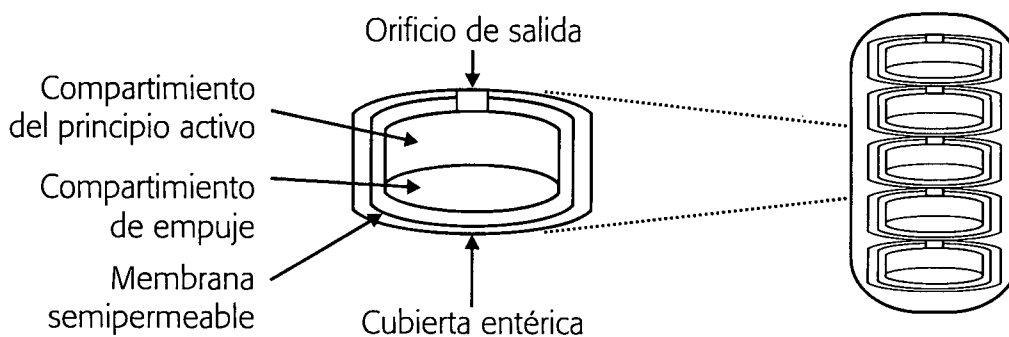


Figura 3. Diagrama de OROS-CTmu®; *Colon Targeted multiple units*.

Bombas osmóticas que contienen formulaciones autoemulsificables

Se ha diseñado el sistema L-OROS™ (ALZA Corp.) para la entrega de fármacos en formulaciones líquidas lipofílicas, mediante el cual se incrementa la biodisponibilidad de compuestos activos insolubles en agua y se proporciona una liberación controlada desde 2 hasta 24 horas. En este sistema se encuentra la tecnología L-OROS™ SOFTCAP™, adecuada para la liberación controlada de formulaciones líquidas lipofílicas autoemulsificables, de forma que cuando el fármaco en solución es liberado en el TGI, forma gotas muy pequeñas (<100 nm - microemulsión), incrementando la solubilidad del fármaco y por tanto su biodisponibilidad. La formulación líquida del principio activo está contenida dentro de una cápsula blanda de gelatina, rodeada en su orden por una película de barrera, una cámara osmótica y una membrana semipermeable que controla la velocidad de liberación. El orificio de entrega es formado a través de las tres capas. Cuando el sistema está en contacto con el ambiente acuoso, el agua permea a través de la membrana externa y activa la película osmótica produciendo su expansión y la compresión de la cápsula de gelatina blanda, generando una presión hidrostática dentro del sistema, que induce a la formulación líquida a salir a través del orificio, como se aprecia en la Figura 4 (2, 30).

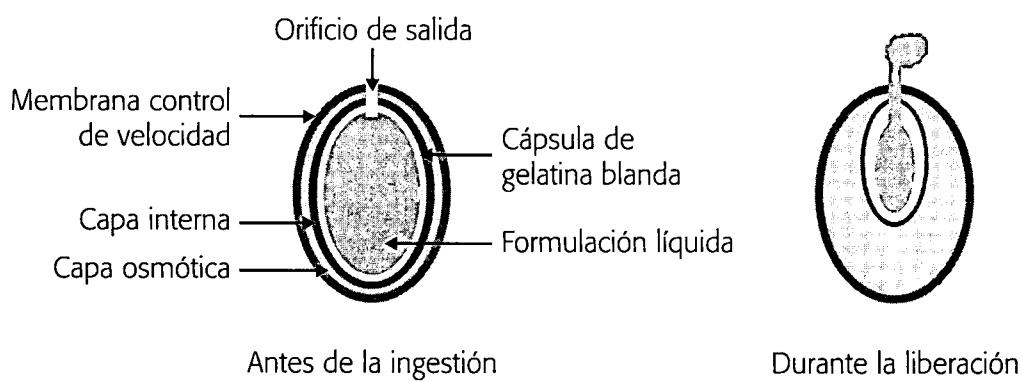


Figura 4. Esquema del sistema L-OROS™ SOFTCAP™.

El sistema L-OROS™ HARDCAP™, similar al anterior, consta de un compartimento líquido de fármaco, una película de barrera y una cámara osmótica, contenidas en una cápsula dura de gelatina, cubierta finalmente con una membrana semipermeable. El orificio para la entrega del compuesto activo va desde la membrana hasta la película que contiene el fármaco en solución o suspensión. Cuando el sistema entra en contacto con el medio acuoso, el agua es embebida a través de la membrana semipermeable, expandiendo la cámara osmótica, la cual ejerce una presión contra la película de barrera, liberando el fármaco a través del orificio de entrega (Figura 5) (2, 22).

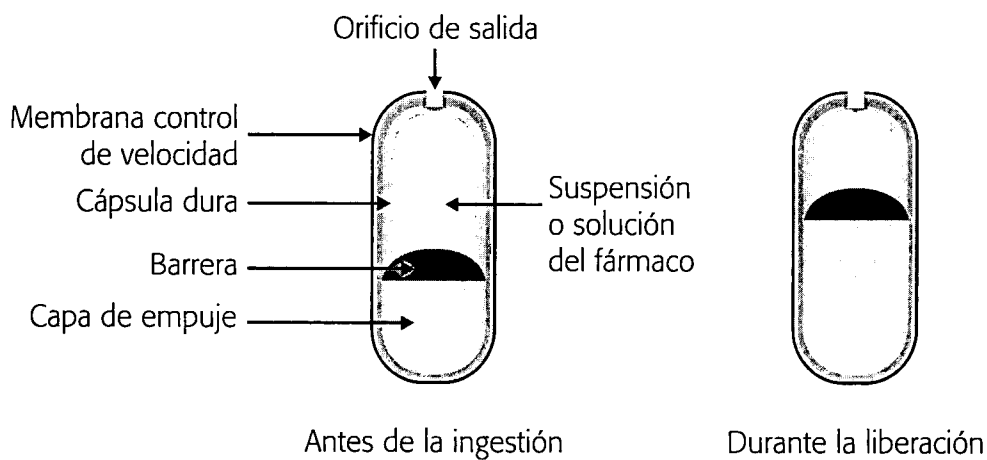


Figura 5. Esquema del sistema L-OROS™ HARDCAP™.

Mientras que los sistemas L-OROS™ SOFTCAP™ y L-OROS™ HARDCAP™ son diseñados para producir una liberación continua de fármaco, el sistema L-OROS™ de liberación retardada permite entregar el fármaco, a partir de formulaciones líquidas, después de transcurrido un determinado tiempo. Este sistema está compuesto de tres compartimentos: uno formado por placebo (ejerce la acción retardante), otro que contiene el compuesto activo y el tercero que corresponde a una cámara osmótica, los cuales están rodeados por una membrana semiper-

20

meable que controla la velocidad de liberación, como se aprecia en la Figura 6. El orificio se forma a través de la membrana hasta la película de placebo. Cuando la cámara osmótica se expande, el placebo se libera primero, demorando la salida del fármaco. La liberación del principio activo puede ser retardada desde 1 hasta 10 horas, dependiendo de la permeabilidad de la membrana y el tamaño del compartimento de placebo. Esto permite que el sistema se dirija hacia áreas específicas del tracto GI para la entrega del fármaco, así por ejemplo, existen péptidos que se absorben mejor en el colon que en la parte superior del tracto GI (Figura 6) (22).

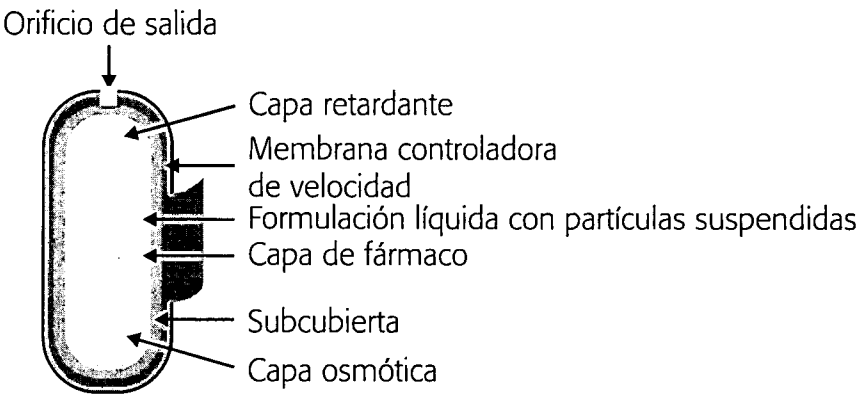


Figura 6. Esquema del sistema L-OROS™ *delayed liquid bolus delivery*.

Bombas osmóticas de porosidad controlada

Este tipo de sistemas contienen aditivos solubles en agua en la membrana de cubrimiento, los que se disuelven en contacto con el agua, formando microporos (Figura 7). Como resultado se obtiene que la membrana se hace permeable al agua y a los solutos disueltos. El mecanismo para la liberación del fármaco a partir de este sistema es principalmente osmótico con una pequeña proporción de liberación por difusión simple (2, 9). De esta manera, al no ser la presión osmótica el único mecanismo para liberar el fármaco, la ecuación 4 puede modificarse, incluyendo un término referente al proceso de difusión pasiva (asumiendo condiciones *sink*), así:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{A}{h} K \pi \bullet S + \frac{PAS}{h} \tag{E 6}$$

donde P es el coeficiente de permeabilidad del fármaco para atravesar la membrana, A es el área de la membrana, S es la solubilidad del fármaco y h el espesor de la membrana (31). En un estudio realizado con clorpromazina, formulada como una bomba osmótica de porosidad controlada, se demostró que la cantidad y el tamaño de partícula de la lactosa presente en la membrana de acetato

de celulosa influía en la liberación, incrementándola al aumentar la concentración de lactosa y disminuir su tamaño de partícula (32). Así mismo se evaluó la influencia de diferentes formadores de canales en la membrana de celulosa, sobre la cinética de liberación de orden cero para bombas osmóticas de porosidad controlada de pseudoefedrina (33).

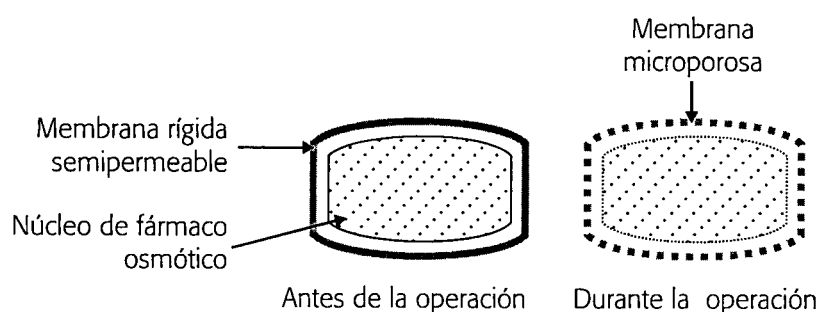


Figura 7. Bombas osmóticas de porosidad controlada.

Existen bombas osmóticas modificadas para fármacos insolubles, que constan de partículas de agentes osmóticos recubiertas con una película elástica semipermeable mezcladas con el fármaco insoluble, y comprimidas posteriormente en forma de tableta. Esta tableta se recubre finalmente con una membrana semipermeable en la que se crea el orificio de liberación. Al entrar en contacto con el fluido biológico, el agua penetra a través de las dos membranas hasta llegar a las partículas del agente osmótico, que se hinchan y empujan el fármaco insoluble hacia el orificio de liberación (3, 9).

Comprimido osmótico monolítico

Es un sistema que favorece la liberación de fármacos insolubles en agua hasta por 24 horas. Consiste en la dispersión de un agente soluble en agua (agente osmótico) en una matriz polimérica. El fármaco insoluble es suspendido en la matriz y la cinética de liberación de orden cero está dada tanto por el efecto osmótico como por la capacidad del polímero de mantener el fármaco suspendido. La tableta formada es recubierta por una membrana semipermeable, sobre la que se genera el orificio de liberación. La limitante de este sistema radica en que se puede tener hasta un máximo de 30% de fármaco (3, 20). Se han realizado estudios con nifedipina, fármaco muy insoluble en agua, demostrándose perfiles de liberación que siguen una cinética de orden cero, tanto *in vitro* como *in vivo* (20, 34). Estudios realizados con sistemas monolíticos de naproxeno presentan un comportamiento similar al utilizar como polímero la goma arábiga (35).

Tableta osmótica tipo sandwich (SOTS)

Consta de una cámara osmótica ubicada en medio de dos compartimentos de fármaco, los que a su vez están cubiertos con una membrana semipermeable.

Como se indica en la Figura 8, los dos compartimentos interactúan con el medio externo a través de dos orificios de entrega (uno en cada lado de la tableta). Después de que el sistema entra en contacto con el medio acuoso, la cámara de presión osmótica que contiene agentes poliméricos, se hidrata y el fármaco es liberado a través de los orificios de entrega. Este sistema ha sido empleado para nifedipina en el tratamiento de la hipertensión arterial y la angina de pecho (36).

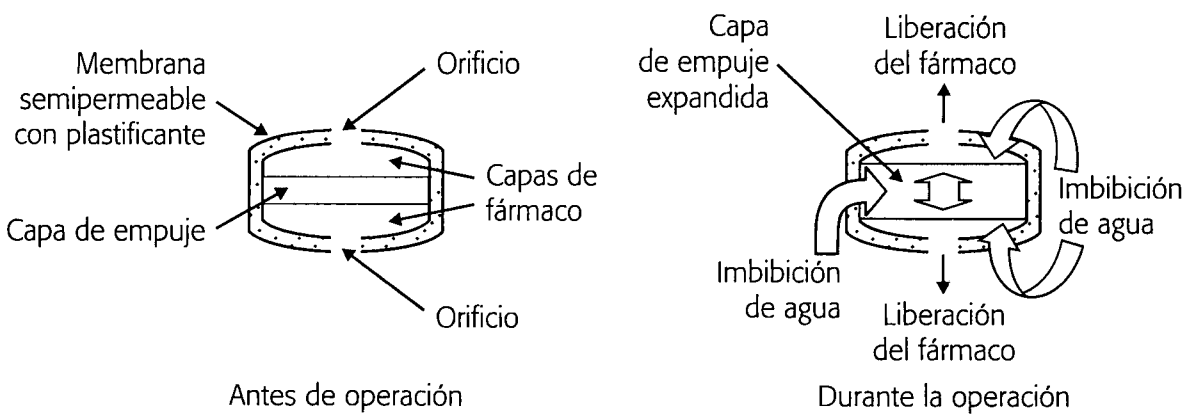


Figura 8. Esquema de una tableta osmótica en forma de sándwich.

Sistemas multiparticulados de liberación retardada

Están compuestos por *pellets* que contienen el fármaco, con o sin agente osmótico, recubiertas con una membrana semipermeable como el acetato de celulosa. Al entrar en contacto con un entorno acuoso, el agua penetra en el núcleo y forma una solución saturada de los componentes solubles. El gradiente de presión osmótica favorece la entrada del agua, originando una rápida expansión de la membrana y dando lugar a la formación de poros en la superficie. El fármaco y el ingrediente osmótico son liberados a través de estos poros, siguiendo una cinética de orden cero (2, 3). Un estudio realizado con acetaminofén en un sistema de este tipo demostró liberación con cinética de orden cero después de un tiempo de latencia determinado (37). En otro estudio realizado con maleato de clorfeniramina, en el que se evaluaron diferentes agentes osmóticos y membranas de recubrimiento, se encontró que el mecanismo de liberación en este tipo de sistemas es complejo, involucrando no sólo la presión osmótica y la difusión pasiva, discutida en la ecuación 6, sino otros fenómenos como la inducción de la presión osmótica, la ruptura de la cubierta y la posible disolución y erosión de la película de HPMC (38).

VENTAJAS DE LOS SISTEMAS OSMÓTICOS Y ESTUDIOS REALIZADOS

Como se puede apreciar, la mayor ventaja de este tipo de sistemas es la posibilidad de conseguir cinéticas de orden cero que no se ven afectadas por

condiciones fisiológicas como el pH, la presencia de alimentos, las condiciones hidrodinámicas y enzimáticas del medio, aspectos a los que es indiferente siempre y cuando se haya hecho una correcta elección de la membrana semipermeable. Estos sistemas permiten formular fármacos de una amplia gama de solubilidades debido a su gran versatilidad. Cabe resaltar que las velocidades de liberación para estos sistemas son mayores comparadas con las de aquellos cuyo mecanismo es la difusión convencional, y altamente predecibles y programables, debido a la posibilidad de modulación de los términos en la ecuación 4 lo que lleva a obtener resultados calculados bastante cercanos a los obtenidos experimentalmente (3, 22). En un estudio realizado para la formulación de un sistema osmótico a base de mononitrato de isosorbide, se verificó la independencia del sistema de los factores discutidos anteriormente, así como la utilidad de la predicción de niveles plasmáticos, basados en la información generada *in vitro* (39). De la misma manera, en diferentes estudios realizados se ha encontrado una alta correlación entre los estudios *in vitro* e *in vivo* para este tipo de sistemas (3, 40).

Rani y colaboradores evaluaron, tanto *in vitro* como *in vivo*, la liberación de diclofenaco sódico a partir de una BOE, encontrando que este proceso era dependiente del tipo y espesor de la membrana semipermeable e independiente del tamaño del orificio y de las condiciones de agitación del medio. Concluyeron que este sistema presentaba una liberación más controlada y prolongada que el que se encontraba en el mercado (41). En un estudio similar, en que se compara el desempeño *in vivo* e *in vitro* de tres sistemas de liberación controlada a base de diclofenaco sódico, de los cuales dos de ellos tienen como mecanismo de liberación la presión osmótica (matriz osmótica y bomba osmótica), se demostró que existía control más efectivo de la liberación, efecto más prolongado y mayor independencia de los efectos fisiológicos para los sistemas osmóticos. Se espera que esto ayude en el mejoramiento en la eficacia terapéutica y la confianza del paciente (42).

Los sistemas de liberación osmótica también han sido utilizados para el diseño de productos de aplicación en medicina veterinaria. Es el caso de la ivermectina, formulada como bomba osmótica, garantizando una cinética de liberación de orden cero y un efecto por 135 días (43).

A pesar de las ventajas que estos sistemas evidencian, en la literatura se han reportado estudios que demuestran diferencias en los perfiles de liberación de sistemas osmóticos de nifedipina, fabricados en las mismas condiciones. Mediante imágenes de resonancia magnética se estableció que no existía uniformidad en el recubrimiento de la tableta, dando lugar a diferentes espesores de membrana, causante del comportamiento observado (44).

Además se han manifestado problemas de obstrucción GI en pacientes con úlcera péptica preexistente, así como serias reacciones GI (hemorragia y perforación) asociadas a la liberación de soluciones concentradas de compuestos irritantes de la mucosa gástrica (3, 6).

CONCLUSIONES

La liberación de fármacos que emplean la presión osmótica como fuerza impulsora, considerando un adecuado diseño del sistema, permite garantizar una liberación del activo con cinética de orden cero, lo que ofrece ventajas frente a otras formas de liberación controlada. La solubilidad, asociada a la presión osmótica del núcleo, la naturaleza de la membrana y el diámetro del orificio, son los factores que inciden y controlan su liberación. Existen diferentes tipos de sistemas osmóticos de administración oral en los que resalta su versatilidad. Debido al vencimiento de múltiples patentes relacionadas con este tipo de sistemas, en los últimos años se han incrementado notablemente los estudios en este campo promisorio para desarrollarse aún más en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. J. Lazarus and J. Cooper , Oral prolonged action medicaments: their pharmaceutical control and therapeutic aspects, *J. Pharm. Pharmacol.*, 11 (5), 257-290 (1959).
2. R. K. Verma, D. M. Krishna, and S. Garg, Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems, *J. Control. Release*, **79**, 7-27(2002).
3. R. K. Verma, B. Mishra and S. Garg, Osmotically Controlled Oral Drug Delivery, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **26**, 695 (2000).
4. R. K. Verma and S. Garg, Current status of drug delivery technologies and future directions, *Pharm. Technol. On-line*, **25**, 1 (2001).
5. F. Theeuwes, P.S.L. Wong and S.I. Yum, Drug Delivery and Therapeutic Systems, in: "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Edited by Swarbrick, J. and Boyland, J.C., Marcel Dekker, U.S.A., 1991, Vol. 4, pp. 303-316.
6. P. Buri, F. Puisieux, E. Doelker et J.P. Benoit, "Formes Pharmaceutiques Nouvelles: aspects technologique biopharmaceutique et medical", Technique et Documentattion, Paris, 1985, pp. 175-196.



7. G. Santus and R.W. Baker, Osmotic Drug Delivery: A review of the patent literature, *J. Control. Release*, **35**, 1 (1995).
8. H. C. Ansel, N. G. Popovich, and L. V. Allen, "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems", 6th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, U.S.A., 1999, pp. 218-219.
9. J. M. Suñé, "Nuevas Aportaciones Galénicas a las Formas de Administración", Ferrer Grupo, Barcelona, España, 2000, pp. 41-47.
10. A.T. Florence and G.W. Halbert, Drug delivery and targeting, *Phys. Technol.* **16**, 164 (1985).
11. M. George, I.V. Grass and R. Joseph, Sustained and controlled release drug delivery systems, in: "Modern Pharmaceutics", Edited by G.S. Banker and C.T. Rhodes, Marcel Dekker, USA, 1990, pp. 655-657.
12. P.J. Sinko, "Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences", 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, U.S.A., 2006, pp. 333-334.
13. R. K. Verma and S. Garg, Development and evaluation of osmotically controlled oral drug delivery system of glipizide, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **57**, 513 (2004).
14. D. Prabakaran, P. Singh, P. Kanaujia and S. P. Vyas, Effect of hydrophilic polymers on the release of diltiazem hydrochloride from elementary osmotic pumps, *Int. J. Pharm.*, **259**, 173 (2003).
15. A.M Razagui. and J.B. Schwartz, Investigation of cyclobenzaprine hydrochloride release from oral osmotic delivery systems containing a water-swelling polymer, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **28**, 631 (2002).
16. X. Li, W. Pan, S. Nie, L. Wu, Studies on controlled release effervescent osmotic pump tablets from traditional Chinese medicine compound recipe, *J. Control. Release*, **96**, 359 (2004).
17. K. Okimoto, R. A. Rajewski and V. J. Stella, Release of testosterone from an osmotic pump tablet utilizing (SBE)_{7m}- β -cyclodextrin as both a solubilizing and an osmotic pump agent, *J. Control. Release*, **58**, 29 (1999).
18. Y. Gan, W. Pan, M. Wei and R. Zhang, Cyclodextrin complex osmotic tablet for glipizide delivery, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **28**, 1015 (2002).
19. J. Urquhart, Controlled drug delivery: therapeutic and pharmacological aspects, *J. Internal Medicine*, **248**, 357 (2000).

20. L. Liu, J. Ku, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery, *J. Control. Release*, **67**, 309 (2000).
21. M.A. Ramadan and R. Tawashi, The effect of hydrodynamic conditions and delivery orifice size on the rate of drug release from the elementary osmotic pump system (EOP), *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **13**, 235 (1987).
22. V. Gupta, S. Verma, A. Nanda and S. Nanda, Osmotically controlled drug delivery, *Drug Delivery Technology*, **5**, 1 (2005). URL: <http://www.drugdeliverytech.com>.
23. L. Liu and B. Che, Preparation of monolithic osmotic pump system by coating the indented core tablet, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, in press (2006).
24. J.L. Jensen, L.E. Appel, J.H. Clair and G. M. Zentner, Variables that affect the mechanism of drug release from osmotic pumps coated with acrylate/methacrylate copolymer latexes, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 530 (1995).
25. Y. Zhang, Z. Zhang and F. Wu, A novel pulsed-release system based on swelling and osmotic pumping mechanism, *J. Control. Release*, **89**, 47 (2003).
26. S.V. Sastry and M.A. Khan, Aqueous based polymeric dispersion: Plackett-Burman design for screening of formulation variables of atenolol gastrointestinal therapeutic system, *Pharm. Acta Helvetiae*, **73**, 105 (1998).
27. S.M. Herbig, J.R. Cardinal, R.W. Korsmeyer, K.L. Smith, Asymmetric-membrane tablet coatings for osmotic drug delivery, *J. Control. Release*, **35**, 127 (1995).
28. G. Thombre, J.R. Cardinal, A.R. DeNoto, D.C. Gibbes, Asymmetric membrane capsules for osmotic drug delivery II. In vitro and in vivo drug release performance, *J. Control. Release*, **57**, 65 (1999).
29. D. Prabakaran, P. Singh, P. Kanaujia, K.S. Jaganathan, A. Rawat, and S. P. Vyas, Modified push-pull osmotic system for simultaneous delivery of theophylline and salbutamol: development and in vitro characterization, *Int. J. Pharm.*, **284**, 95 (2004).
30. L. Dong, K. Shafi, P. Wong and J. Wan, L-OROS® SOFTCAP™ for Controlled Release of Non-Aqueous Liquid Formulations, *Drug Delivery Technology*, **2**, 1 (2002). URL: <http://www.drugdeliverytech.com>.
31. N. Özdemir and J. Sahin, Design of a controlled release osmotic pump system of ibuprofen, *Int. J. Pharm.*, **158**, 91 (1997).

32. K. Okimoto, A. Ohike, R. Ibuki, O. Aoki, N. Ohnishi, R. A. Rajewski and V. J. Stella, T. Irie, K. Uekama, Factors affecting membrane-controlled drug release for an osmotic pump tablet (OPT) utilizing (SBE)_{7m}- β -CD as both a solubilizer and osmotic agent, *J. Control. Release*, **60**, 311 (1999).
33. S. N. Makhija and P. R. Vavia, Controlled porosity osmotic pump-based controlled release systems of pseudoephedrine. I. Cellulose acetate as a semi-permeable membrane, *J. Control. Release*, **89**, 5 (2003).
34. X. Liu, D. Chen and R. Zhang, Evaluation of monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery in vitro and in vivo, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **29**, 813 (2003).
35. E. Lu, Z. Jiang, Q. Zhang, and X. Jiang, A water-insoluble drug monolithic osmotic tablet system utilizing gum arabic as an osmotic, suspending and expanding agent, *J. Control. Release*, **92**, 375 (2003).
36. L. Liu, J. Ku, G. Khang, B. Lee, J. M. Rhee, and H. B. Lee, Nifedipine controlled delivery by sandwiched osmotic tablet system, *J. Control. Release*, **68**, 145 (2000).
37. P. Schultz and Kleinebudde, A new multiparticulate delayed release system. Part I: Dissolution properties and release mechanism, *J. Control. Release*, **47**, 181 (1997).
38. P.W.S. Heng, J. Hao, L.W. Chan and S.H. Chew, Influences of osmotic agents in diffusion layer on drug release from multilayer coated pellets, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **30**, 213 (2004).
39. R. K. Verma, A.M. Kaushal and S. Garg, Development and evaluation of extended release formulations of isosorbide mononitrate based on osmotic technology, *Int. J. Pharm.*, **263**, 9 (2003).
40. A. G. Thombre, L. E. Appel, M. B. Chidlaw, P. D. Daugherty, F. Dumont, L.A.F. Evans, and S.C. Sutton, Osmotic drug delivery using swellable-core technology, *J. Control. Release*, **94**, 75 (2004).
41. M. Rani, R. Surana, C. Sankar and B. Mishra, Development and biopharmaceutical evaluation of osmotic pump tablets for controlled delivery of diclofenac sodium, *Acta Pharm.*, **53**, 263 (2003).
42. M. Rani and B. Mishra, Comparative in vitro and in vivo evaluation of matrix, osmotic matrix and osmotic pump tablets for controlled delivery of diclofenac sodium, *AAPS PharmSci Tech*, **5** (4), article 71 (2004).

43. J. R. Zingerman, J.R. Cardinal, R.T. Chern, J. Holste, J.B. Williams, B. Eckenhoff and J. Wright, The in vitro and in vivo performance of an osmotically controlled delivery system - IVOMEC SR® bolus, *J. Control. Release*, **47**, 1 (1997).
44. M. Shapiro, M.A. Jarema and S. Gravina, Magnetic resonance imaging of an oral gastrointestinal-therapeutic-system (GITS) tablet, *J. Control. Release*, **38**, 123 (1996).

Matriz de aplicación de recubrimiento

- Altamente recomendado (solicite una muestra)
- Recomendado
- Usos posibles

	Despreñable	Lavable con agua fría	Soluble en agua caliente	Liberación retardada o lenta	Demoldante	Protección contra graffiti	Protector contra manchas para telas	Agente acarreador (color, alíes, otros)	Barreca contra el oxígeno	Recubrimientos para automóviles	Control de erosión/pelvo
Soluciones premezcladas											
Selvol 09-125			○			○				○	○
Selvol 09-325	○		○	○		○			○	○	○
Selvol 09-523	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Selvol 21-205	○	○			○		○	○	○	○	○
Selvol 24-203		○			○			○	○	○	○
Variedades secas estándar											
Super hidrolizado											
Selvol 125			○			○				○	○
Selvol 165			○			○				○	○
Totalmente hidrolizado											
Selvol 103			○	○	○			○		○	○
Selvol 107			○	○						○	
Selvol 310	○		○	○		○			○		
Selvol 325	○		○	○	○	○		○	○	○	○
Selvol 350			○	○		○			○	○	○
Medianamente hidrolizado											
Selvol 418		○	○	○			○		○	○	○
Selvol 425		○	○							○	○
Selvol 443		○	○							○	○
Parcialmente hidrolizado											
Selvol 203		○			○			○	○	○	○
Selvol 205	○	○					○	○	○	○	○
Selvol 502		○		○				○	○	○	○
Selvol 504		○		○			○	○			
Selvol 513	○	○		○		○		○			
Selvol 518	○	○		○			○		○		
Selvol 523	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○
Selvol 540	○	○	○	○		○		○		○	○

International Offices

North America:
 Sekisui Specialty Chemicals America
 1603 West LBJ Freeway
 Dallas, TX 75234-6034
 Tel +1-972-277-2901
 Fax +1-972-277-2907
 www.sekisui-sc.com

Europe:

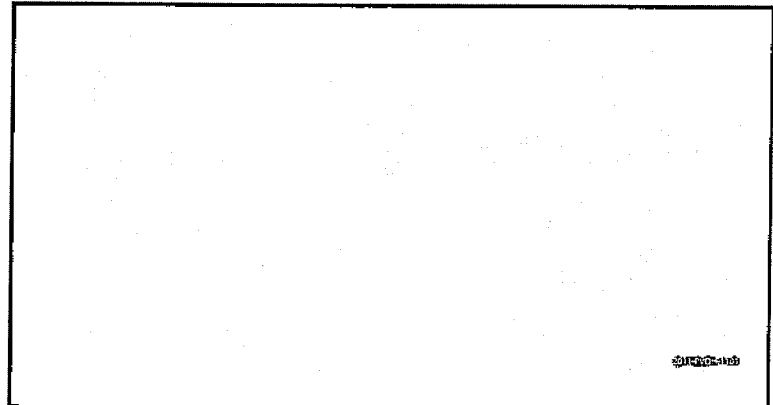
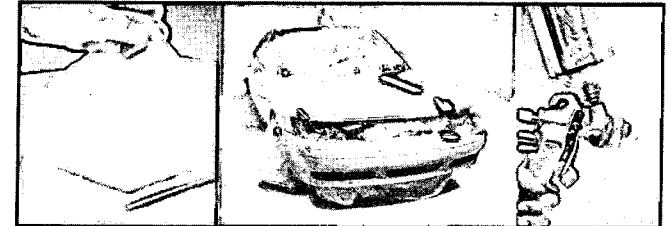
Sekisui Specialty Chemicals Europe S.L.
 Ctra. N-340 Km. 1157 Apdo. 1388
 43080 Tarragona
 Spain
 Tel +34 977549899
 Fax +34 977544982

Visite la página web de Selvol en
www.selvol.com

A nuestro mejor entendimiento, la información aquí contenida es precisa. Sin embargo, ni Sekisui ni como ninguna de sus filiales asume responsabilidad alguna en cuanto a la exactitud o integridad de la información aquí contenida. La determinación final sobre la idoneidad de cualquier material y la determinación sobre posible violación a patentes es responsabilidad única del usuario. Todos los productos químicos pueden llegar a representar amenazas desconocidas para la salud y deberán ser empleados con cautela. Aunque ciertas amenazas pueden estar descritas en esta publicación, no podemos garantizar que estas sean las únicas amenazas que existen. Los usuarios de cualquier producto químico deben obtener satisfacción por su medio de sus propias investigaciones independientes del conocimiento científico y médico actual de que el material puede ser empleado con seguridad. Además, no se establece certificación ni afirmación alguna en cuanto al estado bajo ley o regulación alguna, incluyendo pero no limitada al Acta de Control de Sustancias, tanto de los productos químicos expresados arriba como de cualquier producto que por polimerización o reacción posterior sean el resultado de alguna formulación que los contenga. © 2009 Sekisui Specialty Chemical, S.L.



Alcohol Polivinílico– Un polímero versátil para aplicaciones de recubrimiento especializadas



Descripción

El Alcohol Polivinílico Selvol (PVOH), proporciona una amplia gama de beneficios en las aplicaciones de recubrimiento. En este folleto se describen las ventajas y aplicaciones para los recubrimientos modificados con Selvol. El Selvol se emplea principalmente para proteger superficies y para actuar como agente acarreador de otros aditivos. El PVOH Selvol es un excelente formador de película, que puede ser formulado para brindar una eliminación fácil teniendo además excelentes propiedades de liberación prolongada.

El agua es el principal solvente empleado para disolver el PVOH seco en una solución. Los diversos grados de Selvol se encuentran disponibles como gránulo seco y en soluciones preelaboradas con base de agua. Visite nuestra página web www.selvol.com para ver las especificaciones del producto, las hojas de seguridad, instrucciones para la preparación de las soluciones y demás informaciones sobre el producto.

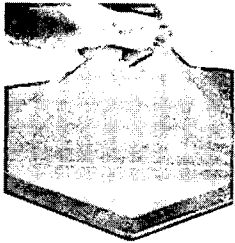
Aplicación

Existen numerosas aplicaciones de recubrimiento en las cuales el PVOH Selvol brindará un mejor desempeño, tal como se describe más abajo. Además, Sekisui posee un Equipo de Desarrollo de Aplicaciones dedicado que lo asistirá con recomendaciones sobre grados a utilizar y con apoyo técnico para la formulación de Selvol para satisfacer sus necesidades de aplicación.

Beneficios generales

- Excelente formador de película
- Recubrimiento protector
- Puede ser coloreado o pigmentado
- Barrera contra el vapor
- Sensibilidad al agua controlada
- Protección contra rayos UV
- Bajo nivel de VOC (Compuestos Orgánicos Volátiles, según sus siglas en inglés)
- Transparente
- Apresto textil para lograr tiesura
- Removible
- Modificador de la Reología
- Biodegradable
- Soluciones con base de agua
- Seguro (Varias aprobaciones del FDA)

Este folleto presenta una breve explicación sobre algunas de las aplicaciones de recubrimiento más comunes destacando los beneficios claves del desempeño al utilizar PVOH. Los recubrimientos de solución de PVOH se pueden aplicar mediante técnicas de rociado, procesos de inmersión, tecnología de cepillado o películas por colado de solución.



Recubrimientos desprendibles

Las soluciones Selvol pueden ser formuladas para que sequen como un recubrimiento desprendible. Estos recubrimientos se utilizan para proteger a las superficies de daños o contaminantes en aplicaciones tales como cabinas de pintado (para recoger excesos de rocío), protección de automóviles, protección de vidrios (para evitar rayones), como un auxiliar de limpieza (facilitando la limpieza en ambientes sucios), o en la protección de transporte de bienes. El PVOH trabaja bien debido a que sus películas son antiestáticas y poseen una excelente resistencia al aceite, grasa, suciedades, pintura, y alquitrán.

Las variedades de mayor peso molecular, como Selvol 523 o la solución Selvol 09-523, generan una película más fuerte que se desprenderá como una película continua. Por lo general se les agrega plastificantes tales como glicerina y Polietilen glicol (PEG) de bajo peso molecular para mejorar la flexibilidad de la película.

Resistencia Controlada al Agua

Con la capacidad técnica de Sekisui, los recubrimientos pueden ser formulados para lograr diferentes grados de sensibilidad al agua, dependiendo de la temperatura de la misma y del tiempo de exposición. Esto cobra importancia cuando se formula un recubrimiento que deberá resistir condiciones de alta humedad o tiempo lluvioso. Mediante el ajuste de parámetros tales como la elección del grado de Selvol, espesor de la película, y la inclusión de varios aditivos, se puede adaptar la sensibilidad del agua a sus necesidades.

Por ejemplo, los grados Selvol de alta hidrólisis ofrecen una mayor resistencia al agua. Las soluciones de Selvol 09-325 y Selvol 08-125 son ejemplos típico de grados de hidrólisis alta elegidas para incrementar la resistencia al agua. Los recubrimientos hechos a partir de estos grados serán resistentes al agua a temperatura ambiente pero removibles con agua caliente. Una aplicación típica de esto sería un recubrimiento resistente al clima.

Desmoldante

El PVOH Selvol también puede utilizarse como desmoldante en la construcción de moldes y el vaciado. El PVOH se aplica como un recubrimiento en el molde, brindándole protección y ayudando a quitar el producto vaciado. Comparado con los sistemas de desmoldado con base de aceite/cera, ayuda a reducir costos. Los grados parcialmente hidrolizados de Selvol son, fácilmente removibles con agua, y pueden eliminar o reducir las amenazas relacionadas con el empleo de limpiadores de molde agresivos necesarios en otros sistemas. Por último, el producto acabado puede continuar siendo procesado sin la presencia de ningún residuo resinoso.

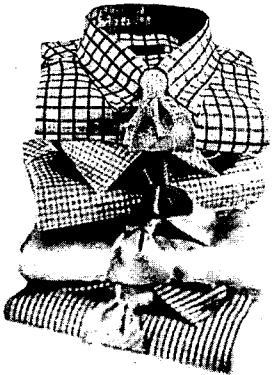
Selvol se emplea también como una película separadora con la cera, silicona y otros agentes desmoldantes. La película ayuda a reducir la migración del estireno, proporciona algo de protección contra el reblandecimiento de la cera a altas temperaturas, y protege la parte final de residuos de silicón, la que resulta difícil de pintar.

Protección contra Graffiti

Debido a que el PVOH Selvol es resistente a la mayoría de los solventes, lo convierte en un recubrimiento excelente para proteger superficies propensas a los graffiti o al vandalismo. El Selvol 325 totalmente hidrolizado puede ser formulado y aplicado con el espesor correcto de la película para proteger superficies y resistir las inclemencias del tiempo hasta por un año. Las superficies comprenden paredes, murales, carteles, vagones de ferrocarril, autobuses, etc.

Protector contra manchas para telas

El Selvol puede ser empleado sobre textiles terminados como apresto para mejorar su tiesura y resistencia al manchado. El PVOH resulta especialmente efectivo sobre telas sintéticas, en donde los almidones naturales no tienen efectividad. El PVOH se remueve con facilidad con agua, a diferencia de los almidones emulsionados. Gracias a la elevada fortaleza pelicular del PVOH Selvol, se necesitan menos sólidos de PVOH que de almidón o de emulsiones para lograr el mismo nivel de tiesura. Los grados de Selvol tales como Selvol 523 y la solución Selvol 09-523 ofrecen la mejor combinación de fuerza y flexibilidad para esta aplicación. Los niveles de partes por millón (PPM) de biocidas permiten lograr soluciones de Selvol que duran hasta un año sin echarse a perder.



Vehículo

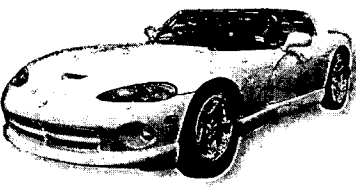
El alcohol polivinílico resulta un excelente formador de película y agente acarreador. Los recubrimientos de PVOH no pigmentados son completamente transparentes, y son compatibles con tapa-poros, abrillantadores ópticos, pigmentos, silicatos, y extensores como son los almidones y arcillas. El PVOH mejora la adhesión a la mayoría de los sustratos.

Recubrimientos de Barrera

El Selvol es una barrera excelente contra el aceite, grasa, y la mayoría de los solventes. La película de PVOH también es una barrera para el oxígeno, nitrógeno, y otros gases. Estas propiedades de barrera son de gran interés en la industria del empaque alimenticio, donde el PVOH posee aprobaciones del FDA para las aplicaciones de contacto con los alimentos.

Recubrimientos de automóviles

El PVOH Selvol también puede emplearse como recubrimiento efectivo y removible para proteger a los automóviles de tierra, aceite, y rayones pequeños, además de ser un excelente escudo para los insectos. El PVOH Selvol proporciona recubrimiento claro, virtualmente invisible para los faros delanteros y las molduras de polímero.



El recubrimiento del automóvil puede formularse para ser desprendible o lavable, dependiendo de la aplicación y el planteamiento deseado, y puede ser aplicado en casi todo el vehículo, incluyendo llantas, chasis, trompa, ventanas, y áreas de carga exterior (como cajas de camioneta).

Recubrimientos para papel

El PVOH Selvol se emplea en forma extensiva en la industria papelera como parte de las formulaciones de recubrimiento para realzar la resistencia, mejorar el brillo óptico, y resistir al aceite y la grasa. Sekisui posee un extenso conocimiento en la formulación del PVOH Selvol para uso en los recubrimientos para papel. Nuestro Equipo de Desarrollo de Aplicaciones está disponible para ayudarle con su aplicación.