



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: INYECTABLES DE LIBERACIÓN
PROLONGADA EN PATOLOGÍAS DEL
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Autor: Patricia Duque Tébar

Fecha: Julio 2020

Tutor: Juan Aparicio Blanco

1. RESUMEN

Las formas farmacéuticas de liberación prolongada son aquellas que tienen como objetivo mantener concentraciones plasmáticas seguras y eficaces de principios activos durante largos periodos de tiempo. Las ventajas que estas formulaciones pueden aportar son múltiples, pero destacan, entre otras, la posibilidad de reducir la frecuencia de administración, lo que implica una mejora en la adherencia terapéutica; y las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas, lo que implica una disminución en la incidencia de efectos adversos. Son numerosos los fármacos que pueden verse beneficiados al ser formulados con estas características, como por ejemplo fármacos con un estrecho margen terapéutico, fármacos con una corta semivida plasmática, fármacos que sufren un intenso metabolismo...

En este sentido, las patologías del sistema nervioso central pueden suponer una diana para dirigir este tipo de formulaciones, dada la cronicidad de sus cuadros y las bajas tasas de adherencia que esto conlleva. En estas patologías las formas farmacéuticas de liberación convencional suponen la inmensa mayoría de las formulaciones, si bien es cierto que en las últimas décadas los sistemas de liberación prolongada han ido apareciendo en este ámbito situándose como una alternativa eficaz a tener en cuenta.

En este trabajo se tratará por tanto de analizar diferentes patologías del sistema nervioso central así como sus tratamientos. Para ello se seleccionarán tres grupos de estas patologías con el fin de ilustrar los distintos sistemas de liberación prolongada existentes en cada caso así como de establecer las razones que podrían dar un impulso al desarrollo de, en concreto, formas farmacéuticas de liberación prolongada para administración parenteral.

2. INTRODUCCIÓN

Las patologías del sistema nervioso central son múltiples y muy heterogéneas entre sí, destacando entre ellas las epilepsias, los trastornos psiquiátricos, los accidentes cerebrovasculares, las adicciones o las enfermedades neurodegenerativas. La mayoría de estas patologías presentan tratamientos que, en mayor o menor medida, consiguen un alivio de la sintomatología (1). Sin embargo, estos trastornos se caracterizan en la mayoría de los casos por la cronicidad de sus cuadros, lo que va a suponer un importante obstáculo a la hora de abordar su farmacoterapia.

En este sentido, las formas farmacéuticas de liberación prolongada han sido y son una alternativa empleada para conseguir, entre otras cosas, un aumento de la adherencia a tratamientos crónicos. Estas formas farmacéuticas cuentan con numerosas ventajas respecto a las formas farmacéuticas de liberación convencional (2).

En primer lugar, la liberación prolongada de fármacos va a permitir prolongar la duración de los efectos del principio activo, lo que resulta especialmente interesante en aquellos con una corta semivida plasmática. Esta prolongación de los efectos va a permitir espaciar las pautas posológicas y con ello mejorar la adherencia a los tratamientos, algo que es de gran relevancia en ciertas patologías donde las tasas de adherencia son bajas, bien porque de forma voluntaria el paciente no se adhiere al tratamiento (enfermedades psiquiátricas, adicciones...), o bien de forma involuntaria (enfermedades neurodegenerativas). Además, la

prolongación del intervalo posológico puede permitir la optimización de la dosis de principio activo, especialmente importante en principios activos tóxicos.

Otra ventaja de estos sistemas es el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas terapéuticas durante mayores periodos de tiempo, lo que mejora el manejo de aquellos principios activos con un estrecho margen terapéutico (3). La optimización de la dosis y el mantenimiento de niveles plasmáticos terapéuticos van a suponer otra gran ventaja, pues permite reducir la aparición de efectos adversos, lo que resulta una de las principales causas de la baja adherencia a estos tratamientos.

Finalmente, otra de las ventajas de las formas farmacéuticas de liberación prolongada es que reducen la biodegradación de los principios activos, lo que es debido a que una vez que la liberación pasa a ser el factor limitante todo lo que se libera es absorbido y por tanto se ve ralentizada su degradación. Esta ventaja es de gran importancia en aquellos principios activos que sufren un intenso metabolismo o en los que el metabolismo implica interacciones farmacocinéticas con otros fármacos.

No obstante, la liberación prolongada de fármacos cuenta con una serie de desventajas que van a limitar su uso. Una de las principales limitaciones es el riesgo de liberación brusca de toda la dosis, fenómeno conocido como "dose dumping" (4). En este sentido, el riesgo a sufrir una intoxicación será proporcional a la dosis y al intervalo de dosificación. Otra de las limitaciones con las que cuentan algunos de estos sistemas (a excepción de, por ejemplo, los implantes) es la dificultad de suspender de forma repentina el tratamiento. Además, la irritación en el lugar de administración o el desarrollo de tolerancia son otras de las limitaciones que pueden presentar estas formas farmacéuticas.

Otro factor que cobra gran importancia en el tratamiento de estas patologías es la vía de administración. En concreto, la vía de administración parenteral ha sido utilizada en el tratamiento de algunas de ellas, como epilepsias o enfermedades psiquiátricas (1). No obstante, su uso en sistemas de liberación prolongada está limitado a pocos productos. Teniendo en cuenta los beneficios que esta vía puede aportar, podría resultar interesante tenerla en cuenta a la hora de desarrollar nuevas formas farmacéuticas de liberación prolongada.

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo consiste en llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre los tratamientos existentes en ciertas patologías del sistema nervioso central, y en concreto, las formas farmacéuticas existentes para estas. Dentro de esta revisión se analizan por un lado las características farmacocinéticas de los distintos principios activos que componen estos tratamientos, sus perfiles de seguridad y efectividad, así como sus datos de adherencia, con el fin de establecer los posibles beneficios que podrían aportar las formas farmacéuticas de liberación prolongada para administración parenteral. Por otro lado, para ilustrar la situación actual, se analizan las formas farmacéuticas de liberación prolongada para administración parenteral autorizadas tanto por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y *The U.S. Food And Drug Administration* (FDA), detallando sus características y áreas de mejora en el futuro.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

La metodología abordada para alcanzar el primer objetivo ha consistido en analizar y clasificar tres patologías del sistema nervioso central atendiendo a la presencia en su terapéutica de distintas formas farmacéuticas de liberación prolongada para administración oral, parenteral y/o otras vías. En este sentido, la primera patología a abordar corresponde con la epilepsia, donde solo se encuentran formas farmacéuticas de liberación prolongada para administración oral (Sí/No/No). El segundo grupo corresponde con enfermedades neurodegenerativas y en concreto la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP), las cuales comparten la presencia en el mercado de formas de liberación prolongada por vía oral y transdérmica (Sí/Sí/No). Por último se analiza la esquizofrenia como patología principal y más representativa de los trastornos psiquiátricos, la cual cuenta con formas de liberación prolongada para administración oral y prolongada parenteral (Sí/No/Sí).

El segundo objetivo se ha abordado llevando a cabo una revisión sobre formas farmacéuticas de liberación prolongada para administración parenteral en el conjunto de patologías del sistema nervioso central. Para ello se han revisado las tecnologías empleadas en este tipo de formulaciones, las ventajas que estas suponen, así como sus áreas de mejora.

Para llevar a cabo esta metodología se ha realizado una revisión bibliográfica, centrada principalmente en artículos científicos extraídos de bases de datos como PubMed, Medline, Google Scholar y Web of Science. Adicionalmente, se han consultado las fichas técnicas de los distintos medicamentos a través del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) y de la FDA.

5. RESULTADOS

5.1. EPILEPSIAS

La epilepsia puede definirse como una patología crónica del sistema nervioso central caracterizada por la aparición de crisis recurrentes. Esta patología se trata de uno de los trastornos neurológicos más comunes en todo el mundo, ya que existen 50 millones de personas que la padecen (5). En España, la mayoría de estudios sitúa la prevalencia de este trastorno en 8/1.000 personas, lo que representa un total de, aproximadamente, 360.000 casos (6).

La base fisiopatológica que explica las crisis epilépticas se basa en la existencia de un grupo o grupos de neuronas que presentan una actividad eléctrica exagerada. Esta hiperexcitabilidad neuronal patológica está asociada a un desequilibrio entre los mecanismos de neurotransmisión excitatorios e inhibitorios que favorece la aparición de descargas epilépticas. Las distintas hipótesis que pueden explicar la aparición de estas descargas son: cambios en la permeabilidad de la membrana neuronal, alteraciones de los canales iónicos, así como un exceso de actividad glutamatérgica y disminución de actividad gabaérgica (1).

Como consecuencia, el principal objetivo terapéutico que se persigue en el tratamiento de la epilepsia consiste en, por un lado, potenciar la inhibición neuronal; y por otro, inhibir la excitabilidad neuronal (**Tabla 1**).

Potenciación de la inhibición neuronal					Inhibición de la excitabilidad neuronal				
Principio activo	SLC		SLP		Principio activo	SLC		SLP	
	Oral	Parenteral	Oral	Parenteral		Oral	Parenteral	Oral	Parenteral
Activación del receptor GABA-A: Clobazam Clonazepam Fenobarbital Primidona	Sí	Sí*	No	No	Bloqueo de canales de Na⁺: Carbamacepina Eslicarbazepina Fenitoína Lacosamida Lamotrigina Oxcarbazepina Rufinamida	Sí	Sí*	No	No
Inhibición del metabolismo de GABA: Ácido valproico Vigabatrina	Sí	Sí*	Sí	No	Bloqueo de canales de Ca²⁺: Etosuximida Gabapentina Pregabalina Zonisamida	Sí	No	No	No
Inhibición de la recaptación de GABA: Tiagabina	Sí	No	No	No	Bloqueo del receptor de glutamato: Topiramato	Sí	No	No	No
					Inhibición de exocitosis de neurotransmisores: Brivaracetam Levetiracetam	Sí	Sí	No	No

Tabla 1. Clasificación en función del mecanismo de acción y farmacotecnia de los principales antiepilépticos comercializados en España. **SLC:** *Sistemas de liberación convencional*; **SLP:** *Sistemas de liberación prolongada*; **(*):** *No aplicable a todos los principios activos.*

La mayoría de antiepilépticos se encuentran comercializados en España bajo formas farmacéuticas de liberación convencional para administración oral (comprimidos, granulados, soluciones orales...). Estos persiguen disminuir la probabilidad de recurrencia de las crisis, empleándose bien en monoterapia o politerapia (7). Además, también se encuentran comercializadas formas farmacéuticas de liberación inmediata para administración parenteral, las cuales se reservan generalmente para aquellos casos en los que el paciente se encuentra inconsciente y la administración oral se encuentra imposibilitada. Además de estas formas farmacéuticas de liberación convencional existen comercializadas dos presentaciones en forma de comprimidos de liberación prolongada de la combinación de ácido valproico y valproato sódico (Depakine® Crono).

En general todos los antiepilépticos presentan una alta absorción oral con unas semividas plasmáticas que van desde las 5-7 horas en el caso de la gabapentina, hasta 48-96 horas en el caso del fenobarbital. Este amplio rango de semividas plasmáticas da lugar a que las pautas posológicas entre los distintos fármacos sean muy diferentes (en el caso de la vía oral van de una toma al día para algunos fármacos hasta dos o incluso tres para otros).

Además, la gran mayoría de ellos presentan un intenso metabolismo hepático, lo que tiene como resultado, en algunos casos, la formación de metabolitos activos que prolongan la duración de los efectos (como el fenobarbital). Por otro lado, algunos de estos principios activos se comportan como inhibidores enzimáticos (por ejemplo el ácido valproico) y otros como inductores (como la fenitoína, fenobarbital o carbamazepina), lo que da lugar a la aparición de interacciones farmacocinéticas con otros fármacos. Debido a que estos fenómenos enzimáticos son saturables en la mayoría de los casos, la formulación de formas de liberación prolongada (donde el proceso de liberación pasa a ser el proceso limitante y por tanto toda la dosis liberada está disponible para absorberse) podría suponer una ventaja a la hora de paliar dichos efectos.

En términos de seguridad, los efectos adversos (tales como la somnolencia o afectación cognitiva) constituyen un importante criterio de elección del principio activo ya que la mayoría de ellos cuentan con índices terapéuticos realmente estrechos (especialmente en el caso de antiepilépticos tradicionales como la fenitoína, la cual presenta dificultades a la hora de predecir concentraciones séricas a partir de una dosis prescrita). En general, la aparición de estos efectos adversos aumenta ante incrementos de dosis o elevación de concentraciones plasmáticas (7). En este sentido, el desarrollo de formas de liberación prolongada también supondría una ventaja, ya que permitiría optimizar la dosis de principio activo y mantener durante mayores periodos de tiempo los niveles plasmáticos terapéuticos constantes.

Depakine® Crono permite alcanzar en este sentido ciertos de estos beneficios. En primer lugar, consigue disminuir las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas y prolongar la duración de los efectos, lo que permite sustituir la administración de 2 o 3 veces al día de Depakine® clásico (en sistemas de liberación convencional) a una administración diaria. Además, la disminución de las fluctuaciones plasmáticas hace disminuir la incidencia de efectos adversos dependientes de la dosis. No obstante, esta formulación cuenta con diversas limitaciones. Por un lado, la sustitución de Depakine® por Depakine® Crono en una sola toma hace disminuir los niveles plasmáticos de ácido valproico por debajo de los niveles mínimos recomendados entre las 12 y 24 horas post-administración (8). Adicionalmente, aunque se consigue espaciar la pauta posológica a una administración diaria, esta podría ser insuficiente para alcanzar una mejora en la adherencia al tratamiento.

En definitiva, la complejidad de los regímenes terapéuticos, la cronicidad de la patología o la aparición de efectos adversos son factores por los que se considera común la falta de adherencia al tratamiento antiepiléptico (9,10). Teniendo en cuenta que la baja adherencia a la medicación es considerada como la principal causa de fracaso terapéutico en la epilepsia (10), resulta fundamental la búsqueda de alternativas que consigan un incremento de la misma, como podrían ser las formas farmacéuticas de liberación prolongada para administración parenteral.

En concreto, el desarrollo de estas formulaciones en aquellos principios activos cuyas cinéticas son más complejas (principios activos con intenso metabolismo hepático, inductores/inhibidores enzimáticos...) permitiría mantener unas concentraciones plasmáticas terapéuticas constantes durante mayores periodos de tiempo, lo que supondría espaciar las pautas posológicas y reducir tanto interacciones farmacocinéticas como efectos adversos. Estos objetivos se intentaron alcanzar con el desarrollo de formas de liberación

prolongada para administración oral (Depakine® Crono), aunque no se consiguió prolongar la pauta posológica a más de una administración diaria. Además, no se puede perder de vista el hecho de que existen principios activos cuyo uso prolongado puede generar dependencia (por ejemplo el fenobarbital), o que están sujetos a un seguimiento adicional dados sus posibles efectos adversos (como el ácido valproico), lo que dificulta enormemente el desarrollo de estas formulaciones. Por otro lado, el aumento de dosis que viene implícito en este tipo de formulaciones implicaría un aumento en el riesgo de sufrir reacciones adversas en el caso de que el sistema fallara.

En este sentido, esta situación cambia con la aparición de los nuevos antiepilépticos (lacosamida, brivaracetam...), los cuales presentan cinéticas más favorables, lo que permitiría desarrollar sistemas de liberación prolongada para administración parenteral más seguros y eficaces.

5.2. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: ALZHEIMER Y PARKINSON

Enfermedad neurodegenerativa es un término que hace referencia a un conjunto de trastornos que se caracterizan por la degeneración progresiva de poblaciones neuronales (11). Estas patologías carecen de un tratamiento curativo, de manera que cuentan con tratamientos sintomáticos que, dada la cronicidad de dichos trastornos, tienen un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Las dos enfermedades neurodegenerativas más frecuentes son, en primer lugar, la enfermedad de Alzheimer (EA), y en segundo lugar, la enfermedad de Parkinson (EP). Se calcula que en España el número de personas afectadas por la EA supera las 700.000 personas entre mayores de 40 años, mientras que en la EP esta cifra oscila en las 300.000 personas (12,13).

Estas dos patologías se caracterizan por la presencia de un desequilibrio de neurotransmisores a nivel central que desencadena los diferentes síntomas. En la EA tiene lugar la disminución de la actividad colinérgica central (responsable de la disfunción cognitiva) y el aumento de la actividad glutamatérgica central (responsable del aumento de excitotoxicidad). Por otro lado, la EP se caracteriza por la afectación progresiva de neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriada, lo que tiene como consecuencia la disminución de los niveles de dopamina centrales y, por consiguiente, la aparición de síntomas de carácter motor (hipocinesia, temblor en reposo, rigidez muscular, pérdida del reflejo postural...) (1).

Como consecuencia de estos mecanismos fisiopatológicos, los tratamientos de estos trastornos van a tratar de conseguir restaurar el equilibrio de neurotransmisores a nivel central y conseguir de este modo un alivio de los síntomas y una mejora en la calidad de vida de los pacientes. En la EA las estrategias terapéuticas consisten por tanto en compensar el déficit colinérgico y reducir la actividad glutamatérgica central (**Tabla 2**), mientras que en la EP consisten en la potenciación tanto directa como indirecta de la actividad dopaminérgica central (**Tabla 3**) (1).

Estrategia terapéutica	Principio activo	SLC			SLP		
		Oral	Otros	Parenteral	Oral	Otros	Parenteral
Inhibidores de colinesterasas	Donepezilo	Sí	No	No	No	No	No
	Galantamina	Sí	No	No	Sí	No	No
	Rivastigmina	Sí	No	No	No	Parches transdérmicos	No
Antagonistas del receptor glutamatérgico NMDA	Memantina	Sí	No	No	No	No	No

Tabla 2. Clasificación de los principios activos empleados en la enfermedad de Alzheimer y formas farmacéuticas autorizadas en España. **SLC:** *Sistemas de liberación convencional*; **SLP:** *Sistemas de liberación prolongada*.

Estrategia terapéutica	Principio activo	SLC			SLP		
		Oral	Otros	Parenteral	Oral	Otros	Parenteral
Acción dopaminérgica directa	Levodopa	Sí	Sí	No	Sí	No	No
	Agonistas dopaminérgicos	Sí	No	Sí	Sí	Parches transdérmicos	No
	Amantadina	Sí	No	No	No	No	No
Acción dopaminérgica indirecta	IDD periférica	Sí	Sí	No	Sí	No	No
	IMAO-B	Sí	No	No	No	No	No
	ICOMT	Sí	No	No	No	No	No
	Anticolinérgicos centrales	Sí	No	Sí	Sí	No	No

Tabla 3. Clasificación de los grupos de fármacos empleados en el tratamiento del Parkinson y formas farmacéuticas autorizadas en España. **SLC:** *Sistemas de liberación convencional*; **SLP:** *Sistemas de liberación prolongada*; **IDD:** *Inhibidores de la dopa-descarboxilasa*; **IMAO-B:** *Inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B*; **ICOMT:** *Inhibidores de la catecol-orto-metil-transferasa*.

En este sentido, la farmacotecnia de la EP y la EA sigue un perfil similar que difiere en que las formas de liberación inmediata para administración parenteral no están presentes en la EA, pero sí en la EP. Concretamente, ambas tienen en común que además de las formas farmacéuticas clásicas de administración oral existen comercializadas formas de liberación prolongada para vía oral y parches transdérmicos. No obstante, los objetivos que han marcado el desarrollo de estas formulaciones para ambas patologías son distintos. En particular, en el tratamiento de la EP el principal objetivo consiste en minimizar las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas y cerebrales de dopamina, responsables de la aparición de diversos efectos adversos como las discinesias (uno de los efectos adversos más molestos e incapacitantes del tratamiento). Sin embargo, en el caso de la EA persiguen mejorar los perfiles farmacocinéticos que dificultan la administración oral.

En relación a las formas farmacéuticas de liberación prolongada por vía oral, en la EA existe comercializado con estas características el principio activo galantamina. En el caso de la galantamina, aunque su biodisponibilidad por vía oral es del 90%, el tiempo que requiere para alcanzar la concentración máxima en sangre es de 1 hora y su semivida plasmática de siete, lo que hace imposible una administración única diaria. Gracias a la aparición de las

cápsulas que contienen pellets de liberación prolongada (Reminyl®) se ha conseguido espaciar la pauta posológica de dos a una vez al día (1).

Por otro lado, en la EP las formulaciones de liberación prolongada por vía oral abarcan una mayor variedad de principios activos. En concreto, destacan las formulaciones de los principios activos levodopa + inhibidores de la dopa descarboxilasa (IDD) periférica: Madopar retard® (levodopa+benserazida), Sinemet retard® y Sinemet plus retard® (levodopa+carbidopa). Estos sistemas, que cuentan con la novedad dentro de los sistemas de liberación prolongada de formular dos principios activos juntos, están constituidos por matrices poliméricas que van cediendo los principios activos de forma prolongada como consecuencia de la erosión gástrica. En concreto, Madopar® retard se trata de un sistema flotante diseñado para aumentar el tiempo de residencia gástrico en aquellos fármacos que, como la levodopa, tienden a absorberse en las primeras porciones del intestino (las cápsulas permanecen en el estómago de 3 a 6 horas). Teniendo en cuenta que la levodopa presenta una absorción muy variable en función del pH gástrico, vaciamiento gástrico, o motilidad intestinal, estos sistemas permiten que, por un lado, la absorción no se vea tan afectada por la presencia de alimentos, y por otro, que las fluctuaciones de levodopa en plasma se sitúen en rangos más estrechos durante mayores periodos de tiempo (1).

Otros principios activos usados en la EP que han sido incluidos en formas de liberación prolongada por vía oral son los agonistas dopaminérgicos pramipexol (Mirapexin®) y ropinirol (Requip Prolib®), así como el anticolinérgico biperideno (Akineton retard®). Estas presentaciones pretenden, al igual que las de levodopa, reducir las fluctuaciones de la respuesta y mejorar así el perfil de reacciones adversas (1).

Por otra parte, además de las formulaciones de liberación prolongada para administración oral existen comercializados parches transdérmicos para el tratamiento de ambas patologías. Para la EA estos parches están formulados con el principio activo rivastigmina (Prometax®, Exelon® y Rivanex®). En este caso, la rivastigmina presenta un elevado efecto de primer paso, lo que hace que su biodisponibilidad por vía oral sea relativamente baja (23-49%). Además, y al igual que pasaba con la galantamina, el tiempo que requiere para alcanzar la concentración máxima en sangre es de 1 hora y en este caso la semivida plasmática corresponde a 1,5 horas (1). Gracias a estos parches se consigue que el impacto por el efecto de primer paso se vea reducido, lo que permite aumentar la disponibilidad del principio activo.

Para la EP los parches están formulados para el agonista dopaminérgico rotigotina (Neupro®). Estos parches proporcionan una liberación y absorción predecibles del principio activo, y adicionalmente suponen una ventaja para aquellos pacientes en los que se ve dificultada la deglución (1). En concreto, gracias a estos parches se consigue que aproximadamente el 45% del principio activo se libere en la piel en un periodo de 24 horas y que el efecto máximo tenga lugar tras 4 semanas de tratamiento.

Resulta por tanto evidente que aunque estos sistemas tratan de alcanzar diferentes objetivos, cuentan con las mismas limitaciones. En primer lugar, aunque consiguen espaciar la pauta posológica de las formas farmacéuticas de liberación inmediata, esta sigue manteniéndose en una administración diaria. Teniendo en cuenta que el deterioro cognitivo es una de las principales barreras para estos pacientes, que a menudo se tratan de pacientes

pluripatológicos y polimedcados con tratamientos orales, estos perfiles de liberación no serían suficientes para alcanzar una adherencia óptima. Además, y en el caso de las formas de liberación prolongada para administración oral, aunque su liberación se vea ligeramente prolongada no la exime de ciertos factores que condicionan la absorción oral o de padecer reacciones adversas a nivel digestivo lo que, en el caso especial de la galantamina (da lugar a reacciones adversas de tipo colinérgico a este nivel), suele ser causa de abandono del tratamiento.

Por estas razones, la formulación de formas farmacéuticas de liberación prolongada para administración parenteral podría suponer grandes ventajas en el tratamiento de estas patologías. En primer lugar, se solventarían todos los problemas de la absorción por vía oral, lo que permitiría optimizar la dosis de los principios activos y la incidencia de efectos adversos. Por otro lado, la administración parenteral de estos sistemas supondría una ventaja en los pacientes que presentan dificultades en la deglución, al igual que con los parches transdérmicos. Adicionalmente, gracias a un correcto mecanismo de liberación prolongada se conseguirían concentraciones terapéuticas constantes durante periodos de tiempo mayores que los que se consiguen por vía oral, lo que para el caso de la EP, podría verse traducido en una disminución de fluctuaciones en la respuesta y por tanto de aparición de discinesias y otros efectos. Finalmente, con estas formulaciones las pautas posológicas se verían más espaciadas en el tiempo que con los sistemas ya mencionados, lo que cabría esperar que se tradujera en un aumento de la adherencia del tratamiento.

5.3. ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS: ESQUIZOFRENIA

La psicosis es un trastorno mental grave en el que tiene lugar una alteración del funcionamiento social normal, produciéndose como consecuencia un deterioro de la capacidad de pensar, comunicar, o interpretar la realidad. El síndrome más prevalente y estudiado es la esquizofrenia, aunque existen otros tipos de trastornos psicóticos.

La esquizofrenia se trata de un fenómeno clínico de desarrollo crónico que afecta a más de 21 millones de personas a nivel mundial. Este trastorno es más frecuente en hombres que en mujeres, y por lo general, debuta en el adolescente o el adulto joven (entre los 13-30 años). En todo el mundo, la esquizofrenia puede afectar al desempeño de tareas educativas y laborales, y además, suele venir acompañada de discriminación y estigmatización (14).

Este trastorno se caracteriza por una desorganización de la personalidad con alteraciones del juicio crítico y de la relación con la realidad (percepción, pensamiento, emociones...). Los síntomas que la caracterizan se clasifican en dos grandes grupos, por un lado los síntomas positivos (ideas delirantes, alteraciones del pensamiento, alucinaciones, desvaríos, etc.), y por otro los síntomas negativos (aplanamiento afectivo, pasividad, anhedonia, alogia, etc.). La hipótesis que explica la presencia de estos síntomas viene a indicar que los síntomas positivos son resultado de una hiperactividad dopaminérgica de la vía mesolímbica, y los síntomas negativos de una hipoactividad dopaminérgica de la vía mesocortical.

El tratamiento de base de la esquizofrenia es farmacológico, siendo los antipsicóticos los medicamentos más prescritos. Actualmente podemos clasificar a los fármacos antipsicóticos en dos grandes grupos: antipsicóticos típicos o de primera generación, y antipsicóticos atípicos o de segunda generación (1).

Los antipsicóticos típicos (o clásicos) fueron los primeros en ser desarrollados y se caracterizan por ser potentes antagonistas de los receptores dopaminérgicos D_2 de la vía mesolímbica, lo que se traduce en una mejoría de los síntomas positivos. Estos cuentan con la gran desventaja de tener la capacidad de actuar sobre otro tipo de receptores, dando lugar a múltiples efectos adversos, sobre todo extrapiramidales. En la actualidad los antipsicóticos típicos han sido por lo general reemplazados por los antipsicóticos atípicos. Estos no solo actúan bloqueando los receptores D_2 de la vía mesolímbica, sino además bloqueando los receptores $5-HT_{2A}$, lo que se traduce en un incremento de los niveles de dopamina en las vías mesocortical y nigroestriada, lo que tiene como resultado una mejoría de los síntomas negativos y una menor incidencia de reacciones extrapiramidales. Estos ocasionan además una mínima afectación de la prolactina y otras hormonas. Sin embargo, pueden producir una mayor ganancia de peso, agranulocitosis, discinesia o acatisia tardía (1).

A la hora de establecer un tratamiento se debe tener en cuenta que la esquizofrenia se trata de una patología crónica, por lo que los tratamientos a emplear serán a largo plazo. Además, conseguir una buena adherencia es esencial para mejorar el pronóstico y, sin embargo, las tasas de falta de adherencia se sitúan entre el 50 y el 90% (15). Todo esto trae como resultado que el tratamiento ideal se sustente en tres pilares fundamentales: instauración de un tratamiento precoz, elección del antipsicótico más adecuado de forma individualizada, y adherencia al tratamiento (16).

El desarrollo de formas farmacéuticas de liberación prolongada para el tratamiento de la esquizofrenia supone, como consecuencia, una alternativa para conseguir los objetivos descritos. En este sentido, en España existen múltiples antipsicóticos atípicos formulados con estas características (**Tabla 4**).

Principio activo	SLC			SLP		
	Oral	Otros	Parenteral	Oral	Otros	Parenteral
Amisulprida, Clotiapina, Clozapina, Sertindol	Sí	No	No	No	No	No
Sulpirida, Ziprasidona	Sí	No	Sí	No	No	No
Quetiapina	Sí	No	No	Sí	No	No
Risperidona	Sí	No	No	No	No	Sí
Aripiprazol, Olanzapina	Sí	No	Sí	No	No	Sí
Paliperidona	No	No	No	Sí	No	Sí
Loxapina	No	Sí	No	No	No	No

Tabla 4. Clasificación farmacotécnica de antipsicóticos atípicos indicados en esquizofrenia y autorizados en España. **SLC:** *Sistemas de liberación convencional*; **SLP:** *Sistemas de liberación prolongada*.

En concreto, los antipsicóticos atípicos comercializados en formas farmacéuticas de liberación prolongada corresponden con, por un lado, quetiapina, comercializado para administración oral, risperidona, olanzapina y aripiprazol para administración parenteral, y paliperidona para administración oral y parenteral (**Tabla 4**).

Estos antipsicóticos atípicos presentan unas características farmacocinéticas comunes. Por un lado, todos ellos se absorben correctamente por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en un corto periodo de tiempo (del rango de una a ocho horas post-administración). Además, su distribución por el organismo es amplia y, en la mayoría de los casos, rápida. Por otro lado, estos principios activos presentan unas semividas de eliminación que van desde 3-24 horas en el caso de la risperidona hasta 75-146 horas en el caso de aripiprazol. Estas características han permitido el desarrollo de medicamentos eficaces y seguros para el tratamiento de la esquizofrenia, con unas pautas de dosificación que en el caso de las formulaciones orales van de una administración al día, como en el caso de paliperidona (presente en formas de liberación prolongada para administración oral); a dos administraciones al día, como por ejemplo en el caso de algunas presentaciones de risperidona (la cual carece de formas de liberación prolongada para administración oral).

Estos perfiles farmacocinéticos implican que los intervalos de dosificación no sean lo suficientemente amplios como para permitir una optimización de las dosis y una mejor adherencia por parte de los pacientes. Como consecuencia, esta baja adherencia podría verse traducida en un mayor número de hospitalizaciones, recaídas o empeoramiento de los síntomas. En este sentido, para conseguir un perfil farmacocinético que se ajuste mejor a los objetivos buscados se han aprobado en las últimas décadas diferentes presentaciones para administración parenteral cuyo desarrollo tecnológico permite una liberación del principio activo prolongada en el tiempo (**Figura 1**).

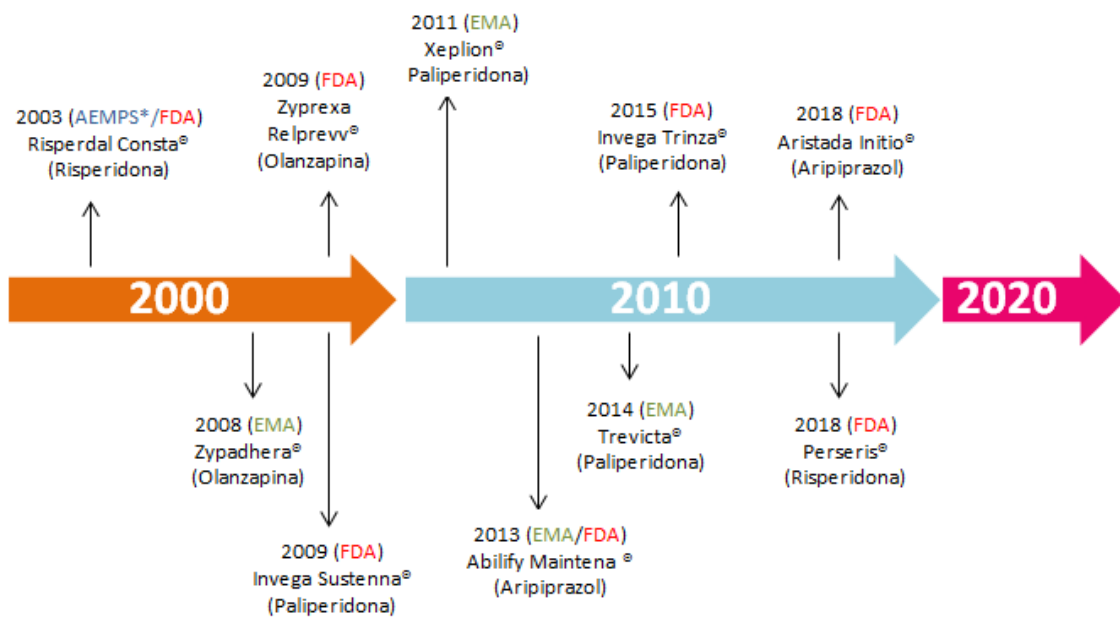


Figura 1: Antipsicóticos atípicos de liberación prolongada para administración parenteral comercializados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y *U.S. Food and Drugs Administration* (FDA). **AEMPS:** Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. (*): En el caso de Risperdal Consta®, por ser el único no autorizado por procedimiento centralizado en Europa, se incluye la fecha de autorización por AEMPS.

RISPERIDONA:

Las formas farmacéuticas de liberación prolongada para administración parenteral de risperidona se encuentra comercializada en España en tres presentaciones de inyección intramuscular con el nombre de Risperdal Consta®. Risperdal Consta®, aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (a través del procedimiento de reconocimiento mutuo) y la FDA (*U.S. Food and Drugs Administration*) en 2003, está indicado en el tratamiento de mantenimiento de esquizofrenia en aquellos pacientes que se encuentran estabilizados con antipsicóticos orales de liberación convencional.

La posología para Risperdal Consta® corresponde con una dosis de 25 mg cada dos semanas por vía intramuscular. Tras la primera inyección se debe administrar risperidona oral o un antipsicótico utilizado previamente durante las tres primeras semanas ya que la liberación inicial de risperidona supone menos del 1% de la dosis.

En el desarrollo de Risperdal Consta® se ha empleado la tecnología Medisorb®, por la cual la risperidona es incorporada al polímero poli-(d-,l-láctico-co-glicólico) (PLGA) para formar posteriormente microesferas que contienen dicho principio activo. De esta forma, y una vez ha sido administrado, el mecanismo de liberación del principio activo consta de tres fases (17,18).

En primer lugar se produce la hidratación del polímero, proceso en el cual no se libera prácticamente principio activo (menos del 1%) y cuenta con una duración de tres semanas. Este periodo en el que la liberación del principio activo es mínima explica la necesidad de complementar el inicio del tratamiento con risperidona u otro antipsicótico utilizado previamente por vía oral (4,18). En la segunda fase tiene lugar la difusión de risperidona a través del polímero. Esta fase de liberación comienza principalmente a partir de la tercera semana, y disminuye aproximadamente en la séptima. No obstante, la liberación efectiva tiene lugar durante las dos primeras semanas de esta fase, lo que condiciona que su pauta de administración sea cada dos semanas. Finalmente en la tercera y última fase el polímero se erosiona completamente transformándose en ácido láctico y glicólico, los cuales se metabolizan y eliminan del organismo sin dejar residuo (18).

Además de Risperdal Consta®, en 2018 la FDA aprobó una nueva formulación inyectable de liberación prolongada de risperidona (Perseris®). Esta formulación es administrada por vía subcutánea de forma mensual, y no requiere de suplemento oral.

Perseris® se trata de un implante de formación *in situ* basado en la tecnología Atrigel®, por la cual el principio activo se incorpora a un polímero biodegradable con un solvente miscible en agua. Dicho solvente, al entrar en contacto con los fluidos corporales, difunde a tejidos biológicos permitiendo que el sistema gelifique formando un implante biodegradable a través del cual la liberación del principio activo tiene lugar de forma prolongada. En el caso de Perseris®, en una jeringa se encuentra el polímero biodegradable d-,l-láctico-co-glicólico disuelto en el solvente miscible en agua N-metil-2-pirrolidona. Una segunda jeringa contiene polvo de risperidona. El contenido de ambas jeringas se mezcla permitiendo la dispersión de la risperidona en la solución polimérica y, una vez mezclado, se administra por vía subcutánea a nivel abdominal (17,19). Esta tecnología contrasta con la utilizada en Risperdal Consta®, donde se administran microesferas preformadas (20).

En el caso de Perseris® la absorción de risperidona tiene lugar en dos picos. El primer pico se produce en las primeras 4-6 horas post-inyección, tiempo en el que una pequeña cantidad de risperidona difunde en el disolvente orgánico mientras tiene lugar el proceso de gelificación del implante. Este primer pico permite suprimir la necesidad de suplemento oral que se observaba en Risperdal Consta®. El segundo pico tiene lugar de 10 a 14 días post-inyección, como consecuencia de la difusión controlada a partir del implante de formación *in situ* (20). En definitiva, Perseris® cuenta con la ventaja de que, contando con una seguridad y eficacia similar a la de Risperdal Consta®, se prolonga el intervalo de dosificación a un mes y no requiere de suplemento oral.

PALIPERIDONA.

A diferencia de otros principios activos, en España no existen comercializadas formas farmacéuticas de liberación convencional de paliperidona. En este caso únicamente se encuentran formas farmacéuticas de liberación prolongada, tanto de administración oral (comprimidos de liberación prolongada) como de administración parenteral. En concreto, las formas de administración parenteral se encuentran comercializadas bajo los nombres de Xeplion® y Trevicta®, autorizadas por la EMA (por procedimiento centralizado) en 2011 y 2014 respectivamente. Por otro lado la FDA aprobó estos productos en 2009 y 2015, respectivamente, con el nombre de Invega Sustenna® e Invega Trinza® (diferenciados de los anteriores en que sus dosis aparecen en unidades de peso de palmitato de paliperidona y no en unidades de peso de paliperidona).

La paliperidona en comprimidos de liberación prolongada está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia con una dosis recomendada de 6 mg una vez al día (no es necesario un ajuste de dosis inicial). Con estas presentaciones se consigue que, tras administrar una dosis única, tenga lugar una liberación gradual que permite que aumenten constantemente las concentraciones plasmáticas hasta alcanzar la concentración máxima 24 horas después. No obstante, con estas formulaciones la pauta posológica obliga a la administración diaria del principio activo, lo que resulta ser un inconveniente desde el punto de vista de la adherencia.

Por otro lado, las formas farmacéuticas de liberación prolongada por vía parenteral están indicadas para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en adultos estabilizados con paliperidona o risperidona.

En el caso de Xeplion®, la posología corresponde con una dosis mensual de 75 mg, tras la administración de 150 mg el primer día de tratamiento y 100 mg una semana después. Las presentaciones de Xeplion® se tratan de suspensiones de nanocristales donde la paliperidona se encuentra en forma de éster de palmitato de paliperidona. De esta forma se consigue aumentar su superficie disminuyendo el tamaño de partícula, permitiendo una liberación inicial rápida y la llegada en poco tiempo al estado estacionario. Por otro lado, la lentitud de disolución del palmitato de paliperidona tiene como resultado que la vida media varíe entre 25 a 49 días, lo que en definitiva permite un régimen posológico más amplio (mensual) (18,21). Como consecuencia, con esta presentación se consigue que la liberación del principio activo se inicie desde el primer día de tratamiento sin necesidad de suplemento oral.

Por otro lado, Trevicta® se administra cada tres meses en aquellos pacientes que se hayan mantenido estabilizados con palmitato de paliperidona mensual durante al menos cuatro meses. Tras iniciar el tratamiento con Trevicta® en sustitución a la última dosis recibida de palmitato de paliperidona mensual, el intervalo de dosis trimestral se encuentra entre 175 y 525 mg (en función de la tolerabilidad del paciente y/o de la eficacia).

El desarrollo tecnológico llevado a cabo con Trevicta® es similar al que se realizó con Xeplion®, con la diferencia de que los nanocristales que se emplean en este caso presentan un mayor tamaño de partícula, lo que tiene como resultado una liberación más lenta del principio activo y por tanto concentraciones de fármaco en suero más prolongadas (21). Este hecho hace que su administración corresponda a una vez cada tres meses, convirtiéndose así en el único medicamento de liberación prolongada para administración parenteral que permite una administración de cuatro veces al año.

OLANZAPINA:

Las formas farmacéuticas de liberación prolongada para administración parenteral aprobadas en España para la olanzapina se comercializan en tres presentaciones de inyección intramuscular con el nombre de Zypadhera®, autorizadas por la EMA (a través de procedimiento centralizado) en 2008. Además, la FDA las autorizó en 2009 bajo el nombre Zyprexa Relprevv®.

Zypadhera® está indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con esquizofrenia que se encuentran suficientemente estabilizados con un ciclo inicial de olanzapina por vía oral. Después de las revisiones clínicas, la dosis puede ajustarse en el rango de 150 mg a 300 mg cada dos semanas o de 300 a 405 mg cada mes.

Esta presentación se encuentra en forma de pamoato de olanzapina, formulada como una sal cristalina micronizada (21). Una vez inyectada, esta sal se disocia en tejido muscular lentamente permitiendo una liberación gradual de olanzapina a circulación sanguínea durante un periodo de dos a cuatro semanas, coincidiendo con sus pautas posológicas (22). Es decir, una sola inyección intramuscular de Zypadhera® produce una liberación sostenida a circulación sistémica durante un periodo de semanas a un mes, alcanzando la concentración plasmática máxima aproximadamente 3-4 días después de la inyección (23). Como consecuencia, en el inicio de tratamiento con Zypadhera® no se requieren suplementos con antipsicóticos orales.

Por otro lado, la administración accidental a nivel vascular de pamoato de olanzapina tiene como resultado una solubilización rápida del fármaco y, en consecuencia, una elevación de concentraciones plasmáticas de olanzapina en un corto periodo de tiempo. Esto implica que una administración accidental de Zypadhera® en tejido vascular puede generar un síndrome post-inyección caracterizado por sedación y delirium. Por esta razón Zypadhera se trata de un medicamento de uso hospitalario, ya que requiere que tras su inyección el paciente quede en observación bajo personal cualificado durante un periodo de al menos tres horas (24).

ARIPIPRAZOL.

Las formas farmacéuticas de liberación prolongada para administración parenteral comercializadas en España de aripiprazol se encuentran en dos presentaciones de inyección intramuscular bajo el nombre de Abilify Maintena, aprobadas por la EMA (a través de procedimiento centralizado) y FDA en 2013.

Abilify Maintena® está indicado en el tratamiento de mantenimiento de esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con aripiprazol por vía oral. La dosis de inicio y de mantenimiento recomendada es de 400 mg (puede reducirse a 300 mg en caso de que aparezcan efectos adversos) al mes. En este caso se debe continuar con 10 mg o 20 mg de aripiprazol por vía oral tras la primera inyección durante 14 días consecutivos con el fin de mantener concentraciones terapéuticas durante el inicio.

En este caso aripiprazol se encuentra formulado en forma de cristales de aripiprazol monohidrato. Estos cristales presentan una baja solubilidad en agua en el rango de pH fisiológico, de manera que la velocidad de absorción de aripiprazol desde el sitio de inyección dependerá de la velocidad de disolución de los cristales. Además, el vehículo de esta presentación está constituido por diversos excipientes dentro de los cuales destaca un polímero hidrófilo y semisintético, la carmelosa sódica o carboximetilcelulosa sódica. Este polímero se disuelve dando lugar a sistemas de una alta viscosidad, lo que permite, junto con el hecho de que la solubilidad de las partículas de aripiprazol monohidrato sea baja, una liberación más lenta y prolongada del principio activo a circulación sistémica (25).

Gracias a esta tecnología se consigue que la liberación del principio activo tenga lugar desde el primer día, aunque el 50% de la dosis no se libera hasta los días 10-35, lo que explica la necesidad de un suplemento oral durante los primeros 14 días de tratamiento para asegurar concentraciones terapéuticas (25, 26).

Además de Abilify Maintena®, la FDA aprobó en 2018 el uso de Aristada Initio® con el fin de minimizar la necesidad de suplemento oral y alcanzar concentraciones terapéuticas más rápidamente en pacientes tratados con Aristada® (profármaco de aripiprazol empleado en el tratamiento de la esquizofrenia). Tanto Aristada® como Aristada Initio® emplean la tecnología LinkeRx®, por la cual aripiprazol se une a la cadena de lauriloximetilo a través de un *linker* que, en presencia de esterases, permite una liberación del principio activo sostenida (27).

Con la administración de Aristada®, es necesaria la suplementación de aripiprazol oral durante las tres primeras semanas de tratamiento para asegurar concentraciones terapéuticas, ya que con esta presentación aripiprazol es detectable en la circulación sistémica al quinto o sexto día (con una liberación continua de 36 días adicionales). En este sentido Aristada Initio® utiliza la tecnología de nanocristales con el fin de disminuir el tamaño de partícula de aripiprazol lauroxil y aumentar así la velocidad de disolución. Esta formulación se emplea por tanto para impulsar el inicio del tratamiento con una dosis única de 675 mg, administrándose la primera inyección de Aristada® el mismo día o hasta 10 días después (27).

6. DISCUSIÓN

De forma general para estos tres grupos de patologías, las formas farmacéuticas de liberación convencional suponen el pilar fundamental de los tratamientos, siendo las formas farmacéuticas de liberación prolongada una minoría dentro de los mismos (**Figura 2**). No obstante, las formas farmacéuticas de liberación prolongada para administración parenteral aportan grandes ventajas en las patologías donde están incluidas, y podrían a llegar a suponer ventajas aún mayores en las que no.

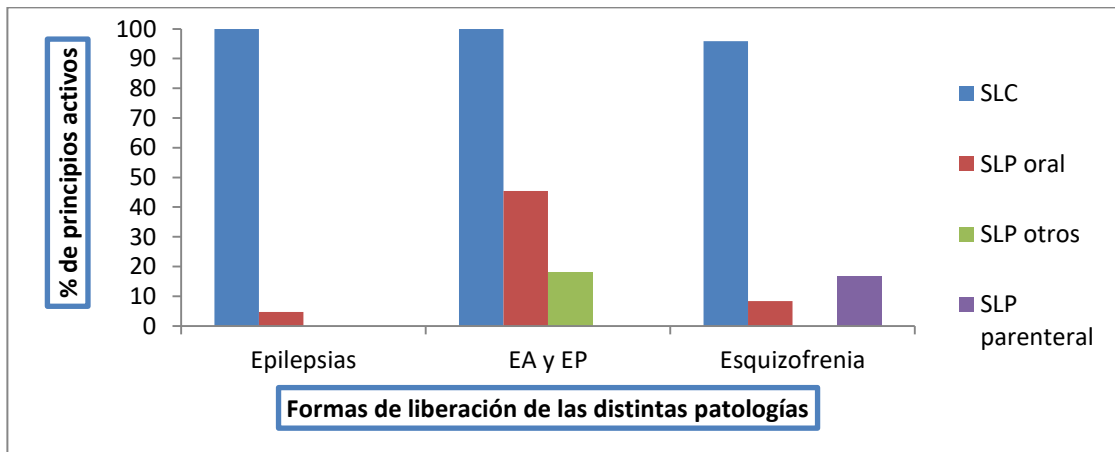


Figura 2. Comparación de los principios activos comercializados en las distintas formas farmacéuticas. **SLC:** Sistemas de liberación convencional; **SLP:** Sistemas de liberación prolongada.

En el caso de la epilepsia, aunque cuenta con tratamientos efectivos, las características farmacocinéticas (bastante peores en los antiepilépticos tradicionales) y el perfil de reacciones adversas de sus principios activos hacen necesarias la búsqueda de estrategias que permitan una mejora de estas características y en consecuencia de la adherencia, la principal causa de fracaso terapéutico en esta patología. En este sentido, el desarrollo de formas farmacéuticas de liberación prolongada para administración oral (Depakine® Crono) consigue minimizar las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas, pero su pauta posológica continúa resultando un área de mejora. Por ello, el empleo de los antiepilépticos de última generación (que presentan unas características más favorables) en formas farmacéuticas de liberación prolongada para administración parenteral permitiría alcanzar grandes ventajas para este tipo de pacientes.

Por otro lado, en las enfermedades neurodegenerativas (tanto para la EP y EA), donde el deterioro cognitivo es uno de los principales obstáculos a la hora de conseguir una óptima adherencia, las formas farmacéuticas de liberación prolongada para administración oral y parches transdérmicos no consiguen espaciar la pauta posológica a más de una administración diaria. Por ello, el desarrollo de sistemas de liberación prolongada para administración parenteral conseguiría no solo prolongar las pautas de dosificación y reducir los efectos adversos (discinesias, alteraciones gastrointestinales...), sino suponer una alternativa en aquellos pacientes en los que la deglución se ve enormemente dificultada.

En definitiva, todos los beneficios que se han ido comentando a lo largo de estos dos primeros grupos de patologías pueden verse reflejados en la terapéutica de la esquizofrenia.

En este sentido las formas farmacéuticas de liberación prolongada para administración parenteral consiguen una ampliación del intervalo terapéutico que va desde las 2 semanas (en el caso de Risperdal Consta®) hasta los 3 meses (para Trevicta®) (**Tabla 5**). Este hecho permite optimizar las dosis de principio activo consiguiendo un perfil de eficacia comparable al de los comprimidos y demás formulaciones orales (cuyo intervalo de dosificación corresponde a una o dos veces al día). Por otro lado, se consigue prolongar el mantenimiento de concentraciones plasmáticas, lo que contribuye a alcanzar un buen perfil de seguridad y una mayor adhesión al tratamiento.

No obstante, también es posible apreciar la existencia de ciertas limitaciones en el uso de estos sistemas, como por ejemplo la imposibilidad de retirarlos e interrumpir el tratamiento, o la necesidad de suplementos orales al inicio del mismo.

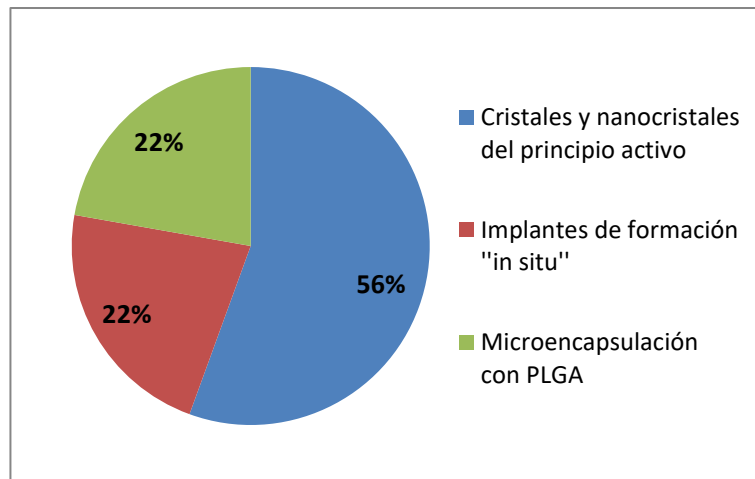
Todas estas formulaciones, que han entrado en el mercado en las últimas décadas y por tanto aún no cuentan con genéricos ni en FDA ni en EMA (todas sus patentes siguen en vigor), emplean múltiples tecnologías que permiten que la liberación de sus principios activos se realice de forma prolongada en el tiempo.

Entre estas tecnologías, la más empleada en este ámbito consiste en la formulación de los principios activos en forma de cristales y nanocristales, seguida de los implantes de formación "in situ" y la microencapsulación con PLGA (**Tabla 5**). En este

sentido cabe destacar que es precisamente la tecnología de cristales y nanocristales la que no requiere en la mayoría de sus casos de suplementos orales al inicio del tratamiento, lo que podría explicar que, teniendo en cuenta que la suplementación oral es una de las desventajas con las que cuentan estas formas farmacéuticas, esta sea la tecnología más empleada (**Tabla 5**).

Por otro lado, con estas tecnologías no sólo se han desarrollado medicamentos para el tratamiento de la esquizofrenia, sino además para otras patologías del sistema nervioso central, en especial para el tratamiento de las adicciones (alcoholismo y dependencia a opiáceos) (**Tabla 5**). No obstante, estos productos aún no se encuentran disponibles en Europa.

Figura 3. Proporción de tecnologías empleadas en formas farmacéuticas de liberación prolongada para administración parenteral en patologías del SNC.



Nombre del producto	Principio activo	Sistema de liberación	Vía de administración	Duración	Indicación	Suplemento oral
Risperdal Consta® (2003)	Risperidona	Microesferas (tecnología Medisorb™)	Intramuscular	2 semanas	Esquizofrenia	Sí
Zypadhera® (2008)	Olanzapina	Pamoato de olanzapina micronizada	Intramuscular	2 semanas 1 mes	Esquizofrenia	No
Xeplion® (2011)	Paliperidona	Nanocristales de palmitato de paliperidona	Intramuscular	1 mes	Esquizofrenia	No
Abilify Maintena® (2013)	Aripiprazol	Cristales de aripiprazol monohidrato	Intramuscular	1 mes	Esquizofrenia	Sí
Trevicta® (2014)	Paliperidona	Nanocristales de palmitato de paliperidona	Intramuscular	3 meses	Esquizofrenia	No
Aristada Initio® (2018)	Aripiprazol	Nanocristales de aripiprazol lauroxil	Intramuscular	1 mes*	Esquizofrenia	Sí
Perseris® (2018)	Risperidona	Implante de formación "in situ" (sistema de administración Atrigel®)	Subcutánea	1 mes	Esquizofrenia	No
Vivitrol® (2006)	Naltrexona	Microesferas (tecnología Medisorb™)	Intramuscular	1 mes	Alcoholismo Dependencia a opiáceos	No
Sublocade™ (2017)	Buprenorfina	Implante de formación "in situ" (sistema de administración Atrigel®)	Subcutánea	1 mes	Dependencia a opiáceos	No

Tabla 5. Características de los medicamentos comercializados en formas de liberación prolongada para administración parenteral por EMA y FDA. (*): Como administración única al inicio del tratamiento con suplemento oral de aripiprazol y Aristada®.

7. CONCLUSIONES

El manejo de los pacientes que sufren patologías del sistema nervioso central resulta realmente complejo desde el punto de vista farmacológico, como consecuencia de la larga duración de sus cuadros y de las bajas tasas de adherencia existentes. En este sentido, el

desarrollo de formas farmacéuticas de liberación prolongada para administración parenteral ha sido un camino abordado en ciertas patologías que ha aportado múltiples beneficios en relación a las formas farmacéuticas de liberación convencional e incluso de liberación prolongada para otras vías de administración (oral, transdérmica...). Por esta razón, aunque quedan pendientes áreas de mejora para el futuro, aplicar estas tecnologías para el desarrollo de nuevas formulaciones que puedan ser empleadas en otras patologías supone una alternativa que podría ofrecer grandes beneficios en este ámbito.

8. BILIOGRAFÍA

1. Díaz García Ó, Dévora Figueroa C, et al. Farmacología del sistema nervioso. En: Trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019. p. 1-120.
2. Swindells S, Siccardi M, et al. Long-acting formulations for the treatment of latent tuberculosis infection: opportunities and challenges. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(2):125–32.
3. Owen A, Rannard S. Strengths, weaknesses, opportunities and challenges for long acting injectable therapies: insights for applications in HIV therapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;103:144–56.
4. Remenar J. Making the leap from daily oral dosing to long-acting injectables: lessons from the antipsychotics. *Mol Pharm.* 2014;11(6):1739-1749.
5. Organización Mundial de la Salud. Epilepsia [Internet]. [Consultado 1 Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
6. García-Ramos R, García Pastor A, et al A. FEEN: Informe sociosantario FEEN sobre la epilepsia en España. *Neurología.* 2011;26(9):548–55.
7. Sociedad Española de Neurología. Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019 [Internet]. Madrid: Ediciones SEN; 2019 [Consultado 15 Junio 2012]. Disponible en: <http://epilepsia.sen.es/wp-content/uploads/2020/06/Recomendaciones-Epilepsia-SEN-2019.pdf>
8. Lampón N, Tutor J. Concentraciones séricas valle de ácido valproico estimadas a partir de concentraciones 12 horas postdosis en pacientes tratados con Depakine® Crono. *Farm Hosp.* 2013;37(1):79–81.
9. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action [Internet]. [Consultado 3 Mayo 2020]. Disponible en: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf
10. Malek N, Heath CA, et al. A review of medication adherence in people with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(5):507–15.
11. Pathology of Neurodegenerative Diseases. Dugger BN, Dickson DW. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet] 2017 [Consultado 29 Mayo 2020]; 9(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5495060/>
12. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023) [Internet]. Madrid; 2019 [Consultado 29 Mayo 2020]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alhzeime_r_Octubre_2019.pdf

13. García-Ramos R, López Valdés E, et al. Informe de la Fundación del Cerebro sobre el impacto social de la enfermedad de Parkinson en España. *Neurología*. 2016;31(6):401–13.
14. Organización Mundial de la Salud. Esquizofrenia [Internet]. [Consultado 20 Marzo 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/schizophrenia>
15. Pérez Escudero A, Gil Molina S, et al. Psicofarmacología de la psicosis: elección del fármaco, adherencia al tratamiento y nuevos horizontes. *Clin Salud*. 2010;21(3):271-83.
16. Gallastegui C, Fernández-Vega H, et al. Evaluación de la adherencia al tratamiento con antipsicóticos inyectables de liberación prolongada dentro de un programa de seguimiento farmacoterapéutico. *Farm Hosp*. 2019;43(6):177-81.
17. Jain A, Kunduru KR, et al. Injectable formulations of poly(lactic acid) and its copolymers in clinical use. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;107(15):213–27.
18. Rius Alarcó F. Innovaciones farmacéuticas para la administración de medicamentos. En: discurso de recepción como Académico Correspondiente en la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana. Valencia: Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana; 2012.
19. Citrome L. Sustained-Release Risperidone via Subcutaneous Injection: A Systematic Review of RBP-7000 (PERSERISTM) for the Treatment of Schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2018;12(3):130–41.
20. Karas A, Burdge G, et al. PerserisTM: A New and Long-Acting, Atypical Antipsychotic Drug-Delivery System. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management* 2019;44(8):460-466.
21. Jann MJ, Penkaz SR. Long-Acting Injectable Second-Generation Antipsychotics: An Update and Comparison Between Agents. *CNS Drugs*. 2018;32:241–57.
22. JP Lindenmayer. Long-acting injectable antipsychotics: focus on olanzapine pamoate. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6:261–7.
23. Frampton JE. Olanzapine Long-Acting Injection: A Review of its Use in the Treatment of Schizophrenia. *Drugs* 2010 12;70(17):2289-2313.
24. McDonnell D, Detke H, et al. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, II: investigations of mechanism. *BMC Psychiatry* [Internet] 2010 [Consultado 10 Junio 2020];10(45). Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/10/45>
25. European Medicines Agency. Assessment report ABILIFY MAINTENA [Internet]. London: Committee for Medicinal Products for Human Use;2013 [Consultado 10 Junio 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abilify-maintena-epar-public-assessment-report_en.pdf
26. Raoufinia A, Baker RA, et al. Initiation of aripiprazole oncemonthly in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(3):583–92.
27. Ehret MJ, Davis E, et al. Aripiprazole Lauroxil NanoCrystal® Dispersion Technology (Aristada Initio®). *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2018;12(2):92–6.