



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**SISTEMAS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA
DE ADMINISTRACIÓN ORAL Y
PARENTERAL**

Autor: Sergio López López

Tutora: Dra. M^a Elvira Franco Gil

Convocatoria: Junio 2018

ÍNDICE

RESUMEN	Pág. 3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	Pág. 3
OBJETIVOS	Pág. 4
METODOLOGÍA	Pág. 4
RESULTADOS	
I. VÍA ORAL	
1. Sistemas osmóticos	Pág. 5
1.1. Sistemas monocompartmentales	Pág. 5
1.2. Sistemas multicompartimentales	Pág. 6
2. Sistemas matriciales	Pág. 9
2.1. Sistemas insolubles	Pág. 9
2.2. Sistemas de matrices poliméricas hidrofílicas	Pág. 9
3. Sistemas multiparticulares	Pág. 11
4. Sistemas con recubrimientos funcionales	Pág. 13
5. Sistemas flotantes	Pág. 14
5.1. Sistemas flotantes no efervescentes	Pág. 14
5.2. Sistemas flotantes efervescentes	Pág. 14
II. VÍA PARENTERAL	
1. Sistemas poliméricos	Pág. 15
2. Suspensiones acuosas	Pág. 17
3. Implantes no biodegradables	Pág. 17
DISCUSIÓN	Pág. 18
CONCLUSIONES	Pág. 19
BIBLIOGRAFÍA	Pág. 20

RESUMEN

En las últimas décadas se han ido desarrollando numerosos sistemas de liberación sostenida para las dos vías de administración principales: la vía oral y la vía parenteral.

Los sistemas de liberación sostenida son un tipo de sistemas de liberación modificada que consiguen una liberación constante del principio activo, permitiendo así, establecer un control de la absorción del mismo a lo largo del tiempo.

Mediante diferentes estrategias galénicas se han ido consiguiendo sistemas terapéuticos cada vez más innovadores y más capaces de adaptarse a las circunstancias fisiológicas de los pacientes. Esto permite a los mismos beneficiarse de múltiples ventajas terapéuticas, especialmente desde un punto de vista posológico y farmacocinético.

A lo largo de esta revisión se van a ir exponiendo los principales tipos de estos sistemas, sus características y los mecanismos galénicos que siguen con el fin de conseguir dichas ventajas terapéuticas frente a otras formas de liberación convencional.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

En las últimas décadas han ido apareciendo en el mercado nuevos sistemas que permiten que el principio activo sea liberado de forma controlada en el organismo¹. Son los llamados sistemas de liberación modificada (SLM). Estos medicamentos son aquellos en los que la velocidad o el lugar de la liberación del principio es diferente que en la forma farmacéutica de liberación convencional administrada por la misma vía, tal y como recoge la definición dada por la Real Farmacopea Española.

Los SLM pueden ser clasificados en varios tipos según la cinética de liberación que llevan a cabo. La forma de liberación a tratar en la presente revisión es la de tipo sostenida, en la cual el principio activo se libera a una velocidad constante a lo largo del tiempo, consiguiendo así limitar y controlar la absorción. Este hecho evita que se den fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas del fármaco. Es precisamente la absorción constante conseguida por la modificación en la liberación lo que hace útiles a los sistemas de liberación sostenida y lo que les hace poseer importantes ventajas frente a los sistemas de liberación convencional. Sus principales ventajas² son: i) una posología más cómoda, ya que permiten una menor frecuencia de administración que acaba suponiendo un aumento del cumplimiento del tratamiento por parte del paciente³ y ii) una optimización de la seguridad y eficacia de los tratamientos, gracias a evitar las fluctuaciones pico-valle, especialmente importante en fármacos de semivida corta.

No obstante, no todos los SLM existentes suponen una ventaja clínicamente relevante que justifique su uso frente a sus formas de liberación convencional². Es, por tanto, por lo que sólo algunos suponen una verdadera innovación galénica de interés terapéutico que apoya su empleo. En España, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, apoyándose en el Real Decreto 1338/2006⁴, abre la puerta al procedimiento de declaración de un nuevo medicamento como innovación galénica de interés terapéutico. Para ello, dicho medicamento deberá demostrar una significativa utilidad terapéutica basada en la eficacia, seguridad o utilidad en poblaciones especiales.

La resolución positiva por parte de la Asociación Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) concluirá con la exclusión de dicho medicamento del sistema de precios de referencia durante 5 años, con el fin de facilitar su acceso a los pacientes de forma que éstos puedan beneficiarse de sus ventajas.

OBJETIVOS

El objetivo primordial es ofrecer una revisión acerca de los principales sistemas terapéuticos de administración por vía oral y parenteral aprobados en las dos últimas décadas que producen una liberación de tipo sostenida, exponiendo sus características y los mecanismos galénicos innovadores que siguen, así como las ventajas terapéuticas obtenidas con su uso frente al de los de sus análogos de liberación convencional.

METODOLOGÍA

La realización del trabajo se ha llevado a cabo mediante una búsqueda bibliográfica en bases de datos de índole científico-médico, como *PubMed* y *ScienceDirect*, libros y publicaciones especializadas en tecnología farmacéutica y fichas técnicas de medicamentos generadas por las principales instituciones sanitarias (AEMPS, EMA y FDA). Dichos recursos bibliográficos han sido recogidos tanto en idioma castellano como en inglés y todos ellos aparecen reflejados en el apartado “bibliografía”.

Además, han sido incluidas figuras y tablas explicativas para ayudar a la deducción y comprensión del contenido expuesto.

Las *palabras clave* empleadas como método de filtro de información son: “sistemas de liberación modificada”, “liberación sostenida”, “innovación farmacéutica”, “sistema galénico”.

RESULTADOS

I. VÍA ORAL

La **vía oral es la más utilizada** para la administración de medicamentos, no solo por tratarse de la **vía más fisiológica**, sino por presentar indudables ventajas derivadas de su **sencillez, comodidad y seguridad**. Es por ello, por lo que la mayor parte de los sistemas de liberación sostenida son administrados por esta vía.

La clasificación de los sistemas de liberación sostenida de administración por vía oral puede hacerse según su estructura y mecanismo de liberación:

1. Sistemas osmóticos⁵

Los sistemas osmóticos permiten la liberación del principio activo de forma sostenida, gracias a la fuerza impulsora fruto de la diferencia de presión osmótica entre el contenido del sistema y el medio orgánico del paciente.

Importantes medicamentos de alto reclamo terapéutico hoy en día, como **Adalat Oros**[®], **Carduran Neo**[®], **Concerta**[®] o **Invega**[®] son ejemplos de este tipo de sistemas⁶.

Generalmente, pueden considerarse diferentes tipos de sistemas osmóticos según el número de membranas que presenten en su estructura y las características de estos. Según esto, pueden ser divididos en sistemas monocompartimentales o multicompartimentales.

1.1. **Sistemas monocompartimentales**

La estructura monocompartimental, dada su mayor sencillez, va a ser empleada para explicar el mecanismo de funcionamiento galénico que siguen los sistemas osmóticos.

De forma general, la estructura monocompartimental, conocida como sistema OROS[®] (*Osmotic Release Oral System*[®]) viene representada en la figura 1:

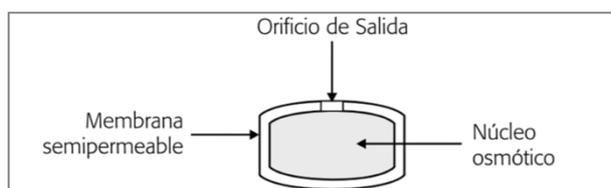


Figura 1. Estructura general del sistema OROS[®]

Cada una de las partes señaladas en la figura 1 participan de forma clave en el mecanismo de liberación de este tipo de sistemas:

- **Membrana semipermeable:** cubre el núcleo osmótico y supone uno de los parámetros más críticos de los sistemas osmóticos. Pueden ser empleados distintos materiales poliméricos para conformar esta membrana: ésteres de celulosa, etilcelulosa, o

- copolímeros derivados del ácido metacrílico. Estos materiales tienen la capacidad de ser semipermeables, esto es, ser permeables al agua e impermeables al principio activo.
- Núcleo osmótico: contiene el principio activo a liberar. La diferencia de presión osmótica alcanzada *in vivo* es un aspecto crítico en la liberación del principio activo. Es por ello por lo que la composición osmótica del núcleo es muy importante y pueden ser añadidos agentes osmóticos como CIMg, manitol o glucosa en caso de que el fármaco no consiga una presión osmótica óptima por sí mismo. Además, dado que los fluidos biológicos han de entrar en el sistema atraídos por la diferencia de presión osmótica para poder formar una solución saturada de fármaco, la solubilidad del fármaco también será un aspecto crítico. En caso necesario la solubilidad podrá ser optimizada por diferentes mecanismos: formación de sales, polímeros, complejos de inclusión...
 - Orificio de salida: una vez que la presión osmótica en el interior del comprimido aumenta, la solución saturada de fármaco va a liberarse a través del orificio de salida. Este orificio es creado por diferentes métodos como rayos láser, taladros mecánicos o punzones modificados. Su diámetro también será un aspecto crítico en la liberación del principio activo de forma sostenida.

Mediante un correcto diseño del sistema se conseguirá una liberación de principio activo de forma sostenida, esto es, siguiendo una cinética de orden cero, y la independencia de factores que pudieran influir, como el pH local o la presencia de alimentos. Es precisamente la cinética de liberación de orden cero donde reside el interés de estos sistemas. Mientras que los fármacos de liberación convencional siguen una cinética de liberación de orden uno, los sistemas osmóticos en particular y los sistemas de liberación sostenida en general, siguen una cinética de liberación de orden cero⁷. Esta cinética consigue que la liberación de fármaco desde el sistema sea siempre constante, es decir que se libere la misma cantidad de fármaco en el tiempo con independencia de la cantidad de fármaco remanente en el sistema. Es, por tanto, la manera ideal de conseguir una acción farmacológica constante y prologada.

1.2. Sistemas multicompartimentales

A pesar de lo anterior, son los sistemas osmóticos de estructura bicompartimental, conocidos como sistemas OROS push-pull[®], los que cuentan con un mayor número de medicamentos reconocidos como innovación galénica de interés terapéutico. Este tipo de sistema surge ante las limitaciones que el sistema OROS[®] presenta para fármacos que son muy hidrosolubles o fármacos que tienen muy baja solubilidad.

La estructura de estos sistemas se basa en un comprimido recubierto de una membrana semipermeable que contiene en su interior dos compartimentos separados entre sí por una membrana elástica. En el compartimento superior se encuentra el principio activo y en el inferior un polímero hidrófilo y osmótico con capacidad de formar un hidrogel expandible. De esta forma, cuando el sistema entra en contacto con los fluidos biológicos, la membrana semipermeable del exterior permite la entrada de agua en ambos compartimentos; en el superior se forma una solución o suspensión del principio activo y en el inferior un hidrogel que, mediante un mecanismo de expansión, hace que el contenido del compartimento superior se libere a través del orificio de salida siguiendo una cinética de orden cero.

Algunos ejemplos de medicamentos de innovación galénica de interés terapéutico compuestos por este sistema son⁶:

- a. Adalat Oros^{®6,8}:** contiene nifedipino como principio activo. El nifedipino es un fármaco antihipertensivo muy poco soluble en agua, por lo que se hace necesario el diseño tipo OROS push-pull[®] para conseguir una liberación sostenida del mismo. Los datos comparativos de $t_{1/2}$ y de $t_{máx}$ entre Adalat Oros[®] (ya sea en su forma de 30 mg o de 60 mg) y su análogo de liberación inmediata, Adalat[®] 10 mg cápsulas blandas, reflejan un mayor mantenimiento farmacocinético de las concentraciones plasmáticas de nifedipino cuando se emplean las formas de liberación sostenida, tal y como se aprecia en la tabla 1. Esto justifica que el empleo de estos sistemas permite un mejor control de la hipertensión del paciente y un mayor intervalo posológico de una toma cada 24 horas frente a tres tomas cada 8 horas con el medicamento de liberación convencional^{8,9}.

	C_{max} (mcg/l)	$t_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
Adalat [®] 10 mg	65-100	ayunas 1/2-1 postprandial 1-2	1,7-3,4
Adalat Oros [®] 30 mg	20-21	12-15	aprox.10
Adalat Oros [®] 60 mg	43-55	7-9	aprox.10

Tabla 1. Diferencias farmacocinéticas entre nifedipino de liberación convencional y de liberación sostenida. Adaptado de la ficha técnica de Adalat Oros^{®8} y de Adalat[®] 10 mg⁹

- b. Carduran Neo^{®6,10}:** contiene doxazosina, principio activo con propiedades antihipertensivas y mejoradoras del flujo urinario en pacientes con hipertrofia benigna de próstata. Las presentaciones de este fármaco en forma de liberación sostenida por el

método OROS push-pull® consiguen reducir en más de la mitad el índice pico-valle que presenta la doxazosina de liberación convencional. Esto supone una gran prevención frente al sucesos de efectos ortostáticos no deseables, por lo que, además de la consiguiente ventaja posológica, el tratamiento con doxazosina de liberación sostenida tiene efectos positivos en términos de seguridad.

Es importante advertir al paciente que los comprimidos de Carduran Neo® han de ser tragados sin fraccionar o masticar. Los problemas asociados a la manipulación incorrecta de los SLM suponen un inconveniente general que puede provocar la liberación de cantidades tóxicas de fármaco o la inactivación del mismo².

La forma de liberación que sigue Carduran Neo® es esquematizada en la figura 2, con la que, además se puede representar el funcionamiento de un sistema OROS push-pull®.



Figura 2. Mecanismo de liberación de Carduran Neo®

- c. **Invega**®^{6,11}: contiene paliperidona como principio activo, un metabolito activo de la risperidona, antipsicótico de segunda generación. Invega® presenta un innovador sistema tecnológico compuesto por tres compartimentos, dos de ellos compuestos por principio activo y el tercero por un fluido osmótico con capacidad de expansión. Invega® es el primer antipsicótico de liberación prolongada de administración oral para el tratamiento de la esquizofrenia. Con él se consigue un índice de fluctuación de concentración plasmática del 38% frente al 125% de la risperidona de liberación inmediata. Esto es, con Invega® se consiguen evitar los perfiles pico-valle plasmáticos, de forma que se consigue una mayor seguridad y eficacia en el tratamiento.

Mención aparte merece destacar el gran coste económico de producción de este medicamento. Como se aprecia en la tabla 2, el PVL (Precio de Venta de Laboratorio) del sistema de liberación sostenida, Invega® 3 mg 28 comprimidos, es mucho mayor que el del sistema de liberación inmediata, Risperdal® 3 mg 20 comprimidos recubiertos con película¹². El alto coste de producción es un claro ejemplo de otro de los inconvenientes que hoy día presentan, de forma general, los SLM².

	Código Nacional	Laboratorio fabricante	PVP con IVA (€)	PVL (€)
Risperdal® 3mg 20	692152	Janssen Ciliag S. A	8,29	5,31
Invega® 3mg 28	663333	Janssen Ciliag S. A	137,95	88,37

Tabla 2. Comparación de los precios de Risperdal® e Invega®. Adaptado del nomenclátor de facturación de abril de 2018 del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad¹². PVL calculado según el factor de conversión: $PVP_{IVA} = PVL \times 1,561083$.

2. Sistemas matriciales^{13,14}

Los sistemas matriciales son comprimidos que poseen el principio activo distribuido de forma uniforme en el seno de un polímero ya sea como suspensión o como disolución.

Hoy en día este tipo de sistemas ocupa un lugar importante entre las distintas formas de dosificación de liberación sostenida debido a la poca influencia que presentan ante las variaciones fisiológicas, a su fácil fabricación y a su bajo coste económico. Pueden ser considerados una de las formas más sencillas y de menor inversión económica para controlar la liberación de principios activos. Es por ello por lo que un gran número de medicamentos de gran relevancia actualmente, como **Omnic Ocas®**, **Targin®**, **Diamicron®** y **Manidón retard®** están basados en un sistema matricial⁶.

Los principales sistemas matriciales que considerar son los sistemas inertes o insolubles, y los sistemas de matrices poliméricas hidrofílicas.

2.1. Sistemas insolubles

Los sistemas inertes o insolubles son llamados así por poseer el principio activo embebido dentro de un polímero que resulta inerte e insoluble en el medio gastrointestinal. En este tipo de sistemas matriciales, destaca especialmente **Targin®**⁶ el cual contiene los fármacos opiáceos oxicodona y naloxona. El sistema consigue una liberación tipo sostenida gracias al empleo de un polímero hidrofóbico, compuesto por etilcelulosa y alcohol esteárico, comprimido junto con los principios activos. Tras la toma oral, los fluidos intestinales penetran lentamente en el polímero insoluble y disuelven los principios activos permitiendo una lenta liberación mediante un mecanismo de difusión.

2.2. Sistemas de matrices poliméricas hidrofílicas

Por su parte, los sistemas de matrices poliméricas hidrofílicas tienen el principio activo disperso en una matriz hidrosoluble que cuenta con gran capacidad gelificante. Esto hace que cuando el comprimido entra en contacto con los fluidos gastrointestinales se dé una

hidratación instantánea de la interfaz agua/polímero formando una capa o lecho viscoso. A medida que el agua va penetrando en el sistema, la capa de gel va expandiéndose y las capas más exteriores van sufriendo un proceso de erosión. El proceso concluye con la total gelificación del sistema y la liberación controlada del principio activo a través del gel. La velocidad de liberación del principio activo depende de la solubilidad de éste y de la consistencia del polímero usado en la formulación.

Los polímeros más empleados, de forma general, son:

- Alginatos: son biopolímeros de polisacáridos extraídos de algas. Tienen una excelente capacidad para convertirse en hidrocoloides a pH ácido (pH estomacal).
- Ésteres de celulosa: son polímeros obtenidos por procesos de semisíntesis. Son muy compresibles y se hidratan rápidamente. El principal polímero de este grupo es la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) que cuenta con un excelente grado de hinchamiento. Otros polímeros celulósicos interesantes son la hidroxipropilcelulosa (HPC) y la metilcelulosa (MC).
- Macrogol: es un polímero biodegradable de óxido de etileno con gran capacidad de hidratación y gelificación.

Conviene señalar que una de las ventajas que hace a los comprimidos de matrices poliméricas hidrofílicas uno de los sistemas más empleados, es que su obtención se lleva a cabo por el mismo proceso de obtención (convencional y estandarizado) que cualquier comprimido.

Algunos ejemplos de sistemas matriciales que resultan una innovación galénica de interés terapéutico son⁶:

- a. **Omic Ocas^{®6,15}**: contiene como principio activo tamsulosina clorhidrato, antagonista adrenérgico α_{1A} y α_{1D} selectivo. Este medicamento emplea el sistema Ocas[®] (*Oral Controlled Absorption System[®]*) que es una matriz polimérica hidrofílica. Con este sistema se consigue una liberación de tamsulosina durante 24 horas y un mantenimiento de las concentraciones plasmáticas del fármaco en rangos terapéuticos. La liberación de fármaco tan prolongada se debe a la presencia de macrogol como polímero gelificante. El macrogol es capaz de hidratarse rápidamente en porciones superiores del tracto gastrointestinal, de forma que al llegar al intestino grueso se encuentra completamente hidratado y continúa liberando principio activo. Así ofrece una liberación uniforme a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. Este hecho, ventajoso respecto a las formas de liberación convencional, hace que se mantenga una concentración plasmática más

continua, uniforme y duradera, evitando las fluctuaciones pico-valle. Esto se traduce en: i) un mejor perfil de seguridad cardiovascular (no aparecen episodios de hipotensión ortostática), ii) una reducción eficaz de la nocturia, principal causa de alteración del sueño en pacientes con hipertrofia benigna de próstata y iii) una comodidad posológica (administración una vez al día con independencia de las comidas).

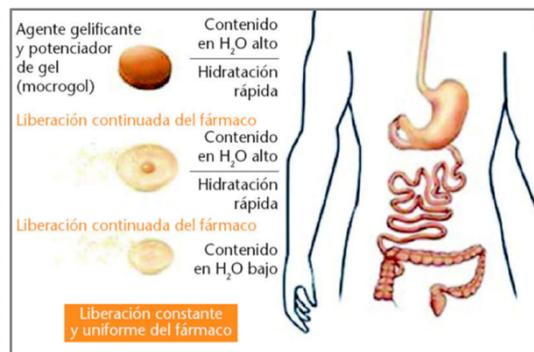


Figura 3. Mecanismo de liberación de Omnic Ocas®

- b. Diamicron®⁶:** contiene glicacida como principio activo. Diamicron® es un sistema de polímeros hidrofílicos que consigue la liberación sostenida de glicacida gracias a la matriz gelificante formada por fibras de HPMC de alta y baja viscosidad y gránulos de principio activo. Esta estructura permite la administración de la sulfonilurea sólo una vez al día consiguiendo un efecto hipoglucemiante seguro y efectivo a corto y largo plazo.

3. Sistemas multiparticulares¹⁶

Los sistemas multiparticulares son sistemas tipo reservorio caracterizados por la existencia de una cápsula o comprimido que contiene en su interior múltiples gránulos de fármaco con un tamaño comprendido entre 0,05-2mm. Administrado por vía oral, el sistema llega al intestino y gracias a una cubierta especialmente diseñada, libera su contenido por diferentes mecanismos, ya sea por difusión, erosión u ósmosis. De esta forma el principio activo presente en las subunidades activas puede ser absorbido. El pequeño tamaño de dichas partículas hará que el proceso de absorción intestinal se desarrolle fácilmente, haciendo que el parámetro de la absorción resulte independiente de las características interindividuales. Algunos ejemplos de medicamentos basados en un sistema de multipartículas que se encuentran comercializados por ser una innovación terapéutica son:

- a. Ritalin LA®¹⁶⁻¹⁸:** la forma farmacéutica es una cápsula que contiene como principio activo el metilfenidato-HCl. Este sistema es obtenido por la tecnología SODAS® (*Spheroidal Oral Drug Absorption System*®), el cual permite la obtención de una cápsula con múltiples microesferas de 1-2 mm de diámetro en su interior. El 50% de dichas microesferas están formadas por principio activo de liberación inmediata, y el 50% restante están formadas por un sistema multilaminar: una capa externa de polímero capaz de controlar la liberación seguida de una capa interna que contiene una matriz de metilfenidato. De esta forma se consigue una liberación bimodal en la que el 50% de la

dosis de metilfenidato es liberada de forma inmediata y el otro 50% es liberada de forma sostenida durante 24 horas.

El metilfenidato está indicado en el tratamiento del TDAH en niños. Es por ello, por lo que este sistema resulta una verdadera innovación galénica de interés terapéutico, ya que, gracias a la liberación bimodal, el Ritalin LA[®] consigue dos picos de concentración plasmática con una sola administración, actuando de forma similar a como lo hace su análogo de liberación convencional, Ritalin[®], cuando es administrado en dos dosis con

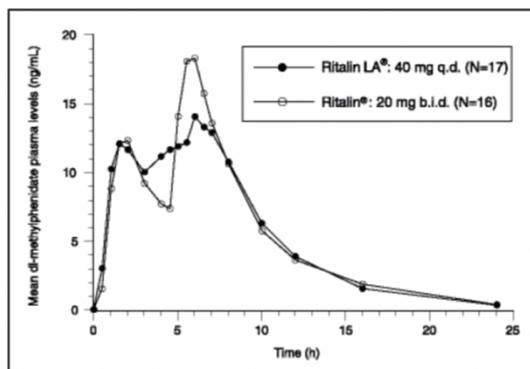


Figura 4. Comparación de los niveles plasmáticos de metilfenidato con Ritalin LA[®] y Ritalin[®]

un espaciamiento de 4 horas entre ellas, tal y como se observa en la figura 4. Esto supone una mejor posología adaptada a las circunstancias del niño, ya que solo precisa de una única administración por la mañana, la cual tiene un efecto de duración de 6-8 horas (duración de la jornada escolar), al contrario que con Ritalin[®] que exige ser administrado en el desayuno y en la comida.

- b. Naprelan[®]**^{16,19}: estos comprimidos contienen naproxeno sódico como principio activo. Están diseñados por la tecnología IPDAS[®] (*Intestinal Protective Drug Absorption System[®]*) que se basa en un comprimido que cuenta en su interior con múltiples micropartículas de alta densidad de principio activo. Esto hace que, una vez desintegrado el comprimido en el estómago, las micropartículas se liberen y se dispersen rápidamente a lo largo del tracto intestinal, evitando el contacto del principio activo con la mucosa gástrica. Así, esta tecnología resulta interesante para proteger al estómago de agentes gastrolesivos y ulcerogénicos, como son algunos AINEs como el naproxeno. Estudios farmacocinéticos entre Naprelan[®] y su análogo de liberación convencional, demuestran cómo gracias a la especial absorción que aporta esta tecnología, el medicamento de liberación sostenida consigue mantener los niveles plasmáticos de naproxeno durante más tiempo que su análogo de liberación inmediata, lo que va a permitir una frecuencia de administración de una sola dosis diaria frente a dos con el análogo convencional.

Además de los sistemas obtenidos por tecnologías SODAS[®] e IPDAS[®], existen otras tecnologías para obtener sistemas multiparticulares como PRODAS[®] y Diffucaps[®]¹⁶.

4. Sistemas con recubrimientos funcionales⁶

Con una estructura similar a los sistemas multiparticulares anteriormente explicados, se encuentran los sistemas con recubrimientos funcionales. Estos sistemas se basan en una estructura tipo reservorio (ya sea por las múltiples microesferas contenidas en el interior de una cápsula dura o por los gránulos de un comprimido) donde la capa más externa es un recubrimiento pelicular que presenta una limitada permeabilidad al agua.

Este complejo sistema es el elegido para obtener una liberación sostenida de algunos fármacos cuyos medicamentos forman parte del arsenal terapéutico actual: **Urotrol Neo®**, **Skenan®**, **Beloken retard®**, **Oxycontin®**, **Vandral retard®**, etc.

- a. **Urotrol Neo®**: contiene como principio activo tolterodina. El sistema se basa en una cápsula de gelatina dura que contiene en su interior cientos de microesferas. Como se detalla en la figura 5A, estas microesferas tipo reservorio están compuestas por: i) un núcleo inerte, ii) una capa de tolterodina, iii) una capa de un HPMC (material funcional que permite la liberación sostenida del principio activo) y iv) una capa externa de protección con permeabilidad limitada al agua. A medida que la capa externa de la microesfera va dejando entrar el agua y esta va disolviendo el sistema, la tolterodina se va liberando lentamente durante 24 horas. Esto, además de la cinética plasmática más constante, como refleja la figura 5B, supone una ventaja posológica frente a la tolterodina de liberación inmediata, pues permite una mejora posológica de una administración cada 24 horas frente a una cada 12 horas.

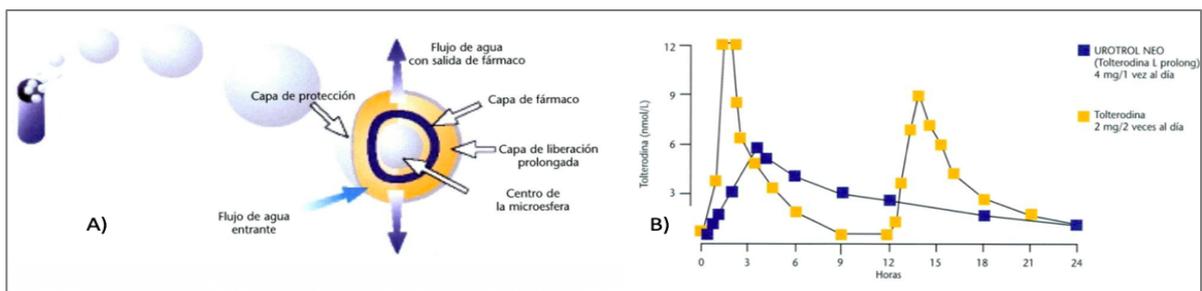


Figura 5. A) Estructura del sistema reservorio de Urotrol Neo®. B) Niveles plasmáticos de tolterodina con Urotrol Neo® y tolterodina de liberación convencional

- b. **Oxycontin®**: este sistema contiene oxicodona como principio activo. La forma farmacéutica es un comprimido, el cual ha sido obtenido por un proceso de compresión a partir de gránulos de oxicodona recubiertos de una resina acrílica. Esta resina es la formadora del recubrimiento pelicular capaz de controlar la penetración del agua en el sistema, permitiendo así, un proceso de liberación bifásico; una primera fase de

liberación relativamente rápida mediante un mecanismo de disolución que permite la aparición de una rápida analgesia y una segunda liberación controlada por un mecanismo de disolución-difusión que se mantiene hasta 12 horas²⁰.

- c. **Vandral retard[®]**: contiene como molécula activa el antidepresivo venlafaxina. Su estrategia galénica se basa en una cápsula dura que contiene en su interior múltiples microesferas de tamaño irregular. Estas microesferas están recubiertas por una membrana porosa que permite la entrada de los fluidos digestivos lentamente con la consiguiente difusión del principio activo de forma sostenida.

5. Sistemas flotantes⁶

Son sistemas capaces de proporcionar cinéticas de liberación sostenida con independencia de la motilidad intestinal. Lo hacen mediante un sistema galénico capaz de flotar en el contenido del estómago, de forma que los fluidos gástricos van penetrando gradualmente en el sistema, liberando el principio activo y permitiendo su avance hacia el intestino para ser absorbido. Para conseguir un sistema flotante es necesaria una densidad menor que la del contenido gástrico. Esta densidad puede conseguirse por métodos no efervescentes o efervescentes:

5.1. Sistemas flotantes no efervescentes

Los métodos no efervescentes se basan en una cápsula HBS (*Hydrodynamically balanced system*) formada por un sistema matricial con hidrocoloides, los cuales en presencia del fluido gástrico se convierten en una masa gelatinosa con capacidad de flotar y controlar de la liberación del principio activo.

Un ejemplo de medicamento con experiencia de uso que sigue un sistema en cápsula HBS es **Madopar retard^{®21}**. Este sistema está formado 100 mg de levodopa y 25 mg de benzaserida como principios activos. Cuenta con HPMC como excipiente capaz de formar el hidrocoloide que hace flotar al sistema y controlar la liberación de los principios activos.

5.2. Sistemas flotantes efervescentes

Por su parte, los métodos de tipo efervescente son comprimidos cubiertos por una membrana semipermeable y rellenos con varias capas: i) un núcleo matricial que contiene el principio activo en el seno de un polímero y ii) una capa efervescente con materiales capaces de formar CO₂ in situ. Los excipientes formadores de CO₂ más importantes son bicarbonato sódico y ácido cítrico. El mecanismo de flotación, como se visualiza en la figura 6, se basa en que el agua que penetra en el sistema a través de la membrana externa hace reaccionar al ácido

cítrico con el bicarbonato sódico, de forma que se libera CO₂ y queda atrapado en el sistema gracias a una membrana externa elástica.

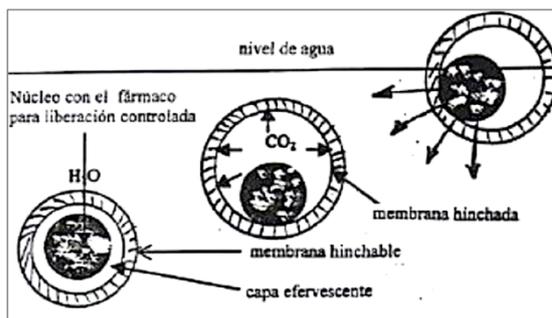


Figura 6. Mecanismo galénico de sistemas de flotación efervescentes

II. VÍA PARENTERAL

La vía parenteral presenta varias ventajas que hacen muy interesante el desarrollo de formas de liberación sostenida por esta vía, como son su **biodisponibilidad prácticamente completa**, la **ausencia de efecto de primer paso hepático** y el **acceso a circulación sistémica sin necesidad de atravesar barreras fisiológicas**.

La clasificación de los sistemas de liberación sostenida de administración por vía parenteral puede hacerse según su estructura galénica:

1. Sistemas poliméricos^{6,22}

El empleo de **polímeros sintéticos y biodegradables**, de naturaleza bien definida, es una de las formas más recurrentes a la hora de desarrollar sistemas de este tipo para la vía parenteral. De los diferentes polímeros propuestos, destacan, sobre todo, los **polímeros y copolímeros de ácidos polilácticos y poliglicólicos**. Existe una diferencia en el tiempo de biodegradación según se trate de una estructura formada sólo por ácidos polilácticos ópticamente activos, ácidos poliglicólicos o copolímeros: mientras que la biodegradación de los polímeros formados por ácidos polilácticos ópticamente activos (especialmente el ácido L-láctico) y ácidos poliglicólicos es de meses, la de copolímeros es de semanas, como se refleja en la tabla 3.

Polímero	Semivida de biodegradación
Ácido L-láctico	6,6 meses
Ácido poliglicólico	5 meses
Copolímero 50:50	1 semana
Copolímero 20:80	1 mes

Tabla 3. Tiempos aproximados de semivida de biodegradación de diferentes polímeros. Adaptado de libro Vila Jato JL. Formas farmacéuticas.²²

Los copolímeros láctico-glicólico presentan diferente semivida de biodegradación según el % de ácido poliláctico y poliglicólico que contengan; relaciones molares poliláctico:poliglicólico comprendidos entre 25 y 65 forman copolímeros de estructura amorfa, de biodegradación más rápida, mientras que relaciones comprendidas fuera del mencionado intervalo presentan una biodegradación más lenta.

Clasificados según la estructura galénica que siguen, destacan varios sistemas terapéuticos:

- a. **Zoladex®** y **Ginecrin depot®** son algunos de los medicamentos del ámbito terapéutico actual que emplean el sistema anteriormente expuesto. Ambos contienen como principio activo un análogo de la hormona GnRh y están formados por diferentes formas de copolímero láctico-glicólico que consigue un espaciamiento de administración mensual.
- b. **Risperdal consta®** es un ejemplo relevante de un sistema de **microesferas rodeadas por polímeros**. Este tipo de sistemas son obtenidos por la **tecnología Medisorb®** que consiste en la **microencapsulación del fármaco depositando una cubierta muy delgada de polímero alrededor de las partículas** de principio activo. Una vez que las microesferas del antipsicótico Risperdal consta® son inyectadas, comienza una **fase de hidratación que dura tres semanas en la que apenas hay liberación del principio activo risperidona**. Por ello es necesario administrar un **suplemento oral** antipsicótico. Tras las tres primeras semanas comienza la **fase de difusión del fármaco**, marcada por un mecanismo de erosión de la matriz polimérica (formada por un **copolímero de ácido poliláctico-poliglicólico**)

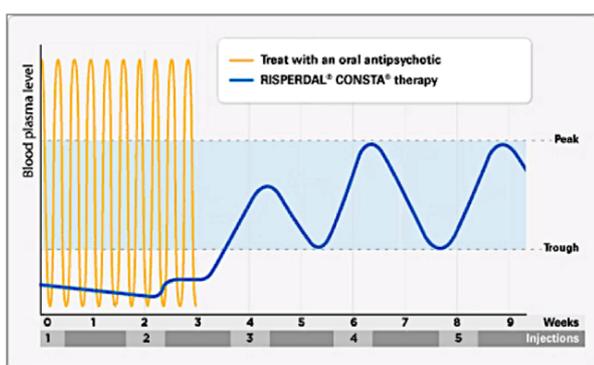


Figura 7. Niveles plasmáticos de risperidona con Risperdal Consta® y risperidona oral²³

que se prolonga hasta la sexta semana de la inyección, liberando la risperidona de forma sostenida mediante una administración cada dos semanas. En la figura 7 puede observarse la gran diferencia en la evolución de los niveles plasmáticos durante el tratamiento parenteral con Risperdal consta® y risperidona oral²³.

- c. **Eligard®** es un medicamento ejemplo de implantes creados “in situ”. Eligard® contiene leuprorelina acetato como principio activo. El acondicionamiento de Eligard® consta de dos jeringas cuyo contenido hay que mezclar para obtener una solución inyectable. La jeringa A contiene el disolvente que se basa en el transportador Atrigel®: formado por un copolímero biodegradable de ácido poliláctico y glicólico junto con un vehículo biocompatible de N-metil-2-pilorriona capaz de formar un gel líquido inyectable. La

jeringa B contiene el fármaco (leuprorelina acetato) en polvo. Una vez mezclados los contenidos de ambas jeringas, y realizada la administración, la solución líquida inyectada se solidifica formando un implante esférico que va siendo biodegradado, liberando el principio activo de forma sostenida durante 1, 3 o 6 meses dependiendo de la dosis (7,5, 22,5 o 45 mg) como se observa en la figura 8.

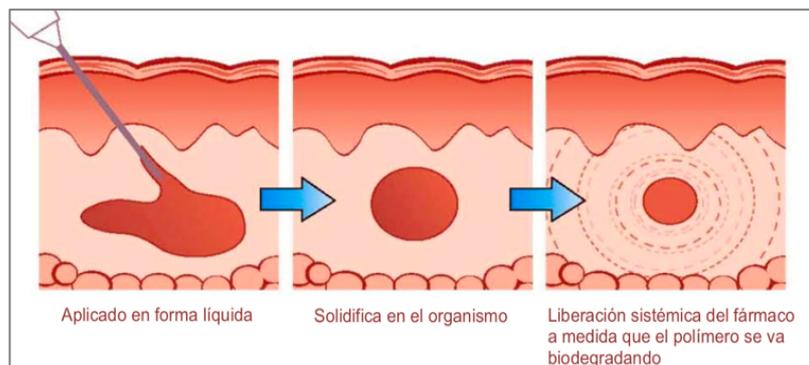


Figura 8. Mecanismo de formación del biopolímero sólido tras administrar Eligard®

2. Suspensiones acuosas⁶

Las suspensiones acuosas destinadas a la administración parenteral son otra estrategia galénica para conseguir la liberación sostenida de fármacos con una total biodisponibilidad. El medicamento más destacable de este grupo es **Xeplion®**, que contiene el profármaco palmitato de paliperidona. Este éster es prácticamente insoluble en el medio orgánico, por lo que se emplea el recurso tecnológico de reducir el tamaño de partícula hasta alcanzar longitudes de nanómetros. Esto aumenta la superficie específica de la partícula, lo que aumenta la solubilidad y permite el acceso de esterazas. Estas enzimas son las encargadas de hidrolizar el enlace éster entre el palmitato y la paliperidona y hacen que se libere la paliperidona (principio activo) de forma sostenida durante cuatro meses.

3. Implantes no biodegradables⁶

Al contrario que todos los sistemas anteriores, que son biodegradables por lo que no es necesario retirarlos, los implantes no biodegradables requieren su extracción después de haberse agotado el fármaco que contienen. Estos implantes son administrados de forma parenteral subcutánea y para facilitar su retirada tienen una longitud mayor de 0,5 centímetros.

Junto con **Jadelle®**, el implante no biodegradable que más destaca es **Implanon NXT®**. Implanon NXT® es un anticonceptivo hormonal que contiene 68 mg de etonogestrel como principio activo. El diseño galénico innovador de Implanon NXT® se basa en un núcleo

formado por acetato de vinilo-etileno, etonogestrel y sulfato de bario, rodeado por una membrana de control de velocidad de acetato de vinilo-etileno. El acetato de vinilo-etileno es un material biocompatible pero no biodegradable, lo que permite su resistencia a largo plazo en los tejidos humanos. Por su parte, el sulfato de bario permite la localización del implante gracias a su detección por técnicas de imagen, lo que facilita enormemente su extracción.

La liberación sostenida de etonogestrel que permite Implanon NXT® proporciona unos niveles plasmáticos hormonales bajos y eficaces durante tres años tras la inserción. La velocidad de liberación es de aproximadamente 60-70 µg/día en las semanas 5 y 6 y disminuye aproximadamente hasta 35-45 µg/día al final del primer año, a 30-40 µg/día al final del segundo año y a 25-30 µg/día al final del tercer año²⁴.

Por otra parte, destaca la gran reversibilidad que proporciona el sistema tras la extracción del implante, reduciendo a las concentraciones de principio activo a niveles indetectables tras una semana de dicha extracción y una recuperación de la fertilidad en tres semanas.

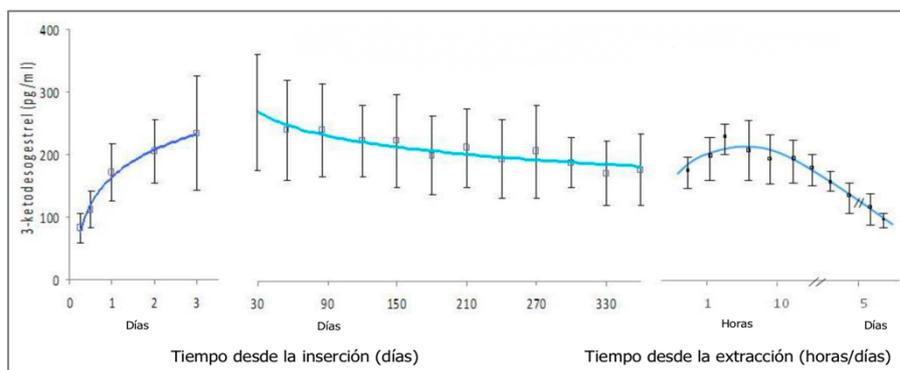


Figura 9. Concentración plasmática de etonogestrel, medido en su metabolito activo 3-ketodesogestrel, después de la inserción y de la extracción de Implanon NXT®

DISCUSIÓN

Sin duda, los sistemas de liberación sostenida suponen una gran ventaja para los pacientes, especialmente cuando se trata de vehiculizar fármacos de estrecho margen terapéutico y de fármacos que se absorben rápidamente o tienen una corta semivida. Las principales ventajas de las que se benefician los pacientes son en términos de posología, ya que se consigue una reducción del intervalo de dosificación que ayuda a mejorar el cumplimiento terapéutico o a reducir el número de administraciones parenterales, como en los ejemplos explicados de Adalat Oros®, Ritalin LA® o Implanon NXT®.

También es relevante la reducción de las fluctuaciones plasmáticas que se consigue al emplear estos sistemas. Esto permite mantener las concentraciones plasmáticas del fármaco en niveles más seguros y/o eficaces como ocurre con Omnic Ocas[®], con el que se evita la aparición de perfiles pico-valle.

No obstante, estos sistemas también presentan ciertas limitaciones. Destacan los problemas relacionados con una posible manipulación incorrecta por el paciente, como en el caso de los sistemas osmóticos, su elevado precio, como ocurre con Invega[®], o la importancia que cobra la velocidad del tránsito gastrointestinal del paciente (aunque este último punto se ve solucionado en algunos casos como con el desarrollo de un sistema Ocas[®]).

Por ello, a pesar del gran número de sistemas de liberación sostenida que se han desarrollado, la realidad es que solo unos pocos representan una verdadera innovación galénica de interés terapéutico frente a sus análogos de liberación convencional. Esto hace que ante algunos de estos sistemas surja la duda, o realmente no haya una verdadera justificación para su aprobación por las autoridades sanitarias correspondientes, quedando indicada la forma de liberación convencional para el tratamiento de la patología del paciente.

CONCLUSIONES

Existen diferentes tipos de sistemas de liberación sostenida empleados para las vías de administración más importantes: la vía oral y la vía parenteral.

El mecanismo de acción galénico de estos sistemas se basa en conseguir una cinética de liberación de orden cero con la que se controla la velocidad de absorción del principio activo. Este mecanismo es alcanzado gracias a diferentes estrategias galénicas, muchas de ellas, realmente innovadoras.

Gracias a lograr el control de la absorción, los pacientes se benefician de diferentes ventajas terapéuticas, especialmente de tipo posológico y farmacocinético. Así, aumenta el cumplimiento terapéutico, pero también la seguridad y la eficacia de los tratamientos.

Las cada vez mayores innovaciones en tecnología farmacéutica en el desarrollo de sistemas capaces de controlar la liberación del principio activo dejan la puerta abierta al desarrollo de más sistemas que consigan cada vez, un mejor tratamiento y más adecuado a las circunstancias fisiológicas de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Costa E, Arancibia A, Añache JM. Sistemas matriciales. Acta Farm. Bonaerense, 2004;23(2):259-65.
2. Martín Montaner I. Formas farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros. ¿Nos aportan algo en la práctica clínica? [Internet]. Vol. 13. 1ª Ed. Navarra: BIT; 2005. [febrero 2005; abril 2018]. Disponible en: <https://goo.gl/sLLbNN>
3. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database of Syst Rev. 2014;20(11). doi: 10.1002/14651858.CD000011.pub4.
4. Real Decreto 1338/2006, de 21 de noviembre, por el que se desarrollan determinados aspectos del artículo 93 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios en el marco del sistema de precios de referencia. BOE nº 279 de 20 de noviembre de 2006.
5. Baena Y, Aragón M, Sandoval PA, Rosas JE, Ponce D'Leon L. Luisa F. Sistemas osmóticos de administración oral. Rev. Col. Cienc. Quím. Farm. 2006;35(2):192-211.
6. RIUS ALARCÓ F. Innovaciones farmacéuticas para la administración de medicamentos. Discurso de recepción como Académico Correspondiente. Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana. Valencia. 2012.
7. Roca Lázaro D, Rodríguez Galán RA. Estudio comparativo de distintas matrices de una poliesteramida en la liberación controlada de fármacos. [Internet]. Universidad Politécnica de Catalunya. Departamento de Ingeniería Química. Barcelona; 2009 [2009; abril 2018]. Disponible en: <https://goo.gl/J4haHy>
8. Ficha técnica de Adalat oros®. Último acceso: abril 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/59537/59537_ft.pdf
9. Ficha técnica Adalat® 10 mg cápsulas blandas. Último acceso: abril 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/52661/FichaTecnica_52661.html
10. Ficha técnica de Carduran Neo® 8 mg. Último acceso: abril 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/62656/FichaTecnica_62656.html
11. Ficha técnica de Invega®. Último acceso: abril 2018. Disponible en: <https://goo.gl/Ua5rjr>
12. Nomenclátor de facturación de abril 2018 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2018 [abril 2018]. Información sobre los productos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS [1 pantalla]. Disponible en: <https://goo.gl/nAvHN4>

13. Sastres García JL. Nuevos sistemas orales de liberación modificada. [Internet]. Vol. 1. Universidad Complutense de Madrid. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Madrid: Schironia; noviembre 2002. [noviembre 2002; abril 2018]. Disponible en: <https://goo.gl/e3noqN>
14. Silva Flores PG. Desarrollo de tabletas de liberación prolongada de diclofenaco sódico a partir de una matriz hidrófila. [Internet]. Universidad Autónoma de Nuevo León. San Nicolás de los Garza. México. Enero 2012. [enero 2012; abril 2018]. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/3298/1/1080224674.pdf>
15. Carretero Colomer M. Tamsulosina en el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior indicativos de HBP. OFFARM. 2006; 25:93-98.
16. Dey NS, Majumdar S, Rao MEB. Multiparticulate Drug Delivery Systems for Controlled Release. Trop J Pharm Res September 2008;7(3).
17. Ritalin LA[®] prescribing information. Último acceso: abril 2018. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021284s018lbl.pdf
18. Hillery AM, Park K. Drug Delivery: Fundamentals and Applications. 2^a Ed. Florida: Taylor and Francis Group; 2017.
19. Naprelan[®] prescribing information. Último acceso: abril 2018. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020353s028lbl.pdf
20. Ficha técnica de Oxycontin[®] . Último acceso: abril 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68605/FT_68605.pdf
21. Erni W, Held K. The Hydrodynamically Balanced System: A Novel Principle of Controlled Drug Release. Eur Neurol 1987;27(1):21-27.
22. Vila Jato JL. Formas farmacéuticas. Vol. 2. España: Editorial Síntesis SA; 2001.
23. Janssencns [Internet]. Estados Unidos: Janssen Pharmaceuticals, Inc.; 2017 [marzo 2018; abril 2018]. Disponible en: <https://goo.gl/Pf8zAf>
24. Ficha técnica de Implanon NXT[®] . Último acceso: abril 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ft/62628/FT_62628.pdf