



# SISTEMAS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE ADMINISTRACIÓN ORAL Y PARENTERAL

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid  
Trabajo de fin de grado. Madrid, junio de 2018  
Autor: SERGIO LÓPEZ LÓPEZ

## INTRODUCCIÓN

### ¿Qué son?

Un tipo de SLM caracterizado por seguir una cinética de liberación de orden cero<sup>1</sup>. Así consiguen una velocidad de la liberación constante a lo largo del tiempo, de forma que controlan la absorción del fármaco

### ¿Qué aportan?

Una mejor adaptación a las circunstancias fisiológicas de los pacientes. Estos se benefician de ventajas<sup>2</sup>:

- Mejor posología
- Mayor cumplimiento del tratamiento<sup>3</sup>
- Optimización de la seguridad y eficacia

### ¿Cómo se consiguen?

Mediante estrategias galénicas, cada vez más innovadoras, destinadas sobre todo a la administración oral y parenteral

## OBJETIVOS

1. Ofrecer una revisión acerca de los principales sistemas terapéuticos de liberación sostenida de administración por vía oral y parenteral
2. Explicar sus mecanismos galénicos innovadores
3. Detallar sus ventajas terapéuticas

## MATERIALES Y MÉTODOS



## 2. VÍA PARENTERAL

AUSENCIA EFECTO 1<sup>ER</sup> PASO HEPÁTICO  
DISPONIBILIDAD ≈ 100%  
ACCESO A CIRCULACIÓN SIN BARRERAS

### Suspensiones acuosas

**Xeplion®<sup>4</sup>**  
Principio activo: paliperidona  
Indicación: esquizofrenia  
Mecanismo galénico: Utilización de profármaco de lenta hidrólisis

### Implantes no biodegradables

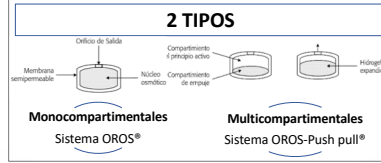
Requieren **EXTRACCIÓN**: longitud > 0,5 cm  
Mecanismo galénico: acetato de vinilo-etileno que aporta **biորresistencia**  
**Implanon NXT®<sup>4</sup>**  
Principio activo: etonogestrel  
Indicación: anticoncepción  
LIBERACIÓN 3 AÑOS

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 1. VÍA ORAL

#### Sistemas osmóticos

Mecanismo de liberación: diferencia de presión osmótica



Sistema	C <sub>max</sub> (mcg/l)	t <sub>1/2</sub> (h)
Adalat® <sup>6</sup>	65-100	1,7 - 3,4
Adalat Oros® <sup>5</sup>	20-21	aprox. 10

Mayor mantenimiento de las concentraciones plasmáticas que el sistema convencional

Mejor control de la hipertensión

Menor intervalo posológico

12h VS 38h

Principio activo	Indicación	Relación índices pico-vals
Doxazosina	HBP	50%
Doxazosina	HBP	100%

ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO: Mayor precio de fabricación que la forma convencional

Mayor SEGURIDAD: Previene fracturas óseas osteoporóticas en pacientes con insuficiencia renal

Laboratorio fabricante	PVP con IVA (€)	PVE (€)	Comentarios
Risperdal® 3mg	8,29	5,31	Inconveniente
Invega® 3mg	137,95	88,37	extrapolable a la mayoría de SLM <sup>7</sup>

Principio activo: paliperidona

#### Sistemas flotantes

Mecanismo de liberación: independencia de motilidad intestinal  
sistema flota en el contenido del estómago y fluidos difunden el fármaco gradualmente

**2 MÉTODOS GALÉNICOS:**

**SISTEMAS NO EFERVESCENTES**  
Destaca el sistema en cápsula HBS  
Contiene hidrocoloides que se hinchan y liberan el principio activo lentamente

**SISTEMAS EFERVESCENTES**  
Excipientes capaces de formar CO<sub>2</sub>  
Formación de espuma  
Capa efervescente

**Madopar retard®<sup>4</sup>**  
Principio activo: Levodopa  
Indicación: Parkinson  
Hidrocoloide: HPMC

### VÍA MÁS UTILIZADA SEGURA & SENCILLA CÓMODA

#### Sistemas matriciales

2 TIPOS DE SISTEMAS DE LOS QUE DEPENDE EL MECANISMO DE LIBERACIÓN

##### MATRICES POLIMÉRICAS HIDROFÍLICAS

Principios activos embebidos en una matriz hidrosoluble con capacidad gelificante

Velocidad de liberación depende de:

- Total gelificación con liberación del fármaco de forma sostenida
- Fluidos intestinales penetran en el sistema
- Capa de gel se expande
- Formación de lecho viscoso

**Omic Ocas®<sup>8</sup>**  
Principio activo: nifedipino  
Indicación: hipertensión  
Polímero: MACROGOL  
LIBERACIÓN CONSTANTE Y UNIFORME:  
Mayor seguridad cardiovascular  
Reducción de nocturia  
Posología más cómoda

**Diamicron®<sup>9</sup>**  
Principio activo: metformina  
Indicación: diabetes  
Polímero: HPMC  
Efecto hipoglucemiante  
SEGURO Y EFICAZ

Su fabricación es: estandarizada y basada

##### INSOLUBLES

Principios activos embebidos en polímero insoluble e inerte en medio gastrointestinal

**Targin®<sup>10</sup>**  
Principio activo: tramadol  
Indicación: Dolor

1. Principio activo: tramadol + naloxona

2. Polímero inerte: etilmetacrilato + alcohol estereico

3. Gránulos de principios activos

4. Sistema comprimido a difundir

5. Fluido intestinal entra lentamente gracias al polímero inerte

6. Fluido difunde los principios activos de forma sostenida

OBJETIVO: ANALGESIA SOSTENIDA

#### Sistemas multiparticulares

Mecanismo de liberación: sistemas que contienen gránulos muy pequeños de fármaco (0,05-2mm)

**Ritalin LA®<sup>11-13</sup>**  
Principio activo: metilfenidato  
Indicación: TDAH

**SODAS®**  
Adaptación a las circunstancias del niño  
Sistema convencional: 8 nm, 12 nm  
Sistema sostenido: 8 nm

50% liberación inmediata

50% sistema multigranular con liberación sostenida

LIBERACIÓN BIMODAL  
2 picos de concentración

1 única administración de Ritalin LA®

#### Sistemas con recubrimientos funcionales

Mecanismo de liberación: sistemas reservorio con una película externa de limitada permeabilidad al agua

**Urotrol Neo®<sup>14</sup>**  
Principio activo: tetraciclina  
Indicación: Higiene profiláctica

Reservorio de 4 capas

Capa externa impermeable permite entrar al agua muy lentamente

LENTA LIBERACIÓN DURANTE 24 H CON UNA SOLA DOSIS

**Oxycontin®<sup>15</sup>**  
Principio activo: Oxycodona  
Indicación: Analgesia

Reducida permeabilidad al agua por: RESINA ACRILICA

**Vandral Retard®<sup>16</sup>**  
Principio activo: clonidina  
Indicación: hipertensión

Reducida permeabilidad al agua por: MEMBRANA POROSA

Mayor adherencia al tratamiento

#### Sistemas poliméricos

Polímeros sintéticos biodegradables  
Composición del polímero: ácidos poliálacticos y poliglicólicos

**Risperdal consta®<sup>17-19</sup>**  
Principio activo: risperidona  
Indicación: esquizofrenia

Mecanismo galénico: IMPLANTE CREADO "IN SITU" mediante una solución líquida que solidifica al ser administrada: liberación de HASTA 6 MESES

3 Liberación SOSTENIDA a medida que se da la BIODEGRADACIÓN

1 Aplicación líquida

2 Solidificación

1 ADMINISTRACIÓN = 2 SEMANAS

#### Eligard®<sup>4</sup>

Mecanismo galénico: IMPLANTE CREADO "IN SITU" mediante una solución líquida que solidifica al ser administrada: liberación de HASTA 6 MESES

## CONCLUSIONES

1. Se han desarrollado numerosos sistemas de liberación sostenida para las vías de administración más importantes: oral y parenteral

2. Mediante diferentes estrategias galénicas se consigue una liberación de orden cero que controla la velocidad de absorción del fármaco

3. Los pacientes se benefician de múltiples ventajas terapéuticas, especialmente posológicas y farmacocinéticas. Ello supone un aumento de cumplimiento, seguridad y eficacia

## Bibliografía:

1. Roca Izquierdo, I.; Rodríguez Galán RA. Estudio comparativo de distintas matrices de una polimerizada en la liberación controlada de fármacos. [Internet]. Universidad Politécnica de Catalunya. Departamento de Ingeniería Química. Barcelona; 2009 [cited 2009, abril 2018]. Disponible en: <https://goo.gl/4MhY>
2. Martín Montañán I. Formas farmacéuticas de liberación modificada y esteroides. [Nos aportan algo en la práctica clínica?] [Internet]. Vol. 33. 3a Ed. Navarra: B17; 2005. febrero 2005; abril 2018. Disponible en: <https://goo.gl/4MhY>
3. Neundorfer B, Wilczynski N, Neuvain J, Hobson J, Jeffrey B, Kneppelsch A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database of Syst Rev. 2014;(11):1. doi: 10.1002/14651858.CD009111.pub4.
4. FICHAS TÉCNICAS. Innovaciones farmacéuticas para la administración de medicamentos. Documento de recepción como Académico Correspondiente. Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana. Valencia; 2012
5. Fichas técnicas de Adalat oros®. Último acceso: abril 2018. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdf/ley/5953759537\\_8.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdf/ley/5953759537_8.pdf)
6. Ficha técnica Adalat® 10 mg. Último acceso: abril 2018. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/doc/tema/702464/Ficha\\_Tecnica\\_13654.html](https://www.aemps.gob.es/cima/doc/tema/702464/Ficha_Tecnica_13654.html)
7. Ficha técnica de Carduran Neo® 8 mg. Último acceso: abril 2018. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/doc/tema/702464/Ficha\\_Tecnica\\_13654.html](https://www.aemps.gob.es/cima/doc/tema/702464/Ficha_Tecnica_13654.html)
8. Ficha técnica de Invega®. Último acceso: abril 2018. Disponible en: <https://goo.gl/4MhY>
9. Martín Montañán I. Formas farmacéuticas de liberación modificada y esteroides. [Nos aportan algo en la práctica clínica?] [Internet]. Vol. 33. 3a Ed. Navarra: B17; 2005. febrero 2005; abril 2018. Disponible en: <https://goo.gl/4MhY>
10. Carretero Colomer M. Tamsulosina en el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior indicados de HBP. OFARMA; 2006; 15:93-98.
11. Day NE, Majumdar S, Rao MB. Multiparticulate Drug Delivery Systems for Controlled Release. Trop J Pharm Res September 2008;7(3): 119-124.
12. Ritalin LA® [prevención de la abstinencia]. Último acceso: abril 2018. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/doc/tema/702464/Ficha\\_Tecnica\\_13654.html](https://www.aemps.gob.es/cima/doc/tema/702464/Ficha_Tecnica_13654.html)
13. Risperdal, M. Park. Drug Delivery: Fundamentals and Applications. 2a Ed. Florida: Taylor and Francis Group; 2017.
14. Elm N, Held K. The hydroxybutyrate Balanced System: A Novel Principle of Controlled Drug Release. Eur Neurol 1987;27(1):1-21.
15. Janssen [Internet]. Estados Unidos: Janssen Pharmaceutica, Inc.; 2017 [marzo 2018, abril 2018]. Disponible en: <https://goo.gl/4MhY>