



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 cero¹. 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 ventajas²:

- Mejor posología
- Mayor cumplimiento del tratamiento³
- 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^{ER} PASO HEPÁTICO
DISPONIBILIDAD ≈ 100%
ACCESO A CIRCULACIÓN SIN BARRERAS

Suspensiones acuosas

Xeplion®⁴
Principio activo: paliperidona
Indicación: esquizofrenia
Mecanismo galénico: Utilización de profármaco de lenta hidrólisis

Implantes no biodegradables

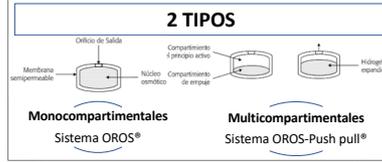
Requieren **EXTRACCIÓN**: longitud > 0,5 cm
Mecanismo galénico: acetato de vinilo-etileno que aporta **biորresistencia**
Implanon NXT®⁴
Principio activo: etonogestrel
Indicación: anticoncepción
LIBERACIÓN 3 AÑOS

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. VÍA ORAL

Sistemas osmóticos

Mecanismo de liberación: diferencia de presión osmótica



Sistema	C _{max} (mcg/l)	t _{1/2} (h)
Adalat® ⁶	65-100	1,7 - 3,4
Adalat Oros® ⁵	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-valle
Doxazosina	HBP	50%
Doxazosina	HBP	100%

ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO: Mayor precio de fabricación que la forma convencional

Mayor SEGURIDAD: Previene riesgo a sucesos adversos graves en pacientes con insuficiencia renal o hepática

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 ⁷

Principio activo: paliperidona
Indicación: esquizofrenia

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 CO₂
Formación de espuma
Capa efervescente

Madopar retard®⁴
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

Total gelificación con liberación del fármaco de forma sostenida

Capa de gel se expande

Fluidos intestinales penetran en el sistema

Formación de lecho viscoso

Polímero empleado: Alginatos, CMCs de celulosa, HPMC, Metilcelulosa

Velocidad de liberación depende de:

- Polímero empleado
- Alginatos
- CMCs de celulosa
- HPMC
- Metilcelulosa

Polímero: HPMC
Alta viscosidad
Eleva viscosidad

1 SOLA administración
Efecto hipoglucemiante
SEGURO Y EFICAZ

Su fabricación es: estandarizada y basada

INSOLUBLES

Principios activos embebidos en polímero insoluble e inerte en medio gastrointestinal

Targin®⁴
Principio activo: tramadol + naltrexona
Indicación: Dolor

1. Principio activo: tramadol + naltrexona

2. Polímero inerte: 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®¹¹⁻¹³
Principio activo: metilfenidato
Indicación: TDAH

SODAS®
Adaptación a las circunstancias del niño

Sistema convencional: 8 nm, 12 nm

Sistema sostenido: 8 nm

2 administraciones de Ritalin®

1 única administración de Ritalin LA®

Cápsula formada por diferentes microesferas, las cuales:

- 50% liberación inmediata
- 50% sistema multilaminar con liberación sostenida

LIBERACIÓN BIMODAL

Ritalin®/Dmg

Ritalin LA®/Dmg

2 picos de concentración

Sistemas con recubrimientos funcionales

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

Urotrol Neo®⁴
Principio activo: tetracaina
Indicación: Hiperreflexia

Reservorio de 4 capas

Capa externa impermeable permite entrar al agua muy lentamente

LENTA LIBERACIÓN DURANTE 24 H CON UNA SOLA DOSIS

Oxycontin®⁴
Principio activo: Oxycodona
Indicación: Analgesia

Reducida permeabilidad al agua por: RESINA ACRILICA

1. Disolución: Rapida

2. Liberación: Sostenida

Vandral® Retard®⁴
Principio activo: Lidocaína
Indicación: Anestesia

Reducida permeabilidad al agua por: recubrimiento con MEMBRANA POROSA

Mayor adherencia al tratamiento

Sistemas poliméricos

Polímeros sintéticos biodegradables
Composición del polímero: ácidos poliálacticos y poliglicólicos

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

Risperdal consta®¹⁵
Principio activo: risperidona
Indicación: esquizofrenia

Mecanismo galénico: Fluctuación plasmática menor que con vía oral

MICROESFERAS rodeadas de polímero

tecnología: MEDISORB®

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.CD010111.pub4.
4. FICHAS TÉCNICAS e innovaciones farmacéuticas para la administración de medicamentos. Documento de recepción como Académico Correspondiente. Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana. Valencia; 2012
5. Ficha técnica de Adalat oros®. Último acceso: abril 2018. Disponible en: 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_12646.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_12646.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 adicción]. Último acceso: abril 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/doc/tema/702464/Ficha_Tecnica_12646.html
13. Risperdal M, Park D. 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>