

FORMACIÓN CONTINUADA

PARA FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL

3.2

NUEVAS APORTACIONES GALÉNICAS A LAS FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

Prof. Dr. José M^a Suñé Negre
Profesor Titular de Farmacia
y Tecnología Farmacéutica
Director del Servicio de Desarrollo
de Medicamentos (SDM)
de la Facultad de Farmacia
de la Universidad de Barcelona



sani-red



SUMARIO

1. **Introducción**
2. **Formas farmacéuticas de liberación modificada de administración oral**
 - Comprimidos matriciales**
 - Comprimidos matriciales hidrófilos de hinchamiento ilimitado
 - Comprimidos matriciales de hinchamiento controlado
 - Comprimidos matriciales inertes
 - Comprimidos matriciales lipídicos
 - Comprimidos matriciales multicapa o parcialmente recubiertos
 - Comprimidos matriciales recubiertos perforados
 - Sistema de dosificación con tiempo de residencia gástrica prolongado**
 - Sistemas flotantes
 - Sistemas bioadhesivos
 - Formas farmacéuticas recubiertas**
 - Recubrimientos gastrorresistentes
 - Recubrimientos que permiten obtener una liberación de principio activo a velocidad controlada
 - Formas recubiertas por compresión
 - Comprimidos osmóticos**
 - Compromido osmótico elemental
 - Compromido osmótico bicompartimental
 - Modificaciones tecnológicas en el diseño de los comprimidos osmóticos elemental y bicompartimental
 - Sistemas basados en resinas intercambiadoras de iones**
3. **Formas farmacéuticas de liberación modificada de administración tópica: vía transdérmica**
 - Parches transdérmicos matriciales**
 - Parches transdérmicos reservorio**
 - Parches transdérmicos mixtos**
4. **Formas farmacéuticas de liberación modificada de administración parenteral**
 - Sistemas microparticulares**
 - Bombas reservorio de aplicación subcutánea**
 - Otros implantes sólidos subcutáneos**
5. **Formas farmacéuticas de liberación modificada de administración ocular**
 - Lentes blandas de contacto medicamentosas**
 - Implantes oftálmicos o insertos oftálmicos**
 - Dispositivos líquidos o sistemas dispersos**
6. **Dispositivos de inhalación**
7. **Vectorización de fármacos**
8. **Bibliografía**

1. INTRODUCCIÓN

Desde la más remota antigüedad, la administración de medicamentos siempre ha necesitado de una elaboración más o menos compleja que posibilitara la misma. Incluso con el avance que supuso la obtención de las sustancias medicamentosas químicamente puras, iniciada en el siglo XIX, era necesario dotar a dichas sustancias de una forma farmacéutica que permitiera su administración en una cantidad conocida y controlada (dosis terapéutica), por la vía más adecuada, de manera estable, segura y eficaz. De esta forma, la investigación galénica dió lugar a nuevas formas farmacéuticas que aseguraran dichas condiciones: la cápsula blanda de gelatina atribuida al farmacéutico Mothes en 1833, la cápsula dura de gelatina atribuida a Lehuby en 1846, el comprimido a finales del siglo XIX, etc.

A mediados del siglo XX se empezaron a plantear nuevas formas farmacéuticas en función de los nuevos conocimientos que generó el estudio de la farmacocinética del principio activo medicamentoso. A partir de entonces, un fármaco ya no se caracteriza únicamente por su acción sobre el organismo, es decir, por su farmacodinámica, sino también por el efecto que, a través de procesos farmacocinéticos de absorción, distribución, metabolismo y excreción, ejerce sobre él el propio organismo. Surgió la Biofarmacia como nexo de unión entre

la Farmacocinética y la Tecnología Farmacéutica, derivando la investigación galénica hacia la obtención de formas farmacéuticas que, además de desarrollar las funciones clásicamente definidas, logren que el fármaco se libere en el lugar adecuado del organismo y de tal forma que asegure la correcta absorción con el fin de obtener una curva de concentración plasmática que resulte óptima en cuanto a efecto y tolerancia. En el caso de sustancias activas medicamentosas de eliminación rápida, puede plantearse una forma farmacéutica que lentifique deliberadamente la absorción de dicha sustancia, de forma que las curvas de concentración plasmática resultantes no presenten picos tóxicos y se mantenga largo tiempo en el sector o banda de área de concentración plasmática de eficacia. Igualmente, existen nuevas formas farmacéuticas cuyo fin fundamental es evitar el efecto de primer paso por el hígado, utilizando por ejemplo la piel como lugar de administración, liberación y absorción del fármaco. De esta manera, los objetivos que persigue el diseño de una forma farmacéutica se han visto considerablemente ampliados, pudiéndose señalar como los más importantes actualmente los siguientes:

- Administración por la vía más adecuada y en la dosis exacta.
- Asegurar la estabilidad del producto durante un tiempo perfectamente estudiado y establecido (tiempo

de caducidad o periodo de validez).

- Posibilitar una administración cómoda y lo menos desagradable posible (mejorar características organolépticas del fármaco), con el fin de favorecer el mantenimiento de la pauta terapéutica.
- Posibilitar la administración segura de principios activos utilizados en dosis muy reducidas, asegurando una homogeneidad de dosis en las distintas unidades.
- Proteger el fármaco de los agentes externos, tanto medio ambientales (oxígeno, humedad,...) como fisiológicos (jugo gástrico,...).
- Controlar la liberación y absorción de un principio activo.
- Dirigir selectivamente el principio activo a determinados órganos o tejidos.
- Optimizar acciones farmacológicas y reducir efectos colaterales (sistemas terapéuticos).

Así, la investigación y desarrollo en Tecnología Farmacéutica, posibilita la obtención de nuevas formas farmacéuticas adecuadas al paciente en concreto y patología a tratar, considerando la mejor forma de administración y actuación del medicamento (conjunción de fármaco y forma farmacéutica) que dé lugar a la óptima eficacia y seguridad del fármaco y favorezca una mejor predisposición del enfermo y/o personal sanitario para usar realmente la medicación prescrita. Así, además de mejorar la acción terapéutica de cada principio activo, se consigue mejorar la cooperación del paciente ("patient compliance") y

se ofrece una aportación esencial al éxito terapéutico: son razones concluyentes para procurar la mejora de las formas farmacéuticas ya existentes y la creación de otras nuevas. Junto a ellas, la terapéutica específica de determinados órganos con la posibilidad de dirigir y localizar la concentración de fármaco libre en el tejido "diana" o lugar concreto del organismo, hacen de la investigación de nuevas formas farmacéuticas un puntal básico del futuro de la terapéutica medicamentosa.

Surge el concepto de **sistema terapéutico**: formas de dosificación que liberan uno o más fármacos de forma continua, bajo una pauta preestablecida, en un lugar concreto y durante un período de tiempo determinado. Su aplicación a la práctica clínica ha supuesto un importante avance en el campo de la tecnología farmacéutica de tal forma que hoy en día ya se habla de formas farmacéuticas clásicas o convencionales y de nuevas formas farmacéuticas o de dosificación. Dentro de estas últimas, cabe distinguir entre los sistemas de liberación controlada y los sistemas de vectorización en el caso en que el principio activo sea dirigido hacia un determinado órgano o tejido.

2. FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE ADMINISTRACIÓN ORAL

El concepto de liberación modificada es extremadamente amplio, pues hace referencia a la aplicación de un proceso tecnológico a una sustancia química definida para modificar su interacción con el medio en el cual

será utilizada, con el fin de controlar el lugar, el momento, la duración o la magnitud de su acción. Hoy en día se aplican las técnicas más diversas para obtener una liberación modificada de compuestos químicos en campos tan distintos como la agricultura o la farmacia.

El estado actual de la técnica permite modificar y controlar la liberación de principios activos medicamentosos por cualquiera de las vías de administración, siendo las vías oral, transdérmica y parenteral subcutánea las que han tenido mayor éxito terapéutico.

La vía de administración oral sigue siendo la más utilizada en el ser humano y es por ello que goza de la mayor concentración de esfuerzos investigadores para hallar nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada en el tracto gastrointestinal.

Las formas farmacéuticas de liberación modificada a menudo se han descrito en

la bibliografía bajo la denominación de formas retardadas. Esta denominación es inapropiada, por cuanto las formas de liberación modificada no sólo están destinadas a retardar el efecto terapéutico del principio activo medicamentoso, sino también a prolongar su acción. En efecto, la liberación modificada de fármacos en el tracto digestivo implica, un suministro de fármaco en el organismo mediante una forma farmacéutica que actúa como un dispositivo con un perfil de cesión determinado, generado como consecuencia de un mecanismo conocido, el cual puede ser catalogado en una de las siguientes categorías:

- 1.- Sistemas que liberan el principio activo durante un periodo prolongado de tiempo de acuerdo con una cinética predecible, con el fin de prolongar el tiempo en que se obtiene un nivel plasmático dentro de la zona terapéutica.
- 2.- Sistemas diseñados para modificar la velocidad de tránsito de la forma farmacéutica a lo largo del tracto

digestivo y/o liberar el principio activo en un área específica para obtener un efecto local o sistémico.

En la figura 1 se pueden observar los diferentes perfiles de concentración plasmática obtenidos a partir de distintos tipos de formas farmacéuticas orales de liberación modificada (Segot, Teillod, Peppas, 1985).

La terminología utilizada para definir las formas farmacéuticas orales de liberación modificada es amplia y confusa. No obstante, ha habido diversos intentos de clasificación, siendo quizás el más clarificador el propuesto por Ballard y Nelson (1970), que las dividen en las siguientes:

- Formas farmacéuticas de **liberación sostenida**: Liberan inicialmente la cantidad necesaria de fármaco para conseguir tener la respuesta farmacológica deseada de forma rápida y, posteriormente, en una cantidad adecuada y constante para que la velocidad de absorción del fármaco sea igual a la velocidad de eliminación durante un tiempo prolongado, normalmente de 10 a 24 horas. Por lo tanto, estas formas farmacéuticas presentan una cinética de liberación del principio activo de orden cero, con lo que se consigue que el nivel plasmático del fármaco se mantenga constante. Un ejemplo de estos sistemas son los comprimidos osmóticos.
- Formas farmacéuticas de **liberación prolongada**: Corresponde a aquellas formulaciones en que el fármaco se

libera inicialmente en la cantidad suficiente para producir la acción terapéutica o incluso en un pequeño exceso nunca nocivo para el organismo, para después continuar liberándolo de forma lenta pero a una velocidad que no siempre es igual a la velocidad de eliminación. Es decir, estas formas farmacéuticas presentan una liberación lenta pero no constante, observándose un nivel plasmático que varía dentro de la zona terapéutica, describiendo una curva amplia. Un ejemplo de ello serían los comprimidos matriciales, tanto hidrófilos como lipófilos.

- Formas farmacéuticas de **liberación repetida**: Son aquellas formas farmacéuticas que inicialmente proporcionan una dosis simple de fármaco y a un tiempo posterior liberan otra dosis similar; en el intervalo de tiempo entre la liberación de una dosis y otra, no existe liberación de principio activo. Se trata de liberar el fármaco en dos o más dosis iguales espaciadas en el tiempo. Puede diseñarse un medicamento de liberación repetida introduciendo tres tipos de minigránulos ("pellets") del fármaco en una cápsula dura de gelatina, de manera que cada tipo se disgregue a un tiempo distinto una vez administrada la cápsula. Igualmente sucede si se diseña un comprimido consistente en un núcleo que contiene la que será la segunda dosis, rodeado por una película gastrorresistente y, cubriendo ésta, otra película gastrosoluble conteniendo la primera dosis: la primera dosis se

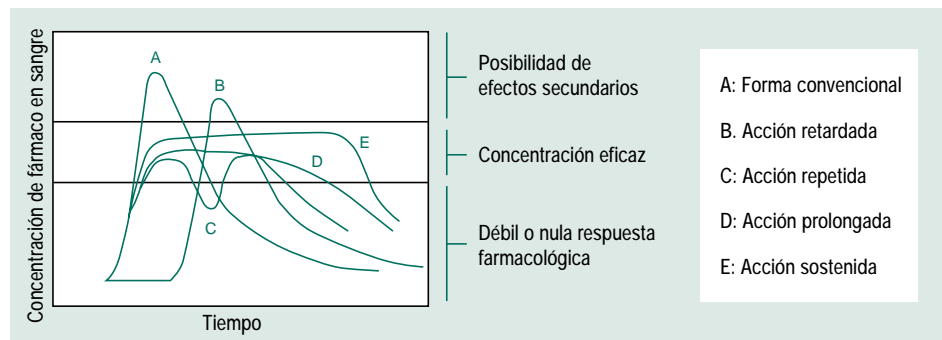


Figura 1. Perfiles de concentración plasmática.

liberará en el estómago y la segunda dosis no se liberará hasta llegar al intestino delgado, que es en donde se deshará la película gastrorresistente posibilitando la disgregación del núcleo y liberación de la segunda dosis.

- Formas farmacéuticas de **liberación retardada o diferida**: Liberan el principio activo después de transcurrido un tiempo de latencia, por lo que no se obtienen niveles plasmáticos del fármaco hasta que la forma farmacéutica se encuentre en la zona del tracto digestivo en donde se desea que se active el sistema. Ejemplos de ello lo constituyen los clásicos comprimidos gastrorresistentes y los sistemas colónicos, sistemas de liberación de fármacos en la primera porción del colon.

COMPRIMIDOS MATRICIALES

También denominados sistemas matriciales, son comprimidos en los que el principio activo se encuentra repartido en una matriz, generalmente polimérica, que dificulta el acceso del medio de disolución hasta la superficie de las partículas y a su vez dificulta la difusión hacia el exterior de las moléculas del principio activo en solución. Los tipos de mecanismos que gobiernan la liberación de principios activos en sistemas matriciales son:

- 1- Tipo I o "Fickniano". Se presenta en las matrices inertes en las que el fármaco hidrosoluble está disperso en una matriz insoluble. La velocidad de liberación disminuye en función del tiempo, debido a que la longitud del trayecto de difusión para las moléculas de principio activo aumenta a medida que el frente del disolvente avanza hacia el centro del comprimido o matriz. La cantidad de fármaco disuelta es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo transcurrido hasta alcanzar una liberación de aproximadamente el 60% de la dosis vehiculizada.
- 2- Tipo II. Este mecanismo se presenta cuando la liberación del principio activo es controlada por el hinchamiento de la matriz o comprimido matricial.
- 3- Difusión anómala o "no Fickniana". En este caso la liberación del principio activo depende simultáneamente de los fenómenos de hinchamiento y de difusión de la matriz.
- 4- Tipo "supra II". El comprimido presenta, en el medio de disolución, una capa superficial totalmente hidratada que sufre erosión continua durante el proceso de liberación. En algunos casos, la liberación de fármaco se acerca a orden cero si la velocidad de avance del frente del medio de disolución hacia el interior del comprimido y la velocidad de erosión (o de disolución, si el polímero es hidrosoluble) se compensan.

Comprimidos matriciales hidrófilos de hinchamiento ilimitado

Son comprimidos que al entrar en contacto con agua forman rápidamente un gel en toda su superficie. Este gel establece una barrera de difusión para las moléculas del principio activo que entran en estado de disolución. A medida que el excipiente polimérico que constituye la matriz se hidrata, la gelificación avanza a una determinada velocidad hacia el núcleo sólido, donde el polímero se encuentra en estado no hidratado. Puede presentarse asimismo un mecanismo de erosión de la capa gelificada externa que también contribuye al proceso de liberación del principio activo.

Generalmente en estos sistemas, cuando el fármaco es bastante hidrosoluble, la cantidad de principio activo disuelto es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo, existiendo ecuaciones que describen la cinética de liberación a partir de este tipo de matrices.

En la fabricación de matrices hidrófilas de hinchamiento ilimitado se utilizan polímeros hidrófilos, principalmente derivados celulósicos. El comprimido matricial puede prepararse mediante compresión directa de una mezcla de principio activo, el polímero y otros excipientes hidrófilos, con la adición de un lubricante apropiado, o puede prepararse mediante compresión previa granulación por vía húmeda. Ahora bien, son muchos los factores tecnológicos y de formulación que deben tenerse en cuenta en el desarrollo de matrices hidrófilas a base de derivados celulósicos. Entre ellos, cabe destacar el tamaño

y la forma final del comprimido, que pueden influir de forma significativa en el perfil de liberación debido a los cambios que se producen en el área expuesta al medio de disolución durante el proceso de liberación, especialmente si existe un mecanismo de erosión superpuesto al de difusión. Igualmente, la velocidad de hinchamiento de la matriz y, por ende, de liberación del principio activo, pueden verse afectadas por el pH del medio de disolución si el polímero hidrófilo utilizado contiene grupos funcionales ionizables en su estructura molecular.

Comprimidos matriciales de hinchamiento controlado

En este caso, la relajación molecular del polímero gobierna el proceso de difusión del principio activo a través de la capa gelificada, una vez alcanzado el estado de equilibrio. Se consigue mediante el uso de polímeros hidrófilos entrecruzados o hidrogeles de peso molecular elevado. Este tipo de matrices se caracteriza por la formación de un frente de hinchamiento, que es una interfase entre el polímero no hidratado en el interior de la matriz y el polímero gelificado. Esta interfase avanza hacia el interior de la matriz a una velocidad que puede ser constante. El principio activo está esencialmente inmóvil en la región interna de la matriz, pero difunde rápidamente por entre las cadenas poliméricas en estado de relajación. A diferencia del tipo de matriz hidrófila de hinchamiento ilimitado, en este caso se obtiene con frecuencia una cinética de liberación del fármaco de orden cero. Para la elaboración de este tipo de

matrices se emplean diversos polímeros no celulósicos, mezclados con agentes de reticulación para favorecer el cruzamiento de las estructuras poliméricas.

Comprimidos matriciales inertes

Las matrices inertes, también llamadas matrices plásticas, liberan el principio activo mediante un proceso de difusión en el que la porosidad de la matriz y la tortuosidad de los pequeños canales que la conforman juegan un papel primordial. La matriz polimérica en sí misma constituye un esqueleto poroso, indeformable e insoluble en los fluidos gastrointestinales y, una vez que ha liberado la totalidad del principio activo, se expulsa con las heces. El fármaco disuelto difunde a través de una red capilar formada por los espacios vacíos que quedan entre las partículas del polímero a medida que el frente del medio de disolución penetra en la matriz. Las matrices inertes pueden prepararse fácilmente mediante compresión directa de la mezcla de principio activo y de polímero, siempre y cuando el polímero posea una granulometría y compresibilidad adecuadas. De no ser así, es necesario malaxar la mezcla de principio activo y polímero con un disolvente orgánico o bien granular el principio activo en polvo con una disolución orgánica del polímero.

La velocidad de liberación del principio activo a partir de este tipo de comprimidos matriciales suele ser rápida al ini-

ciarse el proceso de liberación debido a la solubilización de las partículas del fármaco situadas en la superficie de la matriz, pero disminuye a medida que se va formando una red capilar por efecto de la penetración del medio de disolución y disolución del fármaco y otros componentes hidrosolubles de la formulación. La cantidad de principio activo liberado varía, en la gran mayoría de los casos, de forma directamente proporcional a la raíz cuadrada del tiempo, de acuerdo con una ecuación definida por Higuchi. Los factores tecnológicos que afectan a la cinética de liberación son, entre otros, el tamaño de partícula del granulado utilizado en la formulación, la fuerza de compresión, la relación cuantitativa polímero/principio activo y los excipientes empleados en la formulación.

Comprimidos matriciales lipídicos

Las matrices lipídicas, también llamadas ceras o hidrófobas, están formadas por un lípido sólido que constituye el soporte matricial en el que se encuentra disperso el principio activo. Los lípidos sólidos más utilizados para ello son los glicéridos, ácidos grasos, alcoholes grasos, aceites hidrogenados y ceras. La obtención del comprimido pasa por una fase previa de fusión del excipiente lipídico y adición al mismo del principio activo, después de lo cual se enfría la masa resultante, se tritura, pulveriza, tamiza, mezcla con otros excipientes y se comprime. También puede obtenerse

la mezcla lípido-fármaco por técnicas de dispersión y evaporación, técnicas de nebulización, granulación vía húmeda clásica e, incluso, compresión directa.

La liberación del principio activo a partir de comprimidos matriciales lipídicos puede llevarse a cabo mediante dos mecanismos:

- Difusión del principio activo a través de canales del esqueleto lipídico formados como resultado de la penetración del medio de disolución en la matriz, el cual disuelve el principio activo y los componentes hidrosolubles.
- Erosión continuada de la superficie del comprimido por lipólisis enzimática, hidrólisis o solubilización por ionización.

Generalmente, si el excipiente lipídico se encuentra en alta concentración, la constante de liberación disminuye debido a la disminución de la superficie de contacto entre el principio activo y el medio de disolución acuoso. Por otra parte, al incorporar en la formulación sustancias hidrófilas la constante de liberación aumenta.

Comprimidos matriciales multicapa o parcialmente recubiertos

Con estos sistemas se pretende modular el proceso de hidratación de una matriz hidrófila mediante la aplicación de una barrera polimérica en una o ambas caras de un comprimido matricial cilíndrico erosionable (Sistema Geomatrix®). La presencia de este recubrimiento parcial modifica las velocidad-

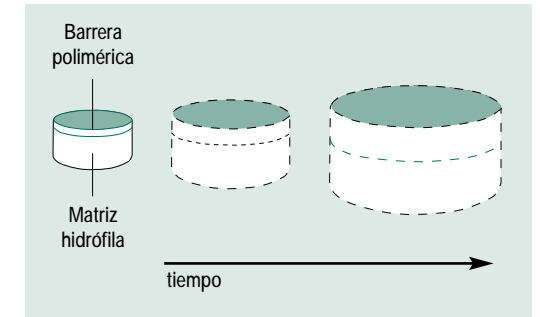


Figura 2. Matrices multicapa o parcialmente recubiertas.

des de hidratación e hinchamiento de la matriz hidrófila y reduce así la superficie disponible para la cesión del principio activo. Este recubrimiento parcial se obtiene mediante compresión en máquinas de comprimir multicapa. El sistema matricial es en sí un comprimido bicapa o tricapa según se haya recubierto una o ambas caras de la matriz hidrófila. La barrera polimérica obtenida por compresión se hincha a la misma velocidad que la matriz hidrófila. De esta forma, el aumento de la superficie de la matriz en contacto con el medio de disolución se ve compensado por el aumento de la superficie protegida por la barrera polimérica, como se expone en la figura 2. Esto conduce a una linealización del perfil de liberación de principio activo a partir del comprimido.

Comprimidos matriciales recubiertos perforados

Consisten en una matriz hidrófila erosionable biconvexa, recubierta con una película impermeable al agua y perforada de extremo a extremo. La liberación de principio activo se efectúa a través de la perforación central. A

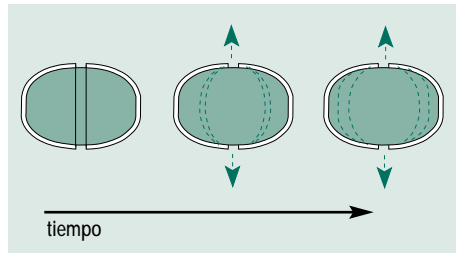


Figura 3. Representación del proceso de liberación en una matriz recubierta perforada.

medida que el medio de disolución penetra a través de la perforación se produce la erosión radial de la matriz desde el centro hacia los bordes. De esta forma, la superficie de la matriz en contacto con el medio de disolución aumenta, compensando así el aumento de la longitud del trayecto de difusión para las moléculas del principio activo, como puede apreciarse en la figura 3. La fabricación del comprimido requiere una máquina de comprimir equipada con punzones cóncavos de diseño especial para elaborar comprimidos perforados, los cuales son recubiertos posteriormente mediante técnicas convencionales de recubrimiento pelicular.

Sistemas de dosificación con tiempo de residencia gástrica prolongado

Las variaciones intra e interindividuales en el vaciado gástrico y tránsito gastrointestinal y la posibilidad de que exista una zona específica de absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal, ha llevado a considerar que puede mejorarse

la biodisponibilidad del fármaco en un sistema de liberación controlada si se prolonga el tiempo de residencia de la forma farmacéutica en el estómago. Con este fin se han propuesto los sistemas flotantes y los sistemas bioadhesivos.

Sistemas flotantes

Estos sistemas se basan en el uso de hidrocoloides a alta concentración en comprimidos matriciales hidrófilos o como diluyentes en cápsulas duras de gelatina, conduciendo a la formación, en el medio gástrico, de un gel en la periferia del sistema que permite que flote en el estómago debido a su baja densidad con relación al fluido gástrico. Entre los polímeros utilizados se encuentran los derivados celulósicos, chitosán y alginatos. Para que la retención gástrica sea efectiva se requiere que en el medio gástrico esté siempre presente agua en gran cantidad. Para aumentar la flotabilidad de la forma farmacéutica, se incorpora a la formulación un agente formador de anhídrido carbónico por reacción con el medio ácido del estómago. Las burbujas de gas quedan atrapadas en el gel que se va formando alrededor del sistema, aumentando así su capacidad de flotación en el estómago.

Sistemas bioadhesivos

La bioadhesión es un fenómeno interfacial producido por la interacción de una superficie biológica con un polímero de origen natural o sintético. Este fenómeno

no difiere de la adhesión clásica más que por las propiedades y características de los tejidos y mucosas en los que se realiza. Los sistemas bioadhesivos, normalmente elaborados en forma de comprimidos que se adhieren a la mucosa gástrica o intestinal (según interese), requieren el uso de polímeros con un alto contenido de grupos funcionales hidrófilos formadores de puentes de hidrógeno. Entre los polímeros bioadhesivos más utilizados se encuentran la carboximetilcelulosa, ácido hialurónico, carboxipolimetileno y chitosan.

A pesar del interés que ha suscitado la aplicación de los sistemas bioadhesivos para prolongar el tiempo de residencia gástrico, el objetivo de obtener una ingesta de una dosis diaria es difícil de alcanzar con estos sistemas, debido a una serie de razones como las siguientes:

- Las propiedades de superficie de la mucosa gástrica o intestinal y de las sustancias bioadhesivas pueden modificarse según los cambios en la composición del fluido gastrointestinal, ya sea en condiciones normales o patológicas.
- Los sistemas bioadhesivos también pueden adherirse a otros lugares del tracto digestivo debido a la no selectividad del polímero.
- La rapidez con la que se renueva la mucosa gástrica puede desactivar la superficie de adhesión, lo que provoca el desprendimiento del dispositivo.

Formas farmacéuticas recubiertas

Se obtienen por deposición de una membrana de polímero delgada, pero uniforme, sobre alguna de las formas farmacéuticas convencionales conocidas: comprimidos, cápsulas, minigránulos ("pellets"),... si bien también pueden recubrirse los propios cristales de principio activo. En la mayoría de los casos, este recubrimiento persigue alguno de los siguientes objetivos:

- Enmascarar un olor o sabor desagradables (mejoramiento de la cooperación del paciente en el cumplimiento de la pauta terapéutica).
- Mejorar la estabilidad del fármaco (protección contra la luz, humedad, etc.).
- Proteger al organismo de la acción irritante del fármaco (antiinflamatorios que deben liberarse en el intestino, ya que provocan irritaciones en el estómago).

Además de estas funciones, el recubrimiento de formas farmacéuticas también permite regular la liberación del principio activo y, con ello, la velocidad de absorción, así como el lugar de absorción del mismo.

Recubrimientos gastrorresistentes

El recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas con polímeros gastrorresis-

tentes es un proceso utilizado en aquellos principios activos que causan irritación gástrica o son destruidos por el medio ácido o los enzimas del estómago, así como en principios activos en los que se precisa que su liberación se realice en un punto determinado del tracto gastrointestinal, por ejemplo el colon.

Los polímeros empleados en este tipo de recubrimiento poseen grupos carboxilos ionizables en su estructura. No existe un valor de pH por encima del cual el polímero se solubiliza, sino un intervalo de pH en el cual el recubrimiento gastrorresistente deja de ser prácticamente impermeable al agua y comienza a reblandecerse, permitiendo la absorción de agua y la disgregación de la forma farmacéutica.

Aunque actualmente se tiende al uso de microdispersiones poliméricas acuosas, en determinados casos se utilizan todavía algunas soluciones de recubrimiento en que el polímero gastrorresistente se disuelve en disolventes orgánicos. Se aplican mediante pulverización, empleando dispositivos utilizados en el recubrimiento de comprimidos tales como bombos de recubrimiento o sistemas de lecho fluido.

Aunque generalmente se recubren comprimidos y minigránulos, también pueden recubrirse las cápsulas de gelatina duras con polímeros gastrorresistentes mediante técnicas de recubrimiento en lecho fluido.

Recubrimientos que permiten obtener una liberación de principio activo a velocidad controlada

El recubrimiento pelicular de comprimidos a base de polímeros insolubles en medio acuoso permite la formación, en la superficie del comprimido, de una membrana porosa insoluble pero permeable a los fluidos gastrointestinales, permitiendo la difusión del principio activo en solución a través de sus poros. La película puede estar formada por un polímero hidrófobo o ligeramente permeable o una mezcla de un polímero hidrófobo y un polímero hidrófilo, pudiendo contener agentes formadores de poros para modular su permeabilidad que al disolverse en el medio de disolución, forman una estructura porosa a través del polímero insoluble.

Actualmente los polímeros más utilizados para estos recubrimientos son etilcelulosa, copolímeros del ácido metacrílico y acetato de celulosa, en forma de soluciones orgánicas o de microdispersiones acuosas.

La velocidad de liberación del principio activo a través de la película es directamente proporcional a la superficie de la forma farmacéutica, al coeficiente de difusión del principio activo a través de la película y al gradiente de concentración del principio activo entre el exterior y el interior del sistema en un momento dado e inversamente proporcional al

grosor de la película. Cabe destacar, asimismo, el efecto que puede tener la presión osmótica desarrollada en el interior del sistema, debido a la actividad osmótica del principio activo y de algunos excipientes, lo que ha impulsado el desarrollo de comprimidos con recubrimientos microporosos, los cuales ceden el principio activo mediante un mecanismo de bombeo osmótico y difusión.

Formas recubiertas por compresión

La tecnología del recubrimiento por compresión se conoce desde los años 50 para su aplicación en el aislamiento de dos principios activos químicamente incompatibles dentro de una misma forma farmacéutica sólida y en la fabricación de comprimidos de liberación repetida, pero últimamente se está aplicando para la obtención de formas farmacéuticas con liberación controlada del principio activo, principalmente en dos tipos de formulaciones de características matriciales:

1. Comprimidos con un recubrimiento erosionable o hinchable que actúa como barrera que retarda el inicio de la liberación a partir del núcleo.
2. Modulación del perfil de disolución de sistemas matriciales hidrófilos para compensar la disminución de la velocidad de disolución. Se reparte el principio activo entre la cubierta y el núcleo. El perfil de disolución se controla variando las concentraciones de principio activo en el núcleo y la cubierta y variando, asimismo, el grado de viscosidad del polímero de recubrimiento.

Comprimidos osmóticos

Los comprimidos osmóticos son formas farmacéuticas recubiertas de liberación controlada con unas características de diseño y funcionamiento especiales. Se basan en aprovechar la propiedad coligativa de las sustancias no volátiles cuando están en solución y que depende de la cantidad de partículas que se encuentran disueltas en una cantidad definida de medio líquido. En esencia, todos los sistemas osmóticos se encuentran constituidos por un comprimido (núcleo) rodeado por una membrana semipermeable, consiguiéndose la liberación del principio activo por empuje a través de un orificio realizado en la membrana, permitiendo obtener una cinética de liberación de orden cero.

Comprimido osmótico elemental

El comprimido osmótico elemental, conocido como OROS® (Osmotic Release Oral System) o GITS® (Gastrointestinal Therapeutic System), consta de un núcleo osmóticamente activo rodeado de una membrana semipermeable provista de un orificio en el centro de una de las caras del comprimido (figura 4). Este dispositivo utiliza el gradiente osmótico entre el medio gastrointestinal y su interior como

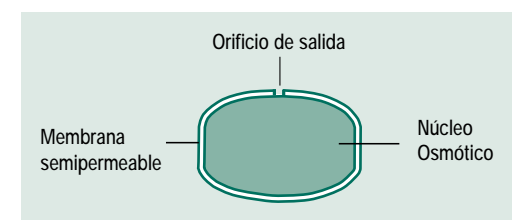


Figura 4. Comprimido osmótico elemental

mecanismo de liberación del principio activo. El agua del medio gastrointestinal atraviesa la membrana y provoca la disolución del principio activo contenido en el núcleo osmótico, siendo expulsado en forma de solución saturada a través del orificio de salida a una velocidad controlada.

La velocidad de liberación del principio activo se controla por las propiedades osmóticas del núcleo y por las características de permeabilidad de la membrana, siendo totalmente independiente del pH y de la motilidad gastrointestinal. La osmolaridad a lo largo del tracto digestivo se considera, a efectos prácticos, constante, con un valor de aproximadamente 300 mOsmol/kg; de esta manera el comprimido osmótico es capaz de liberar el principio activo a una velocidad constante mientras exista en su interior una solución saturada de fármaco. El perfil de liberación del principio activo presenta un período de liberación creciente correspondiente al tiempo necesario para que se establezcan las presiones ejercidas sobre la membrana por el medio externo y por el núcleo osmótico en proceso de disolución. Posteriormente, el principio activo en solución saturada es expulsado a través del orificio de salida según una cinética de orden cero hasta que se agota la mayor parte del principio activo sin disolver, momento en el cual la velocidad de liberación decrece

siguiendo una cinética de primer orden debido a la disminución de la presión osmótica dentro del dispositivo.

Debido a que la estructura de la membrana que rodea al núcleo osmótico permite únicamente el paso del agua hacia el interior del comprimido y no permite la difusión del principio activo hacia el medio externo y que el volumen del dispositivo se mantiene constante, la velocidad de expulsión del principio activo disuelto a través del orificio de salida y la velocidad de entrada de agua son iguales durante la fase de liberación con cinética de orden cero.

Si la solubilidad del principio activo es baja, se debe recurrir a la adición de agentes osmóticos en el núcleo, tales como cloruro sódico, para aumentar la presión osmótica dentro del sistema y conjuntamente aumentar el flujo de penetración de agua. Por otra parte, si la solubilidad del principio activo es muy elevada, es recomendable utilizar sales del principio activo que sean menos solubles (por ejemplo, succinato de oxprenolol en lugar de clorhidrato, o fumarato de metoprolol en lugar de tartrato).

El diámetro del orificio de salida influye sobre la velocidad de liberación del principio activo en el comprimido osmótico elemental. El orificio de salida debe responder a dos condiciones:

1. Ser lo suficientemente pequeño para que la liberación del principio activo no se lleve a cabo por disolución y difusión a través de este orificio.
2. Ser lo suficientemente grande para evitar que la presión hidrostática en el interior del núcleo frente a flujo de agua a través de la membrana provoque la deformación del comprimido o la rotura de la membrana semipermeable.

En la práctica, la manera más simple de evaluar el diámetro óptimo del orificio de salida consiste en medir la velocidad de liberación de comprimidos osmóticos preparados con diferentes diámetros de orificio. Se ha comprobado que en comprimidos osmóticos elementales de cloruro potásico, el perfil de liberación no varía significativamente para diámetros de orificio de salida comprendidos entre 75 y 274 μm .

El orificio de salida se practica mediante un rayo láser de CO_2 pulsante incorporado a la máquina de comprimir, con una potencia del orden de 500 vatios (Lumonics Vera Laser® V505), que permite trabajar a una velocidad máxima de 100.000 comprimidos/hora, controlada mediante un microprocesador que determina la orientación del comprimido, verifica su posición para la perforación, controla el momento y la duración de la emisión láser y la dirección correcta del láser. El rayo puede perforar la membrana con tal precisión que no se toca el núcleo. Se puede ajustar el

diámetro del orificio en un intervalo entre 200 y 400 μm .

La membrana que rodea el núcleo osmótico debe ser permeable al agua e impermeable al principio activo y a los agentes osmóticos contenidos en el núcleo y debe ser capaz de mantener estables la forma y las dimensiones del dispositivo para garantizar que su volumen sea constante, debiendo resistir las agresiones mecánicas y enzimáticas del tracto gastrointestinal.

Uno de los polímeros que hasta la fecha ha sido más utilizado en los estudios experimentales, según se constata en la bibliografía, para la formación de una membrana semipermeable alrededor del núcleo osmótico es el acetato de celulosa con un grado de acetilación del 39,8%. Para su aplicación se utilizan técnicas convencionales de recubrimiento de comprimidos, empleando para ello casi exclusivamente disoluciones orgánicas del polímero junto con el plastificante adecuado.

Se ha estudiado también la aplicación de microdispersiones acuosas de acetato de celulosa. Sin embargo, los problemas asociados a la degradación hidrolítica del polímero en medio acuoso han impedido hasta la fecha la comercialización de estas microdispersiones. Recientemente se ha preparado un polvo de acetato de celulosa mediante métodos de emulsión/evaporación de disolvente y métodos de salificación, con posterior liofilización que permite su utilización directa como microdispersiones acuosas para el

recubrimiento, sin presentar el problema de inestabilidad anteriormente mencionado.

Comprimido osmótico bicompartimental

El comprimido osmótico bicompartimental, conocido como OROS push-pull®, consiste en un comprimido bicapa rodeado por una membrana semipermeable. La capa inferior contiene un polímero hidrófilo capaz de formar un hidrogel expandible que empuja hacia el orificio de salida la formulación de la capa superior (figura 5). El comprimido bicapa puede ser fácilmente fabricado

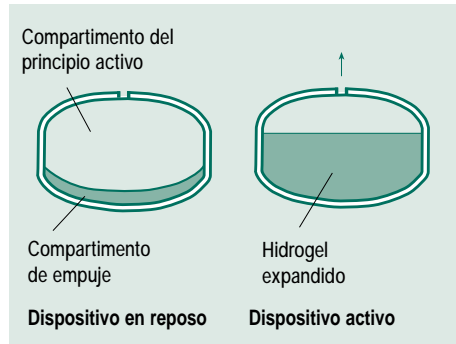


Figura 5. Esquema de funcionamiento de un comprimido osmótico bicompartimental de tipo bicapa.

utilizando una máquina de comprimir especial para la producción de este tipo de comprimidos. Estos sistemas están diseñados para obtener una liberación de principio activo con cinética de orden cero para moléculas cuya solubilidad en agua es escasa o excesivamente alta. En el caso de principios activos muy

solubles, el agua atraviesa la membrana semipermeable, disuelve el principio activo contenido en el compartimento superior siendo expulsado a una velocidad que está gobernada por la presión osmótica del principio activo mismo y la expansión del hidrogel que se va formando en el compartimento de empuje. Cuando el principio activo está disuelto completamente y la solución en el estrato superior deja de ser saturada, el hidrogel del compartimento de empuje continuará expandiéndose y compensará en cierta medida la pérdida de presión osmótica en el compartimento del principio activo.

Por otra parte, en el caso de utilizarse este sistema con principios activos poco solubles, el compartimento superior debe formularse de tal manera que el agua que penetra en el sistema forme una suspensión fina. El hidrogel contenido en el compartimento de empuje se expande expulsando a través del orificio de salida las partículas del principio activo acompañadas de agentes estabilizadores de la suspensión. El hidrogel utilizado debe expandirse lo suficiente para ser capaz de expulsar la totalidad del principio activo contenido en el dispositivo sin producir la ruptura de la membrana semipermeable.

Para formular principios activos poco o muy solubles, una de las configuraciones posibles es utilizar polímeros hidrófilos, formadores de hidrogeles en ambos

compartimentos, siempre y cuando la difusión del principio activo hacia el compartimento de empuje y la interdifusión de ambos polímeros sea mínima. Esto puede conseguirse empleando polímeros con pesos moleculares muy diferentes entre sí, sean químicamente diferentes o no, utilizando el de mayor peso molecular en el compartimento de empuje, siendo necesario a veces la incorporación de agentes osmóticos como manitol, sorbitol o cloruro sódico para acelerar la absorción de agua.

El comprimido osmótico bicompartimental actúa mediante el efecto combinado de la hidratación de sus dos compartimentos de modo que, inicialmente, el compartimento de principio activo absorbe agua suficiente para formar una suspensión o solución que será expulsada a través del orificio de salida tan pronto como se inicie la formación de un fluido en su interior.

Al igual que en el caso de los comprimidos osmóticos elementales, el acetato de celulosa es uno de los polímeros más empleados para la formación de la membrana semipermeable de estos comprimidos bicompartimentales. La película formada sobre la superficie de los núcleos debe tener un grosor uniforme y una resistencia mecánica adecuada ya que debe impedir la expansión del hidrogel en sentido radial.

Entre los principales polímeros formadores de hidrogeles que se utilizan actualmente en la formulación de comprimidos osmóticos bicompartimentales se pueden citar, entre

otros, los siguientes: polímeros carboxivinílicos (como sal sódica), carboximetilcelulosa sódica y pectina. Estos polímeros pueden mezclarse con el principio activo y agentes osmóticos como cloruro sódico en seco o mediante granulación por vía húmeda con soluciones alcohólicas o hidroalcohólicas.

La tecnología del comprimido osmótico bicompartimental se ha aplicado recientemente al desarrollo de sistemas terapéuticos gastrointestinales para la liberación de fármacos en colon, para el tratamiento local de la mucosa colónica o para absorción sistémica.

Estos dispositivos poseen un recubrimiento gastrorresistente externo que bloquea el paso de agua hacia el interior del sistema en el medio ácido del estómago, retrasando la liberación del principio activo hasta que el sistema haya alcanzado el colon. Una vez allí, el recubrimiento gastrorresistente se disuelve completamente, quedando expuesta la membrana semipermeable y a partir de este instante la liberación de principio activo se produce a velocidad constante (OROS-CT®, Colon Targeted).

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

Modificaciones tecnológicas en el diseño de los comprimidos osmóticos elemental y bicompartimental

Cada vez son más numerosos los estudios que se refieren a modificaciones de la tecnología de los comprimidos osmóticos elemental y bicompartimental. Sin embargo no todas ellas son susceptibles de ser llevadas hasta la producción comercial del producto. Las que se consideran más viables son las siguientes:

1. Comprimido osmótico elemental con liberación de principio activo a velocidad constante seguida de una liberación súbita de una dosis adicional. Este sistema ha sido desarrollado para obtener inicialmente una concentración plasmática estable de salbutamol durante varias horas y un ligero aumento de ésta al final de la liberación con la intención de tratar el asma nocturno.
2. Comprimido osmótico de un principio activo ácido con una membrana interna insoluble a un pH < 5 y una membrana externa semipermeable, la cual se colapsa y pierde su integridad una vez agotado el principio activo. Este sistema se ha desarrollado para clorhidrato de cimetidina (comprimido osmótico elemental) e indometacina (comprimido osmótico bicompartimental).

3. Comprimido osmótico con mayor biocompatibilidad para administrar fármacos irritantes para la mucosa gastrointestinal mediante el empleo en su formulación de un polímero iónico y un polímero no iónico formadores del hidrogel. El dispositivo, al absorber agua, forma en su interior un gel en el que se encuentra disuelto o disperso el principio activo. Este gel, al ser expulsado, impide el contacto directo de la mucosa con el fármaco irritante en forma de solución concentrada o como partículas no disueltas. En algunos casos se perforan ambas caras del comprimido para obtener una liberación adecuada del gel.
4. Comprimido osmótico elemental con porosidad controlada de la membrana. Estos comprimidos osmóticos no necesitan ser perforados, ya que la película que los recubre contiene sustancias hidrosolubles no ionizadas que al ser solubilizadas dejan una estructura microporosa que permite el paso del principio activo. Este diseño se ha aplicado a un comprimido osmótico de L-malato de diltiazem con bitartrato de sodio, obteniéndose una liberación de principio activo con cinética de orden cero.

5. Comprimido osmótico con agente osmótico recubierto que actúa como regulador de la solubilidad del principio activo. Se regula la disponibilidad de los agentes osmóticos dentro del comprimido utilizando partículas recubiertas con películas que controlen la difusión del agente osmótico, permitiendo así linearizar el perfil de disolución.
6. Comprimido osmótico bicompartimental con agente osmótico recubierto que actúa como regulador del hinchamiento del compartimento de empuje. Mediante el empleo de partículas recubiertas del agente osmótico en el compartimento de empuje se puede regular su liberación con el fin de controlar la velocidad de hinchamiento del polímero.

Sistemas basados en resinas intercambiadoras de iones

Se trata de gránulos matriciales formados por una resina a la que se ha incorporado el fármaco. Varios de estos gránulos se unen mediante los excipientes adecuados para formar una forma farmacéutica sólida de mayor tamaño (tipo gránulo), que se recubren con una película semipermeable. Tal y como se puede observar en la figura 6, los iones existentes en el medio externo difunden a través de la membrana y liberan el fármaco unido a la resina, difundiendo éste a través de la membrana semipermeable. Combinando adecuadamente resinas recubiertas con resinas no recubiertas se pueden conseguir variados perfiles de disolución.

En los sistemas basados en complejos de principios activos con resinas intercambiadoras de iones, la liberación del principio activo se lleva a cabo por intercambio de moléculas

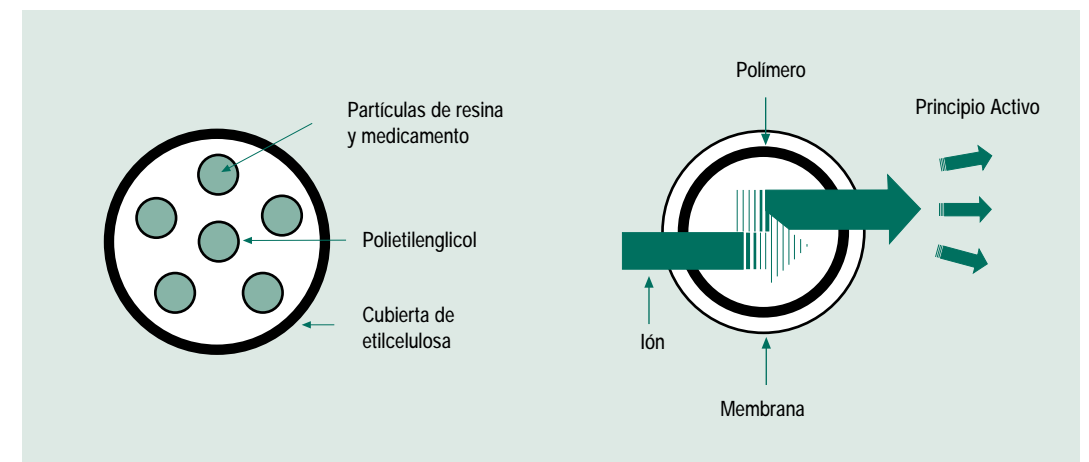


Figura 6. Sistema de liberación Penkinetic y mecanismo de liberación.

de principio activo con iones presentes en los fluidos gastrointestinales (Na^+ , K^+ , Cl^- , OH^-). Las resinas más utilizadas son los copolímeros de estireno/divinilbenceno. Las resinas intercambiadoras de cationes poseen grupos funcionales ácidos como sulfonatos, mientras que las resinas intercambiadoras de aniones poseen grupos funcionales alcalinos como amonio cuaternario.

De este modo los principios activos con características ácidas (clorhidratos, bromhidratos, etc.) se unen a las resinas básicas intercambiadoras de aniones mientras que los de características alcalinas (sales sódicas, magnésicas, etc.) se unen a las resinas ácidas intercambiadoras de cationes.

Los factores de formulación que afectan a la liberación de principio activo radican principalmente en las características de la resina siguientes:

1. Grado de reticulación: Determina la permeabilidad de la resina, su capacidad de hinchamiento y la accesibilidad a los lugares de intercambio en la molécula. Las resinas con un grado bajo de reticulación son más porosas y se hinchan con más facilidad, facilitando la preparación del complejo, pero si éste se halla en medio ácido da lugar a la contracción de la resina, lo que reduce su porosi-

dad y por lo tanto, se reduce la liberación en medio gástrico. Por el contrario las resinas con un grado elevado de reticulación son poco porosas, lo que dificulta la preparación del complejo y ralentizan considerablemente la liberación del principio activo. El grado de reticulación adecuado se sitúa en un intervalo del 3% al 17%, expresado como porcentaje de divinilbenceno.

2. pKa efectivo del grupo funcional implicado en el intercambio iónico: Determina la afinidad hacia el ión que debe intercambiarse con el principio activo.
3. Tamaño de partícula: Determina la superficie disponible para el contacto con el medio de liberación y la longitud del trayecto de difusión de las moléculas del principio activo.

El perfil de liberación de principio activo in vivo de los complejos con resinas intercambiadoras de iones se ve afectado por la fluctuación de la concentración de los iones en el medio gastrointestinal, ya sea por factores fisiológicos, presencia de alimentos, etc. Para minimizar esta variación de la fuerza iónica, las partículas del complejo se recubren con polímeros del tipo etilcelulosa que actúen como barreras de difusión tanto para los iones del medio como para el principio activo.

3. FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE ADMINISTRACION TÓPICA: VIA TRANSDÉRMICA

La administración tópica de fármacos de acción sistémica es una práctica relativamente reciente. Al constituir la piel la barrera protectora del organismo, sólo se utilizaba para formas farmacéuticas dermatológicas de acción local. Posteriormente, debido a las intoxicaciones producidas por la absorción cutánea de sustancias de uso cotidiano, se ha puesto en evidencia su permeabilidad y la posibilidad de ser atravesada por determinados agentes.

De esta manera, la administración de fármacos a través de la piel con la finalidad de obtener un efecto sistémico, ha conducido al desarrollo de unas formas farmacéuticas conocidas con la denominación de sistemas transdérmicos o TTS ("Transdermal Therapeutic Systems"). Estos modernos sistemas permiten el control posológico y la liberación constante, sostenida y controlada del fármaco, definiéndose como un sistema destinado a su aplicación sobre una zona determinada de la piel, que sirve de soporte o vehículo para uno o varios principios activos destinados a ejercer un efecto general después de su liberación y paso a través de la piel. En los últimos años han despertado extraordinario interés, se utilizan como portadores de fármacos empleados en tratamientos de larga duración y actualmente se está estudiando la incorporación a los mismos de numerosos agentes terapéuticos.

Entre las principales ventajas de los sistemas transdérmicos, destacan las siguientes:

- Liberación controlada del principio activo.
- Obtención de niveles plasmáticos constantes y sostenidos.
- Reducción del efecto de primer paso.
- Cumplimiento de la posología.
- Posibilidad de eliminación del sistema de administración de forma instantánea.
- Reducción de la frecuencia y magnitud de la dosis y de los efectos secundarios.
- Utilizable para sustancias activas de vida media muy corta.
- Disminución de las variaciones inter e intrapacientes.
- Comodidad en la administración.

Pero también cabe destacar la existencia de una serie de inconvenientes:

- Reducido número de fármacos con posibilidad de atravesar la piel.
- Aparición de reacciones alérgicas en la zona de administración.

Los sistemas transdérmicos han dado lugar a la forma farmacéutica denominada parche transdérmico que, oportunamente perfeccionada, se aproxima bastante al sistema terapéutico ideal: liberación constante del principio activo controlada por el sistema, así como regulación simple de la duración del tratamiento por mera adherencia y retirada de la piel. A la aplicación generalizada de esta nueva forma farmacéutica, se opone el hecho de que son pocos, en proporción, los principios activos que penetran en la piel con sufi-

ciente facilidad y rapidez, si bien se están estudiando gran número de excipientes que desarrollan una acción transportadora a través de la piel o favorecedora de la capacidad penetrante del fármaco. En efecto, debido al hecho de que muchos principios activos no se pueden absorber a través de la piel a una velocidad lo suficientemente elevada como para alcanzar concentraciones terapéuticas, se han estudiado una serie de sistemas para disminuir la resistencia a la penetración que ofrece el estrato córneo de la piel, como son el empleo de profármacos, el empleo de promotores de la absorción y el empleo de la iontoforesis.

Los parches transdérmicos no son otra cosa que emplastes constituidos por varias capas o varios estratos unidos. De la parte externa a la parte interna que contacta con la piel, se pueden distinguir una lámina de recubrimiento impermeable, un reservorio de principio activo o módulo de liberación, una capa adhesiva o sistema afianzador sobre la piel y, protegiendo a ésta, una lámina plástica desprendible que debe retirarse antes de la aplicación. La diferencia principal entre los distintos parches transdérmicos, radica en el tipo de reservorio y el control de la liberación del fármaco (figura 7).

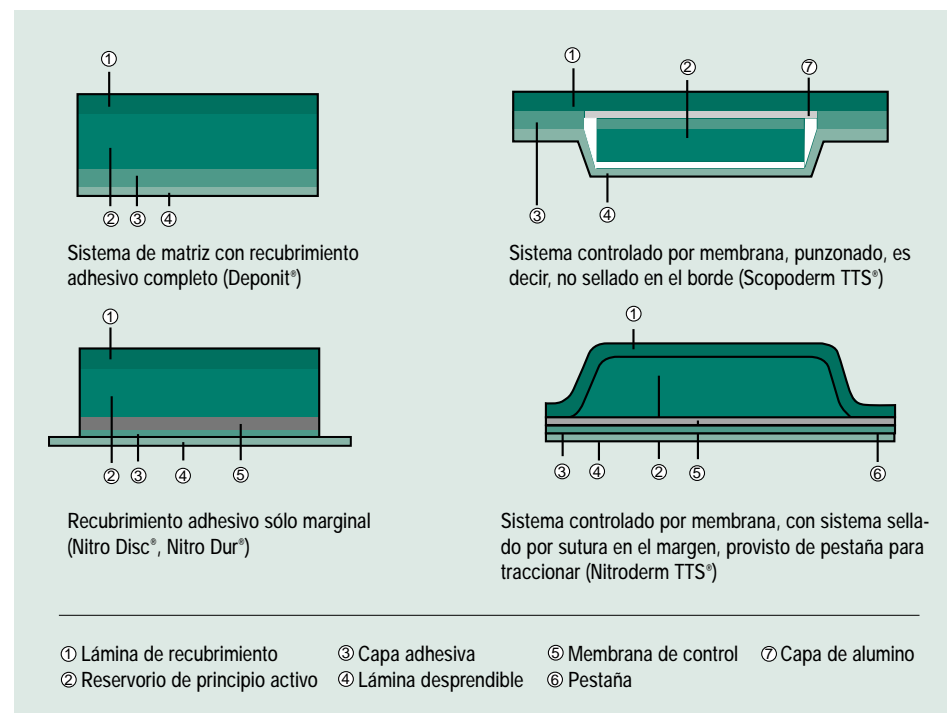


Figura 7. Esquema transversal de diferentes sistemas transdérmicos.

Parches transdérmicos matriciales

El principio activo se encuentra incluido en una matriz, de donde se libera mediante un proceso de difusión a través de ella. En este tipo de parche no existe membrana semipermeable de control. La matriz puede ser de diversos tipos, pudiéndose distinguir los siguientes:

- **Membranas poliméricas impregnadas.**

En este caso, la matriz está constituida por una membrana polimérica impregnada o saturada de fármaco. Existen varias marcas registradas en el mercado, destacando la membrana Poroplastic® de triacetato de celulosa. Se consideran como auténticas esponjas moleculares al estar formadas por un sólido, provisto de un número elevado de microporos y abundante contenido líquido que oscila entre el 70% y el 98% del peso total. Las membranas utilizadas son muy finas (<0,05 cm), muy flexibles y fácilmente adaptables a la piel. El fármaco se encuentra incorporado en forma de solución o suspensión. En el primer caso, la liberación sigue un proceso de primer orden y, en el segundo, cada partícula actúa como un microdepósito y la liberación se realiza mediante un proceso de orden cero. Diferentes fármacos, como nitroglicerina, dinitrato de isosorbide, fenilpropanolamina, clorfeniramina, etc., se han ensayado en estas matrices transdérmicas, destacando también los estudios realizados con gentamicina para tratamiento de heridas infectadas.

- **Hidrogeles.** Se trata de matrices constituidas por polímeros hidrofílicos (PVA, PVP, derivados celulósicos, etc.) que presentan una excelente adaptación sobre la piel y buena compatibilidad con la misma, son permeables a los principios activos y carecen de efectos irritantes. El Nitro-Dur® es el prototipo de sistema transdérmico hidrogel, cuyo principio activo (nitroglicerina) se encuentra disperso en una matriz polimérica soluble formada por alcohol polivinílico (PVA) y polivinilpirrolidona (PVP); lleva un absorbente situado debajo de la lámina oclusiva y el adhesivo está situado solamente en los bordes. La matriz Lectec® es similar a la anterior, si bien en su elaboración se utilizan, además de las agentes hidrofílicos reseñados, polisacáridos naturales de elevado peso molecular y un contenido en líquido acuoso elevado (40%-70% del peso total); funciona como depósito y puente hidrofílico sobre la piel, actuando sobre la capa córnea para facilitar la penetración del fármaco.

- **Matrices elastoméricas.** La matriz está constituida por agentes elastoméricos mezclados con el principio activo y posteriormente polimerizados con ayuda de un agente catalizador. Los elastómeros de silicona han sido los más ampliamente utilizados.

- **Matrices adhesivas.** El fármaco se encuentra disuelto en el adhesivo, que actúa como sistema matricial de difusión. Entre los productos comercializados, destaca el Nitro-Dur II®, en donde

la nitroglicerina se encuentra microemulsionada en la matriz, que actúa como adhesivo y está formada por ácido acrílico, butilacrilato, poliacrilato sódico, triálquilamina y agua; el sistema es muy delgado (0,139 mm de espesor), translúcido, flexible y tiene una liberación de 0,5 mg/cm² durante 24 horas. Otro tipo distinto es el representado por Minitran®, otro sistema que vehiculiza nitroglicerina y que se caracteriza porque la matriz está dividida en varias capas de principio activo de concentración diferente y en orden inverso al recorrido que ha de efectuar para llegar a la piel.

Parches transdérmicos reservorio

Bajo esta denominación se incluyen los sistemas provistos de reservorio o depósito de principio activo junto a una membrana de difusión. Pueden diferir en su estructura según estén diseñados para contener un reservorio de medicamento sólido o líquido pero, en cualquier caso, es característica la existencia de una membrana que controla la liberación del principio activo medicamentoso. Los principales sistemas existentes difieren en el tipo de membrana utilizado. Así, el Scopoderm TTS® está constituido por una capa exterior de poliéster, un depósito de escopolamina dispersa en aceite mineral y poliisobutileno, una membrana

de control de polipropileno y una capa adhesiva que contiene una pequeña cantidad de escopolamina que actúa como dosis de ataque; posee unas dimensiones muy pequeñas que permiten su aplicación detrás de la oreja, liberando una cantidad de 0,5 mg/día durante tres días consecutivos, habiendo solventado esta forma farmacéutica el hecho inherente al fármaco de poseer una vida media corta y un estrecho margen terapéutico. El Catapres TTS® contiene clonidina, se emplea para el tratamiento de la hipertensión y posee una estructura análoga al anterior, aunque la capa exterior es de poliéster pigmentado. El Transderm-Nitro o Nitroderm TTS® presenta un reservorio líquido en donde el principio activo (nitroglicerina) se encuentra disperso en una mezcla de lactosa, sílice coloidal anhidra y silicona líquida, conjunto que está rodeado por una lámina plástica metalizada a excepción de la zona en donde se encuentra la membrana semipermeable de control que, en este caso, es de copolímero de acetato de etilenvinilo; la capa adhesiva de fijación a la piel recubre toda la membrana y, aunque inicialmente no contiene nitroglicerina, al cabo de un tiempo de haber sido elaborado el parche migra hasta un 8% de fármaco desde el reservorio hasta dicha capa adhesiva, con lo que se asegura una dosis de ataque inicial suficiente para cubrir el periodo de latencia que se presenta siempre al existir una membrana entre el reservorio de fármaco y la piel.

El Estraderm TTS® es estructuralmente similar al anterior, si bien vehiculiza estradiol, utilizado principalmente en terapéutica de sustitución cuando existen deficiencias hormonales (menopausia); en este caso el reservorio es una mezcla de alcohol e hidroxipropilcelulosa, con una lámina exterior de aluminio recubierta en su cara interna por una película de polietileno y con una membrana de control de la liberación también de copolímero de acetato de etilenvinilo; el tiempo de permanencia es de 3-4 días. El NETA/E2 TTS® contiene dos fármacos, acetato de noretisterona y estradiol, y unas características similares al anterior, si bien el reservorio es un gel etanólico. El Duragesic TM® es un sistema diseñado para el tratamiento del dolor postoperatorio, que consta de un reservorio con una mezcla de alcohol e hidroxietilcelulosa en donde se encuentra disperso el fármaco fentanilo, una lámina protectora de poliéster, una membrana de copolímero de acetato de etilenvinilo y adhesivo silicónico también provisto de fentanilo para así disponer de una primera dosis de ataque; el tiempo de renovación del parche es de 72 horas y los niveles plasmáticos obtenidos, aplicados posteriormente a la administración de una dosis intravenosa de fentanilo, son excelentes.

Un sistema ligeramente distinto es el representado por los parches Hercon®, que constan de tres capas poliméricas: la exterior impermeable, la central que actúa de reservorio del fármaco y la interior constituida por una membrana de control no porosa que actúa como membrana de difusión-solución, permitiendo el paso de principio activo aún

en ausencia de poros. El adhesivo impregna sólo los bordes de la membrana. Esta especial estructura recibe el nombre de sistema polimérico de múltiples capas sólidas, existiendo productos comerciales que vehiculizan nitroglicerina con distintas dosis.

Parches transdérmicos mixtos

Este tipo de parches presentan características comunes a los dos anteriores, disponiendo de un reservorio de fármaco y de una membrana de difusión simultáneamente; algunos autores denominan estos parches como sistemas MDD (“microsealed drug delivery”) o sistemas microrreservorio. Un ejemplo es el llamado Nitrodisc®, que también vehiculiza nitroglicerina que se encuentra incluida en numerosos depósitos especiales constituidos por una mezcla de excipientes que dan lugar al reservorio en donde el principio activo se debe disolver lentamente y después difundir a través de la membrana para acceder a la piel. Otro ejemplo es el Nicotinell TTS® empleado para la deshabitación de fumadores y que contiene una capa central embebida de solución de nicotina incluida dentro de una matriz polimérica, proporcionando una liberación efectiva del fármaco durante 24 horas.

4. FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

También en el campo de la medicación parenteral se han estudiado sistemas con el

fin de proporcionar unos niveles plasmáticos eficaces de fármaco constantes y duraderos en el tiempo. Son clásicas las suspensiones de penicilina-G procaína y penicilina-G benzatina que hacen posible la administración de una inyección cada 24 ó 48 horas.

Actualmente, ya se dispone de productos de administración parenteral que posibilitan la liberación del fármaco durante largos periodos de tiempo (incluso meses), fundamentados en la administración de dispersiones líquidas o semisólidas o en la aplicación de implantes, conteniendo en todos los casos fármaco en forma de microcápsulas, microesferas o nanocápsulas. Se trata de recubrir los cristales de principio activo con sustancias biodegradables, con el fin de conseguir liberarlo de forma lenta y constante. Junto a estos sistemas, también se han desarrollado auténticas bombas osmóticas de implantación subcutánea que liberan el fármaco de forma controlada, al igual que comprimidos matriciales y cápsulas colocadas en pequeños tubitos que deben ser implantados subcutáneamente.

Sistemas microparticulares

Incluidos en diversas formas farmacéuticas de administración parenteral, las microcápsulas, microesferas o nanocápsulas se obtienen por microencapsulación del fármaco: proceso en que se deposita una cubierta muy delgada de materiales poliméricos alrededor de las

partículas del principio activo, ya sean sólidas o líquidas.

Este recubrimiento abarca toda la superficie de la partícula, que actúa como sustrato, siendo su aspecto externo igual a la de una sustancia pulverulenta sólida. Las partículas así recubiertas pueden encontrarse individualizadas o, por el contrario, estar dis-



Figura 8. Algunas estructuras típicas de las microcápsulas

persas en una matriz: en este caso, se tratará de microcápsulas multinucleares. El tamaño de las microcápsulas puede variar entre 5 μ y 2 mm, mientras que las microesferas tienen un tamaño que oscila entre 1 μ y 1000 μ y las nanocápsulas entre 10 nm y 1000 nm, siendo estas dos últimas microcápsulas de tipo matricial (figura 8).

Si bien la microencapsulación de partículas como recurso tecnológico aparece en los años 1930, aplicándose inicialmente en la fabricación de papel carbón, el notable desarrollo que ha experimentado esta técnica y la aparición de polímeros sintéticos de naturaleza bien definida y de carácter biodegradable, ha posibilitado plantear su uso en medicación parenteral. En efecto, el uso de películas de este tipo de polímeros proporciona una liberación controlada y constante del fármaco durante largo tiempo, a la vez que se degradan originando monómeros de fácil metabolización por parte del organismo, no tóxicos y fácilmente eliminables. Una gran parte de estos polímeros ya se usan como constituyentes de hilos de sutura, siendo entre otros el ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ambos, policaprolactona y poliortoésteres. La preparación de las microcápsulas puede realizarse mediante distintas tecnologías, tales como:

- Coacervación simple por evaporación de disolvente en una emulsión.
- Coacervación simple por extracción de disolvente en una emulsión.
- Depósito interfacial de polímeros biodegradables en una emulsión múltiple.

- Recubrimiento en lecho fluido.
- Polimerización interfacial.
- Nebulización en corriente de aire a temperatura controlada.

Los principios activos más adecuados (por su interés) para microencapsular con estos polímeros y así conseguir su acción con la máxima seguridad, eficacia y estabilidad, son las sustancias con una vida media muy corta, de bajo peso molecular, inestables en el tracto digestivo y con alta toxicidad. Como ejemplos pueden citarse diferentes especialidades farmacéuticas que contienen análogos sintéticos de la LHRH, como la nafarelina, el decapeptilo y el leuprolide, que se emplean en forma de suspensión de nanocápsulas o pequeños implantes de un mes de duración, para el tratamiento del cáncer de próstata testosterona dependiente. Otra formulación a base de microesferas de ácido poliláctico contiene bromocriptina, para su liberación durante un mes en el tratamiento de prolactinomas. Existen medicamentos con nanocápsulas de noretisterona, utilizada como anticonceptivo con una duración de 3 a 6 meses, habiéndose también elaborado formulaciones con progesterona y levonogestrel. Otros grupos farmacológicos en donde también se han desarrollado formulaciones inyectables de liberación controlada conteniendo microcápsulas, microesferas o nanopartículas son los antagonistas narcóticos (naltrexona), anestésicos locales (lidocaína), esteroides (dexametasona, acetónido de triamcinolona), quimioterápicos (doxorubicina, cisplatino) y antibióticos (ampicilina, oxitetraciclina).

Bombas reservorio de aplicación subcutánea

Las primeras en ensayarse fueron las bombas osmóticas, cuyo fundamento es similar al de los comprimidos osmóticos de administración oral. Estas bombas constan de una membrana rígida semipermeable en cuyo interior se encuentra una cámara conteniendo una sustancia con propiedades osmóticas, que a su vez rodea un compartimento de paredes flexibles en cuyo interior se encuentra el fármaco disperso en solución, la cual sale al exterior a medida que el agua penetra en la cámara osmótica (figura 9). La velocidad de salida del fármaco está controlada por un denominado regulador de flujo de la propia bomba.

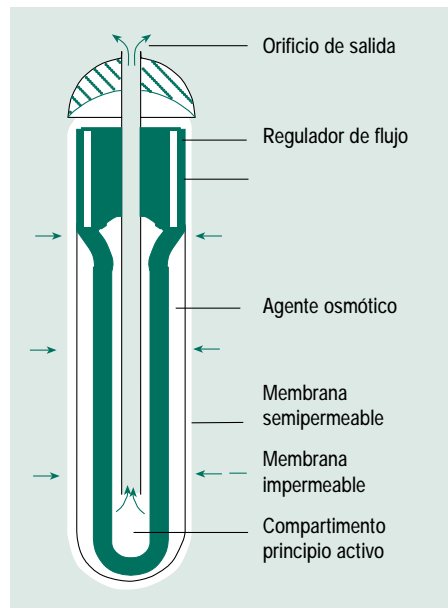


Figura 9. Minibomba osmótica

Estas bombas tienen una limitada funcionalidad (algunas semanas), no son recargables y no es posible modificar la liberación del fármaco.

Posteriormente, se estudiaron las bombas electroosmóticas, en las cuales es posible recargar el reservorio de fármaco y controlar su liberación gracias al empleo de una membrana electroosmótica constituida por dos electrodos porosos de plata y cloruro de plata, separados por una membrana cambiadora de cationes. El dispositivo tiene un aspecto externo semiesférico y posibilita obtener cinéticas de liberación de fármaco de orden cero. Este tipo de dispositivos de implantación subcutánea constan de un pequeño mecanismo de forma anular que actúa de válvula y disparador magnético, el cual se halla dispuesto en el centro del sistema polimérico que contiene la dispersión del principio activo en un polímero poco permeable. La superficie externa del dispositivo semiesférico se halla recubierta totalmente por material elastomérico de silicona o copolímeros de acetato de vinilileno, excepto una pequeña cavidad en el centro de la superficie plana (figura 10). Al aplicar un campo magnético externo se activa la válvula, liberando el fármaco a través de la zona no recubierta.

Otro sistema es el denominado Infusaid® que, al igual que el anterior, presenta un reservorio de fármaco

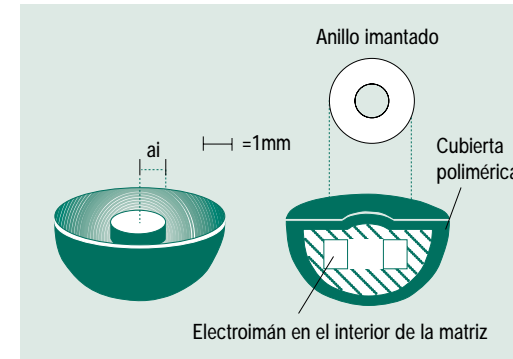


Figura 10. Implante electromagnético

recargable y en donde la velocidad de liberación de fármaco puede ser controlada mediante un regulador de flujo. El sistema consta esencialmente de dos cámaras internas separadas por una membrana flexible. Uno de los compartimentos lleva un gas licuado a una determinada presión y el otro compartimento contiene la solución con el fármaco. Este implante subcutáneo libera el principio activo gracias a la presión de vapor que ejerce el gas licuado sobre la cámara en donde se encuentra la solución medicamentosa. El gas licuado pasa a vapor con la temperatura del cuerpo, creando la presión necesaria para la salida del fármaco. Estos dispositivos se desarrollan actualmente para liberar insulina (diabetes), heparina (anticoagulante) y morfina (tratamiento del dolor en cáncer terminal).

Otros implantes sólidos subcutáneos

Históricamente, la implantación subcutánea de un sólido se conoce desde mediados del siglo XIX, siendo el primer intento de prolongar la acción de un principio activo medica-

mentoso. La primera generación de sistemas terapéuticos implantables correspondió a minigránulos ("pellets") de cristales de hormonas esteroideas dispersados en colesterol y obtenidos por compresión. Mediante el colesterol se conseguía prolongar la acción farmacológica de la hormona. Estos diminutos minigránulos, de forma cilíndrica, se implantaban en el tejido subcutáneo por medio de un inyector especialmente diseñado para ello.

El tejido subcutáneo, rico en grasa, es una zona ideal para implantar y conseguir prolongar la acción de principios activos, presentando una baja absorción y escasa reactividad frente a productos extraños. La implantación subcutánea halla, pues, especial aplicación en los casos en que se requiere la administración continuada de principio activo durante largos períodos de tiempo, desde días hasta años. Entre los fármacos estudiados para formular implantes de acción prolongada se pueden citar la insulina, pilocarpina para el tratamiento del glaucoma, agentes inmunológicos en el tratamiento de alergias, esteroides anticonceptivos, antibióticos y antineoplásicos.

Los implantes sólidos suelen estar constituidos por comprimidos matriciales o sistemas matriciales obtenidos por amasado o conglutinación, cuyos excipientes reguladores de la liberación del fármaco son los mismos polímeros biocompatibles utilizados en los procesos ya comentados de microencapsulación y elastómeros de silicona. Las principales características que debe reunir un polímero

para ser utilizado en sistemas de matriz de implantación son:

- Resistencia mecánica suficiente para que pueda mantener su integridad al efectuar la implantación y durante el tratamiento.
- Ser compatible con las mucosas y tejidos receptores.
- Tener unas características de liberación del fármaco que respondan a las exigencias farmacocinéticas del mismo.

En este tipo de implantes, la liberación del fármaco se realiza, mayoritariamente, bien por permeación a través de una membrana (porosa, no porosa o semipermeable), bien por difusión a partir de sistemas matriciales (polímeros hidrófilos, polímeros lipófilos o polímeros porosos).

5. FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE ADMINISTRACIÓN OCULAR

Si bien la forma farmacéutica mayoritariamente empleada para administrar por vía ocular es el colirio (seguida de la pomada oftálmica), debido a las peculiares características de la absorción ocular y a la inevitable pérdida de la dosis administrada, se hace que sea necesaria la instilación repetidas veces a lo largo del día, lo que genera el correspondiente malestar e incomodidad al paciente. Esta problemática ha intenta-

do solventarse empleando colirios con altas concentraciones de fármaco, en la medida en que la tecnología farmacéutica pudiera hacer factible tal formulación y en que la manifestación de efectos secundarios fuera aceptable. Dadas las dificultades existentes para diseñar tal tipo de colirios concentrados, se desarrollaron nuevos sistemas de administración por vía ocular cuyo objetivo fundamental es la prolongación del tiempo de residencia del fármaco en la mucosa oftálmica o en la superficie corneal, con el mínimo de efectos secundarios y la máxima eficacia derivada del mantenimiento de concentraciones terapéuticas en la zona ocular.

Lentes blandas de contacto medicamentosas

Las lentes de contacto son prótesis oculares que en terapéutica pueden usarse como una forma farmacéutica de acción prolongada o sostenida, según la formulación que se diseñe. Actúan como auténticos reservorios de fármaco, que se va liberando lentamente por difusión, de manera que uno de los principales parámetros a controlar es el coeficiente de difusión del fármaco en el seno de la matriz formada en la lentilla. Para ello, deben emplearse lentillas blandas hidrófilas, con un alto grado de hidrofilia (55% a 70%), lo que presenta el inconveniente de favorecer la contaminación microbiana. La elaboración de estos sistemas se basa en sumergir la lentilla en una

dispersión líquida. Los polímeros más empleados son el polimetacrilato de polioxietilo (PHEMA), mezclas de copolímeros de hidroxietilmetacrilato con monómeros hidrófobos e hidrófilos y copolímeros de alcohol polivinílico.

La liberación del fármaco a partir de la lentilla se produce según una cinética de orden cero (liberación sostenida, por tanto), facilitando su modo de aplicación la penetración transcorneal del principio activo y la prolongación de su acción terapéutica. Esta nueva forma farmacéutica ha sido aplicada para vehicular, entre otros, pilocarpina, fluoresceína, cloranfenicol, tetraciclina e hidrocortisona. El inconveniente que presenta, radica en no poder asegurar una elución regular y completa del fármaco que se encuentra disperso en la matriz que impregna la lentilla.

Implantes oftálmicos o insertos oftálmicos

La Real Farmacopea Española (1997: 982-983) define los insertos oftálmicos como "preparaciones de tamaño y forma adecuados para permitir su inserción en el saco conjuntival, con objeto de producir un efecto ocular. Se componen generalmente de un depósito del principio activo, embebido en una matriz o unido a una membrana que controle la velocidad de liberación. El principio activo, que es más o menos soluble en fluidos fisiológicos, se libera en un periodo determinado de tiempo".

Se trata de sistemas matriciales poliméricos que liberan el principio activo previa disolución del polímero. Los polímeros que se

emplean para la elaboración de esta forma farmacéutica son del tipo de la acrilamida, poliácido de etilo y polivinilpirrolidona, a los que se incorpora el fármaco que desea administrarse. Así, se ha empleado para el tratamiento del glaucoma (pilocarpina), de infecciones (antivirales y antibióticos) e inflamaciones (antiinflamatorios esteroídicos).

Los implantes oftálmicos pueden clasificarse en dos grandes grupos:

- Implantes oftálmicos solubles y bioerosionables.
- Implantes oftálmicos no erosionables o tipo reservorio.

Los implantes oftálmicos solubles y bioerosionables son formas sólidas con un peso de 4 a 15 mg, conteniendo de 1 a 3 mg de fármaco, con espesor inferior a un milímetro y longitud de 2 a 10 milímetros. Pueden tener forma de película, disco o cilindro. Las matrices hidrófilas se obtienen a partir de excipientes matriciales hidrosolubles, como derivados celulósicos, alginatos o derivados proteicos tipo colágeno o fibrina. Las matrices erosionables se forman a partir de polipéptidos reticulados. En ocasiones puede aprovecharse la interacción química fármaco-agente matricial para ralentizar la liberación del primero; así, el colágeno succinilado, gracias a poseer numerosos radicales carboxílicos, interacciona a través de los mismos con los radicales amonio de la pilocarpina o la gentamicina, provocando la liberación lenta del fármaco a medida que se va solubilizando el colágeno. Los ejemplos más repre-

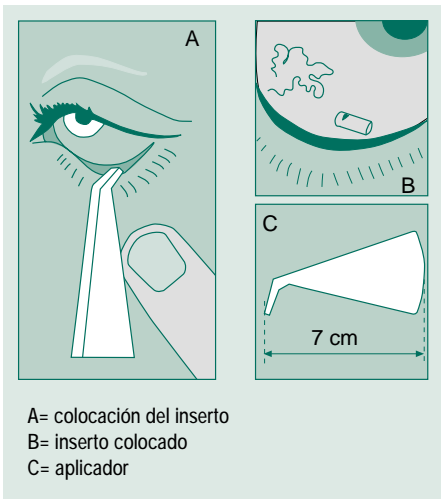


Figura 11. El paciente tiene a su disposición un aplicador que le permite retirar el inserto de su acondicionamiento y disponerlo en el saco conjuntival. Esta manipulación respeta la esterilidad del módulo y evita dificultades de aprehensión al enfermo. La posología es de 1 a 2 por día, según las necesidades del enfermo (de Handschuch).

sentativos de este tipo de implante oftálmico son el sistema SODI (Soluble Ophthalmic Drug Insert) formado por una fina lámina que se administra dos veces al día, implantándola en el saco conjuntival y que se va deshaciendo en contacto con el líquido lacrimal y el sistema Lacrisert®, pequeños cilindros de hidroxipropilcelulosa que, colocados también en el fondo del saco conjuntival mediante un aplicador adecuado (ver figura 11), se van deshaciendo durante 8 a 24 horas.

Los implantes oftálmicos no erosionables o tipo reservorio están constituidos por un compartimento en el que se encuentra el principio activo medicamentoso, rodeado de una membrana

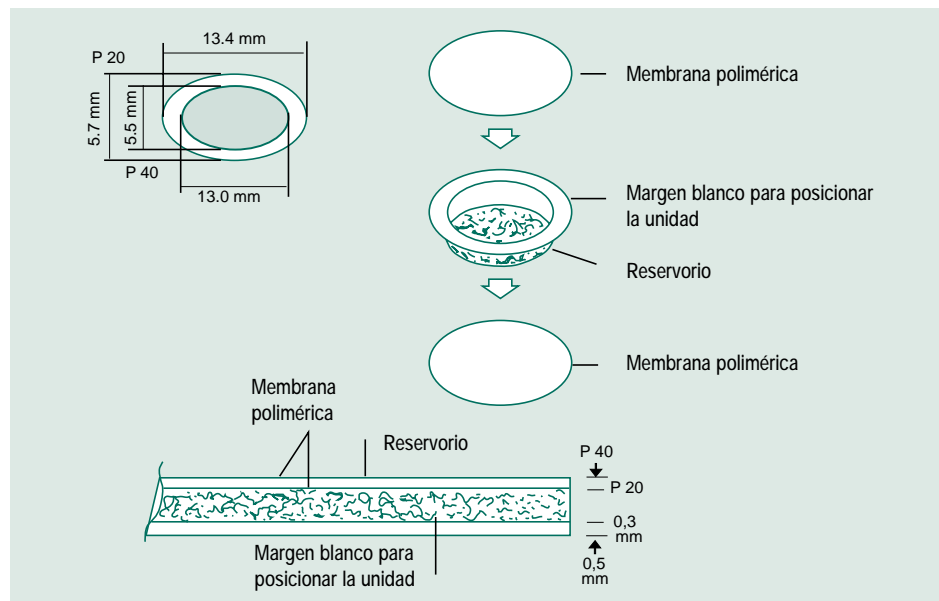


Figura 12. Sistema OCUSERT.

polimérica de naturaleza porosa. El ejemplo más característico es el denominado Ocuser®, sistema reservorio que contiene pilocarpina en un gel de alginato y una envoltura que consta de dos finas membranas de copolímero de etilenacetato de vinilo; rodeando todo el sistema existe un anillo del mismo material pero opacificado con dióxido de titanio, por lo que será de color blanco y cuya función consiste en posicionar y localizar el sistema en el saco conjuntival (figuras 12 y 13). Este sistema permite administrar únicamente un implante por semana y se ha comprobado que mejora la biodisponibilidad transcorneal de la pilocarpina, reduciendo sus efectos secundarios. También se ha probado para la administración de hidrocortisona y cloranfenicol.

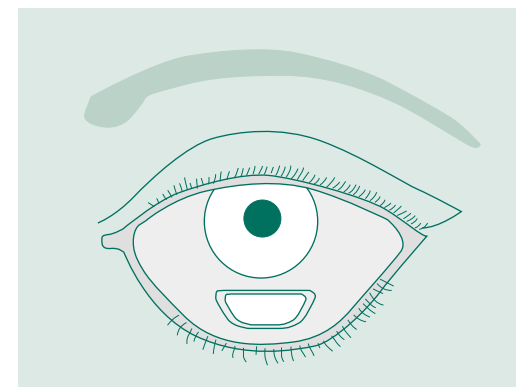


Figura 13. Sistema Ocuser colocado (de Andermann).

nistración oftálmica líquidas más o menos viscosas.

Las denominadas microdispersiones coloidales poliméricas, elaboradas fundamentalmente a base de látex, permiten la incorporación de fármacos, constituyendo una dispersión acuosa estable de partículas esféricas de menos de una micra. El fármaco será liberado de forma lenta y prolongada a partir del gel que se forma en el momento de la instilación ocular, por contacto con el líquido lacrimal. La transformación de líquido acuoso a gel puede venir provocada por el cambio de temperatura (se tienen entonces los llamados termogeles) o por el cambio de pH del medio (polímeros pH sensibles). En el primer caso, las formulaciones tienen al principio una viscosidad baja y, al pasar de temperatura ambiente a una temperatura superior a 30 °C por contacto con la córnea, gelifican. En el segundo caso, se emplea un polímero en la formulación de la microdispersión que es soluble a pH ligeramente ácido (pH=4,5) y que al ponerse en contacto con el pH neutro (pH=7,2) del fluido lacrimal, por insolubilización da lugar a un gel viscoso homogéneo que queda en el fondo del saco lacrimal.

Dispersiones líquidas o sistemas dispersos

Las incomodidades que para el paciente puede provocar el uso de implantes oculares sólidos, ha motivado el estudio de formas farmacéuticas de acción prolongada de admi-

Existen dispersiones líquidas de mayor o menor viscosidad, que pueden aplicarse mediante nebulizadores especiales, lo que permite una aplicación muy cercana a la superficie ocular (Mistura®). En un estudio comparativo en enfermos glaucomatosos, este dispositivo ha dado mejores resultados que los obtenidos con un simple colirio, debido

a la mayor superficie de aplicación y más regular aplicación de una dosis a otra. En este caso, la innovación galénica se encuentra en la forma de aplicación más que en la formulación, ya que ésta es una clásica dispersión líquida de administración en forma de colirio.

Se está investigando la aplicación de liposomas para la administración oftálmica de fármacos, encontrándose resultados positivos o negativos según el principio activo estudiado. Así, se obtuvieron resultados satisfactorios con liposomas cargados del antivírico idoxuridina (que se fija en la parte acuosa del liposoma), resultando tener mayor eficacia al favorecerse el paso transcorneal del mismo. En cambio, la epinefrina incluida en liposomas presenta menor efectividad.

6. DISPOSITIVOS DE INHALACIÓN

Es indudable que la inhalación por vía bucal constituye una de las formas de administración de fármacos que más ha evolucionado en los últimos años, cobrando cada vez mayor importancia por el hecho de que una administración que alcance alvéolos pulmonares consigue evitar el efecto de primer paso hepático, dar lugar a un rápido inicio de la acción y eliminar degradaciones provocadas en el tracto gastrointestinal. Una de las principales problemáticas de esta forma de administración de fármacos se encuentra en el dispositivo de aplica-

ción, que debe garantizar la expulsión de la dosis adecuada y con el tamaño de partícula o gotita adecuado. Últimamente se han perfeccionado dichos instrumentos, que incluso informan al paciente de las dosis aplicadas o que restan para poder aplicar.

Quizás el mayor avance en este tipo de dispositivos, se haya efectuado en el campo de los propulsores de polvo seco, cuyo último dispositivo comercializado es el Easyhaler®, de fácil utilización y gran eficacia. Se trata de un cilindro presurizado de reducido tamaño, que dispone de un contador que va desde el 200 (200 dosis de beclometasona o salbutamol) al 0 en bloques de 10 mostrando las últimas 20 dosis de color rojo y con un mecanismo de seguridad que hace que no pueda cargarse dosis alguna si está tapado (figura 14). Al presio-

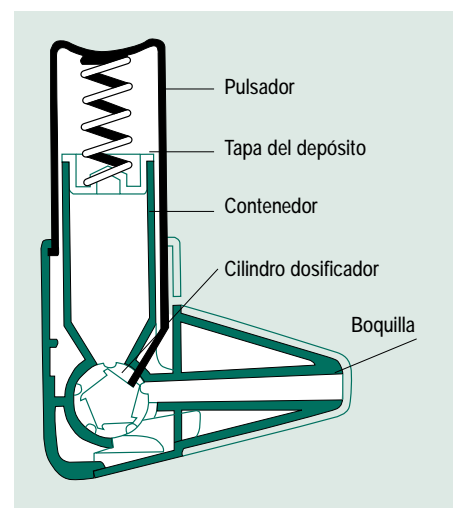


Figura 14. Easyhaler®.

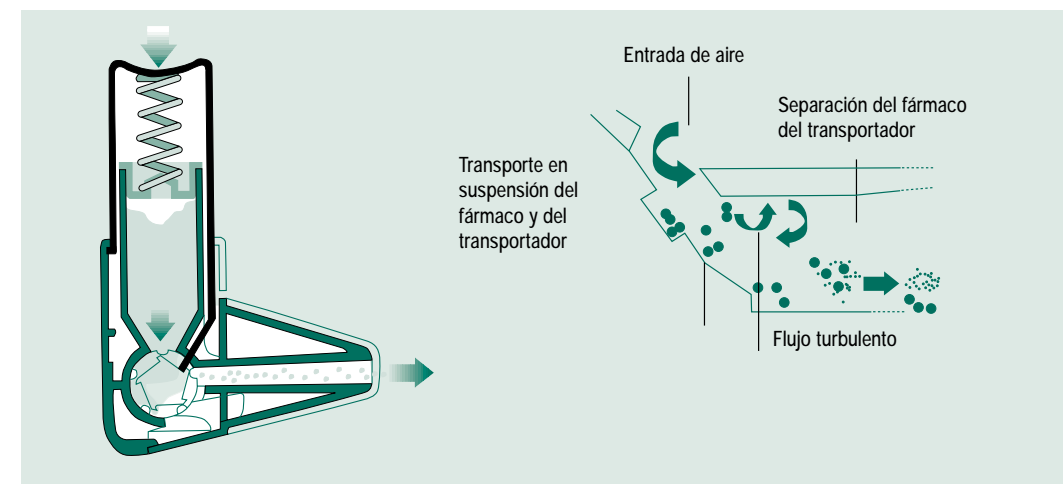


Figura 15. Easyhaler® en funcionamiento.

nar el pulsador, el cilindro dosificador gira colocando la cantidad adecuada de principio activo y transportador (cuya finalidad es que el paciente note la entrada de producto; se trata de un excipiente diluyente) en el canal de inhalación. Al aspirar el paciente, se produce un flujo de aire con turbulencias que arrastran al polvo seco separando fármaco de excipiente. La formación de turbulencias en el canal de salida favorece que haya un alto porcentaje de partículas inferiores a 6 micras (figura 15). En el supuesto de que el paciente presionara erróneamente dos veces consecutivas, el dispositivo obliga a la segunda dosis a ir (mecanismo "by-pass") a un reservorio o pequeño depósito.

7. VECTORIZACIÓN DE FÁRMACOS

Si bien se trata de un paso previo a la concepción de la forma farmacéutica, la investi-

gación en Tecnología Farmacéutica también contempla la posibilidad de dirigir al principio activo medicamentoso hacia el tejido diana u órgano diana, evitando la indiscriminada distribución tisular que sufren los fármacos en una terapia sistémica convencional. Esta distribución no selectiva es la responsable de que a la zona en donde debe actuar el fármaco tan sólo llegue una pequeña parte de la dosis administrada y que el resto de dosis pueda provocar efectos colaterales adversos. Es por ello que se están haciendo esfuerzos para conseguir vectorizar al fármaco y dirigirlo hacia el tejido, órgano o incluso célula diana, para que sólo allí desarrolle su acción y lo haga toda la cantidad de fármaco que acceda inalterado a circulación sistémica. Una de las estrategias propuestas para conseguir hacer realidad la denominada "bala mágica" de Ehrlich (S.XIX), se encuentra en el empleo de transportadores de fármacos, es decir, el uso de determinadas sustancias

(excipientes) que lleven directamente a la sustancia activa medicamentosa al lugar de acción de forma selectiva y mayoritaria.

Entre los numerosos sistemas transportadores investigados actualmente, los que suscitan mayor interés son los liposomas, nanoesferas y nanocápsulas. Los **liposomas** son estructuras vesiculares submicroscópicas, con una cavidad central acuosa envuelta por una o numerosas láminas bimoleculares de fosfolípidos (formando bicapas concéntricas) separadas las unas de las otras por capas acuosas. El pequeño tamaño, la composición muy parecida a las membranas celulares y su capacidad de encapsulación de sustancias les hacen eficaces sistemas transportadores de fármacos en el organismo, transporte que puede dirigirse. La administración intravenosa de los liposomas hace que estos sean fagocitados con rapidez por las células del sistema retículo-endotelial, lo que quiere decir que el éxito de una terapia con vesículas de este tipo queda restringido a aquellos órganos capaces de capturarles en mayor proporción (sangre, hígado, bazo, médula ósea y otros órganos linfoides). Actualmente, se está estudiando la introducción de modificaciones en la estructura externa de los liposomas, con el fin de poderlos dirigir de forma eficaz hacia tejidos, órganos o células diana predefinidos.

Las **nanoesferas** o nanopartículas son pequeñas partículas matriciales en las que el fármaco puede encontrarse atrapado en la red polimérica, disuelto en ella o adsorbido en su superficie.

Las **nanocápsulas** son partículas sólidas o gotitas oleosas microencapsuladas con una membrana polimérica. En función de las características de los excipientes de recubrimiento o constituyentes de la matriz, la partícula tendrá tendencia a ir hacia un tejido u otro. Las expectativas parecen ser buenas, ya que nanopartículas formuladas con poliacrilatos de alquilo que contienen doxirubicina se encuentran en estudios clínicos en fase II. Por otra parte, cabe mencionar las nanopartículas que contienen magnetita con el fin de ser guiadas magnéticamente por un campo exterior hacia el órgano o tejido deseado y las nanopartículas recubiertas con anticuerpos monoclonales para tratar de conseguir la orientación del principio activo hacia determinados tejidos.

BIBLIOGRAFÍA

- Ansel HC, Popovich NG. **Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.** 5ª edición. Lea & Febiger. Philadelphia, 1990.
- Banker GS, Rhodes ChT. **Modern Pharmaceutics.** 2ª edición. Marcel Dekker Inc. Nueva York, 1990.
- Chien YW. **Novel drug delivery systems.** 2ª edición. Marcel Dekker Inc. Nueva York, 1992.
- Faulí Trillo C. **Tratado de Farmacia Galénica.** Luzán 5, SA. Madrid, 1993.
- Hess H. **Formas farmacéuticas y su aplicación.** Ciba-Geigy SA. Basilea, 1984.
- Jerzewski RL, Chien YW. **Osmotic Drug Delivery. Treatise on controlled release drug delivery: fundamentals, optimization, applications.** Marcel Dekker Inc. Nueva York, 1992.
- Martí Font R, Via Sosa MªA. **Un nuevo dispositivo de inhalación: Easyhaler.** *El Farmacéutico*, 2001; 261: 98-104.
- Miñarro M, Pacheco JA, García Montoya E, Suñé Negre JMª, Tico JR. **Aspectos tecnológicos de las formas farmacéuticas de liberación modificada de administración oral: sistemas matriciales, flotantes y bioadhesivos.** *Cienc Pharm*, 1997; 7 (3): 113-121.
- Miñarro M, Pacheco JA, García Montoya E, Suñé Negre JMª, Tico JR. **Aspectos tecnológicos de las formas farmacéuticas de liberación modificada de administración oral: sistemas de recubrimiento, osmóticos y resinas intercambiadoras de iones.** *Cienc Pharm*, 1997; 7 (5): 219-226.
- Pacheco JA, Miñarro M, Tico JR, Suñé Negre JMª. **El comprimido osmótico bicompartimental.** *Cienc Pharm*, 1995; 5 (3): 115-122.
- Pacheco JA, Miñarro M, Tico JR, Suñé Negre JMª. **Simplified mathematical model for a two-compartment osmotic delivery system. I Congreso Hispano-Luso de Liberación Controlada.** Santiago de Compostela. Septiembre, 1995.
- Rabasco AMª. **Nuevas formas de administración de medicamentos. En Vila Jato JL. Tecnología Farmacéutica. Volumen II: Formas Farmacéuticas.** Editorial Síntesis SA. Madrid, 1997: 383-445.
- Robinson JR, Lee VH. **Controlled Drug Delivery. Fundamentals and Applications.** 2ª edición. Marcel Dekker Inc. Nueva York, 1990.
- Suñé Negre JMª, Tico JR, García Montoya E y col. **Diseño y elaboración de nuevas formas farmacéuticas. En Viñas M: La Recerca a la Facultat de Farmàcia de Barcelona.** PPU, SA. Barcelona, 1996: 487-497.
- Theewes F, Wong P, Yum SI. **Drug Delivery and Therapeutic Systems. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.** Marcel Dekker Inc. Nueva York, 1991.
- Vila Jato JL, Seijo B, Alonso MªJ, Torres D. **Modernos métodos de administración de medicamentos.** Farmaindustria. Madrid, 1990.