

## PREPARADOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE USO ORAL

Jorge Chávez, María Issa Morasso<sup>(\*)</sup>

(\*) Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.

Los preparados de liberación controlada intentan desarrollar un esquema de entrega del medicamento al organismo, que produzca un nivel terapéuticamente efectivo en la forma más rápida posible y que luego esta concentración se mantenga durante un tiempo prolongado.

La terminología es particularmente confusa en las denominaciones que se emplean en los preparados de uso oral. Ballard y Nelson propusieron una clasificación que puede representar una guía útil sobre esta materia. Se distinguen aquí tres tipos de formas farmacéuticas (Figs. 1 y 2).

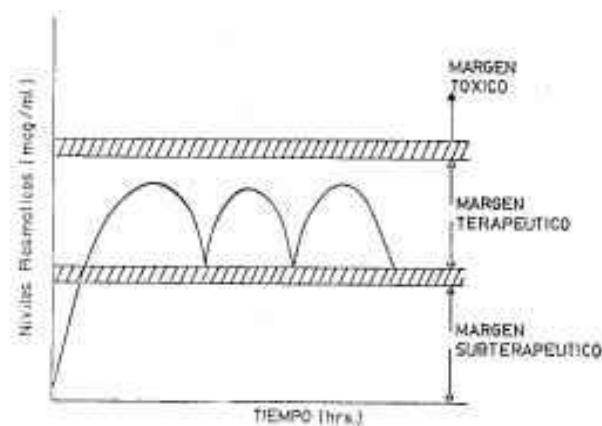


Figura 1. Preparado de liberación repetida

**a) De acción sostenida:** estos preparados entregan inicialmente el medicamento en cantidad necesaria para alcanzarla respuesta farmacológica, y luego, en cantidad adecuada para que la velocidad de absorción sea igual a la de eliminación durante un período prolongado.

**b) De acción prolongada:** corresponde a aquellas formulaciones en que el medicamento se entrega inicialmente en la cantidad suficiente para la acción o en un exceso no dañino para el organismo; el medicamento se libera luego, en forma lenta, a una velocidad no siempre igual a la de eliminación.

c) De acción repetida: se designa con este nombre a formas farmacéuticas que inicialmente proporcionan una dosis simple del medicamento y a un tiempo posterior otra dosis similar.

Las ventajas que presentan los preparados farmacéuticos de liberación controlada resultan evidentes si se comparan con formas farmacéuticas de dosis simple. Al respecto podemos mencionar:

1. El efecto clínico del medicamento se mantiene por un período de tiempo mayor.
2. Reducción del número de dosis, ya que la administración se realiza a intervalos más largos.
3. Si el medicamento se mantiene a la concentración plasmática requerida se pueden disminuir los eventuales efectos secundarios.
4. La mantención de una concentración plasmática constante del medicamento evita las fluctuaciones que se producen con la administración en varias dosis.

La formulación de este tipo de formas farmacéuticas resulta conveniente para una gran cantidad de fármacos. Se presentan en esta forma productos tan variados como: antibióticos y hormonas inyectables de acción prolongada, anorexígenos, antitusivos, antihistamínicos, antiespasmódicos, cardiovasculares, hematínicos. Cabe mencionar aquí el caso del **carbonato de litio**, un medicamento antirrecurrential, **que ha dado excelentes resultados formulado como preparado de liberación controlada**, ya que por un lado mejora el cumplimiento del paciente y por otro disminuye los efectos tóxicos al evitar las fluctuaciones plasmáticas. En nuestro laboratorio se ha desarrollado un preparado de liberación controlada de carbonato de litio que pone en evidencia las características anteriores (Fig.3).

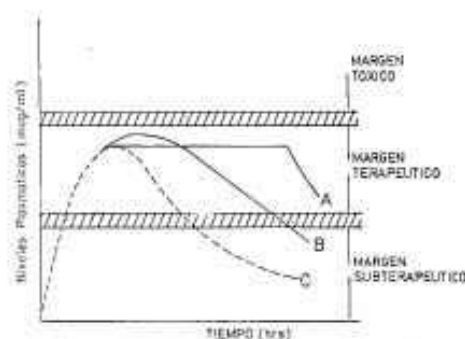


Figura 3. A. Preparado de liberación sostenida. B. Preparado de liberación prolongada. C. Preparado de liberación convencional.

Otro ejemplo lo proporciona la teofilina, un medicamento de numerosos efectos secundarios, por lo que su rango terapéutico debe ser controlado en forma constante. Si se formula como preparado de liberación controlada se evitan las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas, disminuyendo los efectos desagradables para el paciente. Un producto con estas características también fue diseñado en nuestro laboratorio (Fig. 4)

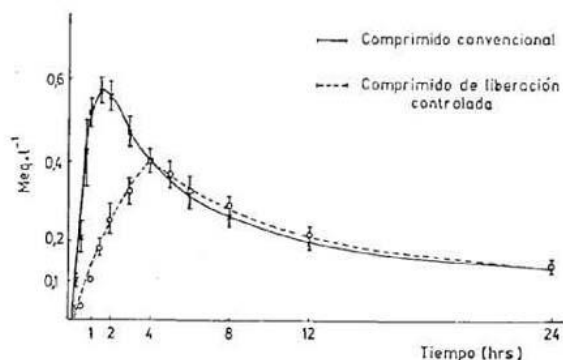


Figura 3: Concentración plasmática promedio de litio, luego de la administración de 2 comprimidos convencionales de 300 mg de Carbonato de litio y 500 mg del fármaco en un preparado de liberación controlada

Contrariamente a lo que se piensa, la concentración plasmática constante de un medicamento no asegura su éxito terapéutico; conocidos son los casos de corticoesteroides que en concentraciones mantenidas producen supresión de la ACTH endógena y, por consiguiente, atrofia de la corteza adrenal. Otro ejemplo es el de la penicilina, que tiene una mejor actividad bactericida si se administra en pulsos, respecto de una administración continua. Finalmente, los parches transdérmicos de nitroglicerina que proporcionan una concentración plasmática constante del medicamento, parecen favorecer el desarrollo de tolerancia cuando se utilizan en forma crónica.

Estas situaciones indican entonces una gran variabilidad en la utilidad de los niveles constantes del medicamento.

Al respecto la Food and Drug Administration (FDA), la Academy of Pharmaceutical Sciences (APS) y la American Society for Clinical Pharmacology (ASCPT) han establecido algunas consideraciones que pueden resumirse en los siguientes puntos:

1. En los productos de liberación controlada es posible utilizar los valores de concentraciones plasmáticas como una base confiable para evaluar el producto, sólo cuando exista una relación muy definida entre concentración plasmática del fármaco y/o

metabolito activo y su respuesta clínica. Esto es particularmente importante cuando el margen terapéutico del medicamento es muy pequeño.

**2.** Es necesario realizar estudios clínicos acuciosos, cuando no existe una relación certera entre la concentración plasmática y el efecto terapéutico y/o adverso.

**3.** Debe dedicarse especial atención a:

- Posibles reacciones de sensibilidad o daño tisular por la permanencia local de la forma farmacéutica.
- Liberación abrupta de la dosis total del medicamento.
- Disminución inesperada de la biodisponibilidad.

La evaluación de las relaciones entre el efecto terapéutico o adverso y las concentraciones plasmáticas, probablemente sea la etapa más crítica en la validación de los productos de liberación controlada.

## PROBLEMAS QUE AFECTAN LA BIODISPONIBILIDAD DE LOS PRODUCTOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

Los problemas de biodisponibilidad que se presentan con los preparados de liberación controlada generalmente están relacionados con las interacciones entre la velocidad, cantidad y ubicación en que la forma farmacéutica libera el principio activo, y las diferencias fisiológicas en las distintas zonas del tracto gastrointestinal

Algunos problemas que requieren especial atención son los siguientes:

### *1. Velocidad del tránsito gastrointestinal y zonas de absorción*

El tránsito gastrointestinal en la población normal fluctúa entre 5 a 36 horas, con un tiempo promedio aproximado de 24 horas. Estudios cintigráficos recientes han demostrado que muchos preparados de liberación controlada ceden su principio activo a nivel del colon, donde podrían pasar a la circulación sistémica. Este es un elemento que debe tenerse en cuenta en el diseño del producto.

### *2. Disminución de la Biodisponibilidad debido a una absorción incompleta del principio activo*

La disminución en la biodisponibilidad que los preparados de liberación controlada pueden presentar respecto de los productos convencionales se puede atribuir a una liberación incompleta del fármaco desde la forma farmacéutica y a que la cesión del medicamento se realice a una velocidad tan baja que el fármaco haya superado los sitios óptimos de absorción.

### *3. Disminución de la Biodisponibilidad por un aumento del efecto del primer paso*

El efecto del primer paso afecta de especial manera a los medicamentos formulados como preparados de liberación controlada. Si el sistema enzimático hepático que metaboliza el fármaco es saturable, una entrega lenta del principio activo implicará una mayor metabolización de él. Éste es el caso de la fenitoína, en que los niveles plasmáticos del medicamento en el estado estacionario obtenidos con un producto de liberación controlada son menores que aquellos logrados con preparados de liberación rápida. La diferencia pareciera no estar relacionada con una absorción disminuida, sino más bien con un aumento de la cantidad que se metaboliza, ya que si se analiza la cantidad total del medicamento en la orina, ésta resulta ser similar para ambas formulaciones. Ésta es una de las razones para que la USP reconozca dos tipos de formas farmacéuticas para este medicamento: una denominada "prompt" (liberación inmediata) y otra designada "extended" (liberación controlada)

### *4. Descarga abrupta de la dosis*

Como los preparados de liberación controlada contienen 2 a 4 veces la dosis usual del principio activo, existe el riesgo potencial que pueda producirse una descarga abrupta del fármaco, con los peligros de toxicidad al alcanzar concentraciones plasmáticas riesgosas para el paciente.

Los alimentos, alteraciones fisiológicas o diseño inapropiado de la formulación, pueden ser factores que predispongan a la descarga abrupta del medicamento.

### *5. Efecto de los alimentos*

Existe una gran controversia sobre el efecto de los alimentos en la biodisponibilidad de estos preparados. Los resultados que aparecen en la literatura son en cierta forma contradictorios, ya que algunos estudios sugieren que los alimentos influirían positivamente tanto en la velocidad como en la cantidad absorbida, otros presentan una disminución en la velocidad de absorción, pero no en la cantidad absorbida; por último, otros muestran valores menores para ambos parámetros (Figs. 4-5)

## *6. Efecto del ritmo circadiano*

En la literatura se han descrito ejemplos en los cuales la liberación del principio activo desde el preparado varía de acuerdo a la hora en que el producto sea administrado (mañana/tarde). Las razones para estas diferencias no están claras. En algunos casos, puede tratarse simplemente del efecto de la ingestión de alimentos (cuando el medicamento se administra en la tarde); en otros casos este efecto puede estar relacionado con cambios en la motilidad gastrointestinal y por último la diferente disposición del medicamento en la noche pueden ser los factores responsables de estas variaciones.

Esta situación indica que es necesario realizar estudios de las concentraciones plasmáticas durante todo el período que dure la acción del medicamento.

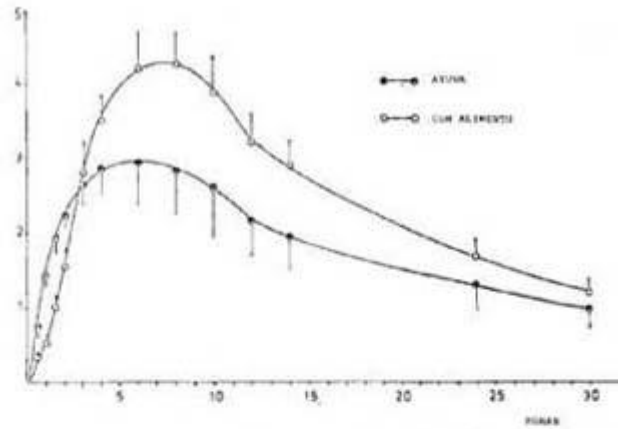


Figura 4. Concentración plasmática promedio de teofilina luego de la administración oral del medicamento en ayuna y con alimento.

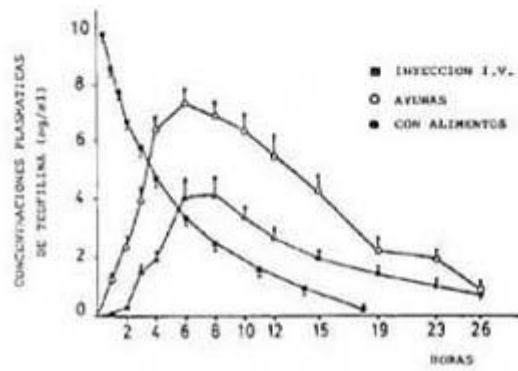


Figura 5. Concentración plasmática promedio de teofilina luego de la administración oral del medicamento por vía intravenosa y en ayuna y con alimento.