UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

BENEFICIOS Y LIMITACIONES DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS ORALES DE LIBERACION CONTROLADA

ANTONIO SIQUEIROS BELTRONES

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

1977

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CLAS. Tesis
ADQ. 1977
FECHA
PROC.
372

Jurado asignado originalmente
según el tema.

PRESIDENTE, Prof. RAMON ULACIA ESTEVE
VOCAL " ETELVINA MEDRANO DE JAIMES
SECRETARIO " CARLOS RAMON GARCIA
1er. SUPLENTE " MARIO MIRANDA CASTRO
2° SUPLENTE " ALFREDO GARZON SERRA

Sitio donde se desarrolló el tema: Facultad de Química

Nombre completo y firma del sustentante: Antonio Siqueiros Beltrones _____

Nombre completo y firma del asesor del tema Dr. Carlos R. García _____

A mis padres

A mis hermanos y amigos

A mi abuelita

A la memoria de María Elena

Mi sincero agradecimiento al Dr. Carlos R. García por su inapreciable ayuda en la elección del tema y consistente apoyo en el desarrollo del mismo.

INDICE

CAPITULO 1. INTRODUCCION GENERAL.

a) Propósito y enfoque de la tesis.

b) Generalidades.

CAPITULO 2. INFORMACION GENERAL.

a) Descripción general de varios tipos de preparaciones sólidas orales de liberación controlada.

1. Núcleo de erosión lenta con dosis inicial.

2. Cápsulas de gránulos recubiertos.

3. Comprimidos de gránulos recubiertos.

4. Corpúsculos de resinas polimerizadas.

5. Microencapsulados.

6. Comprimidos de matriz plástica.

7. Matrices hidrofílicas.

8. Cápsulas de gelatina blanda.

b) Lineamientos generales en el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas orales de liberación-controlada.

c) Factores que afectan la disolución y la absorción de formas farmacéuticas sólidas orales de-liberación controlada.

d) Métodos de control in-vitro.

e) Evaluación in-vivo.

CAPITULO 3. BENEFICIOS Y LIMITACIONES DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS ORALES DE LIBERACION CONTROLADA.

a) Cápsulas de gránulos recubiertos.

b) Comprimidos de gránulos recubiertos.

c) Comprimidos de matriz plástica.

d) Núcleo de erosión lenta con dosis inicial.

e) Comprimidos de capas múltiples.

CAPITULO 4. RESUMEN GENERAL.

BIBLIOGRAFIA.

CAPITULO 1. INTRODUCCION GENERAL

a) PROPOSITO Y ENFOQUE DE LA TESIS

El propósito de esta tesis es presentar los beneficios y/o limitaciones que pueden ocurrir con el uso de las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación controlada. Además, se pretende proporcionar la información apropiada sobre este tipo de preparaciones para, subsecuentemente sustanciar con reportes de pruebas clínicas y estudios de biodisponibilidad en humanos cada uno de los beneficios o limitaciones citados. El estudio se circunscribe a formas farmacéuticas sólidas orales preparadas por métodos físicos, excluyéndose aquéllas cuya preparación se realice por métodos químicos como son, entre otros, los resinatos y tanatos. El enfoque es hacia beneficios y/o limitaciones y sus posibles causas.

b) GENERALIDADES.

Para que un tratamiento medicamentoso sea efectivo, es necesario tener una concentración terapéutica del fármaco adecuado en el sitio de acción. Una vez que se ha seleccionado el fármaco, el objetivo es administrarlo en forma correcta. Las consideraciones sobre la vía de administración y forma farmacéutica correctas usualmente se basan en datos derivados de experimentos en animales (farmacológicos, toxicológicos, metabólicos y estudios farmacocinéticos); sin embargo, la forma en que el cuerpo humano interactúa con el fármaco debe ser estudiada para examinar extrapolaciones y sugerir modificaciones en los horarios de dosificación. La forma completa del medicamento es un sistema farmacéutico de entrega y casi cualquier cambio hecho en la formulación puede afectar la rapidez con la cual el fármaco aparece en la circulación sistémica, así como la fracción de la dosis administrada que logra entrar a la circulación. En muchos casos de fármacos administrados por vía oral, la velocidad a la cual el fármaco se disuelve de su forma farmacéutica en el tracto gastrointestinal controla la velocidad de absorción. Después de entrar al sistema circulatorio los fármacos se distribuyen en diversas partes del cuerpo a la vez que son eliminados. En general, la distribución ocurre más rápidamente que la eliminación. En algunas ocasiones los fármacos requieren de una sóla administración, sin embargo este no es el caso más usual. Generalmente la administración es repetitiva para mantener una concentración constante del compuesto activo en sangre o tejidos y obtener, de esta forma, una respuesta uniforme. Se puede obtener un control óptimo mediante un ajuste

adecuado de la dosis y del intervalo de dosificación. El régimen de dosificación ideal es aquel que permite, en forma inmediata, alcanzar niveles terapéuticos en el sitio de acción y su mantenimiento por el tiempo de duración del tratamiento. Régimen de dosificación se define como un horario de dosificación sistematizado. La forma de lograr el mejor régimen de dosificación es mediante la infusión intravenosa constante de fármacos en el organismo, procedimiento que en la mayoría de los casos es impráctico. El objetivo de un régimen de dosificación ideal, acoplado con el propósito de optimizar los sistemas de entrega convencionales (de manera que se maximice la biodisponibilidad con una mínima cantidad de fármaco) a conducido al desarrollo de un nuevo tipo de forma farmacéutica que consiste de una provisión protegida de fármaco de donde éste es liberado a una velocidad controlada en un intervalo prolongado de tiempo. Este nuevo enfoque a los sistemas de entrega farmacéuticos se basa en el supuesto de que la administración repetida de pequeños incrementos de la dosis total de fármaco se aproximará a una infusión constante y producirá el efecto deseado, ésto es, lograr el régimen de dosificación ideal.

Los productos formulados bajo este enfoque han sido descritos como liberación sostenida, liberación prolongada, "depot", acción retardada, repositorios, acción sostenida, acción extendida, liberación gradual, etc., con la intención de describir su particular mecanismo de liberación del fármaco y/o efecto (1). Se pretende en el contexto de esta tesis abarcar con el término

de liberación controlada todas aquellas formas farmacéuticas especialmente diseñadas, en las cuales la velocidad de liberación del ingrediente activo es tal que inmediatamente se obtiene una concentración terapéutica del fármaco y/o metabolito (s) en el sitio específico y, además, se mantienen estos niveles por intervalos prolongados de tiempo, proveyendo de esta forma una ventaja clínica sobre las formulaciones convencionales del mismo fármaco (1).

Quizá la ventaja más importante adjudicada a las preparaciones de liberación controlada sea la reducción en las fluctuaciones de la concentración de fármaco en sangre y tejidos, comunmente asociada con la administración periódica de muchos fármacos. De esta ventaja se derivan una serie de beneficios en la terapéutica medicamentosa (5) algunos de los cuales son:

1) Una respuesta más uniforme al fármaco.
2) Una reducción de efectos secundarios o tóxicos que ocurren a altos niveles del fármaco en sangre.
3) Control del nivel del sueño durante todo el período de su ocurrencia.
4) Control de enuresis.
5) Control de cefaleas al despertar.
6) Control del apetito por períodos prolongados.

Donde los dos primeros son de especial importancia.

Las formas farmacéuticas de liberación controlada son más convenientes que las preparaciones convencionales debido a que

eliminan la necesidad de administración frecuente de fármacos con tiempo de vida media corto en el organismo.

Este tipo de preparaciones impiden que, por olvido del paciente, se deje de tomar una o más dosis de un medicamento que requiere administración en pequeños incrementos de la dosis durante el día. Este es un caso común con medicamentos de uso psiquiátrico. Proveen además una terapia nocturna adecuada sin necesidad de interrumpir el sueño del paciente para tomar el medicamento.

Las formas farmacéuticas de liberación controlada permiten una reducción de molestias gastrointestinales ocasionadas por fármacos irritantes, como la aspirina y el ácido p-aminosalicílico; pueden facilitar, inclusive, la administración crónica de sustancias tan agresivas como el cloruro de potasio. Se puede lograr un mejor aprovechamiento de la dosis lo cual se traduce en una mayor biodisponibilidad con una dosis mínima del fármaco.

Por otro lado, existen ejemplos donde el uso de preparaciones de liberación controlada no parece estar indicado. Los fármacos que, en forma inherente, tengan un tiempo de vida media largo, no deben administrarse en este tipo de preparaciones (a menos que se demuestren importantes beneficios no relacionados con la prolongación del efecto).

Se ha dicho que los fármacos cuya precisión en la dosis es importante, como los glucósidos de la Digitalis y el trini-

trato de glicerilo, no deben administrase en formas farmacéuticas que prolonguen la liberación; igualmente para fármacos cuya absorción gastrointestinal sea errática (2). Con fármacos que posean un margen de seguridad estrecho no deben aceptarse variaciones grandes "de carácter accidental" en la velocidad de disolución y absorción. Así mismo, las sustancias que son absorbidas exclusivamente en un área limitada del tracto gastrointestinal, no son apropiadas para administración en el tipo de preparaciones en cuestión. Cuando una preparación de liberación controlada se administra en forma repetida durante las 24 horas del día, puede ocurrir acumulación de fármaco si la velocidad de eliminación es lenta. La continuidad de la administración puede conducir a niveles excesivamente altos si, por ejemplo, el nivel de una segunda dosis se superpone con el resultante de una primera dosis. Esto generalmente no ocurre con fármacos con una rápida velocidad de eliminación. El uso de estas preparaciones no permite una pronta terminación de los efectos del fármaco en caso de que aparezcan efectos colaterales o tóxicos severos. El incremento de la dosis usualmente está limitado a una sóla dosis disponible por unidad, o múltiples de ésta. Es difícil lograr un ajuste más exacto en la dosis debido a que las formas farmacéuticas de liberación controlada no deben fraccionarse a la mitad, o triturarse para encapsulación subsecuente.

El cálculo de la dosis de mantenimiento generalmente se basa en una velocidad de eliminación promedio en humanos (lo cual

es la manera más razonable de determinar la dosis total de la preparación); por consiguiente, si un individuo tiene una velocidad alta de eliminación, podrá ocurrir que no se alcance un nivel terapéutico o, si la velocidad de eliminación es baja, que el fármaco se acumule.

CAPITULO 2. INFORMACION GENERAL.

a) DESCRIPCION GENERAL DE VARIOS TIPOS DE PREPARACIONES SOLIDAS ORALES DE LIBERACION CONTROLADA.

Existen muchos métodos mediante los cuales es posible construir una barrera física que controle la liberación del fármaco de un sistema farmacéutico oral; entre estos se pueden citar las técnicas de recubrimiento, incorporación en matrices de grasa y/o cera y en matrices de plástico, microencapsulación y muchos otros. Para los fines de este estudio no son importantes los detalles de fabricación de estas formas farmacéuticas; sin embargo, es imposible describir un producto farmacéutico sin echar mano de los métodos de fabricación, sobre los cuales se han publicado varias recopilaciones (3-8). El mecanismo de liberación del medicamento es de especial importancia ya que de éste depende que tales productos se empleen en forma racional. La descripción que a continuación se hace de estos productos considera fundamentalmente el mecanismo de liberación y se apega al orden siguiente:

1. Núcleo de erosión lenta con dosis inicial.
2. Cápsulas de gránulos recubiertos.
3. Comprimidos de gránulos recubiertos.
4. Corpúsculos de resinas polimerizadas.
5. Microencapsulados.
6. Comprimidos de matriz plástica.
7. Matrices hidrofílicas.
8. Cápsulas de gelatina blanda (esponja de difusión).

1. NUCLEO DE EROSION LENTA CON DOSIS INICIAL.

El medicamento se incorpora en un comprimido de materiales insolubles, usualmente de grasas y ceras de alto peso molecular. Tal comprimido no se desintegra sino que mantiene su forma geométrica a lo largo del tracto gastrointestinal. La liberación del medicamento se debe a la erosión de la superficie del comprimido intacto. La dosis inicial puede provenir de una capa externa aplicada por compresión o por recubrimiento en paila, o de otra capa en el caso de un comprimido de capas múltiples. La liberación del medicamento de la parte sostenida del comprimido debe seguir una cinética de orden cero, es decir, debe ser constante. El principio en que se basa esta forma farmacéutica es el de controlar el "término de área superficial" en la forma simplificada de la ecuación de Noyes-Whitney

$$(\text{disolución}) \propto (\text{área superficial}) \cdot (\text{solubilidad}).$$

Si consideramos que para un fármaco dado el término de solubilidad puede mantenerse constante, con sólo mantener constante el área de superficie del comprimido tendremos una disolución constante del fármaco. Naturalmente, no es posible mantener la superficie absolutamente constante ya que el comprimido empequeñece conforme se erosiona; sin embargo, la forma geométrica del compartimiento de la dosis de mantenimiento se escoge de tal forma que dé el menor decremento posible de área superficial al erosionarse el núcleo. La forma usual es la de un cilindro con un valor elevado del cociente diámetro/altura (31). Un ejemplo típico de un comprimido con núcleo de erosión lenta es Piriber

zamina-Lontab (Ciba). El núcleo contiene cera de carnauba y alcohol estearílico, los cuales se funden junto con la piribenzamina, se granulan y se comprimen para formar un núcleo. Donnatal-Extentab (Robins) posee una recubierta exterior coloreada que contiene una dosis del ingrediente activo; el núcleo posee una recubierta entérica y se disuelve lentamente en el intestino proveyendo dos dosis adicionales. El efecto global dura entre 10 y 12 horas. Ejemplos típicos de comprimidos de capas múltiples con núcleo de erosión son: Tedral SA y Peritrate SA (Warner-Chilcott) (31).

2. CAPSULAS DE GRANULOS RECUBIERTOS.

El producto de los laboratorios Smith Kline & French, - Spansule, está constituido por gránulos recubiertos (pellets) contenidos en una cápsula de gelatina dura. El medicamento - está contenido dentro de cada gránulo o pellet, de los cuales puede haber tres o cuatro grupos diferentes, cada uno conte - niendo 100 pellets. Uno de estos grupos se deja sin recubrir para que actúe como dosis inicial. Para recubrir los otros - grupos se aplica una membrana lipídica permeable cuyo grosor controla la velocidad de liberación. El segundo grupo de pellets puede estar finamente recubierto, el tercero medianamente y el cuarto grupo recubierto a un grosor suficiente para - durar alrrededor de 9 horas. Si cada pellet en un grupo se - comportara exactamente igual, entonces el spansule liberaría- el medicamento como un comprimido de acción repetida; éste, - desde luego, no es el caso. El curso de liberación del medicamento aproxima un tipo de distribución normal dentro de cada grupo. Por ejemplo, el valor de la media de liberación para un grupo puede ser de tres horas, pero los pellets pueden- distribuirse en un rango aproximado de ± 30%. Es este curso- de liberación lo que resulta en un efecto de liberación con - trolada. Conforme los pellets de grupos subsecuentes comienzan a superponerse, la suma total de los cursos de liberación de cada grupo aproxima a una constante. De esta forma la liberación del medicamento es casi contínua y depende únicamen-

te de la velocidad con que la humedad de los fluídos gastrointestinales permeabiliza en los pellets (31). Como ejemplos - podemos citar Ornade Spansules, Teldrin Spansules (SK & F), - Meprospan (Wallace), Diamox Sequels (Lederle) y muchos más (4).

3. COMPRIMIDOS DE GRANULOS RECUBIERTOS.

El mismo principio usado en los spansules puede emplearse en comprimidos. Los pellets se preparan en la forma previamente descrita, se mezclan con agentes de compresión adecuados y se comprimen (31). Bellergal Spacetabs (Sandoz) es un ejemplo de este tipo de formas farmacéuticas (4). Otros productos de este tipo son: Pro-Banthine PA (Searle) e Isordil Tembids - (Ives) (31).

4. CORPUSCULOS DE RESINAS POLIMERIZADAS.

Mediante la suspensión del fármaco en resinas epoxi, seguido de una subsecuente solidificación, se pueden preparar sistemas farmacéuticos de plástico que liberen el medicamento en forma controlada. Se pueden preparar también soluciones de fármaco y resina, produciéndose una combinación química; este último caso cae fuera del enfoque de este estudio.

Para preparar estas formas farmacéuticas se dispersa la suspensión de fármaco y resina en un medio hidrofílico o lipofílico produciendo una emulsión. El tamaño del corpúsculo del monómero de plástico depende de la intensidad de agitación, tensión superficial y grado de incorporación de coloides protectores. La polimerización ocurre por calentamiento de la mezcla a 50-90° C y las gotas de plástico líquido solidifican en 2 a 4 horas para formar los corpúsculos sólidos (9). Los compuestos epoxi tratados con aminas primarias se disuelven en soluciones amortiguadoras fuertemente ácidas y, por consiguiente, pueden liberar el medicamento en el estómago. Los compuestos epoxi tratados con ácidos se disuelven en medio ligeramente ácido o neutral y por lo tanto liberan el medicamento en el intestino únicamente. Las resinas que contienen los ingredientes activos pueden obtenerse en masa o en forma de corpúsculos (10). También se pueden obtener corpúsculos de plástico por extrusión (11). Los polímeros que son sólidos y quebradizos a temperatura ambiente, pero que licúan a altas -

temperaturas, son adecuados para el método de extrusión. Para prepararlos se funde una mezcla sólida de flujo libre del medicamento y el material termoplástico a 100-110° C y se inyecta en moldes metálicos enfriados. Los corpúsculos de medicamento y polímero de epoxi-amina son solubles en medio ácido, (dosis inicial), mientras que los formados con el medicamento y acetato de vinilo y ácido crotónico son solubles en medio ligeramente ácido o neutral (dosis de mantenimiento). Este tipo de preparaciones no se ha generalizado en el mercado en la forma que lo han hecho las mencionadas anteriormente.

5. MICROENCAPSULADOS

La microencapsulación es una de las adiciones más recientes a los métodos de obtención de liberación controlada. El medicamento en polvo (en algunos casos en forma de partículas) se recubre con una película delgada que se comporta como una membrana dialítica. El medicamento se libera por difusión a través de la membrana y no por desintegración y disolución. Los fluidos gastrointestinales difunden a través de la membrana para formar una solución saturada del medicamento dentro del glóbulo o celda. Luego, el medicamento difunde a través de la membrana de la solución más concentrada dentro de la celda a los fluidos menos concentrados del tracto gastrointestinal. La velocidad de liberación está controlada por las propiedades de difusión del medicamento con respecto a la membrana. La velocidad de liberación puede controlarse por el tamaño de las partículas de medicamento que se encapsula, el área de superficie de las celdas, y la permeabilidad de la película (12). Los medicamentos microencapsulados pueden llevarse a comprimidos o incorporarse en cápsulas. Como ejemplo de estos productos se pueden citar Measurin (Breon) y Duotrate Plateau caps (Marion), (31).

6. COMPRIMIDOS DE MATRIZ PLASTICA.

Los preparados de este tipo están constituidos por un comprimido hecho con un polímero que le da una estructura rígida; tal estructura contiene el medicamento junto con otras sustancias empleadas como adyuvantes para regular la cesión (13). El comprimido de matriz plástica en su trayecto por el tracto gastrointestinal libera el medicamento en forma lenta, cediéndolo gradualmente al medio líquido. La matriz mantiene su estructura durante todo este tiempo, excretándose inalterada. La cesión del medicamento puede llegar a porcentajes muy próximos al 100%. El polímero que forma la estructura es fisiológicamente inerte y puede ser un copolímero metacrilato-metilmetacrilato, polietileno amilsodio, cloruro de polivinilo, o copolímero acetato de polivinilo-cloruro de polivinilo (14). Contienen además otras sustancias muy solubles en agua (agentes acanalantes), las cuales, al disolverse confieren porosidad a la matriz permitiendo el ingreso de los líquidos que realizan la extracción del medicamento.

Los Gradumets (Abbott) representan una aplicación de este principio. La dosis inicial está controlada por la geometría del comprimido. Debido a que los canales se abren a la superficie del comprimido, una cantidad del medicamento se pone de inmediato en contacto con los fluídos gastrointestinales. El medicamento se disuelve enseguida proveyendo así la dosis inicial. La magnitud de tal dosis depende de la geometría del

comprimido. El método de preparación es simple compresión de la mezcla en polvo, o previa granulación con un líquido apropiado. Como ejemplos se pueden citar una gama de medicamentos en forma de Gradumet o comprimidos Duretter (15).

7. MATRICES HIDROFILICAS.

Uno de los procedimientos más simples para producir preparaciones de liberación controlada consiste en mezclar el o los agentes terapéuticos con gomas hidrofílicas no digeribles y comprimir esta mezcla. Cuando el comprimido se pone en contacto con agua o con los líquidos digestivos, se produce inicialmente una rápida cesión del fármaco, disolviéndose la parte que se encuentra en las capas superficiales del comprimido. A partir de ésto, la hidratación de la goma o del hidrocoloide produce la formación de un gel en la interfase comprimido/líquido. El gel formado constituye una barrera que dificulta la salida del medicamento, retardando la cesión (16). Entre los factores que influyen en la cesión se señalan la naturaleza, características y proporción de la goma o sustancia coloidal empleada y la dureza de los comprimidos (17). Como ejemplo de sustancias empleadas está la goma arábiga, polivinilpirrolidona, derivados de la celulosa, alginatos, etc. Se ha descrito un procedimiento que consiste en utilizar la técnica de secado por "spray" para obtener, en forma sólida, un producto que contiene el medicamento y sustancias de tipo coloidal. El polvo obtenido se utiliza para preparar comprimidos u otra forma farmacéutica de liberación controlada (18).

8. CAPSULAS DE GELATINA BLANDA (ESPONJA DE DIFUSION)

Este tipo de preparación es relativamente nuevo (19). - Pueden preparase por disolución o suspensión de los ingredientes activos en una solución de shellac o acetato de polivinilo en polietilenglicol. Se pueden adicionar sustancias tales como estearatos, ácidos, bases o fosfatos. El material de llenado se incorpora en una solución de gelatina para la manufactura de cápsulas de gelatina blanda por el método usual (6). La gelatina se solubiliza en los fluídos gastrointestinales. El interior de la cápsula se hace esponjoso por penetración del medio acuoso. Finalmente todo el interior de la cápsula se convierte en un esqueleto esponjoso conforme el líquido - penetra más profundamente. El ingrediente activo se libera por difusión en la esponja microporosa. Como la pared esponjosa es muy delgada al principio, una gran cantidad de medicamento se libera durante la fase inicial; la liberación se hace más lenta a medida que se forma más esponja. Normalmente se libera del 30 al 40% de la dosis en la primera hora y se continúa liberando el medicamento hasta por un período de 6 horas. Se han reportado métodos de preparación más complicados pero el principio en que se basan es esencialmente el mismo.

b) LINEAMIENTOS GENERALES EN EL DESARROLLO DE FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS ORALES DE LIBERACION CONTROLADA.

El primer paso en el desarrollo de una preparación de liberación controlada es decidir si éste tipo de forma farmacéutica es adecuado para el medicamento en cuestión. El tiempo de vida media biológica del fármaco, grado de absorción general del fármaco y partes del tracto gastrointestinal donde ocurre la absorción, son factores que deben tomarse en cuenta en el desarrollo de este tipo de preparaciones. Los fármacos que tengan una vida media en el organismo mayor de 8 horas no deben usarse en formas farmacéuticas de liberación controlada para administración oral. Los fármacos cuya vida media oscila entre 4 y 6 horas son apropiados para liberación controlada. Los fármacos que tengan una vida media de una hora o menos y se administran en dosis normales altas (más de 50 mg) son difíciles de formular en preparaciones de liberación controlada (6). Al hacer este tipo de consideraciones debe tomarse en cuenta el índice terapéutico del fármaco y correlacionarlo con el tiempo de vida media. La determinación del grado de absorción se realiza mediante cálculos de por ciento de biodisponibilidad relativa. Una interrogante muy importante en absorción es si el fármaco candidato para liberación controlada es absorbido en todas las regiones del tracto gastrointestinal, durante su paso a través de éste, por un período de aproximadamente 8 horas. Siempre que se desee una absorción prolongada

es requisito que el fármaco se absorba bien en el intestino - delgado, de lo contrario la preparación resulta ineficaz.

Existen varios métodos para obtener información acerca - de la absorción. Se puede derivar, en forma teórica, una indicación a partir del valor de pKa del fármaco y el valor de pH de las diferentes partes del tracto gastro intestinal; ésto es válido únicamente si el fármaco se absorbe por difusión pasiva. Otro método empleado frecuentemente es la prueba de absorción bucal; en esta prueba se emplea una pequeña cantidad de soluciones del ingrediente activo amortiguadas a diferentes valores de pH. Un tercer método igualmente práctico es el de absorción en sección de estómago e intestino in-situ. De estas pruebas se pueden obtener indicaciones, pero la comprobación final del grado de absorción sólo puede obtenerse a partir de estudios de niveles en sangre.

En el siguiente paso del trabajo de desarrollo deben obtenerse los parámetros farmacocinéticos necesarios para el cálculo de la cantidad de fármaco requerida en la fase inicial y de mantenimiento para diferentes tipos de formulaciones orales de liberación controlada. La mejor forma de obtener estos parámetros es usando datos basados en la administración intravenosa del fármaco (cuando sea posible) o por administración oral del fármaco en solución. Tales parámetros son: cantidad de fármaco biodisponible, tiempo de vida media biológica, constante de absprción, constante de eliminación y tiempo requerido para alcanzar el nivel máximo. La dosis requerida para -

producir el nivel deseado, asi como aquella necesaria para mantenerlo por un período de 10 a 12 horas, puede calcularse a partir de pruebas de Farmacología Clínica.

Una vez que se tienen los parámetros farmacocinéticos, el paso siguiente es la selección de una forma farmacéutica de liberación controlada apropiada. Esta podría ser cualquiera de las mencionadas en la sección anterior; sin embargo, es difícil y poco práctico experimentar con todos los tipos, además de que existen numerosas posibilidades de modificación o combinación entre estas formas farmacéuticas. Una sóla prueba con una forma farmacéutica no va a producir los resultados esperados ya que son muchos los factores que intervienen en la elección de sustancias disolventes, excipientes y posibles técnicas de manufactura. Usualmente se seleccionan dos o tres formas farmacéuticas que parecen adecuadas para determinado fármaco, el cual se incorpora siguiendo una fórmula general de trabajo. Una vez que se ha seleccionado la forma farmacéutica más adecuada, se realizan pruebas de liberación in-vitro e in-vivo y se determina la constante de liberación del fármaco. El siguiente paso consiste en experimentar con aditivos adicionales, o cambiar el procedimiento de manufactura para ajustar el curso de liberación de la forma farmacéutica a la velocidad de liberación in-vitro deseada. Los resultados in-vitro deben compararse con los obtenidos de pruebas in-vivo para determinar su validez (pruebas en animales, pruebas reducidas en humanos y evaluaciones clínicas controladas). Una vez desarrollado el

producto son necesarias pruebas adicionales de estabilidad para tener seguridad de que el curso de liberación no variará durante el tiempo de almacenamiento debido al envejecimiento de los materiales empleados en la preparación. Las preparaciones de liberación controlada contienen normalmente una cantidad mayor de ingrediente activo que las preparaciones convencionales, dado que proveen varias dosis en una sóla toma. Es importante, por lo tanto, que el producto desarrollado cumpla requisitos de seguridad (6).

c) FACTORES QUE AFECTAN LA DISOLUCION Y ABSORCION DE FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS ORALES DE LIBERACION CONTROLADA

Se han postulado una serie de mecanismos de liberación para las formas farmacéuticas de liberación controlada. Todos estos mecanismos comparten un objetivo común, éste es, que la forma farmacéutica entregue el fármaco en una forma constante, siguiendo una cinética de liberación (ideal) de orden cero. Este objetivo es difícil de lograr si antes no se tiene un conocimiento adecuado de las propiedades de solubilidad del fármaco en cuestión, así como los factores que pueden alterarla.

La cantidad y rapidez con que un fármaco alcanza la circulación sistémica pueden considerarse resultantes de dos procesos físicos: disolución y difusión. Antes que un fármaco pueda atravezar una membrana biológica, generalmente por difusión, es preciso que primero entre en solución en los fluídos que bañan esa membrana (20). Por lo anterior y con el fin de presentar los factores más importantes que determinan el desempeño en el organismo de una forma farmacéutica oral de liberación controlada se hace a continuación una descripción general de los procesos de disolución de fármacos y difusión de éstos a través de una membrana biológica.

DISOLUCION

El proceso de disolución de cualquier fármaco se puede entender fácilmente en términos del modelo de Nernst-Brunner (18), descrito en el esquema 1, mediante la ecuación:

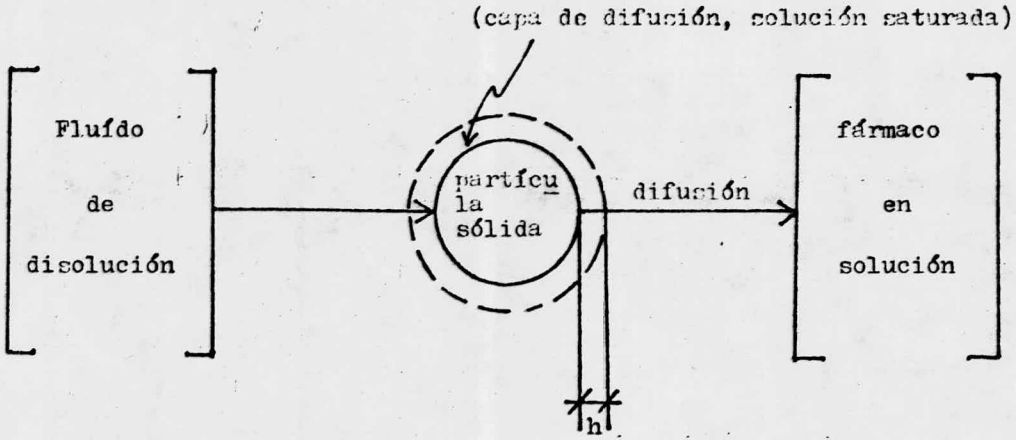
$$dW/dt = DS/h\ (C_S - C) \qquad \text{(ec. 1)}$$

Donde W es la masa de fármaco disuelto en un tiempo t; dW/dt es la velocidad de disolución; D es el coeficiente de difusión del fármaco en el medio de disolución; S es el área superficial del sólido; C es la concentración de fármaco disuelto en el seno de la solución en un tiempo t; C_S es la solubilidad de saturación del fármaco en una capa delgada estacionaria de disolvente de grosor h, que se asume está en contacto con cada partícula sólida del fármaco.

Este modelo asume que el fármaco se disuelve instantáneamente en una capa delgada de disolvente, hasta alcanzar la saturación y que no ocurrirá más disolución hasta que el fármaco disuelto difunda hacia el seno de la solución. Si el fármaco en solución posee buenas propiedades de absorción, será separado de la solución a una velocidad tal que su concentración C, en el seno de la solución, será negligible comparada con la concentración C_S, de saturación. La ecuación 1 pasa entonces a una segunda forma más simple:

$$dW/dt = DS/h\ (C_S) \qquad \text{(ec. 2)}$$

Este modelo no dá una explicación exacta del proceso real de disolución; sin embargo, puede explicar adecuadamente el curso del proceso una vez que el fármaco haya entrado en contacto con el fluído de disolución.



ESQUEMA 1. Proceso de disolución de una partícula sólida. Establecimiento de contacto con el fluído de disolución, y difusión a través de una capa estacionaria de saturación degrosor h.

Algunos factores importantes que afectan la velocidad de disolución son:

a) Gradiente de concentración, pH, composición y viscosidad del medio y potencial para solubilización micelar.

b) La solubilidad intrínseca del fármaco, la cual depende de que éste se encuentre en forma de sal, éster o complejo.

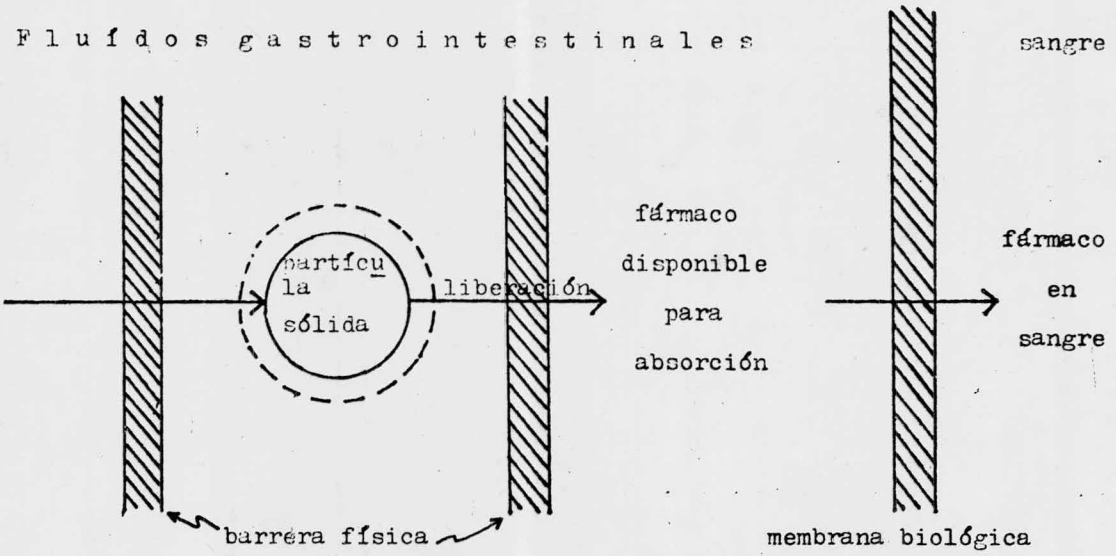
c) Aditivos activos e inactivos, masa cristalina, polimorfismo y área superficial efectiva.

d) La agitación del medio, de la cual depende el grosor h, de la capa estacionaria de difusión y, consecuentemente, la velocidad de liberación.

e) El proceso de manufactura. Adición de lubricantes, proceso de granulación, naturaleza del excipiente y fuerza de compresión en caso de comprimidos.

f) La forma farmacéutica. Entre las formas farmacéuticas de liberación controlada, preparadas por métodos físicos, la aplicación de recubrimientos o el aprisionamiento del fármaco en matrices grasas o de plástico, retardan el proceso de humidificación. La presencia de una barrera física controla el volumen de fluído que penetra en la forma farmacéutica y la velocidad con que ésto sucede; véase esquema 2.

Sobre cada uno de los puntos anteriores se puede encontrar una explicación detallada en los trabajos de L. Z. Benet (20) y Bates-Gibaldi (21).



ESQUEMA 2. Liberación del ingrediente activo a partir de una preparación oral de liberación controlada. Cualquiera que sea el mecanismo de liberación, se puede asumir la presencia de una barrera física, ya sea un recubrimiento graso o una matriz de plástico.

TRANSPORTE A TRAVES DE LA MEMBRANA GASTROINTESTINAL

La mucosa gastrointestinal es una membrana semipermeable a través de la cual atraviezan nutrientes y otras sustancias extrañas al organismo. Estos compuestos normalmente son absorbidos a través de la membrana hacia la sangre por uno o más de los siguientes mecanismos: difusión pasiva, transporte a través de poros, transporte activo y difusión facilitada.

La mayoría de los fármacos liposolubles de importancia farmacológica son transportados a través de la mucosa gastrointestinal mediante un proceso de difusión. Es ésta la forma de transporte compatible con el principio que rige las formas farmacéuticas de liberación controlada. Por otro lado, existen una serie de compuestos de importancia medicinal, insolubles en lípidos, que se absorben mediante un mecanismo de transporte activo (21). Como se verá más adelante, este mecanismo es importante para este estudio debido al hecho de que es incompatible con un mecanismo de liberación controlada. Los otros tipos de transporte, difusión facilitada y transporte a través de poros, son poco frecuentes y su descripción no es relevante para los fines de este estudio.

TRANSPORTE PASIVO

Se ha postulado que, en la mayoría de los casos, el transporte a través de membranas biológicas ocurre en virtud de gradientes de concentración y, por lo tanto, por un mecanismo de transporte pasivo.

La transferencia de sustancias por difusión a través de una membrana delgada, puede describirse mediante una útil simplificación de la ley de Fick, expresada en la ecuación:

$$dQ_i/dt = D_m A_m P_{m/s} (C_o - C_i)/\Delta X_m \qquad \text{(ec. 3)}$$

donde Q_i es la cantidad de fármaco transportado a través de la membrana en un tiempo t; D_m es la difusibilidad del fármaco en la membrana; A_m es el área superficial de difusión; $P_{m/s}$ es el coeficiente de partición entre membrana y disolvente; C_o es la concentración de fármaco transportable en la luz del tracto gastrointestinal y C_i es la concentración de fármaco libre en la circulación sistémica.

Debido a que el fármaco se distribuye en un gran volumen cuando entra en la sangre, la concentración del fármaco en sangra es muy baja con respecto a aquella en la luz del tracto gastrointestinal. Consecuentemente, el gradiente de concentración será lo suficientemente grande como para mantener el progreso de la absorción. La velocidad de absorción será entonces proporcional a la concentración de fármaco en los fluídos gastrointestinales. Se ha sugerido que la absorción de sustancias liposolubles ocurre usualmente siguiendo una cinética de primer orden (22). En la ecuación 3 el término $D_m A_m P_{m/s}/\Delta X_m$ es una constante de proporcionalidad que puede representarse por K_a y la ecuación se simplifica a:

$$dQ_i/dt = K_a C_o \qquad \text{(ec. 4)}$$

Idealmente, las preparaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar una cantidad de fármaco tal que la concentración de éste en los fluídos gastrointestinales permanezca constante durante un intervalo prolongado de tiempo. Tal objetivo se logra controlando la velocidad de liberación del fármaco del sistema de entrega, haciendo que ésta sea lo suficientemente lenta como para ser el paso determinante de la velocidad del proceso. (Usualmente se retarda el contacto del fármaco con el disolvente y su difusión al medio, ya sea empleando métodos químicos o algún tipo de barrera física, véase esquema 2). Si C_o se mantiene constante, entonces $KaC_o = K'$ y

$$dQ_i/dt = K' \qquad \text{(ec. 5)}$$

donde K' es la constante de liberación que determina una absorción de orden cero para una preparación de liberación controlada.

TRANSPORTE ACTIVO

El transporte activo es un proceso donde las sustancias pueden transportarse contra un gradiente de concentración, es decir, el transporte ocurre de una región de baja concentración a una de más alta concentración. La fuerza impulsora para este proceso proviene de reacciones metabólicas en el organismo, o de calor del medio (23).

El mecanismo de absorción activa no se ha dilucidado claramente; sin embargo, se ha postulado que una sustancia acarreadora (una enzima u otro componente de la mucosa) es

capaz de tomar una molécula de sustrato en la superficie de la mucosa gastrointestinal y liberarla en la superficie del epitelio vascular. El acarreador regresa entonces a la superficie de la mucosa gastrointestinal para tomar otra molécula de sustrato. A concentraciones altas de fármaco disponible para absorción, el sistema acarreador se satura y la velocidad de absorción permanece constante. La dosis inicial que provee una forma farmacéutica de liberación controlada puede bastar para saturar el sistema acarreador; si se toma en cuenta que este tipo de transporte se encuentra localizado en secciones específicas del intestino, puede esperarse que una fracción significativa de la dosis de mantenimiento pase el tracto gastrointestinal esencialmente inabsorbida. La vitamina B_{12}, riboflavina y tiamina, son sustancias que emplean un mecanismo activo para su absorción (21) y que, no obstante, han sido formuladas en formas farmacéuticas orales de liberación controlada.

FACTORES QUE PUEDEN AFECTAR LA VELOCIDAD DE ABSORCION

En general estos factores están relacionados con cada uno de los términos de la ecuación 3; así, la difusibilidad efectiva del fármaco en la membrana, D_m, y el coeficiente de partición membrana/disolvente, $P_{m/s}$, dependerán de la solubilidad relativa del fármaco en lípidos y agua, la constante de disociación del fármaco y la concentración de iones hidronio en ambos lados de la membrana (teoría pH-partición) (24). También es posible la formación de complejos con componentes-

de la membrana. El área de difusión de la membrana A_m, y el grosor de ésta ΔX_m, estarán determinados por la sección del tracto gastrointestinal donde se realice la absorción. La concentración de fármaco transportable en la luz del tracto gastrointestinal C_o, estará en función de factores tales como agitación, temperatura, formación de complejos o micelas, metabolismo a nivel de membrana y degradación por efecto de pH o enzimas en el sitio de absorción. La concentración de fármaco libre en la circulación sistémica C_i, depende del flujo sanguíneo en el sitio de absorción, volumen de distribución del fármaco, unión a proteínas, metabolismo y excreción del fármaco. Se puede encontrar en la literatura una explicación más detallada de estos factores (20, 21, 25).

Algunos factores fisiológicos que pueden afectar la biodisponibilidad de un fármaco adquieren especial importancia cuando son referidos a formas farmacéuticas de liberación controlada; de los más importantes se pueden mencionar: tiempo de vaciado gástrico, motilidad intestinal, área superficial y sitios específicos de absorción en el tracto gastrointestinal, flujo sanguíneo en el sitio de absorción, secreciones gastrointestinales, metabolismo en la superficie de la membrana absorbente, y efecto metabólico de primer paso.

TIEMPO DE VACIADO GÁSTRICO

Cualquier forma farmacéutica administrada por vía oral se ve afectada por este factor, el cual puede variar de un individuo a otro y aún en el mismo individuo. Según reportes

en la literatura (26) el tiempo de vaciado gástrico en humanos puede fluctuar entre 0 y 12 horas. La biodisponibilidad de - fármacos que no son bien absorbidos o que son inestables en el medio gástrico se puede ver marcadamente afectada por este factor. Algunas formas farmacéuticas orales de liberación controlada reducen la intensa hidrólisis que sufren algunos fármacos en el medio ácido del estómago. Para tal efecto, la preparación hace disponible sólo la cantidad de fármaco que ha de absorberse inmediatamente, evitando de esta manera, una acumulación innecesaria del fármaco en fluído gástrico. Un tiempo de vaciado gástrico muy prolongado puede minimizar este beneficio (27). Aún cuando el fármaco sea resistente al medio ácido, una prolongación en el tiempo de vaciado gástrico producirá un- retardo en el acceso del fármaco al sitio de mayor absorción - que usualmente es el intestino delgado. Bates y Gibaldi (21)- explican una serie de factores que pueden afectar el tiempo de vaciado gástrico. Algunas preparaciones granuladas como los - Medules (Upjohn) han aprovechado que el vaciado gástrico de partículas ocurre en forma gradual y han reducido el problema de- posibles variaciones de este factor.

MOTILIDAD INTESTINAL

El peristaltismo normal del intestino delgado puede influir en el proceso de absorción de fármacos. Estos movimientos- peristálticos provocan un contacto más íntimo entre el fármaco en solución y la mucosa intestinal, favoreciendo de esta forma el proceso de absorción. La motilidad intestinal provee un -

grado de agitación útil en la disolución y determina el tiempo de tránsito intestinal de las sustancias ingeridas. El tiempo de residencia de un fármaco en el intestino delgado es crítico en la absorción de sustancias débilmente alcalinas; en las condiciones de pH del intestino éstas se encuentran en forma ionizada y su absorción depende del área superficial del epitelio intestinal y del tiempo de contacto con éste. Una preparación de liberación controlada usualmente está calculada para entregar el fármaco en un intervalo de tiempo de aproximadamente 8 ó 9 horas. Es evidente el efecto que puede tener en la absorción del fármaco un estado de diarrea donde el tiempo de tránsito intestinal se reduce a unas cuantas horas. Por otro lado, los estados de constipación o de hipomotilidad fármaco-inducida (fármacos anticolinérgicos) pueden también provocar un comportamiento irregular de las preparaciones orales de liberación controlada.

ABSORCION EN SITIOS ESPECIFICOS

El caso más relevante es el de absorción por transporte activo. Generalmente los sistemas enzimáticos acarreadores se encuentran localizados en áreas específicas del tracto gastrointestinal. El tiempo de contacto del fármaco con estos sitios de absorción suele ser relativamente corto; ésto, lógicamente se traduce en una baja biodisponibilidad del fármaco. Al tratar el transporte activo se mencionaron algunas sustancias con este tipo de absorción.

SECRECIONES GASTROINTESTINALES

El ácido clorhídrico del fluído gástrico y la acción de enzimas del tracto gastrointestinal provocan la degradación de ciertas sustancias antes de que éstas puedan ser absorbidas. El ácido acetilsalicílico es un ejemplo de fármaco que sufre degradación por hidrólisis ácida y por acción de esterasas, y que difícilmente alcanza niveles sanguíneos significativos en forma no hidrolizada. Se ha sugerido recientemente que una preparación de liberación inmediata de aspirina - puede producir niveles superiores de ácido acetilsalicílico - en sangre que una dosis equivalente de aspirina en forma de - liberación controlada (30). Algunos autores han señalado la diferencia terapéutica de las formas hidrolizada y no hidrolizada de aspirina (31). La mucina secretada en la superficie del epitelio gastrointestinal puede producir alteraciones en la absorción aunque significativas sólo en ciertos estados patológicos. La mucina además de tener un efecto en la viscosidad del medio, puede formar complejos con algunas sustancias como la estreptomicina y algunas sales cuaternarias de amonio (21). El efecto de la mucina en el desempeño de las preparaciones orales de liberación controlada ha sido poco estudiado y es probable que en condiciones normales sea poco - importante. Lo mismo se puede decir de las sales biliares secretadas en el intestino; éstas pueden formar complejos con algunos antibióticos interfiriendo con la absorción. El papel que puedan jugar en la disolución de ciertas formas farmacéuticas grasas aún no se ha establecido; sin embargo, es lógico

que éste será en favor de una liberación más rápida del fármaco.

EFECTO METABOLICO DE PRIMER PASO.

Los fármacos absorbidos en el estómago y en el intestino deben pasar primero por el hígado antes de alcanzar la circu-aci lación muestreable. Si un fármaco se metaboliza en hígado o- excreta en fluídos biliares, una porción del fármaco activo- absorbido por el tracto gastrointestinal se inactivará por - procesos hepáticos antes de que el fármaco alcance la circulación general y se distribuya a los sitios de acción. Si la capacidad metabólica o de excreción biliar del hígado es muy- grande, se observará un efecto sustancial en la biodisponibilidad. Esto resulta del hecho de que la concentración relativa de fármaco en la sangre portal hepática antes del primer- paso del fármaco a través del hígado, es alta, pues el fármaco debe primero alcanzar la circulación general antes de distribuirse en un mayor volumen de distribución. A concentraciones altas los procesos de degradación hepática siguen una cinética de orden cero; a concentraciones bajas, sin embargo, la cinética es de primer orden lo cual puede resultar en grandes cantidades de fármaco no biodisponible (1, 25).

El metabolismo de fármacos también puede ocurrir en la- membrana gastrointestinal (salicilamida) (32), riñón, placenta y plasma. De estos sitios extrahepáticos sólo el metabo-

lismo en la mucosa gastrointestinal afectará la biodisponibilidad.

Cualquier fármaco que esté sujeto a estos tipos de efecto metabólico (hepático o en mucosa gastrointestinal) debe administrarse en la forma farmacéutica que permita más fácilmente la absorción. Si se administra un fármaco de este tipo en una preparación de liberación controlada se logra que un mayor porcentaje de la dosis sea metabolizada y los niveles de fármaco inalterado sigan bajos. La administración de una sóla dosis grande que sature el mecanismo metabólico, (preparaciones de liberación inmediata) producirá niveles más sustanciales de fármaco inalterado. Ejemplos de fármacos que son extensivamente metabolizados por el hígado son: aspirina, lidocaína, trinitrato de glicerilo y propoxifeno (25); su eficacia en preparaciones de liberación controlada puede ser cuestionable. Sin embargo, tales preparaciones resultan apropiadas para la administración de fármacos inactivos "per se" pero que son metabolizados para dar un fármaco activo en el organismo. La liberación controlada mantendrá niveles de fármaco activo en sangre, con una excreción urinaria mínima de éste. La metenamina empleada en el tratamiento de infecciones del tracto urinario, es un ejemplo de este tipo de sustancias.

d) METODOS DE CONTROL IN-VITRO

Tanto en el proceso de desarrollo como en el de producción de medicamentos de liberación controlada es necesario controlar, en forma significativa, la liberación del fármaco. En vista de los diferentes mecanismos que se emplean para logar una liberación controlada, no existe un dispositivo mecánico o fluído de elusión adecuado para todos los casos. El método de prueba debe adaptarse al fármaco y al mecanismo de liberación particular. Un método de control in-vitro para cierto producto de liberación controlada debe dar resultados reproducibles y éstos deben correlacionarse con la liberación del medicamento in-vivo, aún cuando la liberación in-vitro no necesariamente tiene que ser la misma que in-vivo. Una prueba invitro se emplea para demostrar las diferencias en las propiedades de disolución intrínsecas entre diferentes lotes de producción y, por lo tanto, es necesario que la prueba de disolución se realice de tal forma que no sea limitada por factores irrelevantes. La concentración de fármaco en el fluído de elusión, por consiguiente, nunca debe alcanzar la saturación, es decir, el método debe llevarse a cabo bajo condiciones de recambio de líquido de disolución. Esto generalmente es sencillo cuando el fármaco es fácilmente soluble; sin embargo, los fármacos de solubilidad limitada pueden requerir grandes volumenes de fluídos, o una separación continua, de la fase acuosa a una fase orgánica.

Varios métodos para determinar la velocidad de disolución in-vitro han sido recopilados y publicados (27, 34).

Las condiciones comunes a la mayoría de las pruebas de liberación in-vitro son:

1) El uso de fluídos gástrico e intestinal simulados, a una temperatura de 37° C.
2) El uso de un dispositivo mecánico para agitar el eluyente y el producto a una velocidad fija.
3) El uso de una malla para separar las partículas desintegradas del seno del líquido.

Los métodos descritos en la literatura para determinar los cursos de liberación de este tipo de preparaciones varían con el tipo y forma del producto. Los métodos son diferentes para cápsulas conteniendo pellets que para comprimidos o matrices plásticas. Los procedimientos difieren más en grado que en principios básicos. Las variantes usuales en los métodos son: los intervalos de tiempo de un muestreo a otro, la composición de los fluídos, el agitador, y el número de la malla empleada para separar las partículas de desintegración (34).

La determinación de la cantidad de fármaco cedida de la forma farmacéutica, a los intervalos de tiempo preestablecidos, puede efectuarse:

1) Sobre el residuo remanente en la forma farmacéutica a dichos intervalos o
2) Sobre el líquido de desintegración, determinando a cada in

tervalo la cantidad de fármaco que pasa al líquido.

Ambos procedimientos tienen ventajas e inconvenientes lo cual ya ha sido analizado anteriormente (35).

El procedimiento de evaluación in-vitro más ampliamente usado para controlar un producto manufacturado, se basa en el método sugerido originalmente por Souder y Ellenbogen (36), (método de las botellas rotatorias). Se coloca una muestra de la preparación de liberación controlada en una botella de 90 ml herméticamente cerrada conteniendo 60 ml de menstruo. La botella rota lentamente, de extremo a extremo, en un baño de agua a temperatura controlada (37°C). El fármaco liberado, o residual, se analiza a diferentes intervalos para preparar una curva de fármaco liberado contra tiempo. El análisis inicial se hace media hora después de iniciada la rotación y, para el análisis final, se dejan pasar de 8 a 10 horas. Como en cada botella se coloca una sola muestra, se utilizan tantas botellas como puntos se deseen en la gráfica.

El procedimiento común en las pruebas in-vitro incluye el uso de jugo gástrico simulado U.S.P. por un período de 1 a 2 horas; este fluído se reemplaza por jugo intestinal simulado U.S.P. y se mide la disponibilidad por un período de 8 horas. Es importante que estas soluciones se mantengan a una temperatura de 37°C durante los estudios; de no ser así, se pueden obtener valores erróneos de la velocidad de disolución.

Se han desarrollado una gran variedad de dispositivos p

ra el control in-vitro de las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación controlada, la mayoría de ellos miden los mismos parámetros físicos y el método original aún goza de gran popularidad.

e) EVALUACION IN-VIVO

Se han publicado revisiones de la literatura que ponen de manifiesto la marcada diferencia entre los métodos empleados en la evaluación in-vivo de varios productos de liberación controlada para administración oral (27). En el caso ideal, estos métodos deben incluir mediciones cuantitativas de la actividad del medicamento, o concentración del mismo, después de ser administrado en una preparación de liberación controlada; además, deben incluirse comparaciones con los datos obtenidos después de administrar el medicamento en solución o en comprimidos de rápida desintegración. En muchas ocasiones estas mediciones no son posibles debido a la concentración tan baja del fármaco en el organismo, falta de conocimiento del metabolismo del fármaco, o uso de parámetros objetivos inadecuados en la medición. En tales casos resulta apropiado un estudio clínico cuidadosamente conducido y controlado de estas preparaciones. Desgraciadamente, existe un gran número de estudios reportados en la literatura que no satisfacen aún los criterios mínimos de aceptabilidad científica. Un gran número de pruebas clínicas de medicamentos de liberación controlada consisten en mediciones subjetivas de la respuesta en pequeños grupos no controlados de pacientes. Tales estudios no logran justificar la conclusión de que el medicamento bajo prueba ejerce efectos terapéuticos, no se diga de sus propiedades de liberación controlada. No hay duda de que el uso de pruebas inadecuadas e-

plica la presencia en el mercado de preparaciones etiquetadas en forma similar pero que, al evaluarlas por métodos críticos muestran propiedades muy diferentes (37). Existen investigadores que, desafortunadamente continúan ignorando la importancia del efecto placebo, nociones preconcebidas y factores psicológicos en la medicina, no obstante estar éstos bien documentados (38). Modell y col. (39) en su estudio sobre la evaluación clínica de medicamentos hacen énfasis en el uso de la técnica doble-ciego en adición al empleo de controles placebo - siempre que sea posible. No existe evidencia de que los estudios controlados doble-ciego interfieran con el diseño experimental o reduzcan la sensibilidad.

En muchos casos, la excreción urinaria de un fármaco o - sus metabolitos se relaciona cuantitativamente a la dosis y resulta útil en la evaluación de las velocidades de liberación y absorción y, por consiguiente, de la biodisponibilidad del fármaco. Campbell y col. (37) definen la biodisponibilidad de un medicamento de liberación prolongada como la proporción de la dosis excretada en la orina, comparada con la proporción excretada por la misma vía, después de la administración de la misma cantidad de fármaco, ya sea en solución o en comprimidos de liberación inmediata. Este procedimiento se emplea frecuentemente en la evaluación de formas farmacéuticas de liberación - controlada.

En una conferencia internacional de Farmacia en 1974 (1),

se propusieron los principios generales involucrados en el establecimiento del desempeño biológico de las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación controlada en el hombre. Se acordó que tales preparaciones, consideradas como nuevos fármacos, requieren de pruebas de seguridad y eficacia. Se sugirieron además algunos requerimientos aplicables en la evaluación de las formas farmacéuticas de liberación controlada; éstos son:

REQUERIMIENTOS PARA DEMOSTRAR SEGURIDAD Y EFICACIA.

1. En fármacos que previamente han sido publicados en el Federal Register como seguros y efectivos en formas farmacéuticas convencionales.
   a) Se pueden requerir estudios clínicos controlados para demostrar seguridad y eficacia.
   b) Se requieren datos de biodisponibilidad y pueden aceptarse en lugar de pruebas clínicas.

   Cualquier reclamación de ventaja clínica, (reducción de efectos colaterales, por ejemplo) debe sustanciarse con estudios clínicos controlados. Se requerirán pruebas clínicas siempre que exista evidencia sustancial de que la efectividad del fármaco está relacionada, más que a un nivel absoluto en sangre, a una velocidad de cambio en los niveles de fármaco.

2. En fármacos que previamente han sido publicados en el Federal Register como seguros y efectivos en forma farmacéu

tica de liberación controlada.

a) Se requieren niveles de fármaco en sangre y/o velocidades de excreción urinaria y se aceptan cuando son comparables al producto de referencia.

b) El etiquetado debe ser idéntico al del producto de referencia con respecto a efectividad y efectos colaterales. Sin pruebas clínicas apropiadas, la etiqueta no debe sufrir alteraciones con respecto a efectividad y efectos colaterales.

En esta misma conferencia se propuso el requerimiento de "pruebas de desempeño biológico" con el objeto de establecer la biodisponibilidad y la naturaleza controlada de la liberación del fármaco a partir de la forma farmacéutica con respecto a un estándar apropiado. Con este requerimiento se trató de establecer la base sobre la cual se lleve a cabo la evaluación de las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación controlada.

CRITERIO DE DESEMPEÑO DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS - ORALES DE LIBERACION CONTROLADA.

1. Datos in-vitro (disolución, difusibilidad)
2. Datos in-vivo. Biodisponibilidad.
   a) Datos farmacocinéticos.
   b) Biodisponibilidad comparable a una forma farmacéutica de referencia con las mismas indicaciones y efectos - colaterales en la etiqueta.

c) Biodisponibilidad no equivalente a una forma farmacéutica de referencia, pero demostración de seguridad y eficacia y diferente etiquetado.

d) Reproductibilidad del desempeño in-vivo.

CAPITULO 3. BENEFICIOS Y LIMITACIONES DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS ORALES DE LIBERACION CONTROLADA.

El objetivo de este capítulo es sustanciar con reportes de estudios clínicos y pruebas de biodisponibilidad las ventajas y limitaciones de las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación controlada. No se espera que los reportes presentados se apeguen estrictamente a los lineamientos propuestos en el capítulo anterior sobre evaluación in-vivo, únicamente se desea dar una idea general del estado actual del tipo de preparación en cuestión, con un enfoque a los beneficios y/o limitaciones de su uso en la terapéutica.

En el desarrollo del trabajo, a cada reporte o serie de reportes presentados le antecede, a manera de encabezado, el beneficio o limitación del producto farmacéutico bajo prueba que el investigador encontró en sus resultados. Algunos reportes dejan ver más de uno de estos beneficios o limitaciones de la preparación; en estos casos, el encabezado corresponde al beneficio o limitación mejor sustanciado por el autor. La revisión se presenta para cada tipo de forma farmacéutica de acuerdo al siguiente orden (4):

a) Cápsulas de gránulos recubiertos.
b) Comprimidos de gránulos recubiertos.
c) Comprimidos de matriz plástica.
d) Núcleo de erosión lenta con dosis inicial.
e) Comprimidos de capas múltiples.

a) CAPSULAS DE GRÁNULOS RECUBIERTOS.

REDUCCION EN LA FRECUENCIA DE DOSIFICACION.

En una evaluación realizada por Gelvin y col. (40) se reporta que una preparación de amfetamina (Dexedrina) para administrarse una cápsula cada 24 horas, fué igualmente efectiva que la misma dosis diaria de la forma convencional administrada tres veces al día. Los parámetros observados fueron, la pérdida de peso en los pacientes y la rapidez con que ocurría. La incidencia de efectos colaterales fué similar para ambas preparaciones. Rosen y col. (41) en un estudio realizado en 16 sujetos encontraron también una efectividad similar con las preparaciones de liberación controlada y convencional. En este estudio se llevó a cabo un registro de concentraciones de amfetamina radioactiva en sangre y orina. Los niveles observados fueron equivalentes.

El efecto de los alcaloides de la Belladona es, en general, de muy corta duración, por lo tanto deben administrarse dosis de éstos muy frecuentemente. Este es el motivo que explica su existencia como preparaciones de liberación controlada. Berkowitz (42) evaluó la eficiencia de una preparación de este tipo. Se midió la reducción en la secreción gástrica y el tiempo de duración del efecto. En 21 de 25 pacientes observados la duración promedio de la aclorhidria fué de 140 minutos; una dosis cada 3 horas resultó satisfactoria para el paciente promedio. No se comparó con la forma de administra-

ción convencional, por lo que los resultados no son muy significativos. Sin embargo, en un estudio mejor controlado del mismo producto (43) en el cual si se comparó con la forma convencional, se encontró una respuesta equivalente con ambas preparaciones. En este segundo experimento el criterio de actividad fué el volumen de saliva secretada siguiendo a un procedimiento estimulatorio estándard. Los esquemas de dosificación fueron: una cápsula de liberación controlada al día y, con la preparación convencional, la misma dosis total diaria repartida en tres tomas. La preparación de Belladona liberación controlada produjo una respuesta más uniforme.

En pruebas clínicas utilizando alrrededor de cuatrocientos sujetos que exhibían diferentes tipos de alergia, Green (44) encontró que el antihistamínico clorhidrato de clorfeniramina en forma de liberación controlada era eficaz en el alivio a las diferentes molestias alérgicas que presentaban los participantes. La preparación se administró en una dosis de 12 mg cada 12 horas en contraste con la administración usual de 3 ó 4 veces al día de la forma convencional. La incidencia de efectos colaterales fué baja y los pacientes aceptaron bien la preparación.

REDUCCION EN LA FRECUENCIA DE DOSIFICACION Y MEJOR APROVECHAMIENTO DE LA DOSIS.

En los fármacos de uso psiquiátrico la ventaja de reducción en la frecuencia de dosificación reviste una gran impor-

tancia ya que en la práctica clínica se ha observado un gran número de fallas por parte del paciente en tomar el medica - mento. Existen reportes de estudios clínicos controlados - (45-48) que demuestran la equivalencia de un régimen de 50 - mg de amitriptilina al día administrado en forma de libera - ción controlada (Lentizol-Warner) con un régimen de 75 mg - diarios administrados en comprimidos convencionales de 25 mg cada uno tomados tres veces al día. La sustitución del régi men convencional por el de liberación controlada no ocasionó una pérdida de eficacia ni una mayor incidencia de efectos - colaterales.

Amitriptilina en liberación controlada permite, según los reportes, un mejor aprovechamiento de la dosis, un control del estado del paciente a dosis más bajas, y una reducción en la frecuencia de dosificación tan importante con este tipo de - medicamentos. Se ha reportado también el caso de intoxicación por sobredosis de amitriptilina (Lentizol) (49), el cual no tu vo mayores consecuencias; el autor de la comunicación atribuye el fácil control de la intoxicación a un factor de seguridad - que provee la lenta liberación de este producto.

FARMACOS DE ELIMINACION LENTA, CANDIDATOS DUDOSOS PARA LIBERA_ CION CONTROLADA.

Algunos investigadores (50) han demostrado, mediante es- tudios clínicos y de biodisponibilidad la equivalencia terapéu tica de las preparaciones convencionales de clorpromazina, ad-

ministradas tres veces al día, con las preparaciones de liberación controlada del medicamento que proporcionan la misma dosis total diaria en una sola toma. De la misma manera, se ha demostrado una equivalencia en cuanto a incidencia de efectos colaterales. El tiempo de vida media de eliminación de la clorpromazina (1.29 días) (51) sugiere que sería conveniente comparar un régimen de dosificación igual para ambos tipos de preparación, es decir, administrar cada preparación en una sola dosis total diaria. Algunos investigadores consideran poco lógico incorporar fenotiazinas en formas farmacéuticas de liberación controlada (1), considerando poco significativas las pretendidas ventajas sobre la forma convencional. Lo mismo puede decirse del meprobamato en forma de liberación controlada (Meprospan-Wallace). Algunos investigadores han demostrado su efectividad en el tratamiento crónico de pacientes geriátricos (52,53); sin embargo, tales estudios no han sido debidamente controlados ya que únicamente se ha comparado contra placebo. Hollister (54) llevó a cabo un estudio comparando diferentes formas farmacéuticas de meprobamato, cada una de ellas conteniendo la cantidad de 400 mg del tranquilizante. Las preparaciones de meprobamato empleadas fueron: comprimidos convencionales, cápsulas Meprospan, y una cápsula similar de otro laboratorio. Se practicaron mediciones de concentración en sangre y orina y se observaron los efectos (subjetivos) en un grupo de 16 pacientes. Uno de los hallazgos interesantes del estudio fué la acción prolongada intrínseca del meprobamato en forma de comprimidos. Aún a las 8 ho

ras de haber sido adminstrado el comprimido, los niveles en - plasma eran comparables con los observados a las 4 horas. - Los niveles de meprobamato en sangre y orina con ambas formas farmacéuticas, convencional y liberación controlada, permanecieron similares durante un período de 24 horas; éste no es - un hecho sorprendente al considerar el tiempo de vida media - del meprobamato, 6.4 a 16 horas (51). La reducción en la frecuencia de dosificación es, por lo tanto, cuestionable.

REDUCCION EN LAS MOLESTIAS GASTROINTESTINALES. BIODISPONIBILIDAD REDUCIDA.

En un intento de minimizar las molestias gastrointestinales ocasionadas por la administración de sales de fierro, ha surgido en la industria un interés creciente por llevar estas sales al mercado en formulaciones de liberación controlada. - No obstante haber trabajos publicados demostrando la efectividad de estas preparaciones en el tratamiento de la anemia, se puede decir que la reducción en las molestias gastrointestinales ha sido con sacrificio de la biodisponibilidad del agente hematínico. Middleton y col. (55) determinaron la posibilidad de obtener una respuesta sostenida de fierro en sangre siguiendo un régimen de dosificación múltiple. Se administró a un grupo de sujetos una cantidad de fierro en cápsulas de gelatina y se dieron después dos dosis subsecuentes de refuerzo, 2 y 4 horas después de la dosis inicial. Este horario de dosificación se seleccionó con el fín de mantener la máxima con

centración de fierro en sangre, la cual ocurría 2 horas después de administrar la dosis inicial. A otro grupo de sujetos se administró en una sola toma la misma cantidad de fierro - (ninguna de las preparaciones era de liberación controlada). - Se tomaron muestras de sangre y se cuantificó el fierro. Cada sujeto sirvió como su propio control. El resultado de esta prueba se sumariza de la siguiente manera: "la administración de fierro en tres dosis a intervalos de 2 horas no produjo una - respuesta uniforme de fierro en sangre. El fierro administrado en dosis divididas fué sólo biodisponible en un 68% comparado con la misma cantidad administrada en una sola dosis". - Estos resultados corroboran los encontrados por Brown y col. (56). En esta misma investigación (Middleton) se determinaron los niveles de fierro en sangre siguiendo a la administración de cuatro productos comerciales diferentes, tres de ellos de liberación controlada. Las biodisponibilidades de los productos de liberación controlada fueron 78%, 24%, y 56% con respecto al 100% fijado a una preparación convencional.

Debido a que el fierro es absorbido con máxima eficiencia en duodeno (57) y el tiempo de tránsito a través de esta parte del intestino puede ser inferior al rango de 4 a 6 horas, parece extremadamente difícil, en teoría, preparar una formulación de fierro liberación controlada que efectivamente produzca una absorción sostenida. Otros investigadores han encontrado - la absorción de fierro variable y reducida a partir de formas farmacéuticas de liberación controlada (58,59).

BIODISPONIBILIDAD REDUCIDA.

Morrison y col. (60) realizaron una investigación con el fín de obtener información acerca de la biodisponibilidad de riboflavina a partir de diferentes productos vitamínicos de - liberación controlada. Se probaron cinco productos de los - cuales dos eran de liberación controlada. Ninguno mostró excreción urinaria sostenida de riboflavina en humanos o proporcionó una completa disponibilidad de riboflavina para absorción. Por otro lado, dosificando a intervalos de dos horas - una cantidad total equivalente de estándard de riboflavina en solución, se obtuvo una excreción urinaria sostenida y el porcentaje de excreción en estas condiciones fué similar al obtenido con una cantidad igual de riboflavina administrada en una sola dosis de una preparación convencional. Como se sugirió - en un capítulo anterior la riboflavina se absorbe por transporte activo y lo hace en una región alta del intestino delgado. Su incorporación en formulaciones de liberación controlada parece ser innecesaria.

En un estudio rígidamente controlado realizado en un grupo de sujetos con glaucoma, se comparó una preparación de liberación controlada de acetazolamida (Diamox-Lederle) con la forma convencional del medicamento (61) en dosis equivalentes. La preparación convencional mostró una mayor eficacia que la preparación de liberación controlada en la reducción de la presión intraocular. Se notó también que las concentraciones plasmáticas de acetazolamida, después de la administración oral de

la forma convencional, son mayores que los niveles plasmáticos obtenidos con Diamox. Es posible que esta preparación de liberación controlada pueda resultar de alguna ventaja y, teóricamente, de una menor toxicidad cuando únicamente se desean efectos ligeros. Sin embargo, para el caso más usual en el cual el fármaco se administra en dosis grandes, (250 mg cada 4 horas) (62) no parece ofrecer ninguna ventaja. Estos resultados están en desacuerdo con los encontrados en algunos estudios previos del mismo producto (63,64) según los cuales esta preparación ofrece cierta ventaja sobre la forma convencional en el tratamiento del glaucoma.

MEJOR APROVECHAMIENTO DE LA DOSIS.

El ácido ascórbico es una sustancia que no se almacena en el organismo y cuando es administrado en una preparación farmacéutica convencional los niveles sanguíneos son de muy corta duración. Normalmente se excreta en la orina una proporción cuantiosa de la dosis administrada, indicando poca retención de la sustancia en el organismo. Las formas de liberación controlada de la vitamina C pretenden controlar la absorción de manera que una pequeña concentración en sangre, sostenida por un período prolongado, permita que la mayor cantidad posible sea retenida en tejidos y una cantidad mínima esté expuesta a excreción.

Stewart (65) evaluó la biodisponibilidad de dosis de 500 mg de ácido ascórbico administradas en tres diferentes-

formas a 15 sujetos seleccionados al azar, divididos en tres grupos. En el primer grupo se administró una cápsula de 500 mg de ácido ascórbico; en el segundo grupo, tres cápsulas de 167 mg cada una, a intervalos de 4 horas y, en el último grupo, 500 mg en una cápsula de liberación controlada (Ascorbicap-Bentex Labs.). Se hicieron mediciones de concentración en sangre y orina por cada preparación por un período de 12 horas. La acumulación total de ácido ascórbico en orina indicó una cantidad excretada 4 veces mayor con la cápsula convencional que con la de liberación controlada. La biodisponibilidad, de acuerdo con la concentración en sangre, fué similar para ambas preparaciones en el intervalo de 0 a 12 horas. Aún cuando la preparación convencional alcanzó niveles tempranos más altos, se puede concluir de los datos de excreción urinaria, que hubo una mayor fijación de ácido ascórbico en tejidos con la preparación de liberación controlada. Richards y col. (66) reportaron resultados similares con una preparación de liberación controlada de otro laboratorio (S-K & F). Cheraskin y col. (67) encontraron un efecto terapéutico superior en el tratamiento de gingivitis con vitamina C en forma de liberación controlada, al compararla con la preparación convencional.

b) COMPRIMIDOS DE GRANULOS RECUBIERTOS.

REDUCCION DE MOLESTIAS GASTROINTESTINALES. NIVELES MAS UNIFORMES DE FARMACO EN SANGRE.

La aspirina es un agente antiinflamatorio efectivo, de una toxicidad mínima. Se le considera el medicamento de elección en el tratamiento de padecimientos reumáticos. Las características de este padecimiento hacen deseable el mantenimiento de niveles uniformes de aspirina en sangre. Además, en tratamientos crónicos conviene evitar al máximo la irritación gástrica propia de la aspirina y, cuando sea posible, reducir la frecuencia de dosificación. Tales son los propósitos que se tienen en mente al diseñar una formulación de aspirina para liberación controlada. Existen una serie de reportes en la literatura (68-70) donde se evalúa la efectividad de una preparación de liberación controlada de aspirina (Measurin Cheseborough Ponds). En tales estudios se ha demostrado la eficacia de este producto en cuanto al logro de los objetivos mencionados. Con esta preparación administrada 1 comprimido cada 8 horas, se obtienen picos máximos de ácido acetilsalicílico en sangre similares a los obtenidos con comprimidos convencionales administrados cada 4 horas. Tales picos máximos son, con la forma de liberación controlada menos frecuentes y pronunciados, pero de mayor duración.

La hidrólisis que sufre el ácido acetilsalicílico en el medio gástrico es bien conocida. El hecho de mantener niveles sostenidos del analgésico en sangre implica que en la pre

paración de liberación controlada el fármaco se encuentra más protejido de la acción del medio permitiendo que una fracción mayor de aspirina inalterada alcance la circulación. Mediante el uso de la forma de liberación controlada de aspirina se han reducido las molestias que por la noche y al despertar experimentan los pacientes artríticos. Tales molestias sólo podían controlarse con la forma convencional administrada durante la noche, con interrupción del sueño.

REDUCCION EN LA FRECUENCIA DE DOSIFICACION.

Steigman y col. (72) reportan un estudio de una combinación antiespasmódico-sedante de liberación controlada (Belladenal Spacetabs-Sandoz) realizada en 93 pacientes que presentaban una variedad de desórdenes gastrointestinales tales como: dolor abdominal, náusea, flatulencia, vómitos, diarrea, hiperacidez, úlcera péptica y otros. En la evaluación subjetiva practicada, 50 de los 93 pacientes manifestaron un alivio completo de los síntomas y 33 un alivio parcial. La frecuencia de administración se redujo de un comprimido convencional 4 veces al día a un comprimido de Belladenal Spacetabs cada 12 horas. Estos resultados confirman los encontrados por Bargen (73) y Kadish (74) en estudios realizados en el mismo producto farmacéutico. Tales investigadores encontraron un beneficio al menos equivalente al obtenido con la forma convencional, una reducción en la frecuencia de dosificación a dos comprimidos cada 24 horas y una baja incidencia de efectos colaterales.

BIODISPONIBILIDAD REDUCIDA.

Las sales de fierro también se han tratado de incorporar a este tipo de formas farmacéuticas (comprimidos de gránulos recubiertos). El problema con las sales de fierro, puntualizado en la sección anterior es aplicable para cualquier forma farmacéutica que intente retardar su liberación. Mc Intosh y col. (71) reportan una investigación realizada en una preparación consistente en gránulos de fumarato ferroso recubiertos con acetato ftalato de celulosa y una dosis inicial de gránulos no recubiertos. Estos investigadores encontraron niveles superiores de fierro en sangre a partir de la preparación convencional de fumarato ferroso. Por otro lado, encontraron una menor incidencia de molestias gastrointestinales con la preparación de liberación controlada, aunque de poca significancia.

Las sales de litio han sido administradas en formas farmacéuticas tales como suspensiones, cápsulas, comprimidos y comprimidos de liberación controlada en el tratamiento de algunos padecimientos mentales. El litio se absorbe completamente de un comprimido de liberación controlada de sulfato de litio (75) pero no sucede así con el carbonato de litio para liberación controlada (74). Esta situación dió lugar a un estudio encaminado a evaluar la efectividad de una preparación de liberación controlada de carbonato de litio (77). Se comparó un comprimido de liberación controlada conteniendo 450 mg del fármaco (C), con cápsulas convencionales (A) y (B) conteniendo 300 y 250 mg respectivamente y una solución estándard

conteniendo 300 mg del fármaco. Todos los pacientes recibieron dos preparaciones diferentes en una distribución al azar, con una separación de 7 días una administración de la otra. - Se tomaron muestras de sangre durante un período de 24 horas y estos datos se utilizaron para calcular la biodisponibilidad relativa del fármaco a partir de cada una de las preparaciones, donde la solución representó el 100%. Se calcularon las áreas bajo la curva usando la regla del trapezoide para el intervalo de 0 a 24 horas y el área correspondiente a la parte restante de la curva mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Area restante} = \frac{\text{concentración a las 24 horas}}{\text{pendiente negativa de la porción lineal terminal}}$$

Se obtuvieron las áreas sin corregir y las áreas corregidas (usando la fórmula de arriba). Los resultados se sumarizan de la siguiente manera:

FORMULACION	BIODISPONIBILIDAD DE AREAS NO CORREGIDAS(%)	BIODISPONIBILIDAD DE AREAS CORREGIDAS (%)
A	109.3	96.0
B	95.5	97.4
C (1. controlada)	74.5	58.1
D (estándard)	100.0	100.0

En el caso de las áreas corregidas las formulaciones A, B y D proveyeron una mayor absorción que la formulación C (a niveles de significancia de 0.01, 0.05 y 0.05, respectivamente). En el caso de las áreas sin corregir, las preparaciones A, B y D proveyeron una absorción significativamente mayor que C a un nivel de 0.01.

c) COMPRIMIDOS DE MATRIZ PLASTICA POROSA.

POSIBILIDAD DE ADMINISTRAR UNA DOSIS MAYOR SIN PRODUCIR NIVELES TOXICOS.

En 1956 se enfatizó por primera vez la importancia de ajustar la dosis de fármacos anticolinérgicos a los requerimientos individuales del paciente hasta alcanzar la dosis óptima efectiva, (DOE), ésto es, la dosis más alta que el paciente puede tomar sin que aparezcan efectos colaterales. La resistencia que opone el paciente a sobrellevar este tipo de efectos ha sido uno de los mayores problemas en el tratamiento crónico de úlcera duodenal. Según este criterio la mayoría de los pacientes tratados con anticolinérgicos están bajo una dosis inadecuada; por consiguiente, se ha tratado de encontrar que tanto es posible reducir la secreción ácida gástrica con medicamentos tales como l-hiosciamina liberación controlada (Egazil-A.B. Hassle) y hexociclio (Tral-gradumet, Abbot).

Como la atropina y su constituyente más activo, la l-hiosciamina, son rápidamente absorbidas y excretadas, la preparación tiene que administrarse a intervalos cortos para poder alcanzar un nivel terapéutico sin la aparición de efectos colaterales. En una investigación realizada por Dotevall y col. (78) se demostró que la l-hiosciamina en preparación de liberación controlada era capaz de reducir la secreción gástrica basal de ácido en un 72%, 2 a 3 horas después de la última administración, comparado con un 51% y un 60% de reducción con

los anticolinérgicos poldina glicopirrolato respectivamente. El 100% de secreción ácida correspondía al placebo administrado. Con cada una de las tres preparaciones se usó la DOE.

A la luz de los resultados anteriores los mismos autores emprendieron un estudio comparativo similar (79) con la variante de que ahora se medía la secreción basal gástrica en el período de 6 1/2 a 9 1/2 horas después de la administración de l-hiosciamina en comprimidos de liberación controlada y en comprimidos ordinarios. Con la preparación de liberación controlada la secreción gástrica se redujo significativamente durante el período mencionado. La reducción después de 6 1/2 a 7 1/2 horas, 7 1/2 a 8 1/2 horas, 8 1/2 a 9 1/2 horas fué del 71%, 61% y 49% respectivamente, en comparación con el control (placebo). Con los comprimidos convencionales se obtuvieron diferencias no significativas con el placebo. Las dosis empleadas para cada tipo de preparación en este estudio fueron las dosis óptimas efectivas determinadas en pacientes con úlcera péptica. La DOE para los comprimidos convencionales fué de 1.6 mg diarios en tanto que para los comprimidos de liberación controlada de 2.7 mg. Los autores concluyen de sus estudios que la preparación de liberación controlada de l-hiosciamina permite administrar dosis diarias considerablemente mayores que la forma convencional sin la aparición de efectos colaterales. Además, se logra una efectiva reducción en la secreción basal gástrica por un período mayor de 6 horas lo cual se atribuye, naturalmente, al tamaño de la dosis y su li

beración gradual.

PROLONGACION DEL EFECTO DESEADO.

El Hexociclio (Tral) es una sal cuaternaria de amonio - que ha demostrado ejercer una actividad anticolinérgica postganglionar específica y una acción antimuscarínica. Los comprimidos Tral-gradumet están compuestos de hexociclio incorporado a una matriz porosa de plástico fisiológicamente inerte. Aln y col. (80) en un estudio realizado en 25 pacientes demostraron una marcada reducción en la secreción gástrica basal - de ácido con esta preparación. Se redujo la secreción en más del 30% en el 70% de los pacientes, y el tiempo de duración - del efecto en la secreción basal e histamino-inducida de ácido fué no menor de 5 horas después de administrado. Los efectos indeseados propios de esta medicación fueron pocos y de - baja intensidad. Se han reportado estudios de esta preparación con resultados similares (81,82).

NIVELES MAS UNIFORMES DE FARMACO EN SANGRE.

La eficacia de una preparación de teofilina de liberación controlada (Theograd-Abbot) fué evaluada en 5 sujetos normales (83); se tomó como base que el rango terapéutico de teofilina en sangre en pacientes asmáticos es de 5 a 20 mg/L. Se determinó la biodisponibilidad absoluta de un comprimido Theograd que provee 350 mg de teofilina; el valor obtenido fué de 77.1 ± 5.4%. Se observaron niveles sanguíneos de teofilina - dentro del rango terapéutico mencionado por un período mayor-

de 10 horas, después de administrar una dosis de 700mg. Se - puede predecir que una dosis inicial de dos comprimidos de la preparación, seguida de un comprimido cada 12 horas, rápida - mente producirá y mantendrá una concentración en sangre den - tro del rango efectivo en la mayoría de los sujetos. Si se - iniciase el tratamiento con un comprimido cada 12 horas, se - produciría un resultado similar al anterior al administrar la tercera dosis. Usualmente se obtienen picos máximos inicia - les superiores al rango terapéutico y una concentración en - sangre rápidamente decreciente (con la preparación convencional) (84). Estos autores reportan que en un estudio cruzado-doble-ciego realizado en un grupo de pacientes asmáticos, se-demostró la efectividad de Theograd administrado 1 comprimido cada 12 horas. No se registraron efectos colaterales severos. Se han publicado tres pruebas clínicas más demostrando la e - fetividad terapéutica de la preparación de liberación controlada en cuestión, comparada con otras formulaciones orales de teofilina (85-87). Posiblemente estos estudios ayuden a disipar la sospecha de muchos médicos acerca de la aparente ine - fectividad de las preparaciones orales de teofilina (88).

La quinidina es un fármaco empleado en el mantenimiento-del ritmo cardíaco después de ser éste restaurado en fibrilación auricular crónica (62). En la terapia oral intermitente se ha reportado la incidencia de una serie de efectos colaterales asociados con disturbios rítmicos, algunos de ellos de-extrema seriedad. Se ha sugerido que tales disturbios rítmi-

cos puedan estar asociados con cambios rápidos de los niveles de quinidina en sangre (Selzer y Wray 1964). El rango terapéutico de quinidina es de 3 a 8 mcg/ml y concentraciones mayores de 8 mcg/ml pueden ser tóxicas al músculo cardíaco. Una concentración baja, sin embargo, no descarta la posibilidad de reacciones tóxicas ya que algunos pacientes son muy sensibles a los efectos de quinidina. El tiempo corto de vida media de quinidina en el organismo ha permitido un empleo relativamente seguro del fármaco, ya que los efectos indeseados desaparecen con sólo retirarlo. La administración de quinidina en forma farmacéutica de liberación controlada podría complicar el cuadro de un paciente que haya presentado síntomas de toxicidad. Sin embargo, no existen reportes en la literatura que confirmen esta situación particular; únicamente se han publicado niveles sanguíneos de quinidina después de ser administrada en forma de liberación controlada, los cuales no han sido correlacionados con los efectos clínicos correspondientes (92,93). En estos estudios, los niveles de quinidina en sangre han sido más uniformes con una preparación de liberación controlada del tipo Duretter que con comprimidos convencionales. Algunos autores han sugerido que la incidencia de efectos colaterales con este tipo de preparaciones pudiera ser inferior (92,93). A la luz de la información anterior se pueden sugerir estudios controlados enfocados a establecer una correlación de los niveles de quinidina en sangre con los efectos clínicos observados, después de administrar la preparación de liberación controlada.

Para prevenir efectos tóxicos, la concentración de litio en plasma debe mantenerse dentro de un rango estrecho y crítico (62). Debido a los picos máximos de absorción y los consecuentes efectos colaterales, resulta imposible administrar litio con formulaciones convencionales en una o dos dosis grandes diarias. Existe una preparación de litio del tipo Duretter con cuyo uso se pretende eliminar la dosis del medio día y los picos máximos de absorción. Amidsen y col. (75) reportan un estudio de esta forma farmacéutica comparándola con comprimidos convencionales de litio. En la prueba se emplearon tres comprimidos de liberación controlada de litio (A,B y C), que diferían entre sí en la velocidad de liberación. Se emplearon comprimidos convencionales como referencia que proveían la misma dosis total diaria.

En la primera parte del estudio se determinó la cantidad de fármaco absorbida con cada una de las diferentes preparaciones, para lo cual se practicaron mediciones de fármaco en orina, encontrándose una completa absorción de litio con los comprimidos cuyo tiempo de liberación estaba entre 6 y 7 horas (formulaciones B y C). Se determinaron las concentraciones de litio sérico durante un período de 24 horas en un sujeto al cual se administraron comprimidos convencionales y la preparación C de liberación controlada. Las dos formulaciones se administraron cada 8 horas durante un período de 24 horas. Se observó una menor fluctuación de los niveles sanguíneos y picos más redondeados de litio en sangre con la preparación C.

Se estudió también la variación de litio en sangre bajo condiciones más parecidas a la práctica clínica. Los comprimidos convencionales se dieron con los alimentos a las 8 a.m., 12 a.m. y 6 p.m.; se produjeron picos máximos excesivos con el alimento de las 12. Los comprimidos de liberación controlada se administraron dos veces diarias, a las 8 a.m. y a las 8 p.m.; la dosis total en 24 horas fué la misma para ambos casos. Administrados en esta forma los comprimidos de liberación controlada produjeron niveles séricos de litio más uniformes que los obtenidos con la forma convencional. De tales resultados se puede concluir que es posible reducir el régimen de dosificación a dos dosis diarias de litio mediante el uso de la forma de liberación controlada; que se puede lograr una absorción completa si el medicamento se libera in-vitro entre 6 y 7 horas; y, por último, que se pueden reducir los picos máximos de absorción. Se sugieren más estudios para demostrar si esta circunstancia se asocia con una disminución de los efectos colaterales.

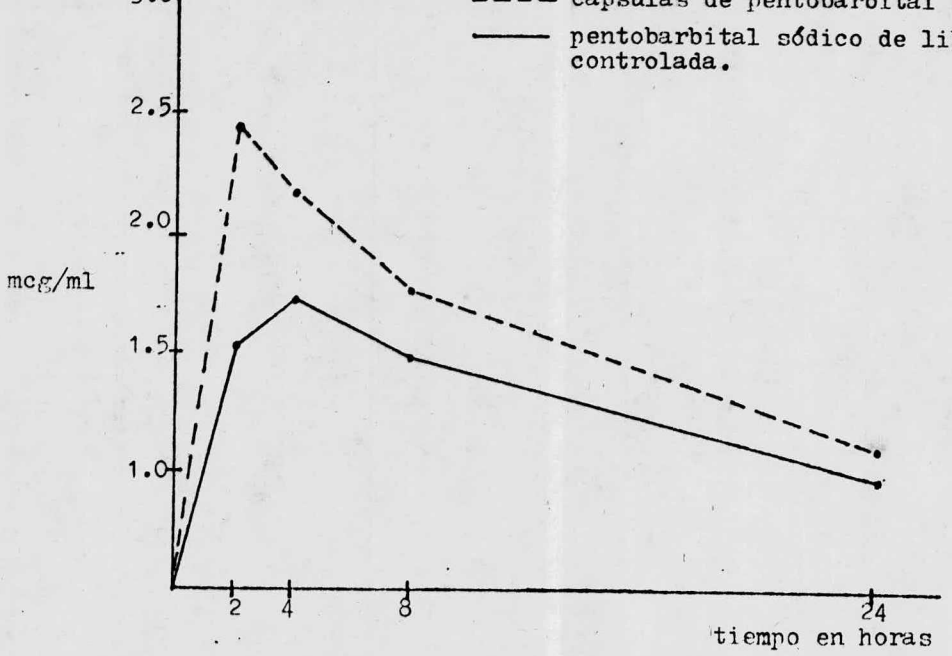
FARMACOS DE ELIMINACION LENTA, CANDIDATOS DUDOSOS PARA LIBERACION CONTROLADA.

Mellinger y col. (94) reportan un estudio concerniendo una preparación de liberación controlada de Tioridazina Spacetabs-Sandoz. El estudio incluye además comprimidos recubiertos con azúcar y un concentrado líquido del fármaco. Las tres preparaciones suministran dosis diarias iguales. Se midieron niveles séricos del fármaco después de la administración de -

las preparaciones, encontrándose poca diferencia entre una - preparación y otra. Se observó acumulación del fármaco entre los primeros tres o cuatro días de administración, seguido és to de un nivel sanguíneo sostenido. Se pudo observar sólo una ligera diferencia en el nivel promedio del fármaco durante el día y la noche con las tres preparaciones empleadas, ya sea que fuesen administradas en una sóla dosis o en dosis divididas. Los datos demostraron que la tioridazina, al igual que otras fenotiazinas, debe considerarse un fármaco de acción prolongada "per se". El tiempo de vida media biológica del tranquilizante, de acuerdo con los datos del reporte, fluctúa entre 30 y 40 horas calculado de la fase de eliminación que ocurre al suspender la administración del fármaco a un grupo de pacientes, después de haber alcanzado un estado estable de fármaco en sangre. No se detectó ninguna ventaja de la preparación de tioridazina de liberación controlada sobre las preparaciones convencionales.

En un estudio realizado por Hollister y col. (95) se comparó pentobarbital sódico en forma de liberación controlada - (Gradumet) con la forma de dosificación convencional del mismo fármaco. Se midieron niveles séricos del fármaco y se evaluaron los efectos clínicos después de administrar dosis agudas idénticas de cada forma farmacéutica a un grupo de 12 sujetos. Los participantes recibieron 4 dosis de 200 mg de pentobarbital sódico cada una, dos de ellas en cápsulas y dos en comprimidos de liberación controlada. El orden de presenta -

ción fué al azar e intervalos de una semana separaron la administración de cada dosis. La dosis se administró por la mañana, en ayunas. Los resultados de la prueba se resumen en la gráfica número 1; es evidente que los niveles séricos obtenidos después de la administración de cápsulas simples fueron consistentemente más altos en todos los períodos de tiempo, pero la diferencia fué estadísticamente significativa ($p < 0.01$) sólo a las dos horas. Se puede observar tambien que la preparación de liberación controlada no provee una acción más prolongada que las cápsulas simples. De hecho, la biodisponibilidad relativa del pentobarbital sódico a partir de los comprimidos de liberación controlada, calculada de 0 a 24 horas, fué aproximadamente el 81% con respecto a la calculada para el pentobarbital en cápsulas simples. Con respecto a efecto farmacológico, éste fué más intenso las primeras dos horas con pentobarbital en cápsulas simples invirtiéndose la situación a las 8 horas donde los sujetos bajo la forma convencional se vieron más despiertos y energéticos. El autor de la publicación sugiere que se podrían haber obtenido niveles de fármaco similares a los obtenidos con la preparación de liberación controlada, en cada período, con una cápsula simple conteniendo dos tercios de la dosis provista por la preparación de liberación controlada. Señala también que aún cuando esta última preparación produjo un retardo en la absorción, evidenciado por un nivel a las dos horas más bajo que a las cuatro horas, resulta difícil imaginar este hecho como una ventaja clínica importante. Este enunciado ha sido corroborado por otras fuentes (1).



GRAFICA 1. Niveles séricos de pentobarbital después de la administración de cápsulas simples y comprimidos de liberación controlada. - Datos tomados de: L.E. Hollister y col., Clin. Pharmacol. Ther., 4: 612, (1963).

CONTRAINDICACION DE UN PRODUCTO DE LIBERACION CONTROLADA.

Durante el tratamiento con diuréticos es importante prevenir la depleción de potasio; por tal razón este tratamiento se acompaña usualmente con un suplemento de cloruro de potasio. Esta no es una sustancia inocua, los efectos adversos que escapaz de producir incluyen problemas de hiperkalemia y además los resultantes de la naturaleza irritante de la sal. Aún en comprimidos con recubierta entérica el cloruro de potasio escapaz de producir lesiones e incluso ulceración del intestino delgado (96). Existe en el mercado una preparación de liberación controlada de la sal (Slow-K, Ciba), diseñada a propósito de este tipo de complicaciones. Esta forma farmacéutica - de tamaño relativamente grande está constituida por una matriz insoluble que contiene una cantidad considerable de cloruro de potasio para liberación lenta; nuevas complicaciones han surgido con la sal en cuestión y se refieren en buena parte a la forma farmacéutica mencionada. Pemberton (97) reporta un caso de obstrucción esofágica desarrollada por un paciente diez días después de ser intervenido quirúrgicamente para reemplazo de válvula mitral. Una esofagoscopía mostró ulceración de la pared posterior del esófago; esta área estaba llena con un polvo blanco que se asumió era cloruro de potasio considerando que el paciente estaba tomando Slow-K. En otro reporte clínico (98) se documenta el caso de un paciente que se quejaba de un dolor persistente al tragar. Mediante el uso de bario como medio de contraste se demostró la presencia de un comprimido Slow-K alojado en esófago medio. Whitney y Croxon (99) des

criben seis casos de pacientes con agrandamiento auricular izquierdo que presentaban severos problemas de disfagia, todos desarrollaron constricción esofágica. Dos de los pacientes requirieron alimentación mediante una yeyunostomía pero murieron después. Un paciente murió por hemorragia de úlcera en esófago. Cinco de estos pacientes habían estado bajo tratamiento con el producto de cloruro de potasio en cuestión. Se cree que estos comprimidos quedaron atrapados en el sitio de compresión del esófago donde ocasionaron una ulceración análoga a la bien conocida ulceración potasio-inducida.

Según lo anterior, existe suficiente evidencia para contraindicar el uso de cloruro de potasio de liberación controlada después de cirugía cardíaca. También es aconsejable evitar el uso de esta preparación cuando algún padecimiento cardíaco o de otro tipo requieran de un tratamiento que incluya un período durante el cual el paciente deba permanecer en cama.

d) NUCLEO DE EROSION LENTA CON DOSIS INICIAL.

NIVELES SANGUINEOS MAS UNIFORMES Y REDUCCION EN LA FRECUENCIA DE DOSIFICACION.

Quinn y co. (100) compararon los niveles en sangre del agente anoréxico fenmetrazina después de la administración de dosis idénticas de dos preparaciones comerciales diferentes a un grupo de 6 voluntarios. Cada sujeto recibió una dosis de 75 mg de clorhidrato de fenmetrazina de liberación controlada (Preludin-Enduret, Boehringer Ingleheim); se colectaron muestras de sangre antes de tomar la dosis y después de tomarla, durante un período de 12 horas. Una semana después, el estudio se repitió usando los comprimidos convencionales (tres comprimidos de 25 mg cada uno). Se repitió el estudio con la preparación de liberación controlada una semana después. Todo el procedimiento se repitió 4 meses después. Se encontró una diferencia entre los niveles de fenmetrazina en sangre obtenidos con los comprimidos convencionales y los de liberación controlada; tal diferencia fué significativa sólo dos horas después de la administración del medicamento. Durante el período de 2 a 5 horas, 6 de 11 sujetos bajo comprimidos convencionales se quejaron de sudoración y nerviosismo, en tanto que con los comprimidos de liberación controlada no se reportaron este tipo de efectos.

Se realizó un estudio posterior del mismo producto farmacéutico (101), con carácter doble-ciego cruzado en 56 pacientes

obesos. Los resultados encontrados no fueron significativamente diferentes a los obtenidos con la forma convencional de fenmetrazina, con respecto a pérdida de peso e incidencia de efectos colaterales; la dosis total diaria fué la misma para ambas preparaciones, 1 comprimido de liberación controlada al día por tres de la forma convencional en tres tomas. El beneficio total reportado en este estudio con la preparación de liberación controlada fué una reducción en la frecuencia de dosificación y una reducción en la incidencia de efectos colaterales ocasionados por picos máximos de fármaco en sangre.

La amilobarbitona es un barbiturato cuyo rápido metabolismo le confiere cierta ventaja sobre fenobarbitona y otros barbituratos en el tratamiento de estados de ansiedad, en el sentido de que no presenta efectos de acumulación. La rapidez con que se absorbe este fármaco hizo necesario el desarrollo de una forma farmacéutica que controlara la liberación del medicamento, evitando así las altas concentraciones de fármaco en sangre. Mylodorm-Sustrel (G.P. Pty. Ltd.) consiste en una matriz lipídica conteniendo amilobarbitona B.P., para una liberación lenta y una porción de gránulos de liberación normal para producir un nivel sanguíneo inicial. Herbon y Westwood (103) demostraron que los "sustrels" de amilobarbitona producían un grado de sedación uniforme durante un intervalo de 10 a 12 horas sin la aparición de los períodos de somnolencia producidos con los comprimidos convencionales administrados tres veces al día.

Las observaciones clínicas se sustanciaron con determinaciones de amilobarbitona en sangre. La preparación convencional adminstrada tres veces al día, presentó mayores fluctuaciones en el nivel sanguíneo que los comprimidos de liberación controlada administrados uno cada 12 horas.

FALLA EN MANTENER NIVELES UNIFORMES DE FARMACO EN SANGRE.

Levodopa es una sustancia cuya utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson ha sido demostrada (62). - Normalmente la administración de esta sustancia se hace en pequeñas dosis múltiples que constituyen una dosis total diaria de tamaño considrable (3 a 8 *g* al día). Aparentemente es un buen candidato para incorporarse en formulaciones de liberación controlada. Eckstein y col. (103) informan de un estudio clínico realizado con una preparación de liberación controlada de levodopa (Brocadopa-temptabs), en un grupo de 18 - pacientes con parkinsonismo. Los resultados del estudio son desfavorables a la preparación y aparentemente se originan de una falla en mantener niveles uniformes y suficientemente altos del fármaco en sangre. La administración de los comprimidos de liberación controlada ocasionó una reducción inaceptable en el control de 10 de los 18 participantes, 2 de los cuales se deterioraron gravemente necesitando ser retirados del experimento. De estos 10 pacientes sólo 3 lograron recuperarse por incremento de la dosis; 7 de ellos notaron un retardo en la respuesta, especialmente después de la dosis matutina.

Cuatro pacientes se quejaron espontáneamente de un fenómeno de superposición de dosis el cual se manifestó principalmente por una exageración de movimientos involuntarios. No obstante haberse intentado ajustar los intervalos de dosificación, no fué posible prevenir esta superposición sin reducir la dosis total diaria, sacrificando así cierto beneficio sobre la forma convencional. De los 18 participantes 10 prefirieron consistentemente la forma de administración convencional. Curzon y col. (104) encontraron resultados similares con la preparación de - levodopa en cuestión. Observaciones clínicas recientes indican que, bajo infusión intravenosa continua los niveles relativamente estables de levodopa en plasma se correlacionan notablemente con una respuesta clínica estable (105). Una preparación de liberación controlada efectiva que reduzca sustancialmente las fluctuaciones del aminoácido en sangre podría resultar de gran beneficio en el tratamiento de individuos con parkinsonismo. Por tal motivo, sería conveniente dirigir esfuerzos adicionales al desarrollo de tal preparación.

PROLONGACION DEL EFECTO DESEADO EVITANDO LA INTERRUPCION DEL SUEÑO.

Uno de los problemas de los medicamentos usados en el tratamiento de Miastenia gravis es precisamente la corta duración de su efecto. Esto implica una dosificación sumamente frecuente durante el día y la noche. El obviar las dosis nocturnas puede ocasionar una exacerbación de los síntomas de la enfermedad; por tal motivo, el enfermo, en tratamiento con prepara

ciones convencionales, está obligado a frecuentes interrupciones del sueño. En una evaluación de comprimidos de liberación controlada (106) conteniendo un total de tres dosis de bromuro de mestinon (un análogo de neostigmina) por unidad, se encontró una prolongación del efecto del fármaco por período de 6 horas. La administración de este medicamento es cada 1 a 3 - horas empleando comprimidos convencionales. El experimento se realizó paralelamente con las formas de liberación controlada y convencional de neostigmina obteniéndose resultados similares. La mayoría de los pacientes participantes continuaron - usando la forma de liberación controlada ya sea de bromuro de mestinon o de neostigmina, preferentemente a la preparación - convencional respectiva. El énfasis del reporte se hizo en el hecho de haber eliminado las frecuentes interrupciones del sueño de los pacientes para tomar el medicamento.

REDUCCION DE LA IRRITACION GASTROINTESTINAL.

Small y col. (107) demostraron que es posible reducir las molestias gastrointestinales ocasionadas por administración de ácido p-aminosalicílico. Tales investigadores compararon dosis equivalentes del fármaco en solución, comprimidos amortiguados convencionales, y la forma de liberación controlada. El resultado fué una reducción en la incidencia de molestias gastrointestinales con esta última preparación.

e) COMPRIMIDOS DE CAPAS MULTIPLES.

REDUCCION EN LA FRECUENCIA DE DOSIFICACION.

En un estudio realizado por Harris y col. (108) en pacientes hospitalizados padeciendo artritis reumatoide se evaluó la efectividad de una preparación de aspirina en comprimidos de capas múltiples comparándose contra la forma convencional. El comprimido de liberación controlada proveía 300 mg de aspirina como dosis inicial para liberarse en la parte del tracto gastrointestinal donde la absorción es más rápida y una dosis de 350 mg en la porción sostenida para liberarse el intestino delgado, donde la absorción de aspirina es más lenta. La aspirina en comprimidos convencionales se administró en dosis de 650 mg 4 veces al día, y la aspirina de liberación controlada en dosis de 1.3 g dos veces al día. Un total de 29 pacientes completaron la prueba. La comparación de las preparaciones mostró diferencias insignificantes en todos los parámetros medidos (dolor, rigidez, fuerza al empuñar, perímetro de la unión interfalángica), y efectos colaterales. No obstante, hubo una preferencia de los pacientes estadísticamente significativa ($p < 0.02$) por la aspirina de liberación controlada; 17 pacientes prefirieron la aspirina de liberación controlada, 8 prefirieron los comprimidos convencionales, y 4 no expresaron preferencia. Los resultados de esta investigación están en acuerdo con los encontrados por Dick-Smith (109) - usando una preparación similar, Bi-Prin (B.P.D. Co. Pty.) en un estudio realizado en un grupo de pacientes padeciendo ar-

QUIMICA

tritis reumatoide. El único problema con este último producto farmacéutico fué la dificultad experimentada por varios pacientes en tragar los comprimidos, hecho que se atribuyó a las graves condiciones de los pacientes.

Wiseman (110) encontró también un mayor beneficio con una preparación de aspirina de liberación controlada (Pfizer Labs.). El investigador reporta una menor fluctuación en el nivel sanguíneo de salicilatos, y un mantenimiento de éstos durante un período aproximado de 8 horas.

PROLONGACION DEL EFECTO.

Un antihistamínico cuya actividad en el hombre ha sido demostrada (Bain, 1956), triprolidina (Actidil), fué incorporado en una formulación de liberación controlada consistente en una capa externa de azúcar conteniendo 2.5 mg de fármaco, una capa intermedia conteniendo 5 mg de fármaco en una base lentamente digerible y un núcleo de 2.5 mg de triprolidina en una base hidrofílica. Esta preparación fué evaluada por Young (111) en un grupo de 120 pacientes que padecían una variedad de estados alérgicos (asma, rinitis, urticaria y otros). Se administró un comprimido al día; no se intentó comparar con la forma convencional del medicamento. El resultado de la prueba fué un mejoramiento general en el 91% de los casos. El efecto colateral principal, somnolencia, ocurrió sólo en el 8% de los casos, el cual dejó de ser un problema cuando el medicamento se tomó por la noche, antes de acostarse. El efecto del antihistamínico duró hasta 24 horas en la mayoría de los pacientes.

CAPITULO 4. RESUMEN GENERAL.

Teóricamente, las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación controlada liberan el ingrediente activo en forma constante siguiendo una cinética de orden cero. El objetivo es producir niveles terapéuticos del fármaco y/o metabolitos en forma inmediata y mantener éstos por intervalos prolongados de tiempo. Estas preparaciones se crearon respondiendo a una necesidad terapéutica consistente en controlar la cantidad y velocidad de biodisponibilidad del fármaco. El control efectivo de la liberación se traduce en niveles uniformes de fármaco en sangre, reduciendo así la incidencia de efectos colaterales asociados con niveles máximos. El tiempo prolongado de la liberación permite reducir significativamente la frecuencia de dosificación con respecto a las formas farmacéuticas convencionales. Tales beneficios permiten un mejor control de la enfermedad.

Por otro lado, este tipo de formas farmacéuticas no permite un ajuste preciso de la dosis, por lo que, fármacos con un márgen de seguridad estrecho, como el trinitrato de glicerilo y la quinidina, no deben emplearse en este tipo de preparaciones. Lo mismo puede decirse de los fármacos con un tiempo de vida media intrínsecamente largo; estos últimos no justifican su costo relativamente elevado de preparación.

En el desarrollo de un producto de liberación controlada para administración oral deben tomarse en cuenta las caracte-

rísticas fisicoquímicas de los ingredientes activos y no activos, las características farmacocinéticas y el índice terapéutico del fármaco. El desarrollo del producto debe incluir pruebas de liberación in-vitro, las cuales deberán correlacionarse con subsecuentes pruebas de biodisponibilidad. Cualquier anomalía del comportamiento in-vitro se reduce a un problema de disolución o de difusión a través de la barrera física de la forma farmacéutica, ocasionado generalmente por aditivos y/o por el método de preparación. Una vez establecido el curso de liberación in-vitro, cualquier desviación del comportamiento esperado in-vivo se explica, ya sea en términos de absorción gastrointestinal o, del particular metabolismo del fármaco.
La absorción de un fármaco a partir de una forma farmacéutica de liberación controlada para administración oral depende de una serie de factores fisiológicos, de los cuales el tiempo de vaciado gástrico y el tiempo de tránsito intestinal son de especial importancia. Los fármacos que se absorben por transporte activo no deben formularse en este tipo de preparaciones. Por otro lado, los fármacos activos "per se" que sufran efecto metabólico de primer paso tampoco son apropiados para formularse en este tipo de formas farmacéuticas.

Los criterios de evaluación formulados hasta la fecha referentes al tipo de preparaciones en cuestión hacen énfasis en las pruebas de seguridad y eficacia.

De los estudios clínicos y pruebas de biodisponibilidad que sustancian la serie de beneficios y limitaciones de las -

formas farmacéuticas de liberación controlada, no todos reúnen los requerimientos de aceptabilidad científica; éstos es, no todos están debidamente controlados. Tal situación exige la proposición de una serie de requerimientos estrictos en la evaluación in-vivo, de tal forma que los estudios clínicos o de biodisponibilidad de estas formas farmacéuticas tengan una mayor significancia. Para tal objetivo algunos investigadores ya han propuesto las bases (1,112).

BIBLIOGRAFIA.

1. Cabana B.E. y Kumkumian Ch., 13th Annual Industrial - Pharmacy Conference, Austin Texas, feb. 26-28 (1974).
2. Dragstedt C.A., J. Am. Med. Assoc., 168: 1652 (1958).
3. Stempel E., Drug and Cosmetic Ind., 98, 1: 44 (1966).
4. Ballard B.E. y Nelson E., Remington Pharmaceutical Sciences, E.W. Martin ed., Mack Pub. Co., Easton Pa. (1970)
5. Nairn G., Can. Pharm. J., parte I, 102: 336-338 (1969) parte II, 102: 368-371 (1969).
6. Ritschel W.A., Peroral Solid Dosage Forms, Cap. 2 en Drug Design, Ariens E.J., ed. Academic Press Inc. (1973).
7. Hanselmann B. y col., Pharmazie, 26, 2: 57 (1971).
8. Cooper J. y col., J. Pharm. Sci., 61: 1534 (1972).
9. Khanna S.C. y col., J. Pharm. Sci., 59: 614 (1970).
10. Khanna S.C. y col., ibid, 57: 1114 (1969).
11. Speiser P., APV-Inform., 4: 182 (1968).
12. Luzzi L.A., J. Pharm. Sci., 59: 1367 (1970).
13. Sjogren J., J. Mond. Pharm., 4: 181 (1972).
14. Arancibia A., Fármaco Ed. Pr., 4: 181 (1972).
15. Sjogren J. y col., Farm. Revy., 59: 171 (1960).
16. Huber H.E. y col., J. Pharm. Sci., 55: 974 (1966).
17. Cotta G. y col., Fármaco Ed. Pr., 24: 766 (1969).
18. Kurnblun S.S., J. Pharm. Sci., 58: 125 (1969).
19. Widmann A. y col., Arzneim. Forsch., 20: 283 (1970).

20. Benet L.Z., Biopharmaceutics as a Basis for the Design of Drug Products, Cap. 1 en Drug Design, Ariens E.J. - ed., Academic Press Inc. (1973).

21. Bates T.R. y Gibaldi M., Cap. 2 en Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences. Biopharmaceutics. James-Swarbrick ed., Lea and Febiger Pa. (1970).

22. Nelson E., J. Pharm. Sci., 50: 181 (1961).

23. Lemanowicz E.F., Am. J. Pharm., Jul-Aug: 126 (1968).

24. Hogben C.A.M. y col., J. Pharmacol. Exp. Ther., 120: 540 (1957

25. Rowland M., Cap. 6 en Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences. Dosage Form Design and Bioavailability. - James Swarbrick ed., Lea and Febiger Pa. (1973).

26. Wagner J.G., Biopharmaceutics. Absorption Aspects, J. Pharm. Sci., 50: 359 (1961).

27. Lazarus J. y col., J. Pharm. Sci., 50: 715 (1961).

28. Krause G.M., Am. J. Pharm. Educ., 30: 261 (1966).

29. Ther L. y col., Ann. Rev. Pharmacol., 11: 57 (1971).

30. Rowland M. y col., J. Pharm. Sci., 61: 37[illegible] (1972).

31. Lasagna L., Am. J. Med. Sci., 242: 620 (1961).

32. Barr W.H. y col., J. Pharm. Sci., 59: 154 (1970).

33. Notari R.E., Cap. 4 en Biopharmaceutics and Pharmacokinetics an Introduction, 2nd ed., Marcel Dekker, N.Y. (1974).

34. Hersey J.A., Mfg. Chem., 40: 32 (1969).

35. Lazarus J. y col., J. Pharm. Pharmacol., 11: 257 (1959).

36. Souder J.C. y col., Drug Standards, 26: 73 (1958).

37. Campbell J.A. y col., J. Am. Med. Assoc., 181: 122 (1962).

38. Modell W., J. Pharm. Pharmacol., 11: 577 (1959).

39. Modell W. y col., J. Am. Med. Assoc., 167: 2190 (1958).
40. Gelvin E.P. y col., Am. J. Digest. Dis., 20: 307 (1953).
41. Rosen E. y col., J. Am. Med. Asso., 56: 3 (1967).
42. Berkowitz D., Gastroenterology, 30: 608 (1956).
43. Reese D.R. y col., Am. J. Digest. Dis., 4: 220 (1959).
44. Green M.A., Ann. Allergy., 12: 273 (1954).
45. Sims A.C.P., Brit. J. Psychiat., 120: 521 (1972).
46. Baillie A.T.K. y col., Practitioner, 209: 700 (1972).
47. Haider I., Brit. J. Psychiat., 120: 521 (1972).
48. Sedman G., ibid, 123: 69 (1973).
49. Hucker H.B. y col., J. Clin. Pharmacol., 15: 168 (1975).
50. Sugerman A.A. y col., Clin. Pharmacol. Therap., 5: 561 (1964).
51. Pagliaro L.A. y Benet L.Z., Pharmacokinetic Data, J. Pharmacokinet. and Biopharm., 3: 333 (1975).
52. Exton-Smith A.N. y col., Brit. Med. J., 2: 1037 (1963).
53. Holden J.C. y col., J. Am. Geriatr. Soc., 18: 72 (1970).
54. Hollister L.E. y col., Chemotherapia, 9: 20 (1964).
55. Middleton E.J. y col., New Eng. J. Med., 274: 136 (1966).
56. Brown E.B. y col., J. Lab. Clin. Med., 51: 24 (1958).
60. Morrison A.B. y col., New Eng. J. Med., 263: 115 (1960).
61. Nestre C. y col., Brit. J. Ophtal., 47: 31 (1963).
62. Nelmon K.L. y Morrelli H.F., Clinical Pharmacology. Basic Principles in Therapeutics. Mac Millan Pub. Co. Inc., - N.Y. (1972).
63. Drance S.M. y col., Brit. J. Ophtal., 45: 695 (1961).
64. Garner L.L. y col., Scientific Exhibit, A.M.A. Meeting, Chicago (1961).

65. Stewart Allen E., Curr. Therap. Res., 11: 745 (1969).
66. Richards T.W. y col., Internat. J. Vit. Res., 39: 407 (1969).
67. Cheraskin E. y col., ibid, 39: 314 (1969).
68. Gotoff S.P. y col., J. of Pediatrics, 73: 127 (1968).
69. Cass L.J. y col., Curr. Therap. Res., 7: 673 (1965).
70. Bell S.A. y col., J. of New Drugs, 6: 284 (1966).
71. Mc Intosh J.E. y col., Curr. Therap. Res., 10: 24 (1968).
72. Steigmann F. y col., Am. J. Digest. Dis., 4: 534 (1959).
73. Bargen J.A., Gastroenterology, 30: 703 (1956).
74. Kadish A.H., Am. Practitioner Dig. Treat., 7: 2000 (1956).
75. Amidsen A. y col., Acta Pharm. Suecica., 5: 465 (1968).
76. Coppen A. y col., J. Clin. Pharmacol., 9: 160 (1969).
77. Caldwell H.C. y col., ibid, 11: 349 (1971).
78. Dotevall G. y col., Acta Med. Scand., 177: 169 (1965).
79. Dotevall G. y col., ibid, 178: 759 (1965).
80. Alp M.H. y col., Med. J. Austr., marzo 1: 447 (1969).
81. Kasich A.M., Schweiz. Z. Path. Bakt., 21: 354 (1956).
82. Kasich A.M., Am. J. Digest. Dis., 3: 12 (1958).
83. Mitenko P.A. y col., Clin. Pharmacol. Ther., 16: 720 (1974).
84. Boroda C. y col., J. Clin. Pharmacol., 13: 385 (1973).
85. Brantingham P., Brit. J. Clin. Pract., 25: 166 (1970).
86. General Practitioner Research Group Report, Practitioner, 206: 283 (1971).
87. Mc Intosh D., Brit. J. Clin. Pract., 25: 233 (1971).
88. Lillehei J.P., J. Am. Med. Assoc., 205: 530 (1968).
89. Cramér G. y col., Acta Med. Scand., 173: 511 (1963).
90. Siitonen J., Duodecim (Helsinki), 80: 686 (1964).

91. Cullhed I. y col., Acta Med. Scand., 179: 401 (1966).
92. Torok E. y col., Pharmacologia Clinica, 2: 90 (1970).
93. Resnekov L. y col., Brit. Heart J., 33: 220 (1971).
94. Mellinger T. J. y col., Clin. Pharmacol. Ther., 6: 486 (1964).
95. Hollister L.E. y col., ibid, 4: 612 (1963).
96. Baker D.R., J. Am. Med. Assoc., 190: 566 (1964).
97. Pemberton J., Brit. Heart J., 32: 267 (1970).
98. Howie A.D., Brit. Med. J., 2: 176 (1975).
99. Whitney B. y col., Clin. Radiol., 23: 147 (1972).
100. Quinn G.P. y col., Clin. Pharmacol. and Ther., 8: 369 (1967).
101. Shapiro H.P. y col., Clin. Med., 75: 54 (1968).
102. Herron J.T. y col., Med. J. Austr., Agosto 1: 174 (1964).
103. Eckstein B. y col., Lancet, Feb. 24: 431 (1973).
104. Curzon G. y col., ibid, Abril 7: 781 (1973).
105. Woods A.C. y col., ibid, 1: 1391 (1973).
106. Schwab R.S. y col., J. Am. Med. Assoc., 165: 671 (1957).
107. Small M.J. y col., Am. Rev. Tuber. Pulmonary Dis., 77: 184 (1958).
108. Harris R. y col., Ann. of Physical Med., 9: 8 (1967).
109. Dick-Smith J.B., Med. J. Austr., 1: 18 (1970).
110. Wiseman E.H., Curr. Therap. Res., 11: 681 (1969).
111. Young G.C., Practitioner, 193: 664 (1964).
112. Levy G., J. Am. Pharm. Assoc., Vol. NS4, No. 1, Enero (1964).