NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA: REVISIÓN Y RELEVANCIA

Paredero Domínguez JM. Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria de Guadalajara.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años han ido apareciendo un número cada vez mayor de nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada (FFLM), también llamadas de liberación controlada, que se presentan como dispositivos que aportan mejores pautas posológicas, mejor perfil farmacocinético e incluso reducción de efectos adversos. Si bien se observa una labor investigadora importante desde el punto de vista tecnológico, ésta no siempre se corresponde con un avance de relevancia clínica.

DEFINICIÓN

De acuerdo con la Real Farmacopea Española[1], las FFLM son aquéllas en las que la velocidad y el lugar de liberación de la sustancia o sustancias activas es diferente del de la forma farmacéutica de liberación convencional, administrada por la misma vía.

CLASIFICACIÓN

Existen numerosas clasificaciones basadas en la forma de liberar el fármaco o bien en los mecanismos que gobiernan dicha liberación (ver tabla 1). La siguiente clasificación pretende ser lo más sencilla posible, de acuerdo con lo que aparece en la mayoría de los tratados de tecnología farmacéutica[2]:

- Sistemas de liberación acelerada: formas orales liofilizadas (Odis®, Zydis®, Flas® o Velotab®).
- Sistemas de liberación diferida: sistemas de cubierta entérica, gastrorresistentes y de liberación pulsátil o secuencial (Pulsincap®, Ritalin®, Pulsys®).
- Sistemas de liberación prolongada: comprimidos y parches matriciales.
- Sistemas flotantes o bioadhesivos.

1.- Sistemas de liberación acelerada: se trata de formas sólidas que se disuelven instantáneamente en la cavidad bucal sin necesidad de administración de líquidos. Ejemplo de estos sistemas son los **comprimidos/tabletas liofilizadas.** En este grupo se pueden encontrar diferentes sistemas en función del mecanismo de liberación, como los comprimidos de disgregación rápida en contacto con la saliva (Odis®) o los liotabs bucodispersables (tipo Zydis®, Flas® o Velotab®). En algunos casos se presentan como sistemas que permiten aumentar la biodisponibilidad de determinados fármacos al reducir el efecto de primer paso por su absorción sublingual o bien pregástrica, a través de la mucosa bucal, faríngea y esofágica; hay que tener en cuenta que esto sólo se ha demostrado en algunos bucodispersables y de principios activos concretos, atendiendo al contenido de las fichas técnicas y a los estudios aportados.

2.- Sistemas de liberación diferida: en este grupo se incluyen los sistemas diseñados para liberar el fármaco de forma retardada, los cuales, sin prolongar el efecto terapéutico, permiten modificar el tiempo o el lugar donde se va a producir la liberación. Aquí se encuentran los sistemas de cubierta entérica que tienen la finalidad de salvar el contacto del principio activo con los jugos gástricos, bien para evitar su inactivación o para evitar las gastrolesividad del mismo (ejemplo: aspirina microencapsulada). La mayoría de los autores diferencian estos sistemas de los diseñados para la **liberación por pulsos (pulsátil o secuencial),** donde el principio activo se libera en varias fases, normalmente dos, una de forma inmediata y otra al cabo de un tiempo determinado. De este modo, se puede hacer coincidir la liberación de algunos principios activos con determinados ciclos circadianos hormonales[3], o momentos del día donde interese tener concentración plasmática (Cp) eficaz del fármaco. En estos casos, se pretende evitar la cinética de incorporación de orden cero por no ser

Tabla 1. Ejemplos y principales características de las FFLM

Tipo de sistema de FFLM	Características principales	Ejemplo de medicamento comercializado
Sistemas de liberación acelerada	• Disolución rápida del fármaco sin necesidad de administración de líquidos. • No se prolonga el efecto terapéutico.	• Efferalgan Odis® (comprimidos budisperables de paracetamol). • Zofran Zydis® (ondansetron).
Sistemas de liberación diferida	• Retardadas: diseñadas para salvar el pH gástrico o para evitar gastrolesividad del fármaco. No prolongan el efecto terapéutico. • Pulsátil: liberación secuencial del medicamento.	• Omeprazol 20mg Belmac EFG (cápsulas duras gastrorresistentes). • Moxatag® (amoxicilina PULSYS®, sistema pulsátil)*. * No comercializado en España.
Sistemas de liberación prolongada	• Diseñados para prolongar la concentración plasmática (Cp) del fármaco o para mejorar las características farmacocinéticas del medicamento.	• Adalat Oros®, Adalat retard® (nifedipino). • MST Continus® (morfina). • Omnic OCAS® (tamsulosina).
Sistemas flotantes y bioadhesivos	• Diseñados para aumentar el período de residencia gástrico.	• Madopar® Retard (levodopa + benserazida).

deseable. Ejemplos de estos sistemas pulsátiles comercializados son Pulsincap®, Ritalin®, Pulsys®.

3.- Sistemas de liberación prolongada: algunos autores hablan también de liberación controlada o sostenida. Se trata de sistemas diseñados principalmente para prolongar el efecto terapéutico o bien, disminuir los picos de concentración característicos de los sistemas convencionales. Estos sistemas se llevan utilizando varias décadas, aunque siguen apareciendo novedades diseñadas para facilitar la posología o aportar un mejor perfil farmacocinético. En este sentido, es conocido el cambio de formulación galénica que permite una liberación continua al presentar el principio activo de forma cristalizada, que se va disolviendo de manera lenta y continua (ejemplo nifedipino). Los sistemas osmóticos incluyen un mecanismo de liberación del fármaco basado en la utilización de comprimidos con una membrana semipermeable que permite el paso del agua y produce la expansión de un hidrogel que hay en su interior y la salida continua del principio activo.

Un caso que merece especial mención en la actualidad son los comprimidos matriciales debido a la relevancia que están alcanzando en el mercado. Se trata de matrices lipídicas, hidrofílicas o de polímeros insolubles que permiten la difusión o liberación del principio activo de manera más uniforme y prolongada. Un ejemplo de ello son los comprimidos matriciales de tamsulosina. Esta tecnología también se encuentra en la vía de administración transdérmica con los parches matriciales de fentanilo.

4.- Sistemas flotantes y bioadhesivos (4, 5, 6): en este caso se trata de sistemas diseñados para retrasar el tránsito gastrointestinal del medicamento o aumentar el período de residencia gástrico del mismo. Facilitan la absorción gástrica o en las primeras porciones del intestino delgado de determinados fármacos. Se utilizan en principios activos resistentes a los jugos gástricos y con procesos de liberación-absorción para los que este sistema pueda suponer una ventaja en la biodisponibilidad del medicamento (ejemplo: amoxicilina, riboflavina). También se benefician de estos sistemas los principios activos cuya absorción es mayoritaria en las primeras porciones del intestino delgado (ejemplo: calcio). Los sistemas flotantes basan su efecto en conseguir una menor densidad que los jugos gástricos, bien introduciendo hidrocoloides en la gelatina de encapsulación o bien mediante cámaras de flotación. En España está comercializado un medicamento basado en el sistema flotante que combina levodopa con besarazida (Madopar®).

VENTAJAS Y DEBILIDADES

VENTAJAS

Una de las principales ventajas que ofrecen a los pacientes las FFLM es una mejor posología, sobre todo cuando gracias a las nuevas formulaciones, se puede pasar de tres tomas diarias a dos o a una.

Sistemas de liberación prolongada: como los que contienen nifedipino. También pueden suponer mejoras en la farmacocinética del principio activo con aumento de la biodisponibilidad y un mejor perfil toxicológico. Puede ocurrir que la FFLM comparada con la convencional, permita un tratamiento más eficaz en determinados grupos de pacientes (niños, ancianos, pacientes con insuficiencia renal, etc.) y en determinadas situaciones.

Sistemas de liberación acelerada: en la mayoría de los casos la ventaja es una mayor facilidad de la administración, sin necesidad de agua. En determinados pacientes donde se quiere verificar la administración del fármaco y el cumplimiento del tratamiento pueden suponer cierto interés. En la actualidad, los creadores de este tipo de sistemas destacan el aumento de la biodisponibilidad que ofrecen basándose en la importancia de la absorción pregástrica de fármacos, a través de la mucosa bucal, faringe y primeras porciones del esófago. Este tipo de absorción permitiría minimizar el efecto de primer paso si existiera y por tanto, aumentar la biodisponibilidad. Lo cierto es que este hecho sólo viene reflejado en casos concretos y para determinados principios activos. Como ejemplo de ello tenemos la selegilina Zydis® (Zelapar Zydis®, autorizado por la FDA, pero no en Europa), cuya ficha técnica recoge de manera expresa las mejoras de biodisponibilidad y reducción del efecto de primer paso comparado con los comprimidos convencionales. En España, la ficha técnica de Zofran Zydis® (ondansetron), no recoge tales diferencias, de lo que se deduce que no existen evidencias científicas que así lo demuestren en la actualidad.

Sistemas de liberación diferida: en los **comprimidos o cápsulas gastro-resistentes** la mejora de la formulación permite administrar por vía oral fármacos que serían inactivados por jugos gástricos (omeprazol, pantoprazol) o bien minimizar los efectos derivados de su gastro-lesividad por contacto (piroxicam, diclofenaco, warfarina). Estas formulaciones están presentes en el mercado desde hace décadas, si bien, también han ido evolucionando. Permiten una mejor posología del tratamiento y minimizan los efectos adversos gastrointestinales. No aumentan el efecto terapéutico del fármaco y desde un punto de vista farmacocinético, sólo se observa un desplazamiento de la curva Cp/tiempo hacia la derecha.

DEBILIDADES

Las principales debilidades son su limitada o escasa relevancia clínica en muchos casos y su mayor precio. Otros riesgos derivan de la escasez de información que se facilita sobre la manipulación del medicamento y sus consecuencias sobre la correcta administración.

FFLM Y MEDICAMENTOS GENÉRICOS

En los últimos años han surgido un buen número de nuevas FFLM. Ello ha coincidido en el tiempo con la aparición de medicamentos genéricos y los vencimientos de patentes de los originales. Es evidente que las FFLM suponen beneficios en determinadas situaciones terapéuticas, grupos de pacientes y principios activos, pero también es evidente que su uso indiscriminado no se justifica.

El lanzamiento de una FFLM permite disponer de un medicamento prácticamente nuevo gracias a su formulación galénica, la cual es patentable (20 años desde su inscripción en el registro de patentes). Por ese motivo, no pueden existir genéricos en versión Flas®, Velotab® o Zydis®.

Es fácil comprobar a través de la base de datos del Ministerio de Sanidad y Consumo, que la aparición de una FFLM a veces suele preceder en el tiempo al vencimiento de la patente y a la llegada del genérico de la forma convencional (tabla 2).

INNOVACIONES GALÉNICAS DE INTERÉS TERAPÉUTICO

En el ámbito legislativo, el Real Decreto 1338/2006[7] abrió las puertas a un procedimiento que permite la declaración de innovación galénica de interés terapéutico a las FFLM. Para ello, el nuevo medicamento deberá demostrar alguno/s de los siguientes aspectos:

- Estudios comparativos que demuestran ventaja significativa en la eficacia.
- Estudios comparativos que demuestran ventaja significativa en la seguridad.
- Utilidad en poblaciones especiales: datos que demuestren que el medicamento se puede utilizar en poblaciones que no pueden beneficiarse del medicamento autorizado, o que demuestren mejoras sustanciales para su utilización.

La evaluación de la aportación terapéutica del medicamento es el factor determinante para declarar una nueva forma farmacéutica como innovación galénica de interés terapéutico y supone una novedad conocer cuáles son los criterios que se utilizan para ello. La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), como autoridad responsable de resolver la solicitud, puede dictaminar en contra y entender que la FFLM no reúne los requisitos para ser considerada innovación galénica; en cambio, si considera demostrado el interés terapéutico de la FFLM, permitirá excluir al medicamento del sistema de precios de referencia durante 5 años y que su precio no esté vinculado a la reducción que implica la aparición de genéricos.

En el anejo 3 de la Orden SCO/3867/2007, de 27 de diciembre, por la que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos y sus precios de referencia (BOE n.º 312, de 29 de diciembre de 2007), se puede ver el listado de las últimas innovaciones galénicas de interés terapéutico reconocidas. En las Tablas 3 y 4 se puede ver el impacto económico que ha supuesto en el SESCAM la aparición de las diferentes presentaciones de tamsulosina: medicamento original y licenciatario, EFG y la versión OCAS® (oral controlled absorption system, que es una FFLM).

Tabla 2. Ejemplos de medicamentos comercializados y su fechas de autorización. Fuente: base de datos Digitalis e Integra del Ministerio de Sanidad y Consumo de diciembre de 2007.

P. Activo	NOMBRE DEL MEDICAMENTO	Fechas de autorización
Tamsulosina	Omnic® 0,4 mg - 30 cápsulas	1-may-1997
	Omnic Ocas® 0,4 mg - 30 comprimidos	**21-mar-2005**
	Primer EFG de tamsulosina 0,4 mg - 30 cápsulas	*16-nov-2005*
Piroxicam	Feldene® 20 mg - 20 cápsulas	1-mar-1982
	Feldene FLAS® 20 mg - 20 comprimidos	**1-feb-1989**
	Primer EFG de piroxicam 20 mg - 20 cápsulas	*1-nov-1991*
Doxazosina	Carduran® 2/4 mg - 28 comprimidos	28-ene-1991
	Carduran Neo® 4 mg - 28 comprimidos	**14-feb-2000**
	Primer EFG de doxazosina 4 mg - 28 comprimidos	*8-mar-2000*
Ebastina	Ebastel® 10 mg - 20 comprimidos	22-feb-1990
	Ebastel Flas® 10 mg - 20 liofilizados orales	**26-nov-2004**
	Primer EFG de ebastina 10 mg - 20 comprimidos	*03-jul-2006*

Tabla 3. Envases facturados en el SESCAM de tamsulosina.

Medicamento	2003	2004	2005	2006	2007*	TOTAL
Tamsulosina de Referencia	13.630 €	14.843 €	15.146 €	9.238 €	3.922 €	56.779 €
Tamsulosina FFLM OCAS®			637 €	8.189 €	7.957 €	16.783 €
Genéricos de Tamsulosina				860 €	1.757 €	2.617 €
Total	**13.630 €**	**14.843 €**	**15.783 €**	**18.287 €**	**13.636 €**	**76.179 €**

Tabla 4. Coste de los envases facturados de tamsulosina en el SESCAM.

Medicamento	2003	2004	2005	2006	2007*	TOTAL
Tamsulosina de referencia	405.827 €	441.938 €	431.085 €	254.224 €	99.047 €	1.632.121 €
Tamsulosina FFLM OCAS®			17.931 €	228.308 €	222.103 €	468.342 €
Genéricos de tamsulosina				16.403 €	33.241 €	49.644 €
Total	**405.827 €**	**441.938 €**	**449.016 €**	**498.935 €**	**354.391 €**	**2.150.107 €**

Fuente tablas 3 y 4: Digitalis SESCAM.
*datos enero-septiembre de 2007.

Este procedimiento está muy bien planteado, pero tiene un punto débil: no trasladar a la ficha técnica los motivos por los que la FFLM fue declarada innovación galénica de interés terapéutico. Ello sería de gran ayuda para los profesionales sanitarios, que podrían determinar en qué pacientes, situaciones clínicas o grupos de población, la FFLM es útil y mejor que la convencional.

En este sentido, a día de hoy, las fichas técnicas de tamsulosina de liberación modificada (original) y de la versión OCAS®, son prácticamente iguales y carecen de esta información tan relevante para los profesionales sanitarios.

CONCLUSIONES

1. Pese al esfuerzo innovador y de investigación en el desarrollo de nuevos sistemas farmacéuticos el resultado es que pocas FFLM tienen una relevancia clínica importante.
2. Sólo las FFLM declaradas "innovación galénica de interés terapéutico" han demostrado que aportan una ventaja significativa sobre las convencionales en su seguridad, o en su eficacia o para determinados grupos de población. Aún hace falta reforzar que dicha información llegue a los profesionales sanitarios de forma clara y objetiva.
3. Con el marco regulatorio actual sobre medicamentos genéricos y patentes, es previsible que el número de FFLM siga aumentando.

BIBLIOGRAFÍA

1. Monografías de formas farmacéuticas. Formas farmacéuticas. En: Real Farmacopea Española. 3.ª edición. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005. p. 645.
2. Lastres García, JL. Nuevos sistemas orales de liberación modificada. Schironia 2002; (1).
3. Arora S, Ali J, Ahuja A, Baboota S, Qureshi J. Pulsatile drug delivery systems: an approach for controlled drug delivery. Indian Journal Pharmaceutical Science. 2006; 68:295-300.
4. Shoufeng L, Senshang L, Yie WC, Bruce PD, and Haresh L. Statistical Optimization of Gastric Floating System for Oral Controlled Delivery of Calcium. AAPS PharmSciTech. 2001; 2(1) Article 1. Disponible en www.aapspharmscitech.org.
5. Yasunori S, Yoshiaki K, Hirofumi T, Hiromitsu Y and Yasuhisa F. Pharmacoscintigraphic evaluation of riboflavin-containing microballoons for a floating controlled drug delivery system in healthy humans. Journal of Controlled Release. 2004; Volume 98, (1): 75-85.
6. Shweta Arora, Javed Ali, Alka Ahuja, Roop K. Khar, and Sanjula Baboota. Floating Drug Delivery Systems: A Review. AAPS PharmSciTech 2005; 6 (3) Article 47. Disponible en www.aapspharmscitech.org.
7. Real Decreto 1338/2006, de 21 de noviembre, por el que se desarrollan determinados aspectos del artículo 93 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios en el marco del sistema de precios de referencia. BOE n.º 279 de 20 de noviembre de 2006.

Comité de Redacción:
Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Gómez Rebenaque R, Horta Hernández A, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:
Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.

Edita SESCAM - Área de Farmacia.
Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e- mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416
D.L.: GU-142-2000