

■ R. Sánchez¹, R. Damas¹, P. Domínguez¹, P. Cerezo¹, I. Salcedo¹, C. Aguzzi¹, C. Viseras^{1,2}

Con el desarrollo del arsenal terapéutico ocurrido en el último cuarto de siglo XX se llega a la conclusión de que la idea de eficacia farmacológica de una preparación exclusivamente dependiente de las características del principio activo es errónea. Toma cuerpo la idea de **la importancia de la fórmula y de la tecnología de fabricación sobre la respuesta fisiológica** a la administración del medicamento.

Uso de la HidroxiPropilMetilCelulosa (HPMC) en liberación modificada de fármacos

Introducción

En la década de los años sesenta del pasado siglo, el gran objetivo del preparador y manipulador de medicamentos era el de garantizar que el producto final contuviese exactamente la dosis necesaria y suficiente para ejercer los efectos terapéuticos pretendidos. En suma, una vez reconocida la actividad biológica del fármaco/s, la gran preocupación residía en garantizar la existencia de métodos capaces de, en cada momento, controlar las propiedades físicas, químicas y tecnológicas de la respectiva forma farmacéutica que asegurasen la presencia de una dosis precisa y uniforme del principio activo, y su estabilidad fisicoquímica y biológica durante todo el tiempo exigido para su consumo por el paciente.

Con el prodigioso desarrollo (I+D) y acrecimiento del arsenal terapéutico, ocurrido en el último cuarto de siglo XX, y la constatación biofarmacéutica de numerosos casos de modificación de la biodisponibilidad debida a diversas modificaciones tecnológicas, se llega a la conclusión de que la idea de eficacia farmacológica de una preparación exclusivamente dependiente de las características del principio activo, es objetivamente errónea, y toma cuerpo la idea de la importancia de la fórmula y de la tecnología de fabricación sobre

■ SE HAN DESARROLLADO NUMEROSAS FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA (FFLM) CAPACES DE UN CONTROL TEMPORAL DE LA LIBERACIÓN

la respuesta fisiológica a la administración del medicamento. Y, dentro de los componentes de la fórmula, los excipientes cobran especial interés. El concepto de excipiente (de excipere, recibir, según Le Hir, 1997), interpretado ancestralmente como simple sustancia inerte con función de recibir o dar acogida al principio activo, cambia, y a sus fundamentales funciones de facilitar la administración de los principios activos y asegurar su conservación hasta la fecha límite de utilización, suma la de mejorar la eficacia del principio activo. Es decir, el concepto de excipiente utilizado como simple vehículo o diluyente del principio activo cambió y hoy se considera como algo vivo

—calificativo que adjudicó Del Pozo (1967)— porque puede, por su naturaleza, modificar profundamente la absorción, la actividad e incluso la toxicidad del principio activo (Del Pozo, 1967; Rochat y Verain, 1983).

Así, tras este breve recorrido en la evolución del concepto de excipiente, llegamos a la actual Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, en la que se define excipiente como aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a los principios activos o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas del medicamento y su biodisponibilidad.

Consecuentemente, los propios aspectos epistemológicos ligados a los conceptos de forma farmacéutica son también cambiantes y enjuiciados. Los medicamentos dejan de ser considerados como simples guardadores-preservadores de fármacos, dosificados con la conveniente precisión y presentados bajo una forma farmacéutica (o forma galénica). Dejan de constituir simples entidades estáticas, cual reservorio pasivo donde el organismo va a buscar los principios de que carece y la forma galénica pasa a ser concebida como una entidad cinética, cuya finalidad última es la de ce-

¹ Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Granada, España.

² Instituto Andaluz de Ciencias de la Tierra. CSIC, España.

Contacto: César Viseras Iborra, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Granada, Facultad de Farmacia, Campus de Cartuja, s/n, 18071 Granada, España, Teléfono: 958-249551, Fax: 958-248958, e-mail: cviseras@ugr.es

der al organismo, en el lugar requerido, los constituyentes activos en la dosis y al ritmo susceptibles de desencadenar la respuesta terapéutica (Pinho de Brojo, 1983). La forma farmacéutica ideal debe liberar el principio activo en el lugar de acción, con una velocidad y durante un periodo de tiempo adecuados a la necesidad del paciente. Velocidad y tiempo son dos parámetros fundamentales en la liberación del principio activo desde la forma farmacéutica. Una "forma farmacéutica de liberación modificada" viene definida como una "preparación en la que la velocidad y/o el sitio de liberación del principio activo es distinto respecto al de la forma farmacéutica convencional, administrada por la misma vía" (EP 6.0, 2008). Las modificaciones consisten en cambios en la formulación y/o en el método de fabricación.

Se han desarrollado numerosas formas farmacéuticas de liberación modificada (FFLM) capaces de un control temporal de la liberación, mientras que el control del lugar de liberación permanece aún por resolver de manera efectiva en la mayoría de los casos. En consecuencia, las Farmacopeas reconocen actualmente formas farmacéuticas de liberación modificada destinadas al control temporal de la liberación, distinguiendo formas farmacéuticas de liberación prolongada, de liberación retardada y de liberación pulsátil (RFE, 2005; EP 6.0, 2008; USP 32, 2009). A éstas habría que añadir las formas farmacéuticas de liberación sitio-específicas y las nuevas formas de rápida disgregación (o "fast dissolving") (Ding y col., 2002). Todas estas FFLM (Fig. 1) descansan sobre las bases fundamentales siguientes (Nicoli y Colombo, 2001): materiales formadores del sistema, tecnología de fabricación, mecanismo de liberación del principio activo, el dispositivo en sí mismo y la cinética de liberación.

Una vez sentadas las bases de la importancia que juegan en la formulación de una forma farmacéutica los excipientes y como el control de la liberación puede estar sustentado por los materiales formadores de dicho sistema, nos centraremos en el papel que en este aspecto juegan los éteres de la celulosa.

Éteres de la celulosa

Los éteres de la celulosa constituyen un grupo de excipientes que proceden de la eterificación, con halogenuros de alquilo, de los grupos -OH primarios y secundarios de las moléculas de glucosa. El proceso



Figura 1. Tipos de formas farmacéuticas (FF) de liberación modificada.

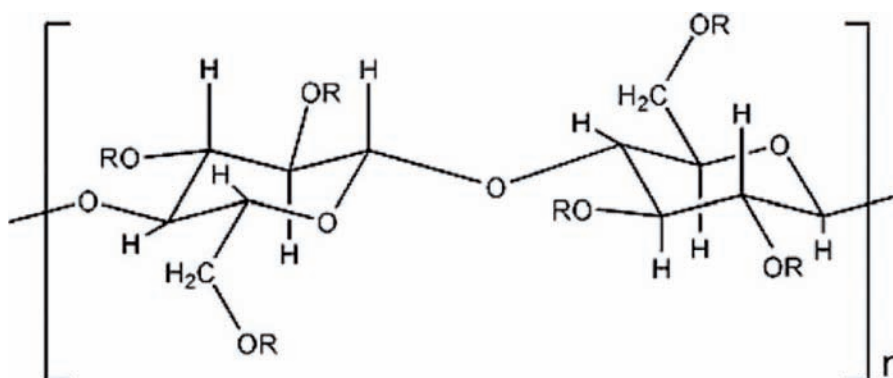


Figura 2. Estructura de la HPMC. R indica un grupo metilo o hidroxipropilo.

de semisíntesis de estos éteres consiste en hacer reaccionar celulosa purificada con diferentes agentes químicos en presencia de una base dando lugar a diversas macromoléculas dependiendo de los reactivos que se utilicen.

Se trata de productos blancos o casi blancos, pulverulentos o granulares, sin sabor ni olor. En agua fría dan lugar a una solución coloidal, siendo insolubles en agua caliente donde precipitan por encima de determinadas temperaturas. Por enfriamiento se recupera el estado disuelto (coagulación termorreversible). Todos los éteres de celulosa tienen la capacidad de hincharse en agua, originando soluciones viscosas. La mayoría

de los éteres de celulosa tienen carácter no iónico, a excepción de la carboximetilcelulosa sódica, lo que los hace compatibles con muchos fármacos y estables en un amplio rango de pH. Posiblemente, el éter de la celulosa que mayor interés ha despertado como excipiente es la Hidroxiopropilmetilcelulosa (HPMC) encontrándose en el mercado bajo distintas denominaciones comerciales, como son Methocel®, Metolose®, Pharmacoat®, Spectracel 6®, Spectracel 15® y Tylopur® (Harwood, 2003).

Hidroxiopropilmetilcelulosa

La HPMC es un éter de la celulosa con grupos metilo e hidroxipropilo (Fig. 2). La Real

pH (solución acuosa 1 % m/m)	5,5 - 8	
Cenizas	1,5 - 3 %	
Solubilidad	Insoluble	Cloroformo, etanol, éter, agua caliente, acetona y tolueno.
	Soluble	Agua fría, mezclas hidroalcohólicas y diclorometano.
T transición vítrea	170 - 180 °C	
T caramelización	190 - 200 °C	
T carbonización	225 - 230 °C	
T ignición	360 °C	
Densidad aparente	0,341 g/cm ³ (llenado) y 0,557 g/cm ³ (tras golpeo)	
Densidad real	1,326 g/cm ³	

Tabla I. Propiedades físico-químicas de la HPMC (Harwood, 2003; RFE, 2005).

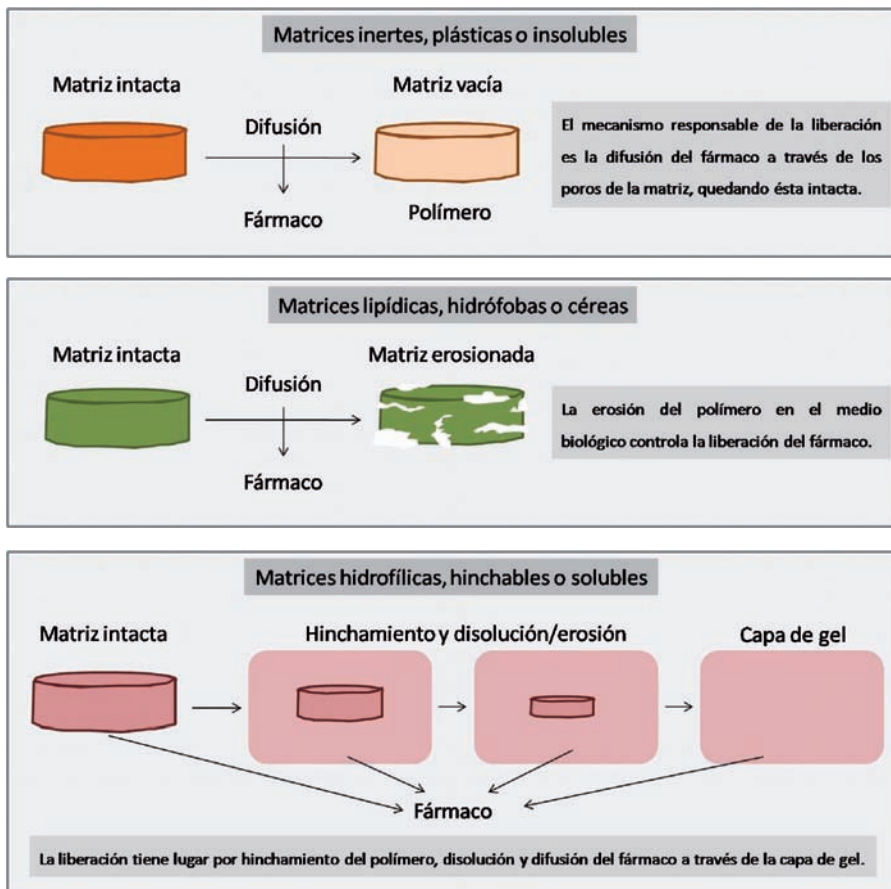


Figura 3. Mecanismos de liberación desde matrices de distinta naturaleza.

Farmacopea Española (RFE, 2005) recoge una monografía dedicada a la HPMC, bajo el epígrafe Hipromelosa. La define como una celulosa parcialmente O-metilada y O-(2-hidroxipropilada). La HPMC se presenta como polvos o gránulos blancos, blanco amarillentos o blanco grisáceos, con carácter higroscópico. La cantidad de agua absorbida depende del contenido inicial de humedad, de la temperatura y de la humedad relativa del aire circundante. Sus propiedades fisicoquímicas aparecen recogidas en la tabla I.

Los grados o tipos de HPMC dependen de la relación y distribución de los grupos funcionales presentes en la molécula, de tal manera que dependiendo del contenido en grupos metoxi (-OCH₃), contenido en grupos hidroxipropoxi (-OCH₂CH(OH)CH₃) y peso molecular total, pueden diferenciarse grados de HPMC con propiedades y comportamiento distintos (Siepmann y Peppas, 2001). También incluyen monografías de la HPMC las farmacopeas europea (EP 6.0, 2008) y americana (USP 32, 2009). La USP 32, 2009, propone que la denominación comercial venga seguida de cuatro dígitos, los dos primeros correspondientes al porcentaje de grupos metoxi- y los segundos

LOS GRADOS O TIPOS DE HPMC DEPENDEN DE LA RELACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE LOS GRUPOS FUNCIONALES PRESENTES EN LA MOLÉCULA Y EL PESO MOLECULAR

de hidroxipropoxi. Las denominaciones comerciales usan una nomenclatura específica, que utiliza una letra inicial, que puede ser la E, F o K, para identificar el grado de HPMC seguida de un número que se corresponde con la viscosidad, a 20 °C y expresada en milipascales-segundo (mPa*s), de una solución acuosa al 2 % m/m. En algunos casos, se añaden al final dos letras para indicar el uso preferente del producto o alguna característica de interés. Por ejemplo, existen cuatro variedades comerciales de Methocel®, denominadas con las letras E, F, K y J, correspondientes a HPMC con diferentes grados de viscosidad, siendo la K y J las que proporcionan mayor viscosidad. El mismo fabricante, utiliza en algunos de sus productos los sufijos LV (productos con baja viscosidad), CR (empleo en liberación controlada) o LH (productos con bajo contenido en grupos hidroxipropil).

La HPMC se emplea como aglutinante de granulados (granulación húmeda y seca (2-5 % m/m)) y como agente de recubrimiento (2-20 % m/m). Asimismo, se usa como agente estabilizador (viscosizante) de suspensiones y emulsiones (Ansel y col., 1995). También se utiliza para evitar la coalescencia y la formación de sedimentos, ya que actúa como protector de coloides. Otras aplicaciones incluyen su empleo en la fabricación del involucro de cápsulas, adhesivo en vendas de plástico, agente humectante en gotas oftálmicas y lágrimas artificiales, así como su uso en cosmética y productos alimenticios (Harwood, 2003).

Empleo de la HPMC en sistemas de liberación modificada

Los sistemas matriciales son preparados por compresión de una mezcla homogénea de polvos, constituida por uno o más polímeros y él o los principios activos (Pertuso y Navarro, 2007). Según el comportamiento de las matrices en contacto con los fluidos biológicos, se distinguen tres tipos de matrices: inertes, lipídicas e hidrofílicas, con mecanismos de liberación netamente diferentes (Fig. 3) (Costa y col., 2004; Aulton, 2007). En estas matrices el principio activo está uniformemente distribuido en el seno de un polímero y la liberación del fármaco dependerá del tipo, proporción, tamaño de partícula y solubilidad del polímero, solubilidad y tamaño de partícula del fármaco, así como de la geometría de la matriz.

La HPMC se utiliza concretamente para la liberación controlada de fármacos en sistemas de matriz hidrófila (hinchables). La compresión de una mezcla de un fármaco relativamente soluble con el polímero da lugar a matrices que en contacto con el agua, se hidratan e hinchan, dando lugar a un gel a través de la cual difunde el fármaco. La liberación del principio activo a partir de estos sistemas se debe a la contribución de dos mecanismos simultáneos: erosión de las capas más externas (y de menor consistencia del gel) y disolución del principio activo en el medio y difusión a través del gel que actúa como barrera (Fig. 4). La velocidad de liberación dependerá de la consistencia del gel polimérico y la solubilidad acuosa del fármaco, de tal manera que cuando el gel es muy débil o la solubilidad del fármaco muy baja, la influencia de la difusión será escasa y la liberación depende de la velocidad de erosión de la matriz. Sin embargo, cuando la solubilidad del fármaco es mo-

derada o elevada, pueden distinguirse tres etapas en el proceso de liberación (Rabasco, 1997). En concreto, el profesor Rabasco distingue una fase inicial en la que se disuelve el fármaco presente en la superficie matricial y comienza la gelificación del polímero; una fase estacionaria durante la cual la entrada de agua en la matriz produce una expansión del gel, en la que la liberación del fármaco viene controlada por la difusión a través de la capa de gel; y por último, una fase de agotamiento que comienza al finalizar la gelificación de la matriz polimérica y en la que la concentración de fármaco es menor a su coeficiente de solubilidad.

Distintos autores han estudiado la liberación de fármacos desde matrices hidrofílicas constituidas por HPMC. Sheu y col. (1992) estudiaron la liberación de diclofenaco usando para el ajuste de los datos de liberación la ecuación de Peppas y Sahlin (1989), poniendo de manifiesto que los valores dependían de la concentración y tipo de sales presentes en el medio. La misma ecuación fue usada en un estudio posterior en el que se demostraba que la proporción relativa de HPMC y fármaco era el principal factor que determinaba la velocidad de liberación, seguido por el tamaño de partícula del polímero (Velasco y col. 1999). La influencia de otros componentes presentes en la matriz (lactosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz) ha sido también estudiada (Levina y Rajabi-Siahboomi, 2004), encontrando que la liberación dependía de la fuerza de compresión usada para preparar las matrices y se veía afectada por la presencia de almidón pregelatinizado. Levina y col. (2006) aplican un modelo específico para el desarrollo de formulaciones matriciales de liberación modificada con HPMC. Dado que la liberación es difusión dependiente cuando el fármaco es soluble y erosión dependiente cuando es insoluble, compartiendo los dos mecanismos cuando la solubilidad del fármaco es intermedia, los autores plantean una serie de formulaciones con HPMC y tres fármacos modelo de solubilidad acuosa elevada (clorfeniramina maleato), moderada (teofilina) o muy baja (indometacina) y determinan mediante la aplicación de su modelo, las cantidades óptimas de cada uno de los componentes para obtener cinéticas de liberación adecuadas. Un trabajo reciente, estudia la liberación de indometacina desde matrices preparadas con HPMC por compresión directa, concluyendo que el hinchamiento es similar en los medios estudiados (agua,

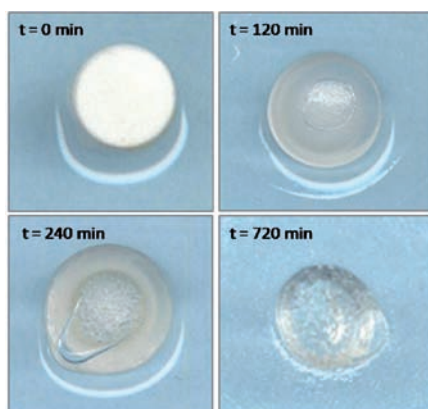


Figura 4. Fotografías del progresivo hinchamiento y erosión/disolución de una matriz de HPMC K15M (100 mg, 1T, 1 min) tras su inmersión en agua purificada.

■ LA HPMC SE UTILIZA CONCRETAMENTE PARA LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS EN SISTEMAS DE MATRIZ HIDRÓFILA

fluido intestinal simulado y fluido gástrico simulado) y que la liberación depende del grado de sustitución del polímero y peso molecular (Bin y col., 2009).

En el mercado son muchos los medicamentos que incorporan HPMC como excipiente para conseguir una liberación modificada del principio activo. Como ejemplos se pueden mencionar el Voltarén Retard® comprimidos de liberación modificada y Voltarén® comprimidos gastroresistentes, utilizados para tratar las siguientes afecciones: enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas, reumatismo extraarticular, ataques agudos de gota, dolores menstruales o inflamación postraumática; Adalat Retard®, indicado para el tratamiento de la angina de pecho crónica estable (angina de esfuerzo) y de la hipertensión arterial; Tramkazin Retard®, utilizado en estados de ansiedad, en el tratamiento de los trastornos de angustia, así como para el bloqueo o atenuación de crisis de angustia y agorafobia en los pacientes que las padecen; Vandrál Retard®, empleado en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social y depresión.

Conclusiones

La HPMC es un excipiente de gran interés en el desarrollo de sistemas de liberación modificada de fármacos. En particular, las matrices hidrofílicas de HPMC presentan numerosas ventajas en el control de la liberación de fármacos de distinta solu-

bilidad, siendo usadas con frecuencia en distintas especialidades. No obstante, la incidencia de distintos mecanismos en la liberación desde estas matrices es un factor que debe ser cuidadosamente tenido en cuenta y que dificulta la modelización de las cinéticas de liberación. Esta es una línea de trabajo en la que sería muy interesante profundizar en los próximos años.

Bibliografía

- Ansel, H.C., Allen, L.V. y Popovich, N.G. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 8ª Edición. Lea & Febiger, Philadelphia, 2004.
- Aulton, M.E. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 3ª Edición. Churchill Livingstone, Edimburgo, 2007.
- Bin, C., Joshi, S.C. y Lam, Y.C. Bio-fluid uptake and release of Indomethacin of direct-compressed HPMC tablets. Carbohydrate Polymers, 75: 282-286, 2009.
- Costa, E., Arancibia, A. y Aiache, J.M. Sistemas Matriciales. Acta Farm. Bonaerense, 23(2): 259-265, 2004.
- Del Pozo, A. Conferencia Cercle Gilkinet, 1967. Tomado de: Etude biogalenique de l'influence de certains facteurs technologiques sur l'absorption de l'acide acétylsalicylique. Armoiry, P. Tesis Doctoral. Université de Clermont-Ferrand, 1971.
- Ding, X., Alani, A.W.G. y Robinson, J.R. Extended-release and targeted drug delivery system. En: The Science and Practice of Pharmacy. 21ª Edición. (D.B. Troy, Ed.), Remington, Lippincott Williams & Wilkins, USA, cap. 47, pp. 939-964, 2002.
- EP 6.0. European Pharmacopoeia Sixth Edition. Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe, Strasburgo, 2008.
- Harwood, R.J. Hypromellose. En: Handbook of Pharmaceutical Excipients. 4ª Edición. (R.C. Rowe, P.J. Sheskey y P.J. Weller, Eds.), American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, Londres, pp. 297-300, 2003.
- Le Hir, A. Pharmacie Galénique. Bonnes Pratiques de Fabrication des Médicament. 7ª Edición. Masson, S.A., Paris, 1997.
- Levina, M. y Rajabi-Siahboomi, A.R. The influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices. J. Pharm. Sci., 93: 2746-2754, 2004.
- Levina, M., Gothoskar, A. y Rajabi-Siahboomi, A.R. Application of a modelling system in the formulation of extended release hydrophilic matrices. Pharm. Tech. Eur., 18 (7): 20-26, 2006.
- Nicolí, S. y Colombo, P. Libération contrôlée des médicaments: varies et formes utilisées. Ann. Pharm. Fr., 59: 227-231, 2001.
- Peppas, N.A. y Sahlin, J.J. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. Int. J. Pharm., 57: 169-172, 1989.
- Pertuso, S. y Navarro, G. Matrices hidrofílicas como agentes moduladores de liberación de fármacos. Salud Militar, 29 (1): 9-17, 2007.
- Pinho de Brojo, A. Perspectivas actuais e futuras da concepção de novos fármacos. Implicações científicas (II). Rev. Prot. Farm., XXXIII, 1 (19): 19-25, 1983.
- Rabasco, A. Nuevas formas de administración de medicamentos. En: Tecnología Farmacéutica, Vol. II: Formas Farmacéuticas. (J.L. Vila Jato, Ed.), Síntesis S.A., Madrid, cap. 8, pp. 379-445, 1997.
- RFE 3ª Edición. Real Farmacopea Española. 3ª Edición. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad. España, 2005.
- Rochat, M.H. y Verain, A. Role actuelle de l'excipient en formulation. Ann. Pharm. Franc., 41 (6): 499-506, 1983.
- Sheu, M.T., Chou, H.L., Kao, C.C., Liu, C.H. y Sokolowski, T. Dissolution of diclofenac sodium from matrix tablets. Int. J. Pharm., 85: 57-63, 1992.
- Siepmann, J. y Peppas, N.A. Modeling of drug release delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). Adv. Drug Del. Rev., 48: 139-157, 2001.
- USP 32. United States Pharmacopoeia 31 and National Formulary 27. Pharmacopoeial Convention, Rockville, 2009.
- Velasco, M.V., Ford, J.L., Rowe, P. y Rajabi-Siahboomi, A.R. Influence of drug: hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets. J. Control. Release, 57: 75-85, 1999.