

# Formas Farmacéuticas de Cesión Modificada

- Definiciones, nomenclatura
- Ventajas e inconvenientes
- Formas de cesión repetida
- Formas cesión retardada
- Formas liberación prolongada:
  - cesión sostenida

Algunas de las figuras incluidas en este archivo se han tomado de S. Choe, M Bermejo, G Amidon “Biofarmacia Moderna” V.5.04 en castellano. TSRLinc.  
<http://www.tsrlinc.com/mbindex.htm>



# Formas Farmacéuticas de Cesión Modificada

## *Ventajas*

- Mejor control niveles plasmáticos: no hay fluctuaciones (picos y valles)
- Reduce la incidencia y severidad de los efectos secundarios (asociados a las fluctuaciones de niveles de las formas convencionales)
- Mejorar el cumplimiento (menos administraciones)
- Reducir la irritación en el lugar de absorción

## *Inconvenientes:*

- Limitadas por el tiempo de tránsito
- No adecuadas para todos los fármacos
- Peligro de liberación brusca de toda la dosis contenida en la FF.
- Interrupción de la terapia (ventaja o inconv. Según vía administración)
- Diseñadas con parámetros cinéticos medios poblacionales.
- Mayor coste de diseño y producción

# Formas Farmacéuticas de Cesión Modificada

Biofarmacia Moderna V6

Biofarmacia Moderna Herramientas de Cálculo Colección Biblioteca Capsugel Ejercicios Imprimir pantalla Salida

Modulo: Sistemas de administración oral

## Factores que influyen en la cesión controlada

```
graph TD; FB[Factores biológicos] --> A[Absorción]; FB --> D[Distribución]; FB --> E[Eliminación]; FPQ[Factores físico-químicos] --> MD[Magnitud de la dosis]; FPQ --> EST[Estabilidad]; FPQ --> CR[Coefficiente de reparto]; FPQ --> IS[Ionización, Solubilidad acuosa];
```

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Disolución

**Cesión controlada**

Introducción

Factores

CR Tipos

MVC

BA/BE Normativas

Referencias

MB

# Formas Farmacéuticas de Cesión Modificada

## Absorción

**Velocidad o paso limitante:** La velocidad de cesión del principio activo en vez de la velocidad de absorción.

Esto es deseable para tener,  
Velocidad de cesión < Velocidad de absorción

**Perfil de absorción ideal para el principio activo:**

<u>ka</u>	<u>Fracción absorbida</u>
0.17 - 0.23	80 - 90 %
0.25 - 0.35	> 95%

Asumimos que: El tiempo de tránsito GI es 8 - 12 hr. La velocidad de absorción es constante a lo largo de todo el intestino delgado.

**Ejemplos de fármacos que son candidatos poco adecuados para formas farmacéuticas de cesión controlada:**

Ej.) Riboflavina, Clorotiazida - zonas específicas de absorción  
Gentamicina, Kanamicina - absorción errática

## Estabilidad

Los fármacos administrados por vía oral pueden estar sujetos a hidrólisis ácido-base y a degradación enzimática.

Se recomienda que aquellos fármacos que sean inestables en el tracto gastrointestinal sean administrados por una ruta alternativa.  
Ej.) nitroglicerina, propantelina, probantina

## Eliminación

**Semivida:**

Son preferibles semividas cortas.

Sin embargo, semividas demasiado cortas requieren cantidades elevadas de principio activo (< 2 hr).  
ej.) furosemida, levodopa.

Semividas excesivamente largas no son convenientes para estas formas de dosificación (> 8 hr).  
ej.) digoxina, warfarina, fenitoina.

**Metabolismo:**

Debido a la importancia de mantener niveles eficaces de fármaco en sangre, los siguientes principios activos no son candidatos adecuados para estas formas de cesión.

Principios activos inductores o inhibidores de la síntesis enzimática.

Principios activos con importante efecto de primer paso (levodopa es una excepción ya que mantiene concentraciones plasmáticas constantes incluso teniendo un efecto de primer paso).



# Formas Farmacéuticas de Cesión Modificada

- Métodos por Recubrimiento

- ↳ Formas de acción repetida: dobles comprimidos

- ↳ Gránulos de  $\neq$  tiempos de disgregación

- ↳ Gránulos y/o comprimidos con membranas difusoras

- Métodos por incorporación en matriz

- ↳ Matrices Hidrófobas

- ↳ Matrices no erosionables

- ↳ Matrices Hidrófilas:

- ↳ Flotantes

- ↳ Multicapa

- ↳ Bioadhesivas

- Métodos por intercambio iónico

- Sistemas o Dispositivos terapéuticos

# Formas Farmacéuticas de Cesión Modificada

Gránulos con membranas difusoras  
Poliacrilatos (eudragits)  
Etilcelulosa con coadyuvantes solubles

Solubles  
Cesión por  
1. Difusión a través  
membrana  
2. Disolución membrana

Copolímeros de Etilenvinilacetato EVAc  
Etilcelulosa

Insolubles  
Permeables  
Cesión por difusión

# Formas Farmacéuticas de Cesión Modificada

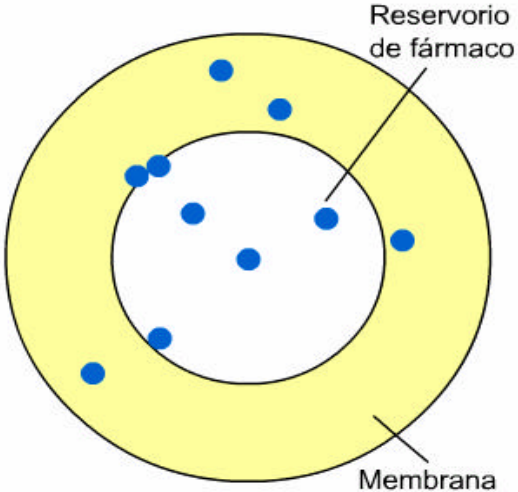
Biofarmacia Moderna V6

Biofarmacia Moderna Herramientas de Cálculo Colección Biblioteca Capsugel Ejercicios Imprimir pantalla Salida

Modulo: Sistemas de administración oral

## 1. Sistemas difusionales

### A. Sistemas Reservorio



El fármaco está contenido en un reservorio que está a su vez rodeado por una membrana polimérica insoluble en agua.

El fármaco difunde a través de la membrana y la velocidad de cesión está determinada por el tipo de membrana (el tipo de membrana depende de su porosidad, espesor, etc.).

Ej. Nitro-Bid (Marion)  
Nitospán (Rhone-Poulenc-Rorer)  
Measurin (Sanofi-Winthrop)

[Sistema matricial](#)

[Expresión matemática](#)

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Disolución

Cesión controlada

**CR Tipos**

Difusión

Disolución

Difusión y Disolución

Osmótica

Intercambio iónico

Otros sistemas

**MVC**

BA/BE Normativas

Referencias

MB

Mostrar al inicio

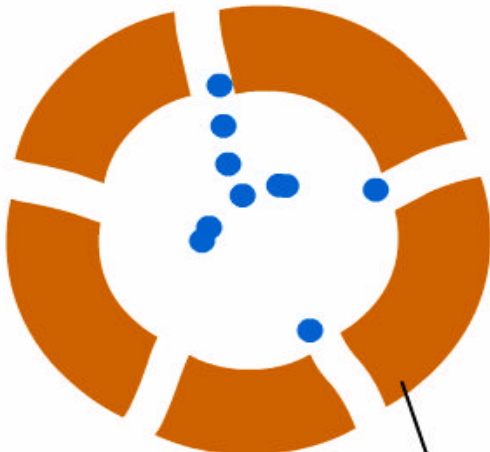
# Formas Farmacéuticas de Cesión Modificada

Biofarmacia Moderna V6

Biofarmacia Moderna Herramientas de Cálculo Colección Biblioteca Capsugel Ejercicios Imprimir pantalla Salida

Modulo: Sistemas de administración oral

### 3. Sistemas controlados por difusión y disolución



Complejo parcialmente soluble en agua

El núcleo con el fármaco está rodeado de un polímero parcialmente soluble en agua.

La cesión del fármaco depende de la disolución de partes de la membrana y la posterior difusión del fármaco a través de los agujeros (poros) generados en el polímero.

[Expresión matemática](#)

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Disolución

Cesión controlada

**CR Tipos**

- Difusión
- Disolución
- Difusión y Disolución**
- Osmótica
- Intercambio iónico
- Otros sistemas

MVC

BA/BE Normativas

Referencias

MB

Mostrar al inicio



# Formas Farmacéuticas de Cesión Modificada

Biofarmacia Moderna V6

Biofarmacia Moderna Herramientas de Cálculo Colección Biblioteca Capsugel Ejercicios Imprimir p

Biofarmacia Moderna Herramientas de Cálculo Colección Biblioteca Capsugel Ejercicios Imprimir p

Modulo: Sistemas de administración oral

Modulo: Sistemas de administración oral

## 1. Sistemas difusionales

### B. Dispositivos matriz

Fármaco disuelto o disperso en el polímero



El fármaco sólido se disuelve o se dispersa de manera uniforme a lo largo de la matriz de polímero insoluble en agua.

Según se disuelve el fármaco, la matriz se vacía desde la zona exterior hacia la interior.

Ej.) KCl (Ciba-Geigy)  
Felodipina (Merck-Astra)  
Diltiazem (Rhone-Poulenc-Ro

**Sistemas reservorio**

**Expresion matemática**

Matriz reticulada no erosionable



## Formas Farmacéuticas de Cesión Modificada

### *Matrices Hidrófilas:*

- Con elevada proporción de sustancias hidrófilas gelificables: ej carbopol, éteres de celulosa
- Secuencia
  - Farmaco superficial se cede con rapidez
  - Formación de una capa de gel alrededor del comprimido
  - Difusión del fármaco en la capa de gel
  - Disolución progresiva gel y gelificación de nuevas capas
- Sustancias solubles: Incrementan velocidad cesión (por formar canalículos (lactosa, manitol)
- Sustancias insolubles: Disminuyen la velocidad de cesión por dar mayor consistencia al comprimido (fosfato cálcico, silicatos)

## Formas Farmacéuticas de Cesión Modificada

- Variantes:

**A. Flotantes:** de densidad inferior a 1 ( $<$  jugo gástrico 1.004-1.014)

- Para ajustar la densidad: adición de sustancias hidrófobas de densidad inferior; ej: alcohol cetílico mirístico, esteárico, mono y diestearato de glicerilo, aceites hidrogenados.

La flotabilidad es el resultado del aumento del volumen por hidratación del polímero y por la porosidad del comprimido no hidratado (que depende en parte de la fuerza de compresión)

**B. Multicapa**

Capas de carboximetilcelulosa con el fármaco + capas de carboximetilcelulosa reticulada (es insoluble). En el tracto gastrointestinal las capas reticuladas gelifican y se hinchan formando una membrana coloidal que regula la cesión del principio activo

# Formas Farmacéuticas de Cesión Modificada

## C. Bioadhesivos:

Polímeros bioadhesivos:

- Molécula flexibles
- Con numerosos grupos hidrofílicos
- Se esponjan en medio líquido
- Las cadenas de polímero difunden a través de las moléculas de mucina y forman puentes de hidrógeno: *biomucoadhesion*
- Ejemplos: Carboximetilcelulosa, carbopol, alginato sódico, hidroxipropilmetilcelulosa.

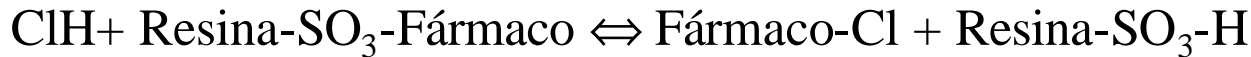
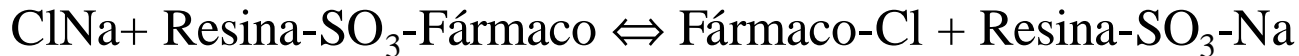
# Formas Farmacéuticas de Cesión Modificada

## Métodos basados en el Intercambio Iónico

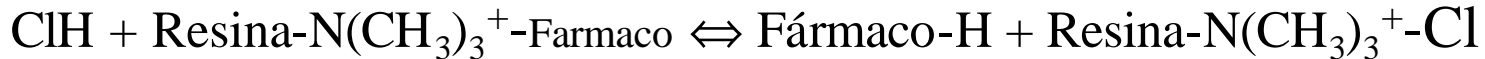
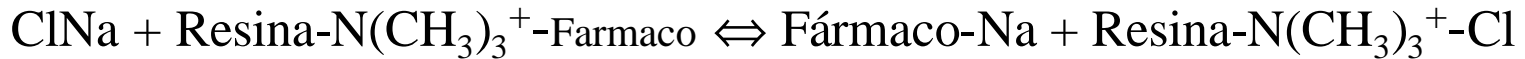
Para fármacos de naturaleza iónica que se unen a resinas de intercambio iónico a partir de las cuales son liberados en el tracto gastrointestinal por intercambio con los iones de los fluidos intestinales

Resinas: ej: copolímeros de estireno y divinilbenceno

### Fármacos Catiónicos:



### Fármacos Aniónicos:



Las partículas de Resina-Fármaco (40-150  $\mu\text{m}$ ) se recubren y granulan con una película de polímero insoluble (ej etilcelulosa+plastificante) para mejorar el control de la liberación. La velocidad de cesión depende de :

Porosidad resina (-,-), Tamaño de partícula (-,+), y de la fuerza iónica del medio (+,+)

# Formas Farmacéuticas de Cesión Modificada

## Sistemas o Dispositivos Terapéuticos

Son dispositivos que ceden el principio activo de modo continuo en una cantidad fija predeterminada (orden cero) durante un periodo de tiempo fijo.

- Reservorio de fármaco+coadyuvantes
- Elemento de control
- Fuente de energía
- Superficie o abertura de salida

Se estudiarán atendiendo a la vía de administración y al tipo de acción (local o sistémica)

Acción Sistémica	Oral Transdérmica Subcutánea
Acción Local	Ocular Uterina

# Formas Farmacéuticas de Cesión Modificada

## Acción Sistémica: Vía Oral

### Bomba osmótica simple: Oros<sup>R</sup>, Gits<sup>R</sup>

(Oral Release Osmotic System, GastroIntestinal Therapeutic System)

- Núcleo osmóticamente activo
- Membrana Semipermeable: ej triacetato de celulosa
- Orificio calibrado en la membrana

Membrana: semipermeable (permite el paso del agua) y **rígida**

Parámetros a controlar:

- Diámetro del orificio (200-400 $\mu$ m)
- Grosor y naturaleza de la membrana (polímeros celulósicos o vinílicos +plastificantes)
- Contenido osmótico del núcleo.

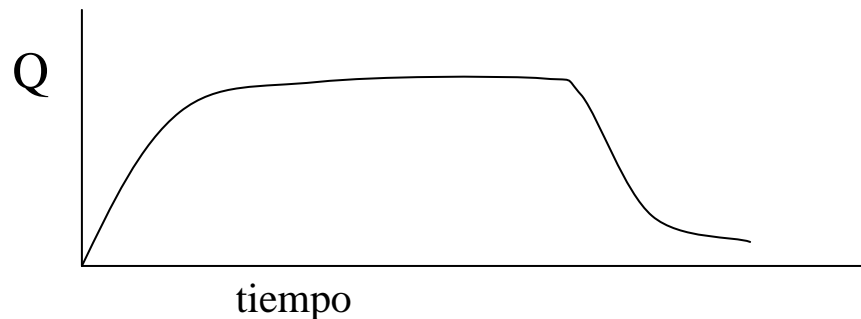
La velocidad de cesión permanecerá constante mientras la solución de principio activo sea saturada

# Formas Farmacéuticas de Cesión Modificada

## Acción Sistémica: Vía Oral

### Bomba osmótica simple: Oros<sup>R</sup>, Gits<sup>R</sup>

1. El agua del tracto gastrointestinal penetra a través de la membrana semipermeable. El flujo es constante y depende del espesor y permeabilidad de la membrana y de la presión osmótica del reservorio.
2. En el reservorio se forma una solución saturada
3. La presión hidrostática generada en el interior del reservorio produce la liberación de la solución saturada a través del orificio a velocidad constante
4. La liberación se produce a velocidad constante mientras quede remanente de sustancia no disuelta en el reservorio.
5. Cuando se agota, la solución de fármaco se diluye y la velocidad de cesión disminuye.





# Formas Farmacéuticas de Cesión Modificada

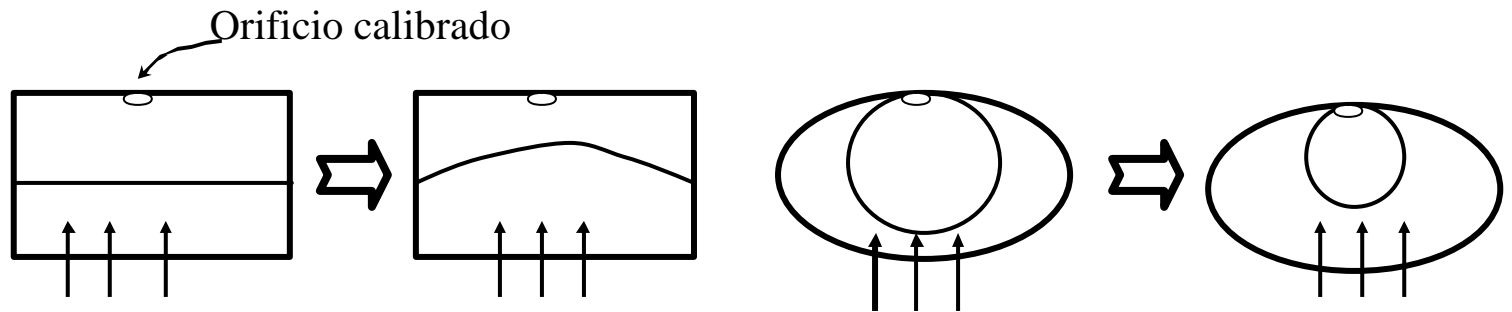
## Acción Sistémica: Vía Oral

### Bomba osmótica : Oros<sup>R</sup> Push-Pull

Adecuada para sustancias muy solubles o de escasa solubilidad que se administran como suspensión.

El interior consta de dos compartimentos separados por una *membrana flexible*. El compartimento superior (o interno) contiene el fármaco en solución o en suspensión y comunica con el orificio de salida.

El compartimento inferior o externo contiene el agente osmótico sólido



## Formas Farmacéuticas de Cesión Modificada

Sistemas Transdérmicos:

- Propiedades fisicoquímicas fármaco: Peso molecular, Coeficiente difusión, Lipofilia
- No ser irritantes ni alergizantes.
- Fármacos activos a bajas concentraciones

Clasificación: según el sistema de control de la liberación

Los **dispositivos transdérmicos** son semejantes a un **apósito** que se adhiere sobre la piel y proporcionan (a partir de un **reservorio** por diversos **mecanismos de control**), cantidades determinadas de fármaco por unidad de tiempo, que penetran por difusión a través de la piel y pasan a la circulación general.

# Formas Farmacéuticas de Cesión Modificada

## 1. Sistemas controlados por difusión a través de membrana: Sistemas depósito o reservorio

- Lámina impermeable
- Reservorio de fármaco:
  - Sólido disperso en una matriz
  - Suspensión en silicona fluida
  - Solución en alcoholes alifáticos
- Membrana controladora de la cesión:
  - Polipropileno
  - Etilenvinilacetato (EVAc)
  - Membranas no porosas: polietileno, cloruro de polivinilo, nylon.

# Formas Farmacéuticas de Cesión Modificada

## 1. Sistemas controlados por difusión a través de matriz:

El reservorio de fármaco es una dispersión del mismo en una matriz hidrofílica o lipofílica..

Ejemplos

- Matrices poliméricas impregnadas (triacetato de celulosa)
- Matrices de tipo hidrogel
- Sistemas microrreservorios: multitud de compartimentos hidrófilicos dispersos en una matriz hidrófoba.

Velocidad de liberación es función de

$$Q \propto f(\sqrt{t}) \quad (\text{pseudo orden cero})$$

Gradiente de difusión en la matriz para conseguir liberación de orden cero.

## Formas Farmacéuticas de Cesión Modificada

Ensayos específicos para sistemas transdérmicos:

- Grado de sellado
- Resistencia de la membrana
- Velocidad de liberación
- Penetración del principio activo a través de la piel.
  - Ensayos in vitro e in vivo

Uniformidad de contenido

- Uniformidad de peso
- Estabilidad química y estabilidad del perfil de cesión con el tiempo (*caducidad biofarmacéutica*)

# Formas Farmacéuticas de Cesión Modificada

## Sistemas subcutáneos e intramusculares

- Sistemas de liberación controlada por membrana
- Sistemas matriciales
  - Sistemas microrreservorios
- Bombas osmóticas
- Sistema Infusaid.

## Uso Ocular

Ocusert: sistema de liberación controlada por membrana (copolímero de etileno y acetato de polivinilo)

## Uso Uterino

Dispositivos intrauterinos que llevan el fármaco incorporado en un reservorio y recubiertos por una membrana de control (EVAc). Ejemplo Progestasert<sup>R</sup> (65 microgramos/día progesterona)