

LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS. APLICACIONES BIOMÉDICAS

Virginia Sáez, Estíbaliz Hernáez y Leyre López

Grupo de Nuevos Materiales, Facultad de Ciencias, Campus de Lejona (Vizcaya).
Universidad del País Vasco. España

1. INTRODUCCIÓN

Existen muchas desventajas asociadas al empleo de determinados fármacos. Éstos se distribuyen en el organismo según sus propiedades físicas, tales como la solubilidad, coeficiente de partición y carga. En consecuencia, los fármacos pueden alcanzar gran variedad de sitios en los cuales puede que se encuentren fuera de su intervalo terapéutico, que sean inactivos, o que su acción sea indeseada o nociva, y por tanto, con efectos secundarios negativos.

Actualmente existen dos métodos para mejorar la acción de los fármacos:

1. *Liberación controlada*, que trata de eliminar o reducir los efectos secundarios produciendo una concentración terapéutica del fármaco que sea estable en el organismo. Se trata de alcanzar una cinética de liberación de orden cero y no suelen existir cambios en la concentración del fármaco en el organismo (comparándolo con los cambios intermitentes de concentración en las dosificaciones convencionales), y
2. *Liberación dirigida hacia lugares específicos*, que trata de asegurar que el fármaco es liberado en el lugar requerido, y al mismo tiempo mantiene el fármaco inactivo en cualquier otro lugar del organismo.

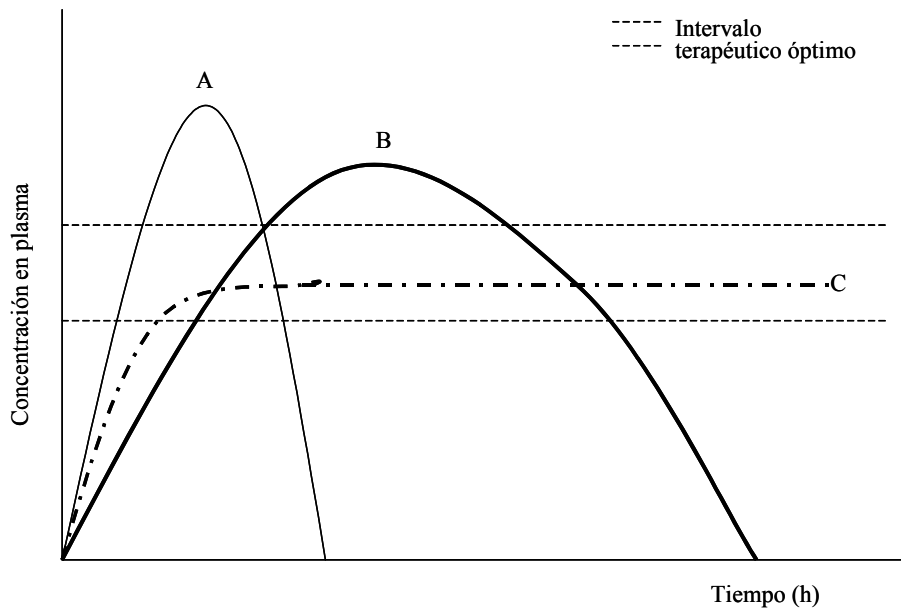


Figura 1. Curvas típicas en plasma resultantes del empleo de: (A) pastilla convencional, (B) preparado de liberación lenta, (C) sistema de liberación transdermal.

Aunque existe una amplia gama de tecnología aplicada en el desarrollo farmacéutico, sólo unos pocos productos han sobrevivido en el mercado. Los problemas asociados al empleo de aproximaciones y la necesidad de extraer la información requerida para alcanzar formas de dosificación apropiadas se muestra en la Tabla 1.

Los sistemas avanzados de liberación controlada ofrecen un grado significativo de libertad en la elección del lugar de aplicación. Mientras que muchas formulaciones *tradicionales* deben ser inyectadas o ingeridas, los sistemas poliméricos de liberación controlada pueden ser localizados virtualmente en cualquier cavidad corporal, de modo que estos soportes de fármacos pueden situarse en el organismo en, o cerca de la zona enferma, pueden ser implantados, o pueden ser adheridos externamente a la piel, gracias a ello han aparecido nuevas rutas posibles de administración de fármacos. Se ha investigado la administración sistémica de medicamentos a través de las membranas nasales (ruta nasal), de las membranas mucosas de la boca (ruta oral), del ojo (ruta oftálmica), de la piel (ruta transdermal), entre otras.

Tabla 1. Problemas y necesidades de los sistemas de liberación.

SISTEMA	PROBLEMAS	NECESIDADES
Oral	La absorción no presenta necesariamente una velocidad de liberación equiparable.	Que ejerza control del tránsito gastrointestinal.
Ocular	Incompatibilidad del organismo con un cuerpo extraño.	-Que sea fácilmente aplicable. -Sistemas de larga duración.
Implantes	-Erosionables -Las velocidades de erosión y liberación no son siempre reproducibles.	Que ofrezca información química y biológica del implante, velocidad de erosión y compatibilidad.
Transdermal	-Velocidad de transporte inadecuada (efectos de acumulación). -Incompatibilidad (irritación)	Acción intensificadora.

2. RUTA TRANSDERMAL. Las enfermedades de la piel se suelen tratar con cremas. Esta es una forma convencional de liberar el medicamento de forma rápida, es fácilmente eliminable, pero de administración imprecisa. Otra forma son las inyecciones intramusculares y subcutáneas que se llevan utilizando desde hace tiempo con una gran variedad de fármacos, aunque este tipo de terapia es intermitente. También se emplean soluciones oleaginosas, suspensiones, emulsiones e implantes. La ventaja de estas últimas rutas de administración es que la duración del efecto puede ser no sólo de horas o días, sino incluso semanas, meses o años.

La liberación transdermal, donde el sistema de liberación se adhiere externamente a la piel, es una de las rutas de administración de fármacos comercialmente más aceptadas (*Thacharodi y Paduranga, 1995*). Mediante estos sistemas es posible obtener efectos sistémicos, evitando el efecto de primer paso por el metabolismo hepático (una de las principales desventajas de los sistemas de liberación orales).

La piel funciona como una barrera contra los virus y otros invasores potenciales, es relativamente impermeable y por tanto una vía de entrada pobre para terapias sistémicas. El paso a través de la piel es un proceso complejo, por lo que las sustancias capaces de atravesarla requieren cumplir una serie de características: (1) Deben tener un bajo peso molecular, (2) Adecuada liposolubilidad del fármaco, que difunda con facilidad a través de la piel, (3) El medicamento debe ser potente, es decir, ejercer su acción terapéutica a dosis bajas, y (4) No irritante para la piel.

El proceso de absorción transdermal depende de muchos factores, como la concentración del fármaco, el tipo de sistema, el área superficial de contacto, la oclusión, la región anatómica de aplicación, las condiciones de la piel, edad, metabolismo en la piel, grado de irrigación sanguínea en la misma, etc.

Aunque la ventajas de la medicación transdermal son evidentes, existen ciertas limitaciones. Entre las limitaciones de estos sistemas cabe destacar la inducción de ciertas reacciones de irritación o sensibilización de la piel. Éstas pueden deberse al fármaco o al material empleado en la fabricación del dispositivo transdermal, algunos ensayos realizados en parches empleados para administración transdermal han revelado que algunas de estas reacciones de la piel son producidas por el dispositivo transdermal y no por los fármacos empleados (*Vermeer, 1991; McBurney et al., 1989*).

Un importante avance para evitar o minimizar los efectos adversos sobre la piel es el uso de biopolímeros compatibles y no antigénicos, tal es el caso de ciertos hidrogeles poliméricos. Los hidrogeles, desde que fueron introducidos en el campo de la Biomedicina, han demostrado tener muy buenas características de biocompatibilidad, debido a sus propiedades físicas, que los hacen semejantes a los tejidos vivos, especialmente por su alto contenido en agua, sus consistencia blanda y elástica y su baja tensión interfacial (*Ratner y Hoffman, 1976; Jeyanthi y Rao, 1990; Smetana, 1993*).

Los dispositivos transdermales, en líneas generales constan de los siguientes componentes: envase sellado o lámina soporte, reservorio para el fármaco, membrana controladora de la liberación (opcional), capa adhesiva que se pegue a la piel y una lámina protectora o de revestimiento.

Los sistemas transdermales necesitan poseer determinadas características para poder traspasar la epidermis, si se tiene en cuenta que la permeabilidad de la piel no es idéntica en toda su superficie y que varía de unos individuos a otros.

Con los nuevos sistemas se regula la penetración a través de la piel conjugando la permeabilidad y la regulación de liberación del principio activo. La absorción de fármacos a través de la piel es muy compleja y ocurre en varias etapas: (1) Liberación del principio activo y difusión hasta la superficie cutánea, condicionado por las características del principio activo, (2) Penetración en la capa superficial y permeabilización en la epidermis, y (3) Incorporación a la microcirculación dérmica.

La liberación transdermal ofrece una serie de ventajas y desventajas frente a la administración convencional, entre las que cabe destacar:

Ventajas:

1. Liberación controlada
2. Se evita el efecto metabólico de primer paso.
3. Duración de acción prolongada.
4. Aumento del intervalo de tiempo de actividad, reducción de dosis y por tanto, de reacciones adversas.
5. Comodidad de administración.
6. De gran interés en aquellos fármacos con una corta semivida de eliminación.
7. Posibilidad de eliminar el sistema de administración de forma instantánea.
8. Eliminación de la variabilidad asociada a la vía oral.

Desventajas:

1. Reducido número de fármacos que pueden atravesar la piel.
2. Reacciones adversas locales en la zona de administración.

3. RUTA PERORAL. El tracto gastrointestinal (GI) es una vía de administración bastante común debido a la facilidad para tragar los medicamentos. Aún así, existen muchos factores adversos que influyen en la disolución y absorción de

fármacos, que incluyen la movilidad intestinal, la masa y el pH de las sustancias contenidas en el intestino, y las condiciones en las que se encuentran las superficies absorbentes situadas a lo largo de todo el tracto intestinal. Estos factores, a su vez, pueden verse afectados por enfermedades del paciente, postura, hábitos alimenticios y ciertos aspectos del tratamiento (*Yates et al., 1975*).

El periodo de tiempo necesario para una liberación de fármacos efectiva desde un sistema de liberación peroral controlada, está limitado por el tiempo de tránsito gastrointestinal, que es de aproximadamente 16 horas en humanos. Existen variaciones en el tiempo de tránsito, según la actividad física, ingesta de líquidos y alimentos, tipo de alimentos, estrés psicológico, etc.

Se han hecho intentos para mantener los sistemas de liberación en el tracto GI durante largos periodos de tiempo; por medio de pastillas que se adhieren a las paredes del estómago; pastillas y cápsulas que flotan en los fluidos del tracto GI; o con formas y tamaños diferentes que los retienen por más tiempo. Los sistemas de liberación controlada emplean recubrimientos de distintos espesores y tamaños, para alcanzar un tiempo de tránsito más predecible y reducir el peligro de dosis efectivas.

En general, se considera ideal una cinética de liberación de orden cero, para cualquier sistema de liberación. Sin embargo, existen sistemas de dosificación de primer orden o dependientes de la raíz cuadrada del tiempo, que son muy efectivos. Volviendo a las cinéticas de orden cero, se debe tener en cuenta que cinéticas que *in vitro* son de orden cero, no resultan necesariamente en absorciones *in vivo* de orden cero. Esto sólo ocurrirá si el tracto GI se comporta como un modelo de compartimento único, que significa que todos los segmentos a lo largo del tracto GI son homogéneos respecto a la absorción y que la liberación del fármaco es la etapa limitante de la velocidad en el proceso de absorción.

4. RUTA ORAL. Las membranas mucosas están sujetas a enfermedades y lesiones crónicas. Muchos tratamientos necesitan ser empleados frecuentemente. Las pastillas de disolución lenta proporcionan un método para prolongar la liberación del fármaco en la mucosa.

La liberación oral ofrece una accesibilidad excelente, de modo que los sistemas de liberación de fármacos pueden ser incorporados y eliminados con facilidad. La membrana mucosa de la boca también proporciona una ruta de administración para las terapias sistémicas. La adhesión a la mucosa se consigue empleando un polímero o combinación de polímeros como la hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, polimetacrilato de metilo y poliacrilato de sodio, que presentan propiedades adhesivas en contacto con la saliva. Los tres sistemas de liberación comunmente usados incluyen pastillas adhesivas (*Bremecker et al., 1984*), geles adhesivos (*Brown et al., 1983*) y parches adhesivos (*Baker et al., 1975*). Un ejemplo de una pastilla bucal comercial es la *Susadrin* que libera nitroglicerina en el tratamiento de la angina de pecho durante un periodo de cinco horas comparado con los cinco minutos de las pastillas sublingüales convencionales (*Schor et al., 1983*). *Susadrin* emplea un adhesivo comprimido de hidroxipropilcelulosa y etilcelulosa.

5. OTRAS RUTAS. Existen otras rutas de administración de fármacos como la pulmonar, ocular, nasal, rectal, cerebral, etc. En principio, sus mecanismos de liberación son similares a los de otras rutas, y se basan en disolución y difusión de los fármacos. Sin embargo, deben tenerse en cuenta algunos aspectos fisiológicos y anatómicos, como el pH, el volumen de fluido, presencia de enzimas, propiedades adhesivas y la velocidad del flujo sanguíneo en la zona de administración.

5. PROPIEDADES FISICO-QUÍMICAS DE LOS FÁRMACOS. Es importante evaluar cuidadosamente las propiedades fisico-químicas de un fármaco que es un potencial candidato para su empleo en sistemas de liberación controlada. Esta evaluación se basa en las características del sistema de liberación y en la fisiología y/o anatomía de la zona de aplicación en el organismo (*Ritschel, W., 1988*).

El material debe presentar especificaciones estrictas respecto a los siguientes aspectos: propiedades organolépticas (color, sabor, olor); pureza (TLC, HPLC, IR); densidad (densidad verdadera, densidad de empaquetamiento, entre otras); forma cristalina (si la tiene); tamaño/distribución de partículas (tamaño medio, homogeneidad, factor de forma, área superficial).

5.1. Solubilidad. En general, para que un fármaco sea absorbido debe presentarse en forma de disolución acuosa en el lugar de absorción. Esto es así en todos los mecanismos de absorción excepto en la pinocitosis donde la absorción es en forma de gotas o pequeñas partículas. En particular, para los sistemas de liberación perorales es necesario determinar no sólo la solubilidad del fármaco en agua y otros disolventes sino también a varios pHs.

La velocidad de disolución, dQ/dt , se suele determinar introduciendo una pastilla del fármaco en agua a 37°C bajo agitación a 50 rpm. El proceso de disolución se describe por la ecuación (1):

$$\frac{dQ}{dt} = kS_A (C_s - C_t) \quad (1)$$

donde k es una constante que depende del material, de la temperatura, y de la velocidad de agitación; S_A es el área superficial; C_s es la solubilidad del fármaco; y C_t es la concentración del fármaco a tiempo t . Si C_s es mucho mayor que C_t entonces la ecuación (1) se simplifica a la siguiente ecuación:

$$\frac{dQ}{dt} = kS_A C_s \quad (2)$$

Representando Q/S_A frente a t (Ecuación (3)):

$$\frac{Q}{S_A} = kC_s t \quad (3)$$

la pendiente representa la velocidad intrínseca de disolución kC_s , expresada en mg/cm^2 , si este valor es mayor que $1 \text{ mg}/\text{cm}^2$, entonces no suele haber problemas de absorción del fármaco porque es lo suficientemente soluble como para ser absorbido por difusión. Sin embargo, si este valor es menor que $0,1 \text{ mg}/\text{cm}^2$, habrá problemas de absorción y de biocompatibilidad.

5.2. Peso molecular. Probablemente, más del 95% de los fármacos, son transportados a través de membranas, por difusión. En este caso, el fármaco debe presentarse en forma de disolución acuosa verdadera fuera de la membrana, luego debe poderse disolver en el material de la membrana durante el proceso de transporte a través de ella, y después de ser expulsado debe ser soluble en el medio acuoso del otro lado de la membrana.

La velocidad de flujo depende de la constante de difusión del fármaco en el material D , del área superficial de la membrana A , del coeficiente de partición del fármaco entre la disolución acuosa y la membrana k , del espesor de la membrana h , y de las concentraciones fuera y dentro de la membrana C_o y C_i , como se ve en la siguiente ecuación:

$$Q = D \left(\frac{A}{h} \right) k (C_o - C_i) \quad (4)$$

La constante de difusión D disminuye cuando aumenta el peso molecular. La mayoría de los fármacos presentan pesos moleculares entre 200 y 500 g/mol, aunque existen fármacos con pesos moleculares mayores, como la digoxina (781 g/mol) y la anfotericina B (924 g/mol). La absorción está limitada para fármacos con pesos moleculares de 1.000 o superiores.

El peso molecular también es importante en la distribución del fármaco en el organismo, ya que debe atravesar poros que no son del mismo tamaño en todas las partes del cuerpo. Los poros más grandes se encuentran en los capilares hepáticos.

5.3. pKa. Muchos fármacos son electrolitos débiles, lo que significa que se ionizan a ciertos pHs. El porcentaje de ionización depende del valor del pKa, y puede ser descrito por la ecuación de Henderson-Hasselbalch, como se muestra en las ecuaciones (5) y (6):

$$\% \text{ionización (compuesto ácido)} = \frac{100}{1 + \text{anti log}(pK_a - \text{pH})} \quad (5)$$

$$\% \text{ionización (compuesto básico)} = \frac{100}{1 + \text{anti log}(\text{pH} - pK_a)} \quad (6)$$

Un cambio significativo en el grado de ionización con consecuencias clínicas, puede considerarse cualquier cambio en el pH para fármacos ácidos con pKa entre 3 y 7,5 y para formas básicas con pKa entre 7 y 11.

5.4. Punto isoeléctrico. Los compuestos anfóteros, como los péptidos, han adquirido gran interés en la administración peroral. Los péptidos y proteínas tienen un punto isoeléctrico que se define como el pH o la concentración de protones a la cual la concentración zwitteriónica es máxima y el movimiento de las moléculas es mínimo. En estos casos, el pH en el punto de absorción debe estar alejado una o dos unidades del punto isoeléctrico.

5.4. Coeficiente de partición aparente (CPA). El coeficiente de partición aparente, también llamado coeficiente de partición lípido/agua, es la relación de las concentraciones de fármaco en dos fases parcialmente inmiscibles.

Para calcularlo, se emplea un tampón a pH 7,4 (pH de la sangre) como fase acuosa y n-octanol como fase oleosa, cada una de ellas saturada con la otra. El fármaco se disuelve en una de las fases y entonces se añade la otra y se agita durante un mínimo de 3 horas, normalmente a 37 °C

$$\text{CPA} = \frac{(C_{\text{antes}} - C_{\text{despues}}) V_a}{C_{\text{despues}} V_l} \quad (7)$$

V_a y V_l son los volúmenes de la fase acuosa y de la fase oleosa respectivamente.

Los fármacos que se absorben por difusión deben presentar un CPA mínimo. Los fármacos con CPA alto penetran más en los materiales grasos, por ejemplo, penetran mejor en el tejido cerebral y en los tejidos grasos del organismo.

Agradecimientos. Los autores agradecen al MCYT, al Gobierno Vasco y a la Universidad del País Vasco (UPV/EHU) las facilidades concedidas durante la realización de este trabajo. Igualmente agradecemos al Prof. Dr. Issa Katime sus comentarios y aportaciones durante la redacción de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Baker, R.W., Lonsdale, H.K., *Chemtechnology*, **5(11)**, 668 (1975).
- Bremecker, K.D., Stempel, H., Klein, G., *J. Pharm. Sci.*, **73(4)**, 548 (1984).
- Brown, J.P., McGarraugh, G.V., Parkinson, T.M., Wingard, R.E., Onderdonk, A.B., *J. Med. Chem.*, **26**, 1300 (1983).
- Gardner, C.R. en “*Drug Delivery Systems: Fundamentals and Techniques*”, Johnson P. y Lloyd-Jones, J.G. (editores.), VCH Publishers, Nueva York, pag. 12 (1988).
- Jeyanthi, R. y Rao, K.P., *Biomaterials*, **11**, 238 (1990).
- Kroschwitz, J.I. (editor) “*Polymers: Biomaterials and Medical Applications.*”, Wiley & Sons, Nueva York, pags. 135-137 (1989).
- McBurney, E.J., Noel, S.B. y Collins, J.H., *J. Am. Acad. Dermatol.*, **20**, 508 (1989).
- Petrak, K., *British Pol. J.*, **22**, 213 (1990).
- Ratner, B.D., Hoffman, A.S. en “*Hydrogels for Medical and Related Applications*”, Andrade, J.D. (editores), ACS Symposium Series 31, American Chemical Society, Washington, 1 (1976).
- Ritschel, W. “*Pharmacokinetic and Biopharmaceutical Aspects in Drug Delivery*”, en “*Drug Delivery Devices*”, P. Tyle (editor), Marcel Dekker, Nueva York, pags. 17-79, 1988.
- Schor, J.M., Davis, S.S., Nigalaye, A., Botton, S., *Drug Develop. Ind. Pharm.*, **9(7)**, 1359 (1983).
- Smetana, K., *Biomaterials*, **14**, 1046 (1993).
- Tacharodi, D. y Paduranga, R., *Biomaterials*, **16**, 145 (1995).

Tyle, P., Ritschel, W.A., Banakar, U.V., Introduction to Spec. Drug Delivery Systems from Lab Res. to Prod., en “Spec. Drug Delivery System”, P. Tyle, (editor), Marcel Dekker, Inc., Nueva York, pags. 3-36 (1989).

Vermeer, B.J., *J. Control. Rel.*, **15**, 261 (1991).

Yates, T.E., Benson, H., Buckles, R., Urquart, J., Zaffaroni, A. en J.H.U. Brown y J.F. Dickson III “*Advances in Biomedical Engineering*”, Academic Press, Inc., Nueva York, pag. 2 (1975).