

Forme farmaceutice solide cu eliberare controlată

Prof. Univ. Dr. Farm. Dumitru LUPULEASA

Scopul controlului eliberării

În mod obișnuit, acțiunea unui preparat oral cu acțiune sistemică poate fi descrisă astfel: după înghițire, preparatul ajunge la locul cedării, unde începe să elibereze substanța activă în lichidul biologic. Din lichidul biologic, substanța activă este absorbită în sânge, ducând la creșterea concentrației plasmatice. Din momentul ajungerii în sistemul circulator, substanța activă începe să fie metabolizată și/sau eliminată. Variația concentrației plasmatice depinde de echilibrul între viteza cu care substanța este absorbită în sânge și vitezele de eliminare/metabolizare. La început, viteza de absorbție este mai mare, ducând la creșterea concentrației plasmatice, apoi, fie datorită metabolizării/eliminării, fie datorită epuizării substanței active din locul de absorbție, vitezele de eliminare/metabolizare depășesc rata de absorbție, ducând la scăderea concentrației plasmatice. (Explicația este simplificată, la concentrația plasmatică mai pot contribui și fenomene de distribuție și depozitare în alte compartimente, ș.a.m.d.)

Scopul esențial al administrării medicamentului este obținerea unei concentrații plasmatice mai mari decât concentrația terapeutică minimă, dar mai mică decât concentrația toxică. În funcție de caracteristicile substanței active și ale formei farmaceutice, timpul în care concentrația plasmatică se află în fereastra terapeutică poate fi mai lung sau mai scurt. După ce concentrația plasmatică scade sub un anumit nivel, pentru menținerea efectului terapeutic ar trebui administrată o nouă unitate de dozaj. Această abordare clasică poate fi extrem de neconvenabilă pentru pacient. Chiar și intervalele relativ lungi, de ordinul a 6 ore pot fi greu de respectat atunci când contravin stilului de viață; administrarea unui produs medicamentos la fiecare 2 ore, zi și noapte, timp de câteva zile ar fi extrem de neplăcută și ar duce probabil la

lipsa voluntară de complianță a pacientului. Alte dezavantaje se leagă de fluctuația continuă a concentrației plasmatice de substanță activă, cu posibilitatea intrării în domeniul toxic sau scăderii sub concentrația terapeutică, omisiunea administrării unor doze, ș.a.m.d.

O definiție oficială se regăsește în suplimentul 2004 al FR, armonizat cu Farmacopeea Europeană. Conform suplimentului: „comprimatelor cu eliberare modificată sunt comprimate acoperite sau neacoperite, care conțin excipienți speciali sau care sunt realizate prin metode de fabricație speciale, sau ambele, cu scopul de a modifica viteza, locul sau momentul eliberării substanțelor active. Comprimatele cu cedare modificată cuprind comprimate cu eliberare prelungită, comprimate cu eliberare întârziată și comprimate cu eliberare secvențială”. Înlocuind cuvântul „comprimat” cu „preparate farmaceutice” ajungem la o foarte bună definiție a formelor cu cedare modificată. Partea esențială a definiției se referă la scop: modificarea vitezei, locului sau momentului eliberării substanțelor active.

Eliberarea întârziată se obține de obicei prin acoperirea formelor farmaceutice cu un film, care se va desface fie dependent de mediul înconjurător (în special de pH), fie după un timp de la umectare.

Eliberarea accelerată se obține dizolvând cât mai rapid substanța activă într-un mediu biologic. Eliberarea prelungită presupune cedarea continuă din forma farmaceutică a substanței active, cu o viteză mai mică decât viteza maximă de absorbție în organism. În această situație, cedarea este etapa limitativă a vitezei în procesul de absorbție. Eliberarea pulsatilă sau secvențială implică eliberarea din preparat a unei cantități de substanță activă la intervale diferite (de obicei în 2-3 tranșe). Efectul este similar cu administrarea a 2-3 doze unitare la intervale egale de timp. Eliberarea controlată este similară cu elibe-

rarea prelungită. Presupune, de asemenea, cedarea substanței active o perioadă mai îndelungată. Spre deosebire de eliberarea prelungită, eliberarea controlată implică o cedare a substanței active cu o viteză bine controlată și dinainte stabilită. Poate implica și controlul locului de eliberare. Eliberarea la țintă implică cedarea substanței medicamentoase într-un anumit loc. În cazul comprimatelor perorale locul este, în mod necesar, o secțiune a tubului digestiv. Dintre formele farmaceutice destinate administrării orale și cele sublinguale nu se clasifică printre formele vectorizate.

Avantajele formelor farmaceutice cu cedare modificată

- Creșterea eficienței terapeutice a tratamentului datorită menținerii mai constante a concentrației plasmatice și prin aducerea substanței active la locul de acțiune;
- Îmbunătățirea complianței datorită reducerii numărului de administrări și complexității acestora;
- Îmbunătățirea indisponibilității substanțelor active administrate oral, prin protecția față de pH-ul gastric nefavorabil și prin eliberarea în fereastra de absorbție;
- Reducerea efectelor adverse din multiple cauze: prevenirea creșterii concentrației plasmatice în zona toxică, evitarea contactului cu zonele ușor de iritat din tubul digestiv, posibilitatea reducerii acumulării în organism a substanțelor active sau a metabolitelor lor;
- Posibilitatea reducerii costului tratamentului, deși formele cu cedare modificată sunt mai scumpe decât cele clasice, costul total al tratamentului poate fi mai scăzut, datorită reducerii efectelor adverse, creșterii complianței, creșterii eficienței, ș.a.m.d.

Dezavantajele formelor farmaceutice cu cedare modificată

- Cost mai mare de obținere (cercetare/dezvoltare, formulare, fabricație)



- ◀ datorită materialelor și echipamentelor mai scumpe, proceselor tehnologice mai complexe, controlului mai laborios;
- Necesitatea caracterizării mai exacte a materiilor prime;
- Posibilitatea influențării cedării de către condițiile existente în tubul digestiv — alimente, particularități individuale, variații de pH, enzime;
- Dependența efectului terapeutic de tranzitul intestinal;
- Riscul supradozării în cazul eliberării bruște a substanțelor active;
- Posibilitatea apariției iritării în cazul blocării preparatului într-un anumit loc, acest lucru ducând la concentrații locale crescute de substanță activă pe o perioadă îndelungată;
- Lipsa de flexibilitate la ajustarea dozei în cazul multor preparate, ce nu pot fi fracționate; Riscul utilizării substanțelor active cu indice terapeutic mic este mai mare decât beneficiul formelor cu cedare modificată.

Formularea formelor farmaceutice solide acoperite implică două etape distincte: formularea nucleului respectiv, formularea stratului de acoperire și stabilirea parametrilor de acoperire. Formularea nucleului (numit și substrat sau sâmbure) se face în concordanță cu principiile generale de formulare a respectivelor produse farmaceutice (granule, pelete, capsule, comprimate). Se preferă obținerea de produse rezistente (care să reziste stresului mecanic al acoperirii), fără muchii ascuțiți (care ridică probleme deosebite în obținerea unui strat de acoperire continuu, uniform), mai puțin lucioase (pentru o mai bună aderență a materialului de acoperire). Caracteristicile dorite ale nucleelor depind și de tehnologia de acoperire ce va fi folosită. Formularea în etapa de acoperire implică alegerea materialului de acoperire, a tehnologiei de acoperire, a parametrilor de utilizare (concentrația și temperatura dispersiei), a parametrilor de acoperire (temperatura de uscare, agitația, debitul în cazul acoperirii pe cale umedă), presiunea și viteza de comprimare (în cazul acoperirii prin comprimare). Scopul urmărit este obținerea unui strat sau a unor straturi de acoperire aderente, continue, cât mai uniforme, rezistente mecanic, cu proprietăți corespunzătoare scopului. Se va ține cont

atât de stabilitatea produsului medicamentos, cât și de toleranța, inocuitatea și eficiența terapeutică a acestuia.

Există în prezent trei scopuri mari pentru care se face acoperirea funcțională:

1. Rezistența la suc gastric — formele farmaceutice gastrorezistente protejează substanța activă de pH-ul acid al sucului gastric și permit eliberarea la nivel intestinal;
2. Modificarea eliberării - se face în scopul modificării vitezei, locului sau momentului absorbției. Acoperirea se face cu substanțe care permit controlul cedării;
3. Mucoadeziunea stratului exterior al formei farmaceutice (de obicei comprimat) poate prezenta bioadeziune după umectare, fiind aderent pe mucoase. Preparatele farmaceutice acoperite se pot utiliza ca atare (granule, pelete, capsule, comprimate acoperite) sau se pot folosi la obținerea altor forme farmaceutice (granule sau pelete acoperite folosite la obținerea comprimatelor sau capsulelor).

Mecanismele formării structurilor de acoperire

În funcție de structura de acoperire, se întâlnesc diferite mecanisme de formare ale acesteia. Structurile stratificate, așa cum este zahărul, aplicat în procesul de drajefiere, se formează prin cristalizarea substantelor folosite, strat după strat. Filmele se formează prin coalescența picăturilor în care formatorul de film este dizolvat sau dispersat, urmată de evaporarea mediului lichid. În cazul acoperirii prin comprimare, mecanismele sunt: rearanjarea particulelor, deformarea în punctele de contact, fragmentarea unor particule și apariția de legături interparticulare.

Hidroxipropilceluloza (HPC) este solubilă în apă rece sau caldă, insolubilă peste 45°C. Se utilizează în combinații cu alți polimeri. Hidroxipromilmetilceluloza (HPMC, hipromeloză) este unul dintre cei mai folosiți polimeri hidrosolubili cu solubilitate bună în apă și solvenți organici, conduce la filme rezistente și elastice, nu interferează cu cedarea substanțelor active, fără gust sau miros, stabil, încorporează ușor alți adjuvanți.

Scopurile funcționale ale acoperirii sunt eliberarea controlată și eliberarea enterică.

Pentru **eliberarea controlată** se pot acoperi fie componentele formei farmaceutice (ex: granule, pelete), fie chiar forma farmaceutică (comprimate, capsule). În

general, învelișurile controlează cedarea prin 3 tipuri de mecanisme: **Difuziune** - la locul cedării lichidul biologic pătrunde prin difuziune prin stratul de acoperire, dizolvă substanța activă care va difuza apoi prin stratul de acoperire; **Eroziune** - erodarea gradată a învelișului aflat în contact cu mediul biologic; **Osmoza** - prin pătrunderea lichidului în interiorul formei acoperite se creează o presiune osmotică ce poate rupe învelișul.

Formele acoperite cu **eliberare enterică** se bazează pe existența unui strat exterior de film insolubil la pH acid; la pH alcalin, filmul se desface, permițând accesul lichidelor biologice la straturile interioare, cu cedarea substanței active. Cele două tipuri de învelișuri cu scop funcțional se pot combina, atât între ele, cât și cu alte metode de control al cedării substanțelor active. Sistemele de eliberare a substanței active se pot baza pe câteva mecanisme de cedare: *difuziunea, bioeroziunea, dizolvarea, difuziunea, degradarea dependentă de pH sau enzime, schimbul ionic, osmoza*.

Sisteme cu cedare controlată prin difuziune

Aceste sisteme pot fi sisteme tip rezervor (sau cu membrană), în care nucleul este înconjurat cu o membrană insolubilă la apă, dar permeabilă, sau tip matriță, în care substanța este dispersată într-o matriță polimerică insolubilă în apă. În prima situație cedarea are loc prin difuziune prin porii membranei, iar în a doua chiar din masa matriței polimerice. Din punctul de vedere al formei farmaceutice, formularea se face la fel ca la forma cu cedare nemodificată, ținând însă cont de natura sistemului de modificare a cedării și de excipienții respectivi.

Din punct de vedere al naturii unității doze, formele monoparticulate (sau monolit) sunt comprimatele. Formele multiparticulate sunt granulele, peletele și capsulele. Din punct de vedere al mecanismului de control al cedării, sistemele rezervor sunt sisteme acoperite; sistemele matriceale nu necesită acoperire pentru controlul cedării însă pot fi acoperite



pentru un mecanism mixt, pentru protecție gastrică, șamd.

Învelișurile se formulează după scopul propus. Pot fi necesare filme continue, filme poroase, filme solubile în funcție de pH, filme care să se erodeze în timp, filme insolubile dar permeabile, șamd. Cedarea printr-un înveliș poate depinde de mai mulți factori, printre care: grosimea învelișului, porozitatea și permeabilitatea învelișului, numărul de straturi, neuniformitatea nucleului. Sistemele matriceale monolitice conțin pe lângă substanța activă și adjuvanți obișnuiți de la comprimare și o serie de adjuvanți speciali: agenți formatori de matriță, agenți care să modifice difuziunea, solubilizanți, sisteme tampon.

În funcție de natura formatorului de matriță, matrițele pot fi: matrițe hidrofile, matrițe hidrofobe, matrițe polimerice insolubile, matrițe dependente de pH, matrițe minerale.

Matrițele hidrofile sunt constituite din polimeri hidrofilii, cu masă moleculară mare, foarte vâscoși și nedigerabili. Se înmăbi și se erodează lent după administrare, cedând substanța activă printr-un strat de gel format la exterior. Se folosesc derivați de celuloză (CMC, MC, SPMC, HEC, EHEC, HMC, HMEC), unii carbopoli (934 în special), derivați vinilici, amidon pregelatinizat reticulat, amiloză reticulată, algați și de sodiu.

Matrițele hidrofobe (sau lipidice) cedează substanța activă prin dizolvare directă a acesteia în fluidul biologic. Pentru ca acest lucru să se întâmple, este necesară posibilitatea penetrării acestui fluid în poranizitatea matriței, printr-o rețea de canalicule. Această rețea este formată prin dizolvarea agenților de formare a canaliculelor adăugați în masa de material. În acest scop se folosesc substanțe ușor solubile, cum este clorura de sodiu sau cum sunt zaharurile. Cedarea are loc atât prin difuziune lentă cât și datorită activității progresive a matriței prin digestia materialului lipidic. Sunt mai puțin folosite, întrucât, datorită variabilității individuale a activității enzimelor digestive, cedarea este mai puțin previzibilă.

Matrițele polimerice insolubile (sau plastice inerte) sunt formate din polimeri inerti, insolubili în sucurile digestive, ce formează un schelet tridimensional solid.

Cedarea este modulată de porozitatea materialului.

Matrițele dependente de pH sunt realizate din materiale similare cu cele folosite la acoperirea gastrorezistentă, eliberarea substanței fiind determinată de pH-ul zonei de tub gastric în care se află produsul.

Matrițele minerale conțin proporții mari de materii minerale, nebiodegradabile, legate cu ajutorul unui liant biodegradabil, ce permite eroziunea scheletului matriței.

Matrițele acoperite au scop fie funcțional, fie nefuncțional. Cele acoperite în scop funcțional permit o cedare mai precisă a conținutului. Acoperirea poate fi făcută cu unul sau mai multe învelișuri.

Formele farmaceutice cu eliberare întârziată eliberează substanța activă la nivelul intestinului, fie pentru a preveni descompunerea unei substanțe sensibile la mediul gastric, fie pentru a preveni acțiunea iritantă de contact pentru stomac a unor substanțe active. Se obțin prin acoperire enterică sau prin utilizarea unor matrițe dependente de pH.

Formele farmaceutice cu acțiune repetată conțin mai multe doze unitare de substanță activă (de obicei 2 sau 3). De cele mai multe ori sunt comprimate, însă se pot formula și capsule sau granule cu acțiune repetată. După administrare, prima doză este cedată imediat, iar după un anumit interval de timp sunt cedate și celelalte doze.

Acțiunea repetată se poate obține prin diverse metode:

1. granule sau pelete retardate diferit (în cazul comprimatelor; capsulelor; granulelor), din care o parte cedează imediat substanța activă, altă fracție cedează abia la trecerea în mediul intestinal, iar o a treia fracție după o eroziune în mediul intestinal;
2. comprimate multistrat, la care stratul exterior cedează imediat, iar celelalte mai lent, la schimbarea de pH și după eroziune.

Precauții la administrarea formelor cu cedare modificată

În cazul formelor farmaceutice cu cedare modificată, în majoritatea cazurilor sunt necesare o serie de precauții la eliberarea medicamentului din farmacie și la administrarea acestuia. Aceste precauții se leagă de de-o parte de motivul pentru care forma farmaceutică a fost modificată în sensul controlului cedării și pe de altă

parte de faptul că o parte din aceste tipuri de preparate conțin mai mult de o doză unitară. Ca atare, trebuie avută grijă atât ca pacientul să nu amuleze rola vreunei operațiuni tehnologice, cât și să nu apară un fenomen de supradozare.

În acest scop, pacientul trebuie prevenit asupra următoarelor:

- să utilizeze produsul așa cum a fost prescris, să nu utilizeze forma cu cedare modificată împreună cu una cu cedare normală;
- să nu înlocuiască între ele preparate cu cedare modificată (deci la sfatul personalului calificat - medic sau farmacist - în urma constatării bioechivalenței);
- să nu mestece preparatul;
- să nu administreze preparatul după o dispersare și mărunțire prealabilă în apă.

Dezvoltarea de medicamente noi este o parte esențială a industriei farmaceutice în care riscurile depășesc beneficiile. În ciuda acestor riscuri, dezvoltarea de noi medicamente este necesară pentru îmbunătățirea calității vieții pacienților prin terapii noi care tratează afecțiuni de care suferă milioane de persoane. Nu orice compus testat în laborator ajunge pe raftul farmaciilor. Înainte de a fi pus pe piață, acesta trebuie să parcurgă câteva etape de dezvoltare. O companie trebuie să trieze mii de entități chimice înainte de a lua decizia dezvoltării unui compus. Costurile dezvoltării acestuia cresc odată cu numărul entităților la care trebuie să se renunțe în stadiile preliminare ale dezvoltării. Pentru fiecare 1000 de compuși identificați de o companie, aproximativ 30 au rezultate promițătoare, iar din fiecare 30 de compuși cu rezultate, doar 3 trec de studiile clinice de faza I. Însă din aceste două entități ajunge în final pe raftul farmaciilor. Uneori trebuie să se renunțe la compuşii rezultați, în timpul procesului de autorizare a medicamentului, astfel că pentru a introduce un nou medicament pe piață o companie trebuie să înceapă cu câteva mii de entități chimice. ■

Bibliografie

1. I. Popovici, D. Lupuleasa: **Tehnologie Farmaceutică Vol.3, 2009.**