



## ¿QUÉ APORTAN A LA TERAPÉUTICA LAS NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS?

**Eduardo L. Mariño Hernández**

Càtedra de Farmàcia Galènica  
Unitat de Farmàcia Clínica i Farmacoteràpia  
Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica  
Facultat de Farmàcia  
Universitat de Barcelona.

### Resumen

En este número se describen los conceptos generales y se revisan las aportaciones terapéuticas de los estereoisómeros y de las nuevas formas farmacéuticas destinadas a la administración oral, principalmente las de liberación modificada para actuación o absorción gastrointestinal. A causa de los costes elevados de producción, que se traducen en un incremento del precio de los medicamentos en el sistema nacional de salud, la elección de los estereoisómeros para utilizarlos en la práctica clínica se tiene que basar no sólo en las ventajas técnicas y experimentales, sino también en la evidencia clínica. De la misma manera, el uso de las formas farmacéuticas de liberación modificada se tendría que justificar en términos de efectividad y eficiencia con estudios que demuestren las ventajas sobre otras formas farmacéuticas convencionales que tienen un coste económico menor.

**Palabras clave:** estereoisómeros – formas farmacéuticas o formas galénicas de liberación modificada.

### Introducción

La búsqueda incesante de remedios contra las enfermedades implica una actividad importante en la investigación de nuevas sustancias que puedan ser transformadas en medicamentos y puestas a disposición de la sociedad para utilizarlas en terapéutica. En el largo camino que lleva desde el descubrimiento de nuevas sustancias o principios activos, también llamados fármacos, hasta conseguir el medicamento, hay muchos estudios que se llevan a cabo dentro de los conocidos como I+D (investigación i desarrollo) de un medicamento, que incluyen, indefectiblemente, los ensayos clínicos. Desde las primeras etapas, con la caracterización química y fisicoquímica de las nue-

vas sustancias activas, se empieza a recoger información importante para conocer inicialmente cuáles serán las vías de administración posibles, en caso de llegar a conseguir la categoría de medicamento, lo que sólo tendría lugar en un pequeño número de los candidatos iniciales. Después de la finalización de las tres primeras fases de los ensayos clínicos (es decir de los estudios en humanos) se concluirá con la obtención de información para concretar no sólo la vía de administración sino también la forma farmacéutica, junto con el esquema posológico (dosis, intervalos y duración del tratamiento). Si es un medicamento seguro y eficaz puede ser usado de una manera efectiva y, en la medida que se pueda, de manera eficiente.

Los aspectos antes comentados se consideran pertinentes a efectos de remarcar que la I+D de un medicamento — o como actualmente preferimos llamarlo, la I+D+I+T (investigación, desarrollo, innovación y transferencia), considera, como no podía ser de otra manera, que el medicamento no es el producto acabado, sino que el mismo medicamento y por tanto su propia consecución están absolutamente ligados a su comportamiento al sustrato biológico en que se aplicará, en nuestro caso la especie humana. Por tanto el condicionamiento del principio activo en el medicamento final con una forma farmacéutica y dosis definida (no siempre coincidente con la dosis personalizada a utilizar e incluso tampoco con el estándar), se tiene que hacer necesariamente e inexcusablemente de acuerdo con los resultados obtenidos después de la administración y la observación de los efectos farmacológicos producidos, de los cuales como mínimo uno será el terapéutico.

Desde hace tiempo las formas farmacéuticas se definen como la disposición externa que, después de un proceso tecnológico, se da a los excipientes y a las sustancias o principios activos para facilitar la administración y modificar la acción, al convertirlos en un medicamento. La forma farmacéutica quedará determinada, por tanto, por el tipo de actividad terapéutica que se busque y se adaptará a la mejor o a la única de las vías de administración posibles, que permitan una dosificación sencilla y una administración cómoda. A la vez se buscará que resulte fácil de almacenar y conservar y que la fabricación sea eficiente.

Entre las posibles definiciones que podemos tomar para la forma farmacéutica, quizás el más operativo es adoptar la de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios<sup>1</sup>, publicada recientemente:

«**Forma galénica o forma farmacéutica:** la disposición en que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento. Se define por la combinación de la forma en que el producto farmacéutico es presentado por el fabricante y la forma en que es administrada.»

Clásicamente consideramos la vía de administración oral como la más fisiológica y cómoda para el paciente, que, para los medicamentos de acción sistémica, presenta la posibilidad de absorción de los fármacos y paso a la circulación sanguínea en algunos de sus diferentes niveles, mayoritariamente el gastrointestinal. Si además consideramos esta vía de administración mucho más deseable cuanto mayor sea la duración del tratamiento, las nuevas formas farmacéuticas, básicamente, tendrán como objetivos:

- Acomodar nuevos principios activos, como los de origen biotecnológico con características difíciles que hacen que en muchos casos sólo se utilicen vías parenterales.
- Acomodar principios activos ya formulados como medicamentos en formas farmacéuticas utilizadas, mejoradas por la modificación de las propiedades químicas y/o fisicoquímicas del fármaco, lo que permite incluso cambiar la vía de administración.
- Acomodar también principios activos ya formulados en nuevas formas farmacéuticas que faciliten la administración del medicamento ya que mejorarán el cumplimiento terapéutico del paciente y disminuirán de esta forma la fuente más grande de variabilidad interindividual e intraindividual, y se conseguirá una mayor efectividad.

Estas y otras cuestiones justifican que las nuevas formas farmacéuticas puedan conllevar una aportación positiva y significativa a la terapéutica medicamentosa, lo que tendrá muchas repercusiones en la mejora del cumplimiento terapéutico del paciente y las correspondientes consecuencias de todo tipo, incluyendo evidentemente las económicas<sup>2, 3, 4</sup>.

A veces, más que hablar estrictamente de nuevas formas farmacéuticas, la estrategia consiste en mejorar alguna cualidad del fármaco que posteriormente será vehiculizado en una forma farmacéutica más o menos convencional. Dentro de este apartado podríamos incluir la formación de sales<sup>5</sup>, complejos, muy especialmente con dextrinas<sup>6</sup>, el uso de polimorfos<sup>7</sup> y la más reciente problemática en la utilización de estereoisómeros<sup>8</sup>.

## 1. Estereoisómeros

Los compuestos que tienen la misma estructura pero difieren en su disposición espacial, es decir tienen diferentes configuraciones, presentan estereoisomería. De esta manera, resultan estructuras que no son superponibles sino que una es la imagen especular

de la otra y presentan además asimetría molecular, por lo que desvían el plano de polarización de la luz polarizada plana bien hacia la derecha, se conocen inicialmente como dextrógiros, (d) o (+), o hacia la izquierda, serían entonces los levógiros, (l) o (-). Esta terminología resultaba confusa y a mediados del siglo pasado, coincidiendo con el desarrollo de los compuestos quirales, se empezaron a utilizar para los estereoisómeros o enantiómeros los términos actuales de R (rectus) y S (sinister), según la orientación en el espacio de los grupos químicos, y en los dos casos pueden ser (+) o (-) según hacia donde desvía la luz polarizada.

La mayoría de medicamentos tradicionales utilizados en la práctica diaria son racemados, mezclas de enantiómeros. A pesar de esto, los avances recientes sobre tecnología quiral y la posibilidad de sintetizar compuestos enantiómeros puros han favorecido que la industria farmacéutica registre medicamentos enantiómeros. Por otro lado, se ha aprovechado también esta tecnología para cambiar un racemado aprobado por un enantiómero simple (cambio quiral)<sup>9</sup>.

Los estereoisómeros o enantiómeros pueden tener algunas propiedades farmacocinéticas diferentes como la biodisponibilidad, el volumen de distribución y la excreción renal y por tanto conferir ciertos atributos que pueden constituir un avance terapéutico como un índice terapéutico mejorado, menos dosis/día, disminución de la variabilidad interindividual, menos interacciones, etc.<sup>9</sup>. Dentro de los cambios farmacocinéticos podemos encontrar el caso del omeprazol racémico y el esomeprazol más recientemente comercializado, con una eliminación mucho más lenta y con una nueva formulación, que facilita la administración en pacientes que tienen que recibir un inhibidor de la bomba de protones por sonda y en niños y ancianos<sup>10</sup>. También pueden tener el mismo tipo de actividad farmacodinámica pero diferente cuantitativamente por ejemplo si presentan más intensidad o más toxicidad entre ellos (bupivacaína, ketamina) o bien incluso se puede dar el caso que un enantiómero antagonice el otro, como es el caso del baclofeno.

A veces la farmacocinética y la farmacodinámica se ven comprometidas, como en el caso del verapamilo R, que resulta que tiene más actividad porque la forma S es eliminada por el metabolismo de una manera más rápida e intensa. Los cambios metabólicos de los estereoisómeros constituyen un campo muy interesante para investigar en profundidad, tanto por los procesos que experimentan como por los procesos en que pueden participar.

También es posible que diferentes enantiómeros tengan diferentes actividades terapéuticas cualitativamente hablando. Por ejemplo, el propoxifeno, que en la forma dextro es analgésico y en la levo, aunque también tiene propiedades analgésicas, es antitusígeno.

Aunque habitualmente se utilizan racémicos, cada vez es más evidente que hay casos en que por diferentes razones puede interesar fabricar el medicamento con un enantiómero puro, especialmente si uno de los enantiómeros está desprovisto de eficacia clínica o esta eficacia es menor y presenta efectos

**Tabla 1. Algunos medicamentos estereoisómeros registrados en España.**

Medicamento	Medicamentos estereoisómero
Ibuprofeno (Neobrufen® y otros)	Dexibuprofeno (Atriscal®, Seractil®)
Omeprazol (Losec® y otros)	Esomeprazol (Axiago®, Nexium®)
Citalopram (Seropram® y otros)	Escitalopram (Cipralext®, Esertia®)
Cetirizina (Zyrtec® y otros)	Levocetirizina (Muntel®, Xazal®)
Ketoprofeno (Orudis® y otros)	Dexketoprofeno (Enantyum®, Ketesse® y otros)
Ofloxacino (Surnox® y otros)	Levofloxacino (Tavanic®)

adversos, como es el caso de la dextrotirosina, que es menos eficaz que la levotiroxina y tiene menos efectos adversos a nivel cardíaco. También si los dos enantiómeros presentan efectos farmacodinámicos diferentes, como por ejemplo la quinina y la quinidina, y si es la única manera de disminuir la medida de la forma farmacéutica<sup>11</sup>.

Algunos de los estereoisómeros comercializados en el mercado español se muestran en la tabla 1.

El uso de los estereoisómeros puros producirá un incremento de los costes de fabricación que en algunos casos como por ejemplo el dexibuprofeno (Atriscal®, Seractil®), el esomeprazol (Axiago®, Nexium Mups®), el dexketoprofeno (Enantyum®, Ketesse®, Pyrsal®, Quiralam®), el escitalopram (Cipralext®, Esertia®) y levocetirizina (Muntel®, Xazal®) se ha señalado que «no aportan ventajas sobre los racémicos ya existentes en el mercado, en cuanto a seguridad y eficacia ante sus respectivas mezclas racémicas en las dosis adecuadas, y su coste es muy superior. La mejor opción, por tanto, es no incorporar los enantiómeros en la práctica clínica diaria» (cita textual)<sup>11</sup>.

A pesar de la aprobación de las autoridades administrativas correspondientes, el coste elevado ya citado –ya que utilizan una tecnología que es cara– hace que, antes de utilizarlos sistemáticamente, sea conveniente disponer de una buena evidencia científica de ventajas clínicas que demuestren la superioridad y que favorezcan el uso. Sin embargo, este uso no sólo es a menudo no recomendado<sup>12,13,14 y 15</sup>, sino que se ha señalado que el cambio quiral se ha aprovechado como estrategia de marketing exclusivamente como recambio del racemado una vez ha expirado la patente<sup>15</sup>. Incluso se ha llegado a considerar que alguno de estos medicamentos supone poca o nula mejoría terapéutica, como ahora el esomeprazol, o que no comporta ningún avance terapéutico, como por ejemplo el escitalopram<sup>16</sup>.

## 2. Formas farmacéuticas de administración por vía oral

En esta vía de administración, en la que también se encuentran nuevas formas farmacéuticas a nivel bucal<sup>17</sup> e incluso para absorción pulmonar<sup>18</sup>, el tracto gastrointestinal presenta sin ninguna duda una importancia predominante, y por esto nos referiremos exclusivamente. Así, cuando se persigue una acción sistémica, las formas farmacéuticas sólidas (fundamentalmente comprimidos y cápsulas) se tie-

nen que tragar sin que se alteren físicamente, y la administración ha de ir acompañada con un volumen adecuado de agua. De esta forma al llegar al estómago, órgano de disgregación y disolución por excelencia, después de efectuarse este proceso, el fármaco se libera del envoltorio y después de disolverse (proceso generalmente indispensable) pasa al intestino al producirse el vaciado gástrico y es donde generalmente se podrá absorber y llegará a la circulación sistémica. El efecto que sobre la variabilidad del proceso de absorción tiene el vaciado gástrico y el hecho de intentar la minimización haciendo que el medicamento permanezca más tiempo en el estómago han sido motivos de estudios de diversas formas farmacéuticas para la permanencia gástrica, como las siguientes.

### 2.1. Formas farmacéuticas para la permanencia gástrica.

Dentro de estas formas galénicas podemos, como mínimo, incluir las siguientes:

**2.1.1. Sistemas bioadhesivos o mucoadhesivos**, que pretenden que la forma farmacéutica se fije en la pared del estómago para permanecer contra más tiempo mejor, a pesar de que el desarrollo de estas formas farmacéuticas va unido a numerosos problemas, como la imposibilidad de acceder directamente al lugar donde queremos que se fije la forma farmacéutica, al contrario de lo que pasa con los sistemas bucoadhesivos.

**2.1.2. Sistemas de depósito o sedimentación**, que intentan que las partículas integrantes de la forma farmacéutica viajen a la parte inferior del estómago y permanezcan retenidas, por debajo del píloro.

**2.1.3. Sistemas matriciales de hinchado para flotación**, porque el comprimido en contacto con el fluido gástrico forma un gel que, a medida que aumenta la gelificación, vaya avanzando hacia el núcleo donde el polímero aún está en estado sólido, o bien que mediante un hinchado controlado se produzca una transición desde el estado vítreo hasta el estado elástico o desde el estado vítreo hasta el amorfo.

**2.1.4. Sistemas flotantes en el fluido gástrico**, que se obtienen por medio de sustancias que producen efervescencia y con esto flotabilidad o por la incorporación de sustancias con capacidad flotante que permiten que el sistema presente una menor densidad que el fluido gástrico<sup>19</sup>.

La variabilidad en el tiempo de inicio de los efectos de un fármaco ha sido objeto de numerosos estudios, de manera que muy recientemente se ha encontrado el que se denomina *canal del estómago o magenstrasse*, que sería una especie de vía estrecha en el centro del estómago donde las partículas que ocupen el citado camino salen rápidamente, mientras que el material que entra en el estómago fuera de la autopista puede permanecer mucho tiempo, incluso horas. Este aspecto puede ser de un gran interés para nuevas formas farmacéuticas, ya que si pensamos en un fármaco que se absorbe en el duodeno (es muy habitual), si se libera en la magenstrasse entrará y se absorberá muy rápidamente y dará elevadas concentraciones en la sangre. Al contrario, los fármacos liberados fuera del canal de vaciado gástrico se mezclarán más a fondo y entrarán en el duodeno mucho más tarde, de manera que darán concentraciones más bajas<sup>20</sup>.

## 2.2 Formas orales sólidas convencionales.

Incluye los comprimidos solubles y los dispersables, que son formas farmacéuticas no recubiertas o de cubierta pelicular destinadas a disolverse y dispersarse, respectivamente, en agua como paso previo a la administración, como se le ha de indicar claramente al paciente. Aquí también podríamos encontrar comprimidos multicapa, de gran ayuda para salvar incompatibilidades químicas de ciertos principios activos.

## 2.3 Formas orales sólidas gastrorresistentes.

Clásicamente ha sido conocido que a lo largo del tracto gastrointestinal se produce una serie muy diversa de condiciones que, en un alto grado, son las causantes de la alta variabilidad, a veces, en la absorción y, como consecuencia de esto, en el tiempo de inicio del efecto. Dentro de estas condiciones cambiantes se incluyen un gradiente de pH desde valores muy ácidos en el estómago hasta claramente alcalinos en las porciones más distales del intestino, al lado de cambios en la movilidad, agentes enzimáticos, etc. En concreto el gradiente de pH ha sido la causa de la existencia de formas sólidas como ahora cápsulas y comprimidos, que se elaboran con un recubrimiento gastrorresistente. Este recubrimiento puede tener básicamente dos objetivos: por un lado, evitar la degradación de fármacos sensibles al medio ácido y, por otro lado, proteger la mucosa gástrica de posibles efectos irritantes con independencia o no que este efecto irritante tenga un componente central. Además, el escenario cambiante del lugar potencial de absorción, como consecuencia de la diversidad de situaciones antes nombradas, fue la causa más determinante para la elaboración de *formas farmacéuticas de liberación modificada*, que, además de intentar mejorar las características de absorción y la biodisponibilidad, han permitido ampliar los intervalos posológicos de administración, aspecto que es más importante como más rápidamente se produzca la eliminación del fármaco desde el organismo.

## 2.4 Comprimidos masticables.

Son comprimidos que están destinados a ser fragmentados con los dientes y posteriormente tragados, para experimentar los procesos siguientes de disgregación completa, disolución y, si se quiere una acción sistémica, absorción. Son una buena alternativa en pacientes con problemas para ingerir/deglutir comprimidos/cápsulas enteros, como suele pasar en los niños y ancianos. Dentro de este grupo tenemos antihelmínticos como el pirantel (Trilombrin<sup>®</sup>) y antiácidos como el almagato, el trisilicato magnésico (Instantina<sup>®</sup>) y el hidróxido de magnesio (Maalox<sup>®</sup>).

## 2.5 Formas orales sólidas especiales.

Dentro de este grupo hemos incluido las formas farmacéuticas de liberación inmediata y de liberación regulada o controlada.

### 2.5.1 Formas orales de liberación inmediata.

Incluyen los que se conocen como comprimidos de disgregación rápida (*fast-dissolving tablets*), que tienen como objetivo facilitar la deglución, después de la administración de formas sólidas al paciente, con el intento de minimizar tanto como sea posible el incumplimiento del tratamiento y el posible error terapéutico. Estos comprimidos, también conocidos como bucodispersables, incluyen los flas<sup>®</sup>, liotab<sup>®21</sup>, velotab<sup>®22</sup>, etc. Ante otras alternativas presentan ciertas ventajas, como el hecho de no necesitar pasos previos para la disolución (como es el caso de los comprimidos efervescentes), con lo que disminuyen considerablemente los problemas de malos sabores por el corto tiempo de residencia, y que no se tienen que masticar.

Estas formas de liberación inmediata son obtenidas por a) liofilización de la muestra, que es un proceso largo (24-48 h) y de coste elevado y que nos dará un producto acabado con baja resistencia física, b) Moldeo/extrusión, bien por compresión de una mezcla de pólvoras previamente moldeada con un disolvente o bien por moldeo por calor de una matriz donde el principio activo está disuelto o disperso, y c) compresión directa basada en la actuación de desintegrantes simples o combinados, con excipientes solubles en agua y agentes efervescentes.

Dentro de estas formas encontramos Qdis<sup>™</sup>, que prácticamente se funde en la boca y se desintegra en aproximadamente 10-20 segundos; Lyoc<sup>®</sup>, en que se liofiliza una emulsión de aceite en agua que previamente había sido colocada directamente en un blister; Quicksolv<sup>®</sup>, que es una forma sólida porosa obtenida por liofilización de una dispersión o solución acuosa de una matriz que contiene un principio activo, donde la extracción del agua se hace utilizando un exceso de alcohol, es decir, mediante una extracción por disolventes. Una de las más conocidas es obtenida por el primer procedimiento nombrado, es decir, mediante una liofilización y es en concreto el caso de Zydys<sup>®</sup>, el principio activo del cual está integrado físicamente en una matriz (mezcla de

sacáridos) soluble en agua, que es liofilizada y acondicionada en un blister<sup>24</sup>.

### 2.5.2 Formas orales de liberación controlada o regulada.

Las formas orales de liberación controlada o regulada tienen como objetivos clínicos, al menos<sup>23</sup>, los siguientes:

- Modular el lugar de liberación del fármaco al aumentar la efectividad.
- Aumentar el intervalo posológico, es decir, el tiempo entre administraciones con el objetivo de mejorar el cumplimiento del tratamiento prescrito.
- Disminuir la franja de oscilación de las concentraciones máxima y mínima del fármaco, especialmente en el estado de equilibrio de un régimen de dosis múltiples, al disminuir los efectos adversos y aumentar la efectividad del medicamento.

Si bien *a priori* todos los fármacos se podrían formular en formas de liberación controlada o regulada, son bien conocidas las circunstancias óptimas que se han de producir y que afectan las características fisicoquímicas, biofarmacéuticas, farmacocinéticas y clínicas, y que al menos incluyen las que se apuntan a continuación:

- dosificación baja por actividad intrínseca alta;
- absorción gastrointestinal buena con pérdidas escasas por efecto de «primer paso»;
- semivida de eliminación corta, es decir, eliminación rápida;
- riesgo de toxicidad asociado a fuertes oscilaciones de las concentraciones séricas.

Dentro de estas formas farmacéuticas encontramos los sistemas de liberación controlada por cubiertas. Así, tenemos sistemas que guardan similitud con el que ya se ha expuesto anteriormente para los comprimidos o cápsulas entéricas con recubrimiento gastrorresistente o sensible a pH (Voltaren®, Orudis®, omeprazol) y que también serían muy coincidentes con los conocidos como MODAS (*multiporous oral drug absorption system*) que son comprimidos tradicionales recubiertos con polímeros impermeables e insolubles. Dentro de estos sistemas de liberación controlada por cubiertas nos referimos a los conocidos como IPDAS (*intestinal protective drug absorption system*), comprimidos multiparticulares que pretenden evitar la acción irritante gastrointestinal<sup>25</sup>. También encontramos comprimidos elaborados con unos microgránulos (microcápsulas o microesferas) matriciales donde la matriz ha sido impregnada con el fármaco y recubierta con membranas semipermeables. Así, se producirá una liberación por difusión de forma amplia a lo largo del tracto gastrointestinal, con lo que se consigue minimizar el efecto irritante. Un ejemplo de esta formulación es el caso del naproxeno sódico (Naprelan®). Dentro de estos sistemas también tenemos los llamados SODAS (*spheroidal oral drug absorption system*), que están constituidos por gránulos o partículas recubiertas con una primera cubierta insoluble y una segunda de soluble. Los podemos encontrar en

formas de cápsulas duras o comprimidos<sup>26</sup>. Es el caso del diltiazem del intervalo de 12 h (Cardizem SR®) o de 24 h (Cardizem CD®).

Dentro de las formas orales de liberación regulada o controlada tenemos que nombrar los sistemas osmóticos, que incluyen las bombas osmóticas o sistemas terapéuticos gastrointestinales (GITS) que pueden ser simples y de dos compartimentos. Estas bombas tienen una membrana externa, de naturaleza semipermeable, y un orificio por donde saldrá el principio activo. Este sistema, clásicamente conocido como sistema OROS (Adalat Oros®, Carduran Neo®, etc.), está especialmente indicado para fármacos con buena solubilidad que interese ir cediendo lentamente a lo largo del tracto digestivo. Un ejemplo bien conocido es el del salbutamol (Volmax®) de aplicación en el tratamiento del asma nocturno. Las bombas de dos compartimentos llevan un sistema OROS también, pero presentan en el interior un diafragma que divide el comprimido en dos compartimentos, uno de ellos expandible (*sistemas push-pull*). En uno de los compartimentos hay el principio activo y en el otro el agente osmótico. Este, al captar líquido, se hincha y empuja el principio activo para que salga del otro compartimento. Tenemos un ejemplo de GITS en el nifedipino (Procardia XL®), sobre el que recientemente, después de llevarse a cabo el ensayo clínico llamado ACTION, se ha indicado su utilidad en el tratamiento de la angina estable<sup>27</sup>. En este tipo de sistema también es posible encontrar la variante de una segunda cámara no expandible, que se utiliza para diluir el principio activo y minimizar el efecto irritante o por el hecho de contener un agente osmótico activo o simplemente por el hecho de ser el resultado de dos sistemas OROS unidos. El sistema OROS se utiliza en terapéutica desde hace tiempo y gracias a su buen comportamiento y a su utilidad se prevé ampliar el espectro de utilización<sup>28</sup>.

Dentro de este apartado de formas orales de liberación controlada o regulada, hemos de señalar que una de las estrategias más conocidas para fabricar estas formas farmacéuticas consiste en la formación de matrices después de la compresión de un producto que ha sido mezclado, cubierto y/o granulado con una o más sustancias insolubles en los líquidos digestivos. Estas matrices pueden ser inertes (de naturaleza mineral o plástica), hidrofílicas o inflables y biodegradables o erosionables. Concretamente en las de naturaleza inerte, pueden aparecer restos de la formulación en los excrementos del paciente, lo que no ha de causar preocupación. Un ejemplo de este tipo de formulación matricial es el MST Continus®. Para el caso de fármacos con solubilidad muy baja, como el diltiazem, el nifedipino y el diclofenaco sódico, se ha utilizado un comprimido trilaminar, que contiene un núcleo con el principio activo en un núcleo matricial hidrofílico, con una o dos (como en este caso) cubiertas poliméricas impermeables o semipermeables que se aplican en 1-2 bases del núcleo.

Para acabar, sólo queremos señalar la problemática de los medicamentos de origen biotecnológico

co más recientes, paradigma de como en la mayoría de los casos aún no hemos podido resolver los problemas fisicoquímicos, tecnológicos y biofarmacéuticos para conseguir una forma farmacéutica clínicamente adecuada<sup>29</sup> y en la investigación de la cual se continúan haciendo importantes esfuerzos, con la reciente e importante colaboración de las emergentes nanociencia y nanotecnologías<sup>30</sup>.

## Bibliografía

- 1 LEY 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 178 de 27 de julio de 2006, p. 28128.
- 2 Hughes DA, Bagust A, Haycox A, Walley T. "The impact of non-compliance on the cost-effectiveness of pharmaceuticals: a review of the literature". *Health Econ* 2001; 10: 601-615.
- 3 Hughes DA, Bagust A, Haycox A, Walley T. "Accounting for noncompliance in pharmacoeconomic evaluation". *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 1185-97.
- 4 Hughes DA, Dubois D. "Cost-effectiveness analysis of extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for the management of urge incontinence". *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 1047-59.
- 5 Davies G. "Changing the SALT, changing the drug". *Pharm J* 2001; 266: 322-3
- 6 Stella VJ, Rao MV, Zannou EA, Zia VV. "Mechanism of drug release from cyclodextrin complexes". *Adv Drug Deliv Res* 1999; 36: 3- 16.
- 7 Bernstein J. "Polymorphism in drug design and delivery". *Prog Clin Biol Res* 1989; 289: 203-15.
- 8 Khan AY, Preskorn SH, Wimalasena K. "Single enantiomer drugs: should they develop?". *Essent Psychopharmacol* 2006; 7: 15-23.
- 9 Tucker GT. "Chiral switches". *Lancet* 2000; 355:1085-7.
- 10 Gentar RM, Rinoli G, Fioccar R. "Effects of 6-12 months of esomeprazol treatment of gastric mucosa". *Am J Gastroenterology* 2003; 98: 1257-65.
- 11 Anónimo. "Formas farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros". Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra 2005. 13, 1: 1-6.
- 12 Therapeutics Initiative. Evidence Based Drug Therapy, "Do single Stereoisomer Drugs Provide Value". *Ther Letter*. 2002; June-setembre: 45.
- 13 Vergara M, Vallve M, Gisbert JP, Calvet X. "Meta-analysis: comparative efficacy of

- different proto-pump inhibitors in triple therapy of *Helicobacter pylori* eradication". *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18: 647-54.
- 14 Masilamani S, Ruppelt SC. "Escitalopram (Lexapro) for Depression". *STEPS Am Fam Phys*. 2003; November 15.
  - 15 Somogyi A, Bochner F, Foster D. "Incide the isomers: the tale of chiral switches". *Aust Presc*. 2004; 27: 47-49.
  - 16 Comité de evaluación de nuevos medicamentos. Institut Català de la Salut. "Medicamentos evaluados: Esomeprazole. <http://www.gencat.net/ics/professionals/medicaments/esomeprazole.htm> i <http://www.gencat.net/ics/professionals/medicaments/escitalopram.htm> (28/02/2007).
  - 17 Ghost TK, Pfister WR. "Drug delivery to the oral cavity". CRC Press. Taylor & Francis Group. Boca Raton. FL. 2005.
  - 18 Jani R, Triplitt C, Reasner C, Defronzo RA. "First approved inhaled insulin therapy for diabetes mellitus". *Expert Opin Drug Deliv*. 2007; 41: 63-76.
  - 19 Goole J, Vandervorst F, Amighi K. "Development and evaluation of new multiple-unit levodopa sustained release floating dosage forms". *Int J Pharm* 2006. In Press.
  - 20 Pal A, Brasseur JG, Abrahamsson B. "A stomach road or "Magenstrasse" for gastric emptying". *J Biomech* 2006. In Press.
  - 21 Rasetti-Escargueil C, Grangé V. "Pharmacokinetic profiles of two tablet formulations of piroxicam". *Int J Pharm* 2005; 295: 129-34.
  - 22 Johnson D, Rai S, Milne S. "Olanzapine oro-dispersible (VelotabTM) - an alternative to depot". *Int J Psychiatry Clin Prac* 2002; 6: 1163-5.
  - 23 National Prescribing Centre. "Modified release preparations". *MeReC Bull* 2000; 11: 13-16.
  - 24 Seager H. "Drug delivery products and the Zydys fast-dissolving dosage form". *J Pharm Pharmacol* 1998; 50: 375-82.
  - 25 Devane JG, Butler J, Mulligan S. "IPDAS: a novel technology brings new benefits when applied to naproxen sodium". *Am J Orthop* 1996; 25 (Suppl. 9): 7-13.
  - 26 Patrick KS, Gonzalez MA, Straughn AB, Markowitz JS. "New methylphenidate formulations for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder". *Expert Opin Drug Deliv* 2005; 2: 121-43.
  - 27 Poole-Wilson PA, Kirwan BA, Voko Z, de Brouwer S, van Dalen FJ, Lubsen J. Action investigators. "Safety of Nifedipine GITS in stable angina: The ACTION trial". *Cardiovasc Drug Ther*. 2006; 20: 45-54.
  - 28 Conley R, Gupta SK, Sathyan G. "Clinical spectrum of the osmotic-controlled release oral delivery system (OROS), and advanced oral delivery form". *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1879-92.
  - 29 Del Pozo A, Delgado D, Solinís MA, Gascón AR, Pedraz JL. "Terapia Génica. Concepto, sistemas de administración y aplicaciones". *Industria Farmacéutica* 2006; 128: 86-98.
  - 30 Gupta RB, Kompella UB (ed.). "Nanoparticle Technology for Drug Delivery". New York. Taylor & Francis. 2006.

Fecha de redacción: **Enero 2007**

En el próximo número: **Fármacos para el tratamiento de la obesidad**

### Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

**Director:** Rafael Manzanera i López. **Subdirector:** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

**Coordinador editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Comitè científic:** Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begonia Eguileor, M<sup>a</sup> José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrdejós, M<sup>a</sup> Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

**Avaluació fàrmaco-econòmica:** Lourdes Girona i Brumós

**Secretària tècnica:** Adela Perisé i Piquer

**CedimCat. Coordinador:** Josep Monterde i Junyent

**Composició i impressió:** Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

**ISSN** 0213-7801

**El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>