

# Formulări farmaceutice orale cu eliberare modificată

## ORAL PHARMACEUTICAL FORMULATIONS WITH MODIFIED RELEASE

Prof. Dr. Victoria Hîrjău, Dr. Mircea Hîrjău

Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

### Rezumat

În prezent, formele farmaceutice solide orale cu eliberare modificată sunt folosite extensiv cu scopul de a îmbunătăți terapia cu numeroase substanțe medicamentoase. Acestea realizează o eliberare prelungită, întârziată sau secvențială (pulsatorie) a substanței medicamentoase, prin intermediul căreia sunt depășite inconvenientele formelor farmaceutice cu eliberare convențională administrate pe aceeași cale.

Articolul prezent este centrat pe prezentarea câtorva aspecte de design și tehnologie ale unuia dintre cele mai moderne sisteme cu eliberare modificată, și anume sisteme farmaceutice cu retenție gastrică prelungită.

Astfel, sunt descrise pe scurt metodele principale utilizate pentru creșterea timpului de rezidență gastrică a preparatelor și tipurile de formulări, cu densitate mică sau flotabile, cu densitate mare care sedimentează, sisteme bioadezive, sisteme expandabile.

**Cuvinte cheie:** eliberare modificată, sisteme cu retenție gastrică prelungită

### Abstract

Today, solid oral modified-release dosage forms have been extensively used to improve therapy of many drugs. Modified-release drug delivery systems provide prolonged, delayed, or pulsatile release of drug, in order to overcome the limitations of conventional drug delivery systems administered by the same route.

This article is focused on presentation of some design and technology aspects of two modern such systems, respectively gastro-retentive drug delivery systems and colonic drug delivery systems.

So, are described several methods to extend gastric residence time as floating formulations, high-density formulations, bioadhesive or expandable systems.

**Key words:** modified release, gastro-retentive drug delivery systems

### INTRODUCERE

Formele farmaceutice destinate administrării orale sunt în principal sisteme de eliberare convențională, care eliberează imediat substanța activă în stomac, cu scopul de a obține o absorbție rapidă a acesteia. Aceste forme dozate au unele dezavantaje, precum nevoia

unor administrări frecvente în cazul substanțelor cu semivie biologică scurtă, fluctuații ale nivelurilor plasmatice medicamentoase și dificultatea menținerii lor în stare staționară, incidența crescută a efectelor adverse la supradozarea medicamentului, în special în cazul substanțelor active cu indice terapeutic mic etc.

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Victoria Hîrjău, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Str. Dionisie Lupu Nr. 37, București

Pentru a depăși aceste limitări ale sistemelor cu cedare convențională a substanțelor medicamentoase, au fost dezvoltate forme farmaceutice cu eliberare modificată care să îmbunătățească tratamentul medicamentos și să furnizeze beneficii terapeutice și clinice pentru pacient, neîntâlnite la formele convenționale.

Conform FR X, supliment 2004, termenul de „eliberare modificată” se folosește pentru a descrie produsele farmaceutice în care viteza și/sau locul eliberării substanței active este diferită față de cea a eliberării convenționale, administrate pe aceeași cale, eliberarea modificată fiind rezultatul unei formulări și/sau a unei metode de producție speciale.

Sunt definite trei tipuri de eliberare modificată, și anume:

- *Eliberarea prelungită*, care desemnează cedarea mai lentă a substanței medicamentoase din preparat și menținerea unor concentrații plasmatice eficiente un interval de timp mai mare (24 de ore).
- *Eliberarea întârziată sau amânată* descrie un tip de cedare a substanței active care are loc după un timp finit de la administrare (2-4 h), timp în care forma farmaceutică traversează intactă stomacul, eliberarea substanței active producându-se imediat ce preparatul ajunge în intestinul subțire.
- *Eliberarea secvențială (pulsatorie)* caracterizează acele preparate din care substanța activă este eliberată complet, după un lag time predeterminat, sub forma unui puls sau a unor pulsuri subsecvente, chiar la locul și/sau timpul dorit.

Pe piața farmaceutică, cel mai bine reprezentate numeric sunt formele farmaceutice orale cu eliberare modificată. Acestea se clasifică, în funcție de modul de prezentare, în două categorii principale, și anume:

- *sisteme constituite dintr-o singură unitate dozată*, respectiv comprimate sub formă de matriță hidrofilă, lipidică sau plastică, inertă (sisteme monolitice) sau comprimate acoperite cu un film polimeric (*sisteme de tip rezervor*);
- *sisteme constituite din unități multiple* (pelete, granule), divizate în capsule gelatinoase tari, mai rar comprimate. Sistemele multiparticulate au, în comparație cu sistemele monolitice, avantajul că asigură un tranzit gastrointestinal mai regulat și reduce iritația gastrică.

În funcție de tipul de formulare și/sau metoda de preparare, viteza de eliberare a substanței active este controlată de natura matriței sau de caracteristicile filmului polimeric de acoperire, cedarea fiind consecința unor procese fizico-chimice de difuziune,

dizolvare, degradare hidrolitică dependentă de pH, degradare enzimatică, schimb ionic sau combinații ale acestora.

## AVANTAJELE ȘI LIMITELE FORMELOR FARMACEUTICE CU ELIBERARE MODIFICATĂ

Avantajele formelor farmaceutice cu eliberare modificată rezidă în:

- *creșterea eficacității terapeutice a tratamentului*, prin menținerea nivelului medicamentos în domeniul terapeutic pe intervale mai mari de timp;
- *îmbunătățirea biodisponibilității orale*, prin evitarea inactivării substanțelor medicamentoase de către mediul ostil din tractul digestiv și dirijarea eliberării lor către regiunile specifice absorbției sau acțiunii;
- *mărirea siguranței clinice a tratamentului*, prin reducerea sau evitarea incidenței și severității efectelor adverse cauzate de concentrații plasmatice medicamentoase ce depășesc intervalul terapeutic;
- *îmbunătățirea complianței*, ca urmare a diminuării numărului și frecvenței administrărilor;
- *reducerea costurilor de îngrijire a sănătății*, prin beneficiul terapeutic crescut pentru pacient și un număr mai mic de intervenții ale personalului de îngrijire a sănătății.

Problemele conectate cu eliberarea modificată constau în:

- *excluderea substanțelor medicamentoase cu indice terapeutic mic* ce nu pot fi formulate în astfel de preparate;
- *eliberarea bruscă și completă (dose dumping)*, a dozei de substanță activă, mai mare decât în formulările convenționale, din cauza unor defecte la preparare un cost mai mare al produsului, din cauza timpului mai mare necesar pentru dezvoltare și a tehnologiilor de fabricație, de regulă mai complexe.

## SISTEME CU RETENȚIE GASTRICĂ PRELUNGITĂ

Sunt formulate cu scopul de a reține și localiza în stomac substanța activă, de a crește biodisponibilitatea, de a reduce pierderea din doza medicamentului, de a crește solubilitatea unor substanțe active mai puțin solubile la pH-ul crescut din intestin și de a asigura stabilitatea unor substanțe medicamentoase. În tabelul 1 sunt menționate câteva exemple de substanțe care sunt bune „candidate” pentru asemenea sisteme.

Pentru a asigura o remanență prelungită în stomac a acestor preparate se au în vedere o serie de factori fiziologici și biologici asociați locului de administrare vizat și care reprezintă adevărate provocări pentru formulare. O sumarizare a celor mai reprezentativi

**Tabelul 1. Substanțe active potrivite pentru formularea în preparate gastro-retentive**

Categoriile de substanțe active „candidat“	Exemple
Cu acțiune locală	antibiotice (infecții cu H. Pylori), antiacide, anumite enzime
Cu absorbție limitată în stomac	albutenol, furosemid, levodopa, sotalol
Cu probleme de solubilitate/stabilitate în intestinul subțire datorită pH-ului alcalin.	captopril, ranitidină, metronidazol

factori care pot influența timpul de remanență gastrică a medicamentelor este redată în Tabelul 2.

**Tabelul 2. Factori care influențează rezidența gastrică a formelor farmaceutice cu rezidență gastrică prelungită**

Factori fiziologici/biologici	Consecințe
Viteza de evacuare gastrică	Încetinește în prezența alimentelor
Timpul de tranzit prin intestin	Timpul de tranzit prin duoden este foarte scurt, de 5-10 minute, timpul de tranzit prin intestinul subțire este constant, de la 2-4 ore
Sex/vârstă poziția corpului	Viteza de golire a stomacului este mai lentă la femei decât la bărbați, la fel la vârstnici
Coadministrarea unor medicamente	Metoclopramid, agenți anticolinergici
Prezența/absența alimentelor	Alimentele prelungesc timpul de staționare în stomac

De asemenea, densitatea, mărimea și forma preparatului oral influențează rezidența gastrică. Astfel, preparatele cu densitate mai mică, în particular peletele, au tendința să plutească – la suprafața conținutului stomacal și să rămână mai mult timp în stomac, preparatele cu dimensiuni mai mari (7,5 mm) nu pot trece prin pilor spre intestin.

## TIPURI DE FORMULĂRI GASTRO-RETENTIVE

În literatura de specialitate sunt descrise diverse tipuri de sisteme cu retenție gastrică prelungită, și anume:

- Sisteme flotabile
- Sisteme bioadezive
- Sisteme cu densitate mare (care sedimentează)
- Sisteme bazate pe îmbibare și expandare
- Sisteme cu formă și geometrie modificată

În continuare se vor prezenta pe scurt câteva aspecte privind formularea acestor sisteme și modalitățile lor de obținere.

### Sisteme flotabile

Designul acestor preparate le conferă o densitate mai mică decât cea a fluidului gastric (1,004-1,010),

determinând astfel plutirea sau flotarea lor la suprafața conținutului stomacal și menținând substanța medicamentoasă la acest nivel pentru o perioadă prelungită de timp. Sistemele flotabile trebuie astfel formulate încât să nu modifice viteza de golire gastrică, eliberarea substanței active trebuie să se facă cu viteză redusă, ca urmare a formării unui gel coeziv care să acționeze ca o barieră, iar densitatea să se mențină subunitară.

În mod obișnuit, asemenea formulări sunt preparate constituite din matrice hidrofile pe bază de eteri de celuloză, gumă arabică, gelatină, pectine, algi-nați, carboxipol.

Pentru a favoriza plutirea, se poate recurge la încorporarea în sistem a unor compuși hidrofobi (alcool cetilic, alcool stearilic, distearat de glicol, uleiuri vegetale hidrogenate) cu rol de diluant, care reduc viteza de hidratare a matricei și îmbunătățesc tendința de plutire.

În alte abordări se apelează la crearea *in situ* de camere de flotare, prin includerea în formulare a unor amestecuri generatoare de gaz (dioxid de carbon), la obținerea prin liofilizare de sisteme cu o structură poroasă sau la controlul osmotic al flotării prin formularea de sisteme bicompartimentate, un compartiment este constituit din nucleul medicamentos și în cel de-al doilea fiind încorporat agentul osmotic.

### Sisteme cu densitate mare

În aceste formulări densitatea este mai mare decât cea a conținutului gastric (2,5), astfel încât preparatul, de obicei de tip microparticulat, sedimentează și este reținut la baza stomacului.

### Sisteme care se îmbibă și se gonflează

Sunt sisteme care după ingerare își măresc considerabil dimensiunea, fapt ce împiedică evacuarea lor prin pilor, până ce eliberează cantitatea de substanță activă conținută și își reduce volumul și rigiditatea (timpul de remanență poate fi de la 5 la 12 ore). Conțin polimeri capabili să se hidrateze și să sufere un proces de reticulare în contact cu fluidele gastrice, devenind supradimensionate.

### Sisteme bioadezive pentru localizare gastrică

În acest caz, creșterea timpului de remanență gastrică se realizează prin bioadeziunea sistemului de celulele epiteliale aflate la suprafața mucoasei, ca urmare a formării de legături electrostatice sau de hidrogen între mucusul gastric și polimerii din formulare.

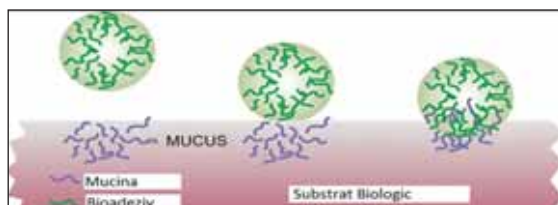


Figura 2. Descrierea fenomenului de bioadeziune

Totuși, asemenea sisteme nu constituie o soluție fezabilă, deoarece formarea legăturilor bioadezive este limitată de mediul acid și de secreția vâscoasă prezentă în stomac, precum și de reînnoirea permanentă a mucusului, care îngreunează reținerea preparatului la acest nivel.

În Tabelul 3 sunt prezentate exemple de formulări farmaceutice autorizate spre a fi puse pe piața farmaceutică.

Tabelul 3. Exemple de forme farmaceutice cu retenție gastrică prelungită (9)

Produse industriale	Substanța activă	Producător
Madopar	Levodopa + Benzerazide	Roche Products, SUA
Valrelease	Diazepam	Hoffmann - La Roche, SUA
Liquid Gaviscon	Hidroxid de aluminiu + Hidroxid de magneziu	Glaxo Smith Kline, India
Cifran OD	Ciprofloxacina	Ranbaxy, India
Cytotec	Misoprostol	Pharmacia, SUA
OflinOD	Ofloxacină	Ranbaxy, India

## CONCLUZII

Formele farmaceutice cu eliberare modificată oferă oportunități multiple de a modula eliberarea substanțelor medicamentoase prin intermediul formulării și/sau tehnologiei de fabricație, aducând pacienților beneficii sporite de ordin terapeutic, clinic și de confort, în raport cu formele convenționale. Din acest motiv, dezvoltarea lor deschide permanent perspective de cercetare pentru găsirea de formulări optime.

Sistemele farmaceutice cu retenție gastrică prelungită au generat o atenție deosebită în ultimele decenii din cauza potențialului lor de a îmbunătăți eliberarea orală a unor substanțe medicamentoase, pentru care un timp mai mare de remanență în stomac poate îmbunătăți biodisponibilitatea și rezultatul terapeutic scontat.

## BIBLIOGRAFIE

1. Amnon Hoffman, Bashir A. Qadri, Gastro-Retentive Systems, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare USA, Inc. 2007, 1850-1860;
2. Azhar Danish Khan, Meenakshi Bajpai. Floating Drug Delivery System: An Overview, *International Journal of PharmTech Research*, 2010, Vol.2, No.4, 2497-2505;
3. Chanda R., Roy A., Bahadur S., Saha S., Das S., Choudhury A3Floating Drug Delivery: A Potential Alternative to Conventional Therapy, *International Journal of PharmTech Research*, Jan-Mar 2010, Vol.2, No.1, pp 49-59,
4. Collett J., Moreton C., Modified release peroral dosage forms, in Aulton M. E.: *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone, 2002, 304 – 305;
5. Deshpande A.A., Rhodes C.T., Shah N.H., Malick A.W., Controlled-Release Drug Delivery Systems for Prolonged Gastric Residence: An Overview, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 22 (6), 531-539 (1996);
6. Ding X., Alani A.W.G., Robinson R.J., Extended-Release and Targeted Drug Delivery Systems, in Genarro A. R.: *Remington, The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed., Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, 939-950;
7. Gattani Y.S. Floating Multiparticulate Drug Delivery Systems: An Overview, *International Journal of Pharma and Bio Sciences* V1(2)2010, www.ijpbs.net Novel Drug 1 Delivery System
8. Hîrjău Victoria, Lupuleasa D., Hîrjău Mircea, Sisteme cu eliberare modificata a substanțelor medicamentoase, in *Tehnologie farmaceutică*, vol. III, Popovici Iuliana, Lupuleasa D., Ed. Polirom, 2009, 653-655;
9. Sorin E. Leucuta, Medicamente cu cedare modificată, Casa Cărții de Știință, Cluj Napoca, 2011, 296-309