



REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

INNOVACIONES FARMACÉUTICAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS

Discurso de presentación del Académico Numerario

Ilmo. Prof. Dr. D. José Luis Moreno Frigols

Discurso de recepción como Académico Correspondiente

Prof. Dr. D. Fernando Rius Alarcó

Leídos el día 7 de junio de 2012

Valencia, 2012

**INNOVACIONES FARMACÉUTICAS PARA
LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS**

*A mis hijos Paz, María y Fernando,
a quienes quisiera transmitir la
educación que recibí de mis padres.*

Valencia, 2012

PALABRAS DE PRESENTACIÓN
DEL ACADÉMICO NUMERARIO
ILMO. DR. D. JOSÉ LUIS MORENO FRIGOLS

Excelentísimo Sr. Presidente:

Excelentísimos e Ilustrísimos Señores Académicos:

Señoras y Señores:

Pocas cosas hay tan gratas para quienes hemos dedicado buena parte de nuestro quehacer profesional a la docencia universitaria, como el contemplar que las enseñanzas más o menos elevadas que hemos tratado de impartir han servido para establecer vínculos tales como la amistad y el afecto. Lazos estos que me unen al Dr. D. Fernando Ríus Alarcó, a quien hoy tengo la satisfacción de presentar ante la Academia.

Nació nuestro conferenciante en Valencia hace algunos años (los suficientes) y estudió el Bachillerato en los Jesuitas. Consecuencia de esto fue su primera relación indirecta (y entonces ignorada) conmigo a través de mi cuñado, el hoy Catedrático de esta Universidad Prof. Gálvez Álvarez cuyas circunstancias eran análogas y con el que hizo amistad. Hoy los dos son Profesores de nuestra Facultad de Farmacia.

Pido perdón de antemano si los hechos que voy a relatar resultan aburridos para alguno de ustedes. Son, si se me permite la expresión, “batallitas de viejo”, pero tienen el valor de lo entrañable para quien las expone.

Es sabido que la Facultad de Farmacia fue durante muchos años la gran ausente de la Universidad de Valencia, y que los estudiantes valencianos que deseábamos seguir esta carrera debíamos emigrar a otras Universidades. A comienzos de los años 70 hubo un grupo de alumnos que urgían a las autoridades académicas para que los estudios de Farmacia pudieran cursarse en esta Universidad, apoyados por algunos profesores farmacéuticos como el entonces Decano de Ciencias y Académico de Medicina Prof. Bosch Ariño, mi predecesor en la Academia Prof. Bedate, el Catedrático de Botánica Prof. Mansanet y nuestro compañero el Prof. Hernández Giménez. Los tres primeros están, con toda seguridad, en el lugar al que se accede después de pasar con nota la prueba ante el Gran Examinador. Al cuarto lo tenemos venturosamente con nosotros, y por muchos años. Yo, que entonces acababa de leer mi Tesis Doctoral, me uní a ellos y organizamos un grupo al que dábamos las clases, y luego se examinaban como alumnos libres en la Facultad de Farmacia de Madrid. Aquel grupo fue el embrión primero del C.E.U. San Pablo y después de la actual Facultad de Farmacia de Valencia.

Fernando Rius fue uno de los que confiaron en nosotros. En el curso 1971-72 lo tuve como alumno en Físicoquímica. Este fue mi primer contacto con él, ignorando todavía su relación con mi cuñado. Más tarde pasó a la Facultad de Farmacia de Madrid en donde finalizó su Licenciatura.

De vuelta en Valencia, comenzó a trabajar en la Farmacia de nuestro Hospital Clínico, al que también yo me había incorporado como responsable de la Unidad de Radiofarmacia. Este fue el motivo de nuestro reencuentro. Me pidió que le dirigiera la Tesina, y accedí con gran ilusión. Pletóricos de entusiasmo e inexperiencia juvenil, nos presentamos en la Secretaría de la Facultad de Farmacia diciendo que queríamos inscribir una Tesina y nos contestaron: ¿Quééé...? Es lógico, ya que por aquel entonces la Facultad no había pasado del Tercer Curso, y el personal de Secretaría ignoraba por completo la problemática del postgraduado.

Gracias a la inestimable colaboración del Prof. Cadórniga, Catedrático de Farmacia Galénica en Madrid, canalizamos la realización de la Tesina a través de la Complutense. Dicho profesor fue el introductor en España de los estudios de Farmacocinética. Aprovechando que yo tenía acceso a las exploraciones de Medicina Nuclear, Fernando hizo un estudio estadístico-físicoquímico de las curvas actividad-tiempo obtenidas en dichas exploraciones, y lo presentó con éxito ante la Facultad de Farmacia de Madrid. Más tarde, y profundizando en el mismo tema, realizó su Tesis Doctoral, que leyó curiosamente el día de mi cumpleaños, ya en Valencia. Fue mi primera Tesis, también la primera que se leyó en nuestra Facultad de Farmacia dirigida por un profesor de la misma y alcanzó posteriormente el Premio Extraordinario de Doctorado, así que no pude empezar con mejor pie ni tener mejor discípulo, ya que sería pueril que intentara adjudicarme el mérito. Este le corresponde exclusivamente a él.

Ya con su título de Doctor, y dado que la Facultad de Farmacia había completado todos los cursos de la Licenciatura, Fernando se incorporó al Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, obteniendo seguidamente por oposición la plaza de Profesor Titular que todavía desempeña.

Desde entonces ha desarrollado una importante labor docente encargándose de las enseñanzas de Farmacia Galénica, después denominada Tecnología Farmacéutica, Farmacocinética, y Gestión y Legislación Farmacéutica, así como el primer curso de doctorado impartido en Valencia sobre Farmacocinética Clínica. Del amplio reconocimiento obtenido entre sus alumnos puede dar cuenta el hecho de que un

buen número de ellos le eligió para que guiara sus pasos como postgraduados, y así vemos que en su curriculum figura un total de 15 tesinas dirigidas y 10 tesis leídas, así como otras 5 que en este momento se encuentran en fase de realización. Y en un terreno más amable, pero no menos importante, ha sido nombrado “padrino” por nueve promociones. Datos estos que, aparte de su capacidad profesional, hablan bien a las claras de su calidad humana.

Su actividad investigadora ha continuado la línea de Farmacocinética iniciada en sus principios y se ha ampliado a otros campos siempre dentro de la Farmacología, tales como la estabilidad de medicamentos, el estudio de suspensiones e incluso alguna aplicación de la conectividad molecular. Ha participado en diversos proyectos subvencionados. Todo ello se ha plasmado en numerosos trabajos que han dado lugar a comunicaciones a congresos y publicaciones en prestigiosas revistas nacionales e internacionales.

La formación científica del Dr. Ríus se ha completado con la Diplomatura en Sanidad, los títulos de Especialista en Farmacia Hospitalaria, Farmacia Industrial y Galénica y Análisis y Control de Medicamentos y Drogas. Nos encontramos, pues, ante una vida dedicada al estudio cuyo colofón fue la obtención del título de Licenciado en Medicina y Cirugía, que quiso añadir a su extenso curriculum, quizá sin sospechar que con ello conectaba plenamente con la denominación de nuestra Academia de Medicina y Ciencias Afines. Esta Academia, querido Fernando, que hoy te recibe y en nombre de la cual te deseo una larga y fructífera actividad.

He dicho.

DISCURSO DEL
DR. D. FERNANDO RIUS ALARCÓ
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE DE LA
REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA
COMUNIDAD VALENCIANA

ÍNDICE

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN	1
2. PRINCIPIOS GENERALES EN FARMACOCINÉTICA	3
2.1. DISEÑO DE UN NUEVO MEDICAMENTO.....	3
2.2. ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS.....	6
2.3. EVALUACIÓN DE LA BIODISPONIBILIDAD.....	7
3. FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA (FFLM)	9
3.1 FORMAS SÓLIDAS ORALES.....	12
3.1.1. Sistemas osmóticos.....	17
3.1.1.1 <i>Sistema oros Simple</i>	17
3.1.1.2 <i>Sistema oros push-pull</i>	19
3.1.1.3 <i>Sistema de última generación con dos compartimentos</i>	22
3.1.1.4 <i>Sistema de última generación con dos compartimentos recubiertos de fármaco</i>	23
3.1.2. Sistemas matriciales.....	25
3.1.2.1 <i>Sistema de matriz coloidal hidrófila</i>	25
3.1.2.2 <i>Sistema de liberación OCAS</i>	29
3.1.2.3 <i>Sistema de matriz de polímeros insolubles</i>	32
3.1.3 . Recubrimientos funcionales.....	33
3.1.3.1 <i>Microesferas encapsuladas</i>	36
3.1.3.2 <i>Gránulos comprimidos</i>	39
3.1.3.3 <i>Microesferas recubiertas de membrana porosa</i>	40
3.1.4. Sistemas flotantes.....	42
3.1.4.1 <i>De tipo no efervescente</i>	43
3.1.4.2 <i>De tipo efervescente</i>	45

3.2. FORMAS PARENTERALES.....	46
3.2.1. Suspensiones acuosas.....	50
3.2.2. Microesferas con polímeros biodegradables.....	51
3.2.3. Implantes formados <i>in situ</i> biodegradables.....	55
3.2.4. Implantes no biodegradables.....	58
3.3. SISTEMAS TRANSDÉRMICOS.....	65
3.3.1. Sistema monolito o matriz.....	68
3.3.1.1. <i>Sistema matricial con difusión controlada</i>	68
3.3.1.2. <i>Sistema matricial con gradiente de difusión controlada</i>	69
3.3.1.3. <i>Sistema microreservorio con disolución controlada</i>	70
3.3.2. Sistema con membrana limitante (tipo reservorio).....	70
3.3.3. Parche con matriz adhesiva.....	71
3.4. SISTEMAS INTRAVAGINALES.....	79
3.5. SISTEMAS INTRAVÍTREOS.....	87
4. TERAPIAS BIOLÓGICAS.....	93
4.1. USTEKINUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS.....	105
4.2. TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.....	121
5. BIBLIOGRAFÍA.....	133
6. AGRADECIMIENTOS.....	143

1. INTRODUCCIÓN

Excmo. Sr. Presidente.

Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos.

Excmas. e Ilmas. Autoridades.

Señoras y Señores:

Quiero que mis primeras palabras sirvan para expresar mi más profunda gratitud a todos los miembros de esta Real Corporación por el honor que me dispensan al acogerme; honor, que sin duda, debo al afecto con que me distinguen los señores Académicos que me han considerado digno de pertenecer a ella y a la confianza que depositan en mi persona, confianza que supone para mí una inmensa satisfacción, inevitablemente unida a una ilusionante y obligada responsabilidad de no defraudarla.

Tras algo más de treinta años dedicados a la docencia del medicamento he considerado oportuno referirme, en mi exposición, a *Innovaciones farmacéuticas para la administración de medicamentos*. La innovación implica la ruptura del estado estacionario y el inicio de un proceso de desarrollo. Actualmente, gracias a los espectaculares avances tecnológicos experimentados en los últimos años, las innovaciones han sido constantes prácticamente en todas las ciencias y la Medicina no ha sido una excepción.

Así, en los últimos años han sido importantes los logros en la consecución de nuevas y sensibles técnicas de imagen, quirúrgicas, analíticas, en la ingeniería genética etc., pero no en el área de la farmacología. Estos éxitos conseguidos que hoy permiten establecer con exactitud el diagnóstico y pronóstico de una enfermedad, son insuficientes cuando falla un pilar básico de la Medicina, como es el tratamiento de la misma.

A comienzos de Siglo XX el economista austriaco J.A. Schumpeter abordaba en sus lecciones impartidas en la Universidad de Harvard, la *teoría de la innovación*, basada en parte a “la fabricación de nuevos bienes, o de una nueva calidad de un bien ya existente”.

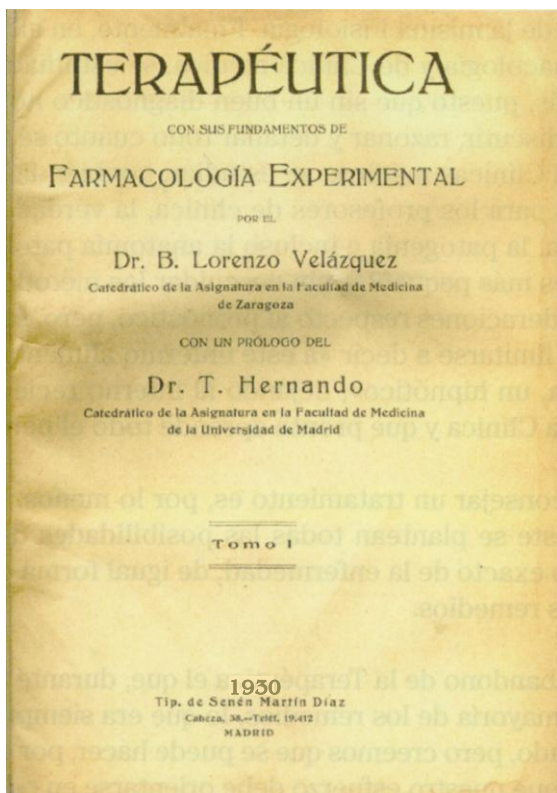
Ambas finalidades validan hoy la búsqueda del tratamiento farmacológico ideal. Por una parte, aproximarse a la *medicina individualizada*, esto es, administrar a cada paciente concreto el medicamento más adecuado en la dosis adecuada, basándose para ello en el conocimiento cada vez más detallado tanto del perfil genético de los pacientes como de las bases moleculares de la enfermedad. Con la reciente incorporación de los *medicamentos biológicos*, anticuerpos monoclonales, esto es una realidad; la aproximación a la *terapia génica* supondría un paso, tal vez definitivo, en este sentido.

Por otra parte, facilitar la administración del medicamento convencional, esto es, simplificar la posología, minimizando el número de administraciones, manteniendo la eficacia y seguridad terapéutica a medio-largo plazo es actualmente posible a través de las denominadas *formas farmacéuticas de liberación modificada* (FFLM)

Estas consideraciones ocuparán mi exposición en la que no hago referencia a los medicamentos utilizados con fines diagnósticos ni a los radiofármacos en continua evolución. No ha sido un olvido, los he omitido por motivos de tiempo y espacio y, por otra parte, con cierta nostalgia pues fue con los Radiofármacos con los que inicié mi actividad investigadora, comienzo aquel que culminaría, hace treinta y tres años, también en un mes de junio, con la lectura de mi Tesis Doctoral.

2. PRINCIPIOS GENERALES EN FARMACOCINÉTICA

2.1. DISEÑO DE UN NUEVO MEDICAMENTO



Creemos que el momento de aconsejar un tratamiento es, por lo menos, tan importante como aquel en el que se busca un diagnóstico y, si en este se plantean todas las posibilidades de confusión y se recurre a todos los medios para llegar al conocimiento exacto de la enfermedad, de igual forma debe discutirse y resolverse cuantos problemas plantee el empleo de los remedios. (Prólogo a la 1ª. Edición (1930) del tratado TERAPÉUTICA con sus FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL por el Dr. B. Lorenzo Velázquez)

Más de ochenta años han transcurrido desde que se editase la 1ª edición del hoy clásico texto VELAZQUEZ, Farmacología Básica y Clínica (18.ª edición). El contenido extraído de su prólogo sigue vigente en la actualidad. Hoy, la correlación entre el descubrimiento y aplicación generalizada de medicamentos eficaces y la mejora en la calidad de vida y su prolongación en plenitud de facultades (morir joven lo más tarde posible) es muy estrecha. Se calcula que 15 años de nuestra vida (aproximadamente el 20%) se lo debemos a los medicamentos¹. No obstante, la industria farmacéutica ha atraído en estos últimos años una publicidad adversa notable, alguna merecida, en relación con el precio de los fármacos y sus beneficios y también por la falta de publicación de datos negativos de los ensayos clínicos, por su negativa a implicarse en problemas graves de salud a nivel global, como la tuberculosis o el paludismo, por las prácticas comerciales agresivas y por otros muchos motivos². Sin embargo, se debe recordar que, a pesar de sus errores, la

industria ha sido responsable de gran parte de los avances terapéuticos de las últimas cinco décadas, sin los cuales la asistencia médica no habría progresado.

Cabe recordar en este sentido la complejidad que supone el desarrollo de un fármaco “típico” (Fig.1) Aproximadamente solo uno de cada cinco proyectos tiene éxito en cuanto a la obtención de un fármaco *candidato*, pudiéndose extenderse el proceso más de cinco años. El problema más habitual es que “*la optimización del compuesto*” resulta imposible: a pesar de arduos e ingeniosos procesos químicos, el compuesto principal aunque produce el efecto deseado sobre la molécula diana y no presenta otros defectos significativos, es incapaz de conseguir los efectos esperados en los modelos animales de enfermedad, lo que implica que probablemente la diana no es la idónea. La minoría de compuestos que reúnen las características adecuadas continúa hasta la fase siguiente, el **desarrollo preclínico**³.

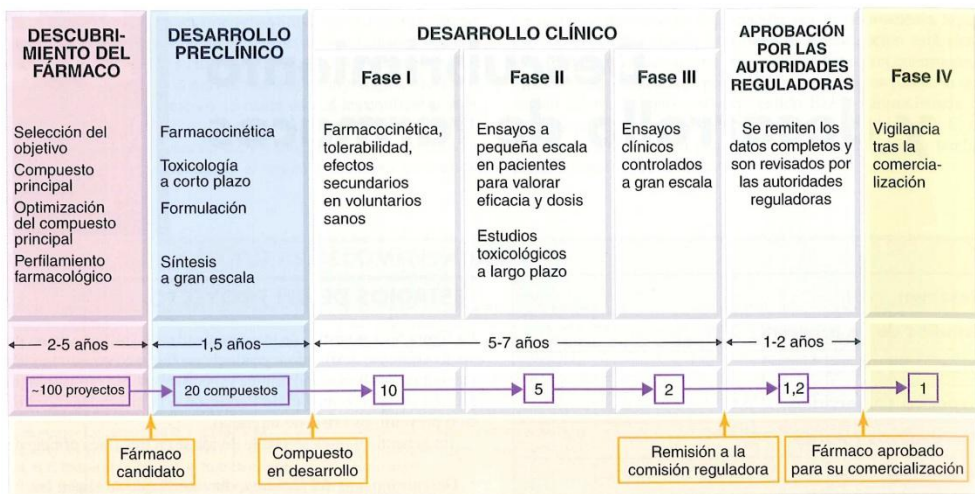


Figura 1. Fases de desarrollo de un nuevo fármaco “típico”, es decir, un compuesto sintético desarrollado para uso sistémico. Solo se muestran las principales actividades emprendidas en cada fase, aunque varían mucho los detalles en función del tipo de fármaco que se está desarrollando.

Los *estudios farmacocinéticos* incluidos en el **desarrollo preclínico** de un nuevo medicamento (Fig.1), suponen la principal referencia, hasta el momento, para evaluar la eficacia y seguridad en la práctica clínica. Sin embargo conviene recordar que las curvas de nivel plasmático obtenidas tras la administración de un medicamento no refieren exactamente la concentración que este alcance a nivel del tejido o diana terapéutica en donde específicamente debe actuar. En consecuencia, ante la dificultad de cuantificar dicha concentración, los niveles plasmáticos siguen siendo el mejor referente en este sentido.

Sigue pendiente alcanzar el viejo sueño de Ehrlich (1854-1915), esto es, encontrar lo que él denominó las “*balas mágicas*”, productos químicos de síntesis que se fijasen en ciertas estructuras biológicas, aquellas que se quieren destruir, dejando indemnes todas las demás. De este modo se lograría preparar el *fármaco completamente específico*.

La terapia génica es una nueva forma de medicina molecular, surgida como consecuencia del avance en el conocimiento de la farmacogenética y de la genómica. Consiste en la introducción de un gen en determinadas células o tejidos con el fin de que su expresión corrija la enfermedad causada por la alteración de dicho gen. Paracelso (1495-1541), en su teoría del *yatroquimismo* sostenía que “las enfermedades son alteraciones químicas y sólo la química puede curarlas”. Parodiando a Paracelso, quizás puede afirmarse que “las enfermedades son alteraciones genéticas y sólo la genética puede curarlas”. El diseño de un nuevo fármaco cambiará así su orientación¹ (Fig.2)

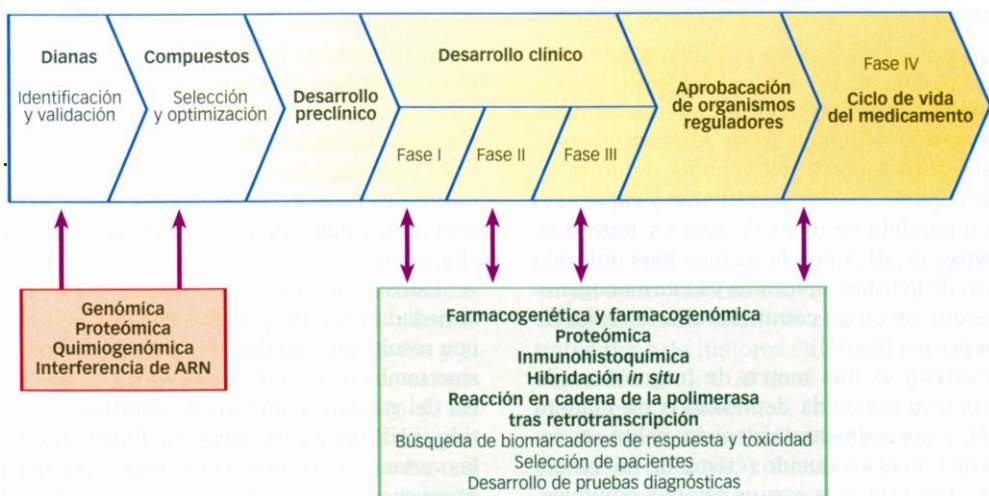


Fig.2 La genómica y otras disciplinas asociadas en el desarrollo de fármacos.

2.2. ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

La farmacocinética, etapa incluida dentro del *desarrollo preclínico* enfocado a diseño de nuevos medicamentos (Fig.1), estudia el movimiento de los fármacos en el organismo y permite prever su concentración en la *biofase*, en función de la dosis y del tiempo transcurrido desde su administración. Se denomina *biofase* al medio en el cual el fármaco está en condiciones de interactuar con sus receptores para ejercer su efecto biológico, sea este terapéutico o tóxico. Para que un fármaco alcance una concentración crítica en la *biofase*, es preciso que se libere primero desde su formulación farmacéutica, que después penetre en el organismo, sea transportado en el plasma y se distribuya por los tejidos. Tan pronto como el fármaco se incorpora al organismo sufre, además, procesos de eliminación que conducen a su progresiva eliminación de él. La eliminación ocurre por mecanismos de metabolización, que convierte los fármacos en productos más fáciles de eliminar, y por mecanismos de excreción. La concentración alcanzada en la *biofase* está, por lo tanto, condicionada por la liberación del fármaco desde su forma farmacéutica y varía a lo largo del tiempo como resultado de un equilibrio dinámico entre los siguientes cuatro procesos: *absorción*, *distribución*, *metabolismo*, y *excreción*. La farmacocinética estudia todos estos procesos, que pueden resumirse con las siglas LADME (*liberación*, *absorción*, *distribución*, *metabolismo* y *excreción*). La liberación podría considerarse también un proceso propio de la biofarmacia, que se ocupa de la preparación de los medicamentos para su administración⁴ (Fig. 3).

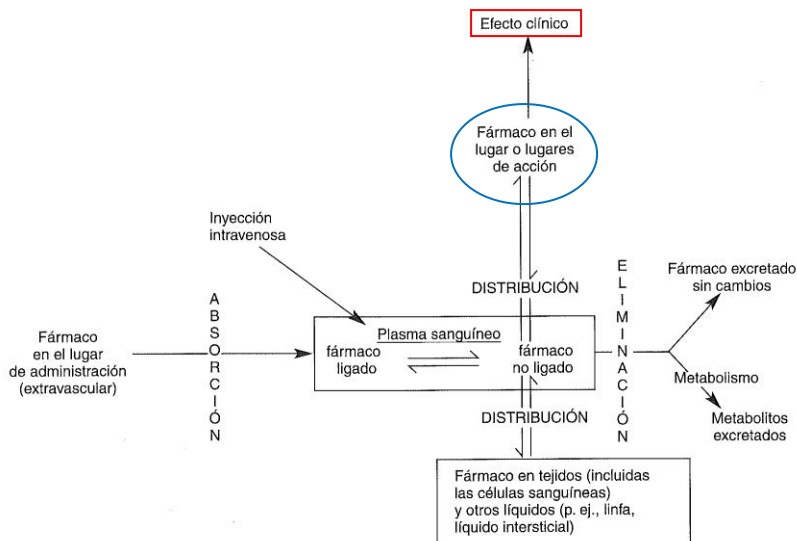


Fig. 3. Representación esquemática de la absorción, distribución y eliminación de los fármacos.

2.3. EVALUACIÓN DE LA BIODISPONIBILIDAD

La medición de la biodisponibilidad proporciona el resultado neto del efecto de la liberación del fármaco en los líquidos fisiológicos del lugar de absorción, su estabilidad en esos líquidos fisiológicos, su permeabilidad y su metabolismo presistémico, sobre la velocidad y la magnitud de la absorción farmacológica, ya que expresa la relación concentración-tiempo del fármaco en un líquido fisiológico adecuado. La relación concentración-tiempo proporciona también información sobre otros parámetros farmacocinéticos, como la distribución y la eliminación del fármaco. El método más empleado para expresar la biodisponibilidad de un fármaco consiste en elaborar una curva de concentración plasmática-tiempo. Es este un dato importante para prever, en definitiva, la eficacia del fármaco tras su administración, dada las dificultades de cuantificar concentraciones tisulares, esto es en *biofase*, del mismo.

Curvas concentración plasmática-tiempo

Se administra por vía oral una dosis de un fármaco a un paciente, a continuación se extraen varias muestras de sangre seriadas y se analiza la concentración plasmática del mismo a intervalos determinados; después de la administración, se puede trazar una curva concentración plasmática-tiempo⁴ (Fig. 4).

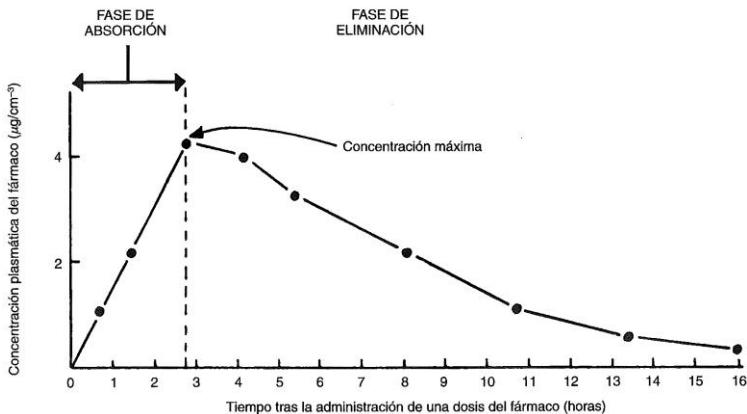


Fig.4. Típica curva de concentración plasmática-tiempo obtenida tras la administración oral de una única dosis de fármaco en forma de comprimido.

Un estudio más detallado de la citada curva (Fig.4), nos permite establecer los parámetros relacionados con la respuesta terapéutica o farmacológica⁴ (Fig.5).

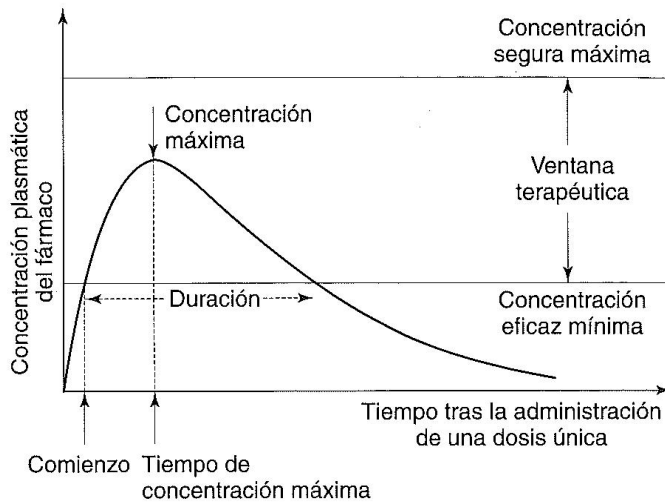


Fig.5. Relación entre la curva relación de concentración plasmática-tiempo obtenida tras una dosis extravascular de fármaco y los parámetros relacionados con la respuesta terapéutica o farmacológica

3. FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA (FFLM)

Las curvas antes referidas (Figs. 4 y 5) muestran que, transcurrido un cierto tiempo, generalmente corto, la eliminación del fármaco es tal que el nivel plasmático del mismo es insuficiente para alcanzar el efecto terapéutico deseado. Ello obliga a la administración de una nueva dosis de fármaco a fin de prolongar la eficacia del mismo, esto es, a establecer un determinado régimen o pauta posológica que asegure la permanencia de unos niveles plasmáticos eficaces mientras dure el tratamiento terapéutico. En consecuencia, es interesante disponer del medicamento en una forma tal que tras la administración de una dosis, se consiguiese prolongar el tiempo de eficacia del mismo, sin alcanzar picos o niveles tóxicos. Este objetivo ha dado lugar al desarrollo de las *formas farmacéuticas de liberación modificada FFLM*⁴(Fig. 6).

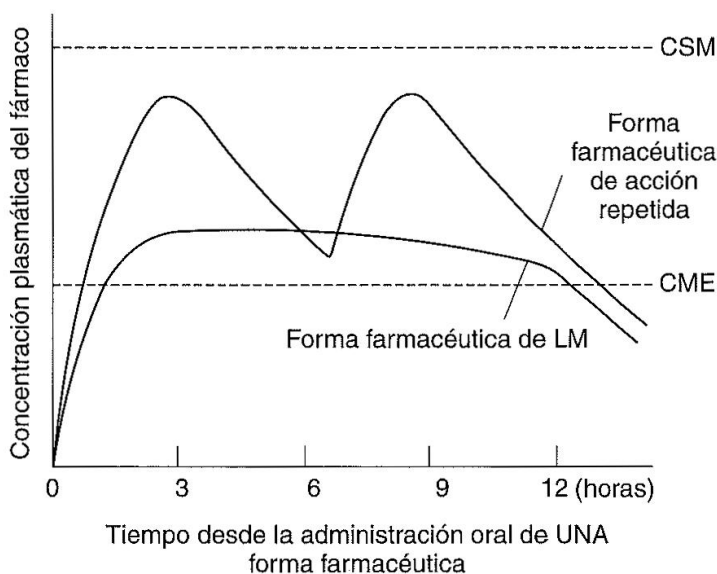


Fig.6. Curvas de concentración plasmática-tiempo obtenidas tras la administración oral de a) una forma farmacéutica convencional tras la administración de dos dosis y b) una FFLM que contiene el mismo fármaco. CSM, concentración segura máxima; CME, concentración mínima eficaz.

De acuerdo con la Real Farmacopea Española 3ªEd. (2005), las FFLM son aquellas en las que la velocidad y el lugar de la liberación de la sustancia o sustancias activas es diferente del de la forma farmacéutica de liberación convencional, administrada por la misma vía. En función del grado de control sobre la liberación (y, por tanto, sobre la absorción del fármaco) deseado, el diseño de las FFLM orales persigue uno de los siguientes objetivos:

1. Conseguir con rapidez una concentración plasmática de fármaco que se mantenga más o menos constante y dentro de la ventana terapéutica del fármaco durante un periodo de tiempo suficiente.
2. O conseguir con rapidez una concentración plasmática del fármaco que, aunque no permanezca constante, disminuya lo suficientemente despacio como para mantenerse dentro de la ventana terapéutica del fármaco durante un periodo de tiempo suficiente⁴ (Fig. 7).

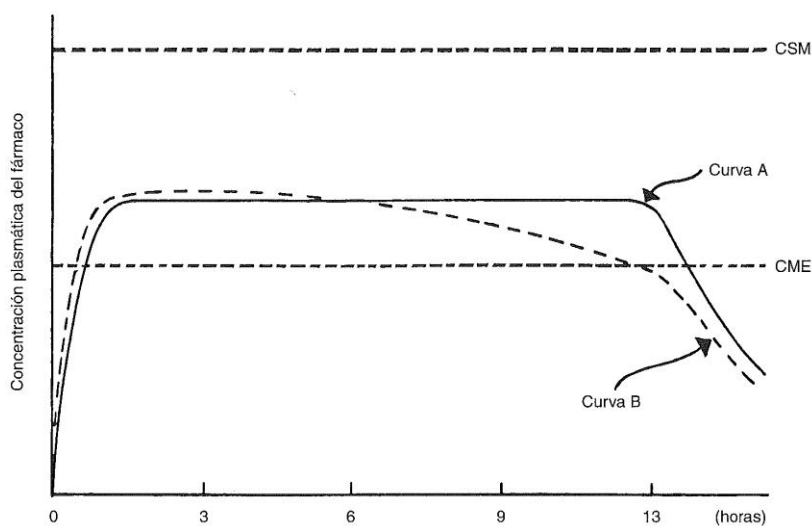


Fig. 7. Curva típica de concentración plasmática-tiempo de las FFLM orales que, tras alcanzar rápidamente una concentración plasmática terapéutica del fármaco, proporcionan una acción terapéutica prolongada, bien a) manteniendo una concentración plasmática terapéutica constante (curva A) o b) asegurando que la concentración plasmática del fármaco permanezca dentro de la ventana terapéutica durante un periodo prolongado de tiempo (curva B).

VENTAJAS DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA
(FFLM)

1. El mejor control de la concentración plasmática terapéutica del fármaco permite⁴:

- a) Tratar mejor muchas enfermedades crónicas cuyos síntomas se reactivan cuando la concentración plasmática del fármaco cae por debajo de la concentración mínima, por ejemplo asma, trastornos depresivos.
- b) Mantener la acción terapéutica de un fármaco durante el período nocturno sin dosis, por ejemplo el tratamiento del dolor durante la noche en enfermos terminales permite mejorar el sueño.
- c) Reducir la incidencia y gravedad de efectos secundarios sistémicos indeseables relacionados con concentraciones plasmáticas máximas excesivamente elevadas.
- d) Reducir la cantidad total de fármaco administrada a lo largo del tratamiento. Esto contribuye a reducir la incidencia de efectos secundarios sistémicos y locales, tal como se ha observado con muchos fármacos administrados con formulaciones de *liberación modificada*.

2. Mejoran el cumplimiento terapéutico por parte del paciente, debido a la reducción del número y la frecuencia de las dosis necesarias para mantener la respuesta terapéutica deseada, así una forma farmacéutica oral de LM administrado cada 24 horas, contribuye a obtener mejores concentraciones terapéuticas que el producto convencional.

3. Se produce una disminución de la incidencia y gravedad de los efectos secundarios digestivos localizados producidos por la liberación rápida de fármacos irritantes a partir de las formas farmacéuticas convencionales. La liberación más lenta y controlada del fármaco por las formulaciones orales de LM reduce la acumulación localizada de concentraciones irritantes en el tubo digestivo.

4. Se ha afirmado que los productos de LM reducen el coste económico al mejorar el tratamiento de la enfermedad.

3. 1. FORMAS SÓLIDAS ORALES

La vía oral es, sin duda, la más utilizada para la administración de medicamentos, no solo por tratarse de la vía más fisiológica, sino por presentar indudables ventajas por su sencillez, comodidad y seguridad. Las formulaciones sólidas para administración oral más habituales son los comprimidos y las cápsulas. Entre las ventajas que presentan estas formas farmacéuticas pueden destacarse su gran estabilidad física, química y biológica, la exactitud en la dosificación, un sencillo y práctico modo de aplicación, las posibilidades de controlar la liberación del fármaco y el bajo coste.

Se atribuye al inglés Willian Brockedon la preparación, en 1843, de los primeros comprimidos de bicarbonato potásico como consecuencia del impulso que experimentó la mecánica de la compresión con la introducción del prensado de grafito en la fabricación de minas de lápices. El procedimiento de compresión de polvos en la tecnología farmacéutica fue introducido, el mismo año, como patente de Brockedon para la producción de “píldoras, pastillas y minas de lápices por presión en matrices”. Las primeras patentes para máquinas de comprimir datan de los años 1874-1876 y fueron introducidas por los técnicos norteamericanos McFerran, Remington y Dunron. El término “comprimido” (*compressed tablet*) se debe a los hermanos Wyeth, quienes lo registraron en 1877 para proteger y restringir su uso.

Los comprimidos pueden presentarse bajo diferentes formas (Fig. 8) y se obtienen por **compresión** de una mezcla del fármaco o fármacos con diferentes sustancias auxiliares inertes o excipiente⁵ (Tabla 1).

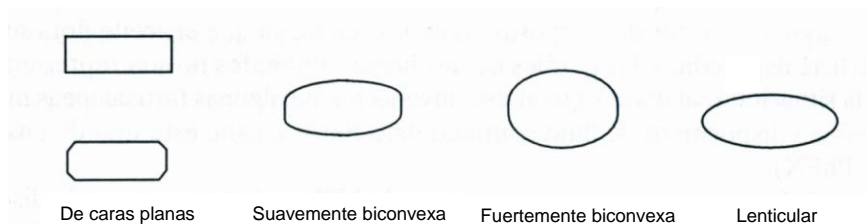


Fig. 8. Formas más habituales de presentación de los comprimidos.

Tabla 1. Ejemplos de sustancias usadas como excipientes en la formulación de comprimidos.

Tipo de excipiente	Ejemplos de sustancias
Material de relleno	Lactosa Sacarosa Glucosa Manitol Sorbitol Fosfato cálcico Carbonato cálcico Celulosa
Disgregante	Almidón Celulosa Polivinilpirrolidona reticulada Glicolato sódico de almidón Carboximetilcelulosa sódica
Aglutinante en solución	Gelatina Polivinilpirrolidona Derivados de celulosa (como hidroxipropilmetil celulosa) Polietilenglicol Sacarosa Almidón
Aglutinante en seco	Celulosa Metilcelulosa Polivinilpirrolidona Polietilenglicol
Deslizante	Sílice Estearato de magnesio Talco
Lubricante	Estearato de magnesio Ácido esteárico Polietilenglicol Laurilsulfato sódico Estearilfumarato sódico Parafina líquida
Antiadherente	Estearato de magnesio Talco Almidón Celulosa

El fármaco o fármacos, previamente pulverizado y homogeneizado su tamaño, se mezcla con los excipientes apropiados, mezcla esta que previamente homogeneizada se lleva a compresión⁵ (Fig.9)

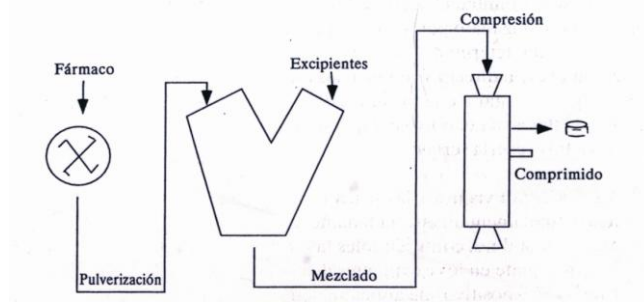


Fig.9. Esquema del proceso de compresión directa

El comprimido, una vez ingerido, debe de sufrir unos procesos de desintegración y disgregación que liberen al fármaco y permitir su solubilización en los fluidos digestivos como paso previo a su absorción sistémica⁴ (Fig 10).

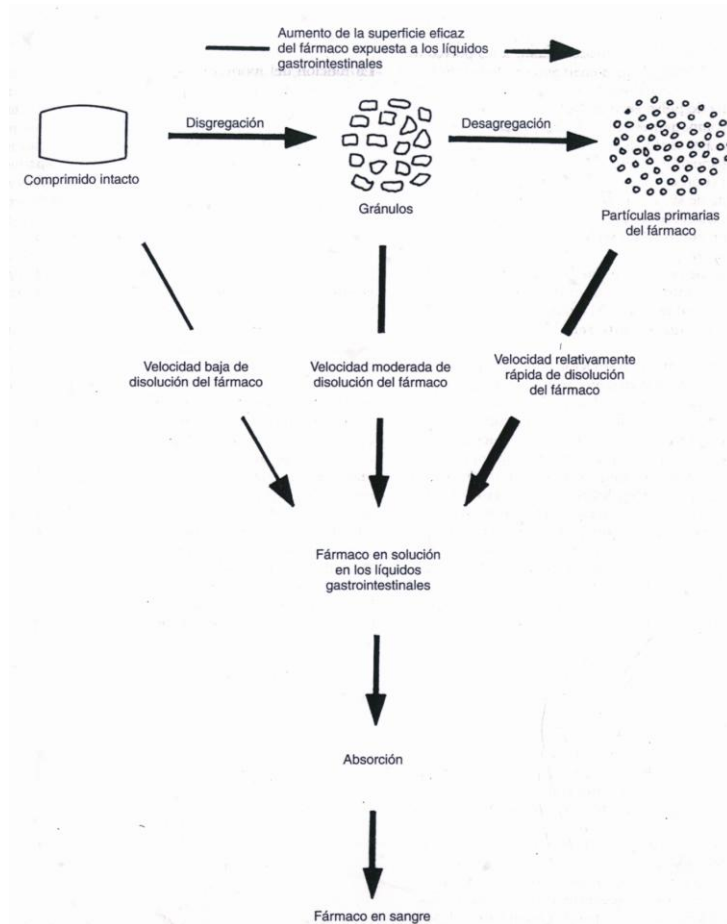


Fig 10. Representación esquemática del proceso de liberación de un fármaco desde el comprimido.

La segunda forma farmacéutica más frecuentemente utilizada para administrar medicamentos por vía oral corresponde a la cápsulas de gelatina rígida. La palabra cápsula deriva del latín *capsula*, que significa caja pequeña. Fueron introducidas por el francés Lehuby, quien, en 1846, las patentó como sistema de recubrir fármacos. El primer proceso de fabricación a escala industrial de las cápsulas rígidas data de 1874. Las compañías americanas Ely Lilly (Indianapolis) y Parke-Davis (Detroit), que comenzaron la fabricación de cápsulas en 1896-1901, respectivamente, siguen siendo en la actualidad los principales fabricantes y proveedores de este tipo de presentaciones a nivel mundial.

Actualmente se disponen de ocho tamaños diferentes en cada caso con su correspondiente volumen de llenado⁵ (Fig.11).









Nº	Tamaño real	Volumen (ml)
5		0,13
4		0,20
3		0,27
2		0,37
1		0,48
0		0,67
00		0,95
000		1,36

Fig. 11. Tamaños y volúmenes de llenado de las cápsulas gelatinosas rígidas que están comercializadas.

El cierre de la cápsula está asegurado por la presencia de modificaciones en la parte de contacto entre el cuerpo y la tapa, generalmente consistentes en la formación de hendiduras y protuberancias que encajan en las anteriores⁵ (Fig. 12).

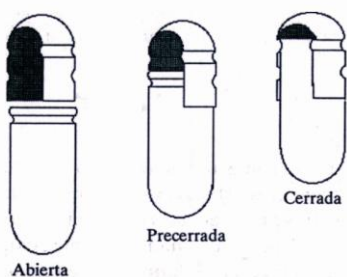


Fig. 12. Esquema del sistema Coni-Snap de cerrado de cápsulas.

La preparación de las cápsulas puede hacerse manual, cuando se trate de preparar un reducido número de unidades, esto es, como formulación magistral, o mayoritariamente a escala industrial. En este caso los diferentes procesos de apertura de la capsula, llenado, ligera presión de los diferentes componentes y cierre de la misma trascurren de forma automatizada. En cualquier caso el fármaco o fármaco, previamente pulverizado se mezcla con los excipientes, ahora, en número más reducido en comparación con los requeridos en la compresión⁴ (Tabla 2). Por otra parte, la presión ejercida sobre los distintos componentes, fármaco más excipientes, previamente mezclados en el interior de las mismas, es sensiblemente inferior a la llevada a cabo en la obtención de comprimidos, en consecuencia no se trata de un proceso de compresión propiamente dicho.

Tabla 2. Tipos de excipientes utilizados en las cápsulas

Disolventes , con capacidad de formar aglomerados
Lubricantes , para reducir la adhesión del polvo a los metales
Deslizantes , para mejorar la circulación del polvo
Humectantes , para facilitare la penetración del agua
Desintegrantes , para facilitar la rotura de la masa de polvo
Estabilizantes , para mejorar la estabilidad del producto

A partir de los convencionales comprimidos y cápsulas, se han diseñado nuevos sistemas terapéuticos de administración oral, las denominadas *formas farmacéuticas de liberación modificada (FFLM)* que, tras su administración, permiten una liberación sostenida del medicamento con las ventajas ya comentadas anteriormente. A ellas nos referimos según el mecanismo de liberación del mismo.

3.1.1. Sistemas osmóticos

Son las formas ideales desde el punto de vista terapéutico. La velocidad de liberación del medicamento es constante, con el objeto de conseguir una velocidad de absorción también constante y así disminuir la fluctuación de los niveles plasmáticos.⁵

Pueden considerarse diferentes tipos de sistemas osmóticos, según el número de membranas que presente, compartimento de fármaco y características de los mismos.

3.1.1.1. *Sistema oros simple*

Supone el inicio del diseño de sistemas farmacéuticos empleados por vía oral para la administración de medicamentos de liberación modificada.

Está constituido, básicamente, por:

a) un núcleo osmótico en el que está incluido el principio activo, agentes osmóticos como el cloruro sódico, potásico, o el manitol, y excipientes propios para la compresión como diluyentes, aglutinantes, lubricantes, etc.

b) una membrana semipermeable, encargada del control de la liberación del fármaco, constituida por un polímero de membrana a base de alcohol polivinílico, acetato de celulosa, poliésteres, plastificantes, estabilizadores, etc., que permitirá el paso de agua hacia el núcleo que se disolverá. La permeabilidad de la membrana se controla en función del polímero utilizado y de su espesor (en general entre 0,1 y 0,2 micrómetros).

c) la salida del principio activo al exterior se realiza a través de un orificio practicado en la membrana polimérica, una vez que ha penetrado agua al núcleo osmótico⁵ (Fig. 13).

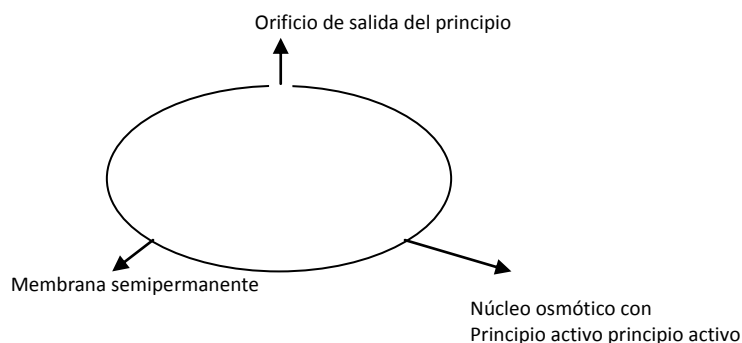


Fig.13. Sistema osmótico Oros simple

Los factores que controlan la velocidad de liberación del principio activo son, esencialmente:

- a) *Solubilidad del principio activo.* Si es poco soluble, la presión osmótica será insuficiente para originar un flujo efectivo, mientras que si la solubilidad es muy elevada, la fase de liberación a nivel constante transcurrirá durante un periodo de tiempo muy corto. La resolución de estos problemas requiere, tratándose de fármacos poco solubles, el empleo de una adecuada proporción de agentes osmóticos que se incorporan al núcleo, mientras que si la solubilidad es elevada, se recurre al empleo de sales del principio activo que posean una adecuada solubilidad.
- b) *Naturaleza de la cubierta.* La cubierta debe permitir la entrada de líquido acuoso al interior del comprimido osmótico, y la velocidad a la que se realiza este proceso depende de numerosos factores, como el espesor de la cubierta, el tipo de polímero empleado, el método utilizado en la elaboración de la cubierta, la presencia y naturaleza de agentes plastificantes, etc.
- c) *Diámetro del orificio.* En función de las características de solubilidad del principio activo y de la naturaleza de los restantes componentes del núcleo osmótico, existe un intervalo de tamaño de orificio dentro del cual el proceso de liberación del principio activo se realiza de forma constante, una vez que se ha alcanzado un estado de equilibrio que requiere un tiempo de 1 a 2 horas.

3.1.1.2. Sistema oros push-pull

En caso de tratarse de fármacos muy hidrosolubles o poco solubles, que es lo habitual en la práctica médica, el sistema Oros, tal como se ha comentado anteriormente, presenta ciertas limitaciones. Para estos medicamentos se ha ideado un sistema osmótico denominado Oros *Push-Pull* que está constituido por un reservorio superior que contiene el principio activo, y otro inferior que constituye el núcleo osmótico. Ambos compartimentos están separados por una membrana flexible. Con la entrada del fluido acuoso, el principio activo se dispersa o disuelve, mientras que en el compartimento inferior se crea una presión osmótica que actúa sobre la membrana flexible y provoca la salida del principio activo al exterior⁶ (Fig. 14).

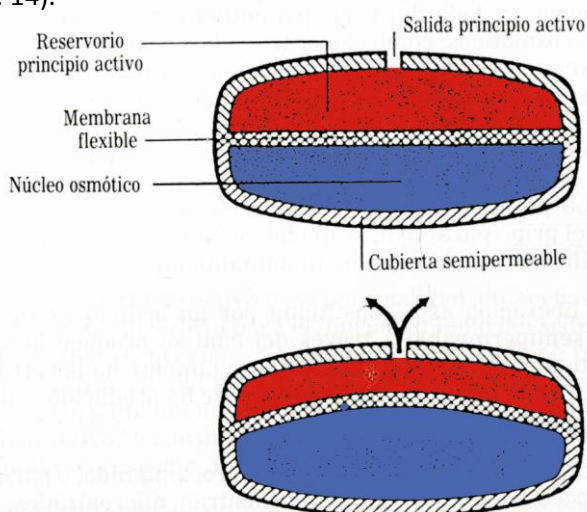


Fig. 14. Sistema Osmótico Oros *Push-Pull*

Medicamentos incluidos en este sistema:

* **NIFEDIPINO (Adalat oros[®])**, calcioantagonista comercializado en forma de comprimido osmótico con 30 y 60 mg del indicado principio activo (Adalat oros 30[®] y 60[®] mg.)

Tras su administración, destaca la excelente constancia de los niveles plasmáticos obtenidos cuando se administra formulado en un sistema Oros, una vez al día, frente a la administración de cápsulas convencionales a dosis terapéuticas, esto es, cada 8 horas⁵ (Fig. 15).

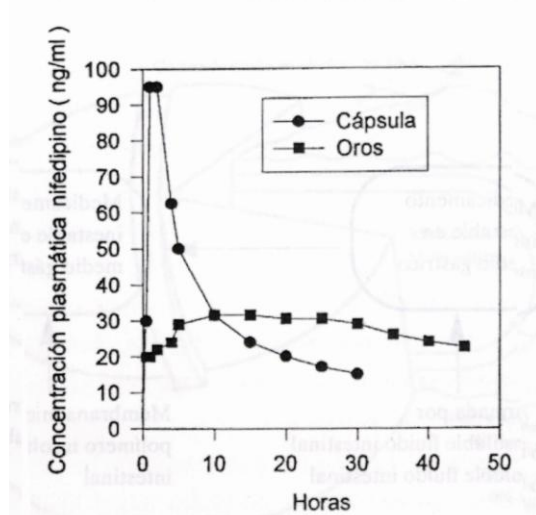


Fig.15. Niveles plasmáticos de nifedipino obtenidos tras la administración de 30 mg en una cápsula y en un sistema Oros.

* **DOSAZOXINA (Carduran Neo®)**, utilizada en pacientes con hipertrofia benigna de próstata (HBP) sintomática en los que produce una mejoría significativa en la urodinámica y en los síntomas de estos pacientes. Por otra parte provoca una reducción clínicamente significativa de la presión arterial en los pacientes hipertensos, como resultado de una disminución en la resistencia vascular sistémica, lo que puede ser un efecto adicional beneficioso en su caso.

El principio activo se encuentra, como en el caso anterior, en el interior de un comprimido no absorbible, especialmente diseñado para que el principio activo tenga una liberación controlada (Fig.16). Se debe informar a los pacientes que estos comprimidos se deben tragar enteros, con suficiente cantidad de líquido. Nunca deben masticarse, dividirse o triturarse, pues se perdería la eficacia terapéutica del mismo. Tras su administración oral y finalizado este proceso, el comprimido vacío se elimina del organismo por las heces. Se debe advertir a los pacientes para que no se preocupen si ocasionalmente observan restos de los mismos en las heces.⁷

- **GITS.** Gastro-Intestinal Therapeutic System. Sistema que permite la liberación del principio a un ritmo constante, garantizando comienzo de acción gradual y el mantenimiento de unas concentraciones plasmáticas estables

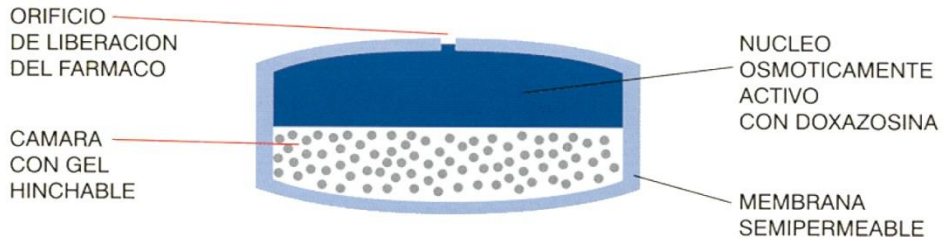


Fig.16. Comprimido de doxazosina en forma de sistema osmótico oro push-pull (Cortesía: Pfizer).

El mecanismo de liberación continua del fármaco desde el compartimento superior comienza cuando tiene lugar la expansión máxima de la cámara osmótica, lo que tiene lugar tras la penetración de fluido acuoso desde el exterior del comprimido (Fig.17)

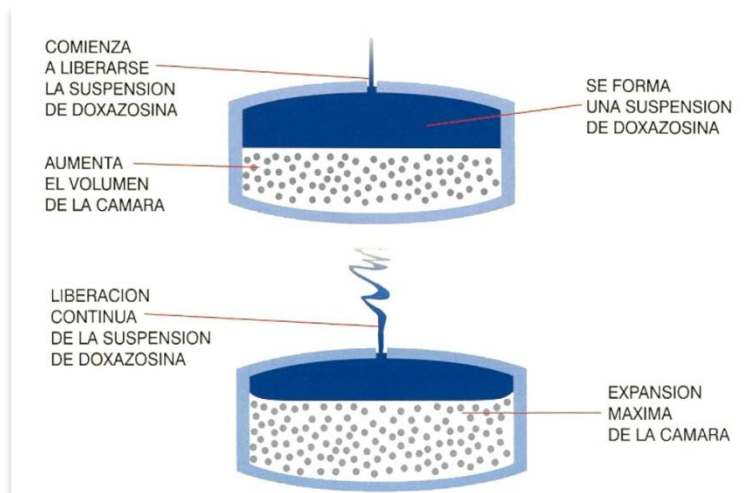


Fig.17. Liberación de doxazosina desde el compartimento superior por deformación de la membrana flexible (Cortesía: Pfizer).

Las curvas de nivel plasmático correspondiente a la doxazosina, formulada en forma convencional y en forma de liberación modificada neo, muestran que esta última evita picos con los consiguientes efectos ortostáticos indeseables (Fig. 18).

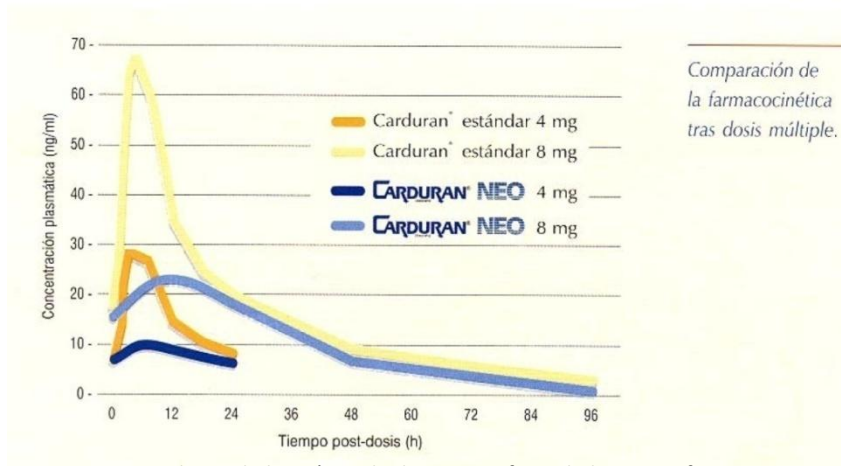


Fig.18. Curvas de nivel plasmático de doxazosina formulada en una forma convencional y en forma de liberación modificada (Cortesía: Pfizer).

3.1.1.3 . Sistema de última generación con dos compartimentos

PALIPERIDONA (Invega®). Antipsicótico con propiedades farmacológicas diferentes de los neurolepticos tradicionales.⁸ En este caso el medicamento ocupa dos compartimentos separados por una membrana semipermeable que controla la liberación del mismo (Fig.19).

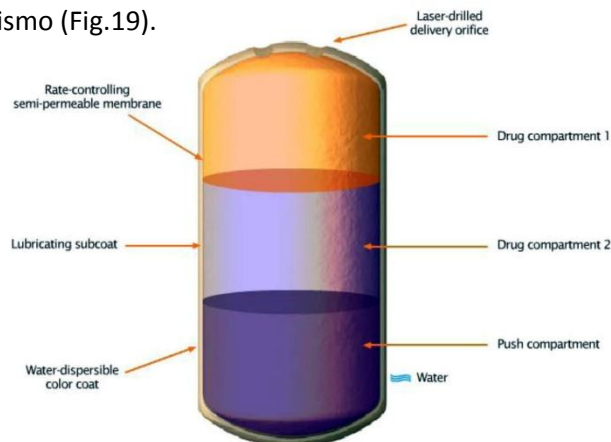


Fig.19. Sistema osmótico de última generación (Cortesía: Janssen-Cilag)

Con una única dosis de medicamento se minimiza las fluctuaciones plasmáticas (pico-valle) lo que repercute favorablemente en una mejor tolerabilidad y aparición del efecto antipsicótico⁹⁻¹¹ (Fig.20).

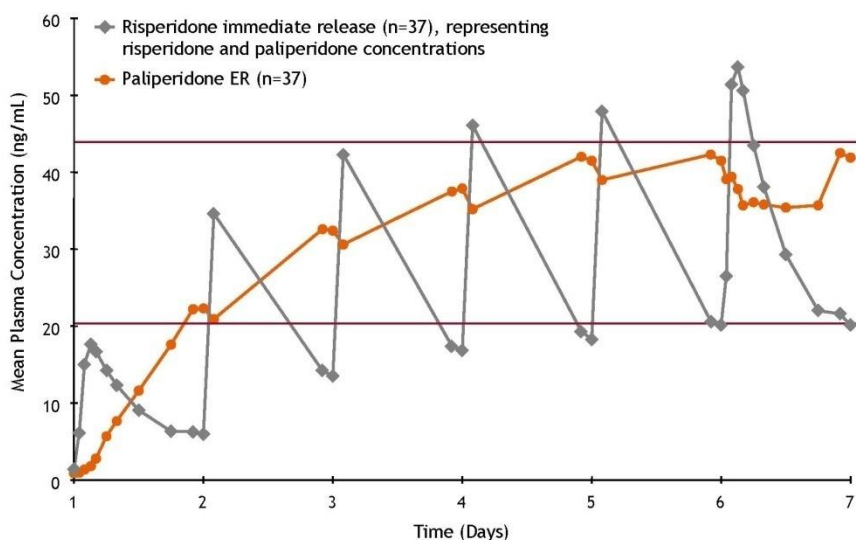


Fig.20. Curva de niveles plasmáticos de paliperidona tras una única dosis y de risperidona en forma convencional, tras dos administraciones diarias. (Cortesía: Janssen-Cilag)

3.1.1.4. Sistema de última generación con recubrimiento de fármaco

* **METILFEDINATO Oros (Concerta[®])**. Medicamento empleado en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH). Se trata este de uno de los trastornos de la conducta más comunes en la infancia y persiste en la edad adulta hasta en el 65% de los pacientes.¹² La formulación galénica corresponde a un sistema oros que incorpora una membrana semipermeable que contiene un doble compartimento de metilfedinato MTF (que incluye el 78% del principio activo) y un polímero osmótico que se expande en contacto con el agua. Los comprimidos se encuentran recubiertos por un 22% de principio activo, en forma de MTF de liberación inmediata (Fig.21)

- Pico inicial
- Concentraciones ascendentes progresivas
- Incremento marcado final

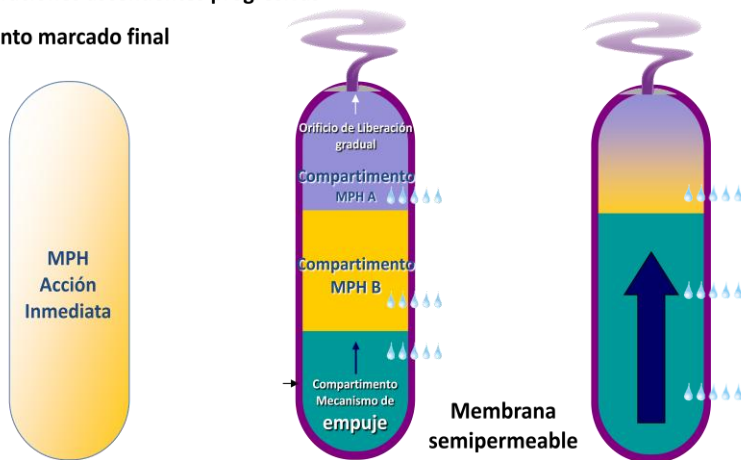


Fig.21 Esquema del comprimido oro de MTF
(Cortesía: Janssen-Cilag)

Estos comprimidos deben administrarse por vía oral para que el agua del tracto intestinal atraviese la cubierta y pueda ser captada por el polímero osmótico, el cual se expande y crea una bomba osmótica que empuja el MTF hacia fuera a través de un agujero efectuado con láser. La formulación oro provoca fluctuaciones menos bruscas de los niveles séricos de MTF que la formulación de liberación inmediata, por lo que el conocimiento del perfil farmacocinético de MTF-Oros es importante para los prescriptores.

Esta formulación de MFT-Oros libera MTF de manera controlada durante un periodo de 12 horas, lo que permite el control de los síntomas durante todo el día. MTF-Oros combina las propiedades de liberación inmediata de MTF con las del MTF de liberación prolongada, lo que determina un rápido aumento inicial de MTF circulante dentro de las 1-2 horas siguientes a la dosis matutina, seguido de una fase adicional con un segundo pico plasmático. Más concretamente, en adultos, MTF-Oros produce una curva ascendente lineal y proporcional a la dosis con dos picos de concentración plasmática de MTF: El primero ocurre a los 30 min-1 h de la administración y el segundo a las 6-8 h de esta última, seguido de un descenso gradual. Por lo tanto, la biodisponibilidad de MTF-Oros una vez al día produce una curva de concentración plasmática adecuada para asegurar la cobertura completa de los síntomas durante todo el día. La presencia de alimentos no parece afectar a la absorción de MTF-Oros.¹³

3.1.2. Sistemas matriciales

3.1.2.1. *Sistemas de matriz coloidal hidrófila*

Son aquellos cuyas partículas farmacológicas se encuentran dispersadas en una matriz soluble que va liberando el fármaco al disolverse, o al hincharse y disolverse

Como en el caso de los citados anteriores sistemas, las correspondientes formas galénicas, cápsulas o comprimidos, deben ingerirse enteras, no romperse ni masticarse pues ello interfiere en la liberación prolongada del principio activo. Cuando estas formulaciones, a base de polímeros hidrofílicos con elevada capacidad gelificante como excipientes base, entran en contacto con un medio acuoso se produce una rápida hidratación de las macromoléculas situadas en la interfaz sólido-líquido, seguida de la formación de un lecho viscoso⁵ (Fig.22). A medida que el agua va penetrando en el sistema con una velocidad que depende en gran medida de la naturaleza del polímero, la capa de gel experimenta una expansión progresiva que externamente se manifiesta en un incremento de su espesor. Al mismo tiempo, los estratos exteriores ya completamente hidratados se van dispersando en un proceso de erosión que lleva consigo la posibilidad de que el proceso de penetración de agua se prolongue hasta la total dispersión del sistema.

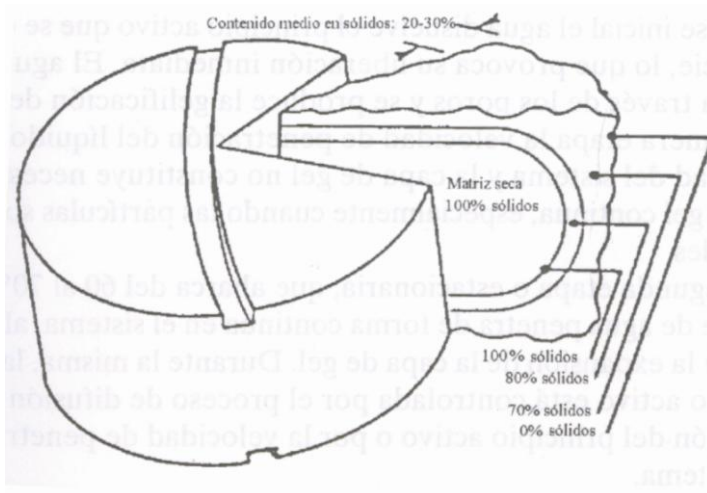


Fig.22. Representación esquemática del proceso de hidratación de un comprimido de matriz hidrófila.

La liberación del principio activo a partir de un sistema matricial hidrofílico puede producirse por dos procesos simultáneos⁵ (Fig. 23)

1. Erosión o desgaste de las capas más externas y de menor consistencia del gel.
2. Disolución del principio activo en el medio líquido y difusión a través del gel barrera, una vez que éste se ha formado.

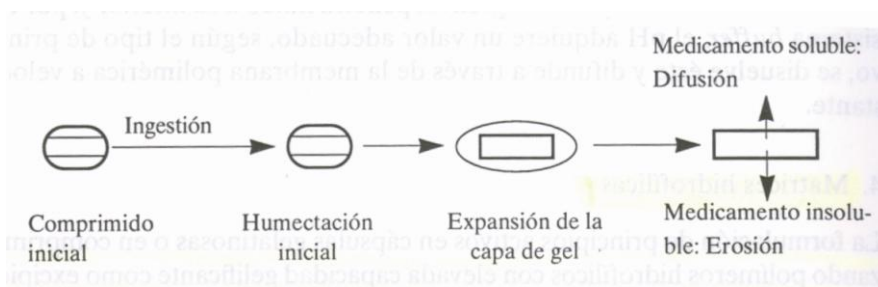


Fig. 23. Liberación de un principio activo a partir de una matriz hidrofílica.

El predominio de uno u otro mecanismo está directamente relacionado con la hidrosolubilidad del principio activo. Si esta es reducida, las posibilidades de cesión por difusión serán prácticamente nulas y la liberación se producirá casi exclusivamente por erosión superficial, con lo que se obtendrán perfiles característicos de la cinética de orden 0. En cambio si el principio activo es moderada o marcadamente hidrosoluble, el mecanismo implicado en la liberación será la difusión; en este último caso, pueden distinguirse tres etapas en el proceso global de liberalización:

1. En la fase inicial el agua disuelve el principio activo que se encuentra en la superficie, lo que provoca su liberación inmediata. El agua penetra en *la matriz a través de los poros y se produce la gelificación del polímero*.
2. En la segunda etapa o estacionaria, que abarca del 60 al 70% del proceso, el frente de agua penetra de forma continua en el sistema, al tiempo que se produce la expansión de la capa de gel.
3. El periodo final o agotamiento comienza cuando el frente ha alcanzado el centro del sistema y la concentración de principio activo ha caído por debajo de su coeficiente de solubilidad. Esta etapa se caracteriza por una reducción gradual de la velocidad de liberación del principio activo.

Ejemplos de este sistema lo encontramos en la formulación de:

* **GLICLACIDA (Diamicron MR[®])**, *sulfonilurea de segunda generación*, que presenta características farmacológicas más favorables respecto a los convencionales comprimidos¹⁴⁻³⁵:

- Una sola toma diaria, siempre en el desayuno
- Una adaptación perfecta al perfil de liberación de glucemia circadiana
- Biodisponibilidad casi completa (97%), lo que permite administrar dosis menores de principio activo.
- Eficacia hipoglucemiante tanto a corto como a largo plazo, mostrando además su alta seguridad en cuanto al riesgo de provocar hipoglucemias. La gliclacida se encuentra incorporada en forma de gránulos en una matriz hidrofílica constituida a base de fibras de celulosa de alta y baja viscosidad. Se incorporan agentes lubricantes propios de la compresión, como estearato magnésico y sílice coloidal anhidra (Fig.24).

DIAMICRON MR

First hydrophilic matrix-based OAD

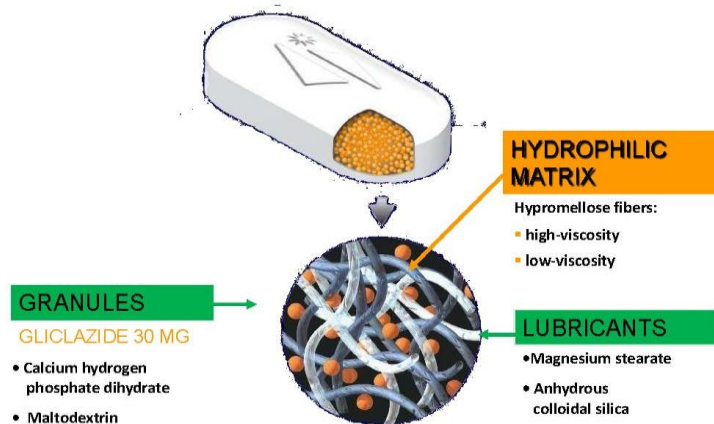


Fig.24. Comprimido con gránulos de gliclacida incluidos en una matriz hidrofílica (Cortesía: Servier S.L.).

En contacto con los fluidos digestivos, esta matriz gelifica y por los mecanismos antes mencionados libera de forma continua el medicamento (Fig.25)

DIAMICRON MR, true Modified Release adapted to type 2 diabetes patients' needs

First, there is an immediate release of a small active ingredient fraction



Then a progressive tablet penetration by gastrointestinal fluid leading to release of the rest of the active ingredient



"A TRUE ONCE-DAILY DOSING OF SHORT-ACTING GLICLAZIDE"

Fig.25. Cesión de los gránulos de gliclacida al contactar el comprimido con los fluidos digestivos (Cortesía: Servier S.L).

Los niveles plasmáticos de gliclacida muestran una progresiva liberación de fármaco hasta alcanzar un nivel estacionario terapéutico (Fig.26).

DIAMICRON MR

Plasma levels increase progressively during the first 6 hours, reaching a plateau (maintained from 6th to 12th) after administration.

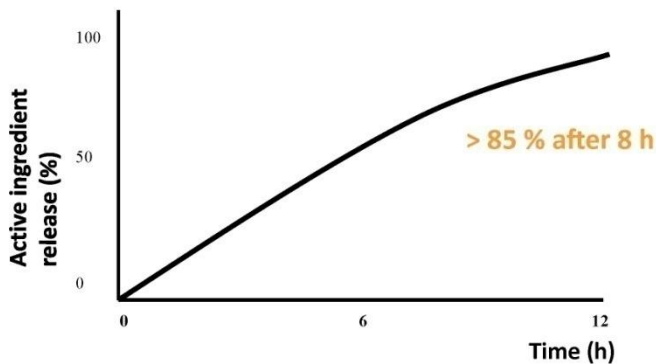


Fig.26. Niveles plasmáticos de gliclacida tras la administración de un comprimido matricial hidrófilo (Cortesía: Servier S.L.)

3.1.2.2. Sistema de liberación OCAS

* **TAMSULOSINA (Omic Ocas[®])**. Se tratan de comprimidos que, como en los casos anteriores deben ingerirse enteros. Pertenecen al grupo de los *antagonistas alfa 1-adrenérgicos selectivos*. Tienen utilidad terapéutica para el tratamiento de la HBP.³⁶⁻⁴⁰ (Tabla 3)

Tabla 3

CARACTERÍSTICAS DE UN TRATAMIENTO IDEAL PARA LOS SÍNTOMAS DE HBP

- Liberación constante eficaz del fármaco durante 24 horas
- Eliminación de la influencia de los alimentos sobre la absorción
- Liberación constante: no fluctuación de dosis
- Liberación constante a pesar del bajo contenido acuoso GI

Se diseñó para actuar independientemente del contenido líquido del tracto GI, transporta su propio sistema acuoso y de este modo es capaz de proporcionar niveles constantes de fármaco independientemente de la cantidad de fluidos del tracto GI, incluso en el colon. Libera y mantiene niveles plasmáticos de tamsulosina constantes incluso durante la noche, un tiempo en el que los tratamientos convencionales proporcionan concentraciones plasmáticas sub-óptimas. La tecnología de liberación OCAS está constituida por un agente intensificador o potenciador de gel (polietileno glicol; PEG) y un polímero formador de gel (óxido de etileno; PEO, del inglés polyethylene oxide). Esta composición permite a Ocas gelificarse de manera sustancial en el estómago e intestino delgado, de forma que antes de llegar al colon está ya casi completamente hidratado (Fig. 27).

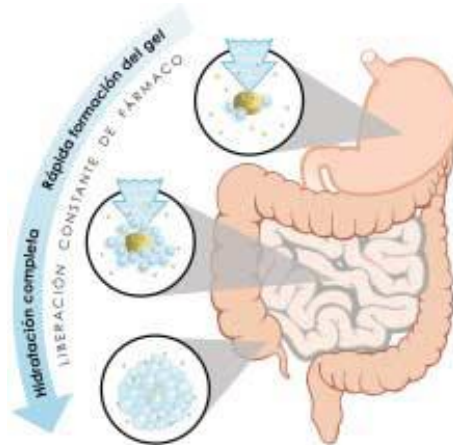


Fig.27. Mecanismo de acción de Ocas (Cortesía: Astellas Pharma).

De esta forma, el sistema OCAS alcanza el colon completamente hidratado con lo que continua la cesión de fármaco a este nivel, a diferencia de un sistema matricial convencional que cesaría su liberación de medicamento a nivel del colon (Fig.28)

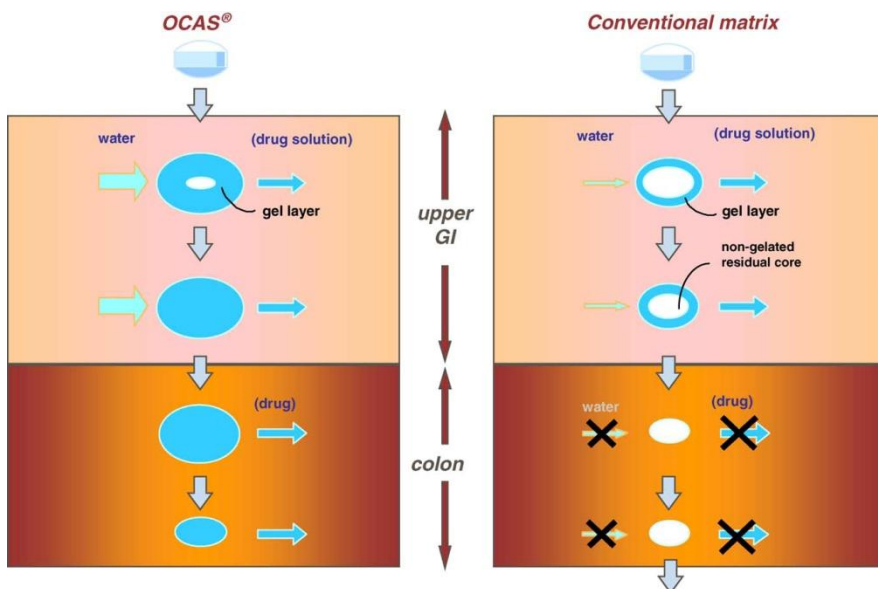


Fig.28. Liberación de fármaco desde un sistema OCAS y desde una matriz convencional (Cortesía: Astellas Pharma).

La comparación de los niveles plasmáticos de la tamsulosina convencional, cápsulas de 0,4 mg vs tamsulosina Ocas comprimidos de 0,4 mg, muestra una curva de concentración plasmática mas plana con una relación pico-valle menor. La reducida exposición al fármaco consecuencia del bajo pico de concentración plasmática (Cmax) es probablemente la causa de mejor perfil de tolerabilidad cardiovascular de Tamsolosina OCAS (Omnis OCAS[®]). Fig.29.

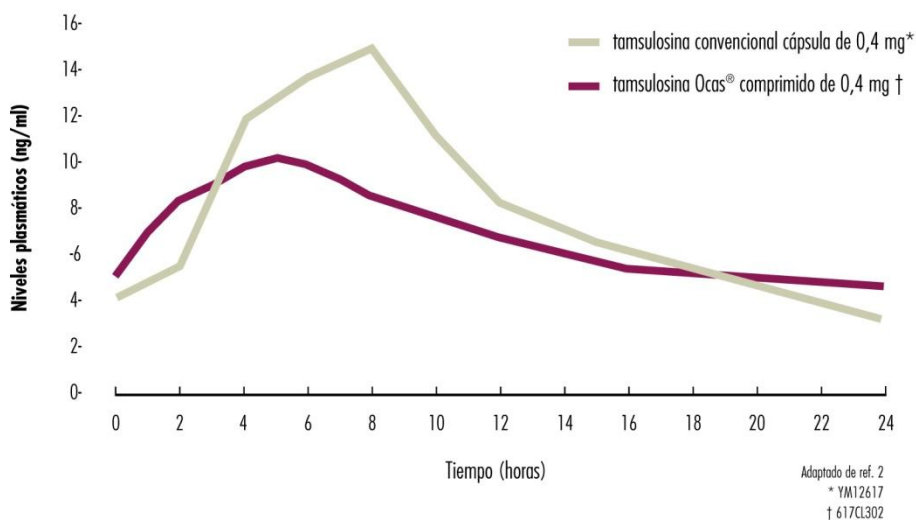


Fig.29. Comparación del perfil farmacocinético de tamsulosina Ocas (comprimido de 0,4 mg) vs tamsulosina convencional (cápsula de 0,4 mg) (Cortesía: Astellas Pharma)

3.1.2.3. Sistema de matriz de polímeros insolubles

También es posible obtener matrices a partir de polímeros inertes e insolubles. En cualquier caso, la naturaleza de los excipientes escogidos condiciona la formación de un determinado sistema matricial de liberación modificada.⁴ (Tabla 4)

Tabla 4. Excipientes aptos para formas farmacéuticas de liberación modificada clasificados en inertes, lipófilos o hidrófilos.

Excipientes inertes

Fostato cálcico dibásico
Etilcelulosa
Copolímero de metacrilato
Poliamida
Polietileno
Acetato de polivinilo

Excipientes lipófilos

Cera carnauba
Alcohol cetílico
Aceites Vegetales hidrogenados
Ceras microcristalinas
Mono y triglicéridos
Monoestearato de PEG
PEG

Excipientes hidrófilos

Alginatos
Carbopol
Gelatina
Hidroxipropilcelulosa
Hidroxipropilmetilcelulosa
Metilcelulosa

Ejemplo de matriz insoluble responde la formulación de **OXYCODONA más NALOXONA (Targin®)**. Estos medicamentos analgésicos⁴¹ pueden incorporarse en forma de gránulos en un sistema matricial a base de etilcelulosa y alcohol estearílico, compuestos estos inertes y/o hidrófobos. Por compactación de estos gránulos se obtiene un comprimido que tras su administración oral libera de modo sostenido los fármacos (Fig.30).

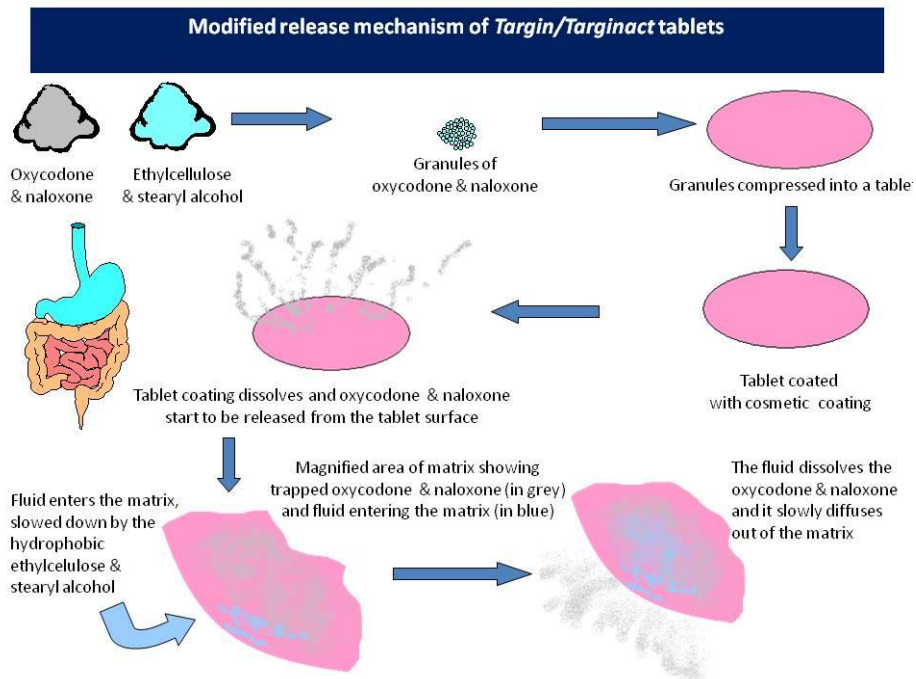


Fig.30. Mecanismo de liberación de los comprimidos de oxycodona más naloxona (Cortesía: Mundipharma Pharmaceuticals)

3.1.3. Recubrimientos funcionales

El recubrimiento habitual de comprimidos consiste en la aplicación de un material de recubrimiento en el exterior del mismo con la intención de aportar ventajas y propiedades a la forma posológica con respecto a la variedad no recubierta.

Las razones para recubrir los comprimidos son varias y las principales se pueden resumir en:

- Los componentes pueden necesitar protección frente al entorno, en particular la luz y la humedad.
- Enmascarar sabores amargos y facilitar, por otra parte, la deglución del mismo
- Permite la identificación de una marca comercial, dado el uso de colorantes, evitando así errores en su administración.

- Facilita la manipulación en los equipos de llenado y envasado de alta velocidad, proporcionan una resistencia mecánica añadida al núcleo del comprimido.
- No obstante, hay otros tipos de recubrimientos que también ejercen una función farmacéutica, como permitir la liberación controlada o entérica de la forma posológica; son estos los denominados *recubrimientos funcionales o de liberación modificada*.

RECUBRIMIENTOS DE LIBERACION MODIFICADA

- a) Sistemas de unidad simple: comprimidos, cápsulas
- b) Sistemas de múltiples unidades: microesferas, *gránulos dentro de una cápsula de gelatina dura o en forma de comprimido*.

Los recubrimientos peliculares, esto es, una fina capa de cubierta, constituyen una forma una forma muy eficaz de permitir la liberación controlada de un comprimido o, *más habitualmente, de un sistema multipartículas o microesferas*. Después del recubrimiento estas micropartículas *se introducen en cápsulas de gelatina dura*, o a veces *se comprimen directamente en comprimidos* por un proceso que permite la rotura mínima de la película de recubrimiento. Los recubrimientos utilizados son polímeros de una solubilidad o permeabilidad limitada al agua, como etilcelulosa y derivados modificados de acrilato.

Para los comprimidos de *liberación modificada* se prefieren las ya citadas *multipartículas* conocidas habitualmente como *microesferas* con respecto a los comprimidos convencionales que no se disgregan, debido a varios factores:

- Su pequeño tamaño (0,7-2mm) les permite atravesar el esfínter pilórico estenosado y distribuirse a lo largo del tracto gastrointestinal. Con este comportamiento se supera la desventaja que tienen los comprimidos enteros de un paso más bien irregular a través del tracto gastrointestinal y una absorción también irregular, en consecuencia.
- Los comprimidos enteros que no se disgregan pueden alojarse con restricciones en el tracto gastrointestinal, por lo que pueden provocar daño ulcerativo a la mucosa gástrica a medida que la disolución del fármaco se libera del comprimido. Debido a su pequeño tamaño, esto no es un problema para las micropartículas.

- En caso de que una microesfera fracase y no libere todo su contenido de una vez, el paciente no quedará expuesto a ningún riesgo indebido, lo que ciertamente no es el caso si fracasa un comprimido no disgregante, en cuyo caso las consecuencias pueden ser graves.

Tipos de multipartículas:

a) Granulados extraídos o en esferas (esferonizados)

Se producen en equipos de granulación modificados, *extruyéndose* el granulado del fármaco a través de una malla u otro dispositivo a presión para formar pequeños gránulos que después adquieren la forma esférica.

b) Perlas de azúcar (núcleos de sacarosa)

Se trata de esferas de sacarosa que se recubren con el fármaco más un adhesivo y un polímero hidrosoluble (Fig.31). Después de su formación y los pasos necesarios, como el secado, pueden recubrirse con el recubrimiento de liberación controlada.

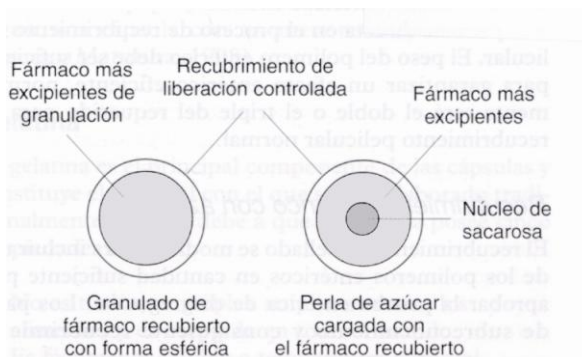


Fig.31. Diferencias entre los tipos de multipartículas.

Mecanismos de liberación del fármaco desde las multipartículas:

Después de la liberación de las *microesferas recubiertas* de la cápsula o comprimido de cubierta dura, el fármaco se libera según un patrón predeterminado en el tiempo. Los mecanismos que se describen a continuación explican cómo puede lograrse este objetivo.

Difusión

Al entrar en contacto con los fluidos acuosos del tracto gastrointestinal, el agua entrará dentro de las partículas por difusión. Se producirá la disolución del fármaco y difundirá a través del recubrimiento de liberación controlada hacia el exterior. La cinética del proceso dependerá de cual sea el paso que controla la velocidad, la disolución del fármaco o la difusión de la solución de fármaco a través del recubrimiento.

Erosión

Algunos recubrimientos se pueden diseñar para erosionarse gradualmente en el tiempo, liberando así el fármaco contenido dentro de las microesferas.

Ósmosis

Al permitir que el agua entre en las circunstancias correctas, se puede acumular la presión osmótica en el interior de la microesfera. En caso de que el recubrimiento contenga imperfecciones y grietas microscópicas, la solución del fármaco se verá forzada a salir de la microesfera hacia el exterior.

3.1.3.1. *Microesferas encapsulas*

* **TOLTERODINA Neo (Urotrol Neo[®])**, fármaco utilizado en el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Aporta este sistema una comodidad posológica, 1 única dosis diaria, con la consiguiente mejora del cumplimiento terapéutico. La tolterodina de liberación inmediata se tiene que administrar 2 veces al día.

Se trata de *cápsulas de gelatina* que contienen cientos de microesferas formadas por una combinación de capas de tolterodina y de membranas que permiten la liberación prolongada del fármaco.

A medida que la capa más externa de la microesfera se disuelve, la tolterodina es liberada lentamente durante 24 horas⁴²⁻⁴⁵ (Fig.32).



Fig. 32. Mecanismo de liberación de la tolterodina desde la forma recubierta.
(Cortesía: Almirall, S.A.)

Por otra parte, el perfil farmacocinético de la tolterodina Neo (Urotrol Neo[®]) respecto a la forma convencional de liberación inmediata está mejorado. La forma NEO muestra una liberación más lenta (prolongada) que se caracteriza por:

- tener un menor pico de liberación (Cmax)
- presentar un mayor tiempo necesario para alcanzar esta liberación máxima (Tmax)
- mostrar una mayor semivida biológica, respecto a la forma convencional en comprimidos (Fig.33).

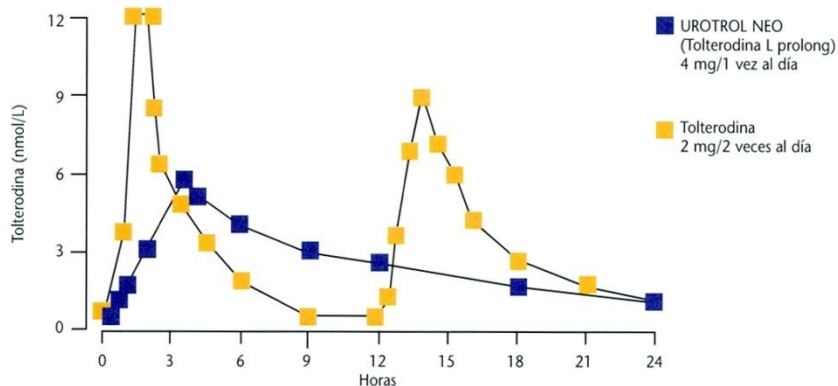


Fig.33. Perfil de la concentración sérica media de tolterodina durante 24 horas:

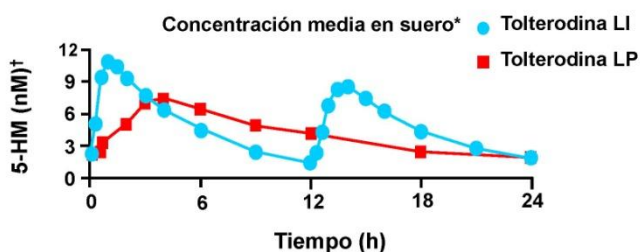
Urotrol Neo[®] vs tolterodina 2 mg/2 veces al día
(Cortesía: Almirall, S.A.)

* **TOLTERODINA Neo (Detrusitol Neo[®])**, fármaco de características farmacológicas citadas anteriormente⁴⁶, muestra las microesferas de tolterodina recubiertas de un polímero que permite de modo semejante la liberación prolongada del fármaco (Fig.34).



Fig.34. Mecanismo de liberación prolongada de tolterodina ,Detrusitol Neo[®].
(Cortesía: Pfizer)

De igual modo, los niveles plasmáticos en este caso muestran una concentración sostenida de fármaco con una única dosis administrada frente la necesidad de administrar dos dosis para conseguir el mismo efecto terapéutico. Se evitan los picos con los consiguientes fenómenos adversos por ellos motivados (Fig.35)



- Concentraciones en suero se mantienen alrededor de 24 horas
- AUC equivalente para tolterodina LP 4 mg 1 vez/día y tolterodina LI 2 mg 2 veces/día

*En metabolizadores extensos
†Metabolito activo de tolterodina

Fig.35. Niveles plasmáticos de tolterodina (Detrusitol Neo[®]) tras una administración en forma de liberación modificada y en una forma convencional.
(Cortesía: Pfizer).

3.1.3.2. Gránulos comprimidos

* **OXICODONA (Oxycontin®)**, forma farmacéutica en este caso recubierta con una resina acrílica. Estos gránulos se compactan para obtener un comprimido que cederá de modo progresivo el fármaco analgésico a medida que los fluidos digestivos entren en la matriz y lo disuelva⁴⁷⁻⁵⁰ (Fig.36)



Fig. 36. Etapas en la elaboración y liberación de **oxycodona** tras su administración en forma de comprimidos de liberación modificada.

Este tipo de formulación permite dos mecanismos de liberación del fármaco, una inicial con predominio de la disolución y otra más tardía con los mecanismos de difusión y disolución (Fig.37).



Fig.37. Mecanismo de liberación controlada de **oxycodona** (Cortesía: Mundipharma Pharmaceuticals).

La curva correspondiente a los niveles plasmáticos de **oxicodona** en forma de liberación modificada, oxycontin[®], muestra un nivel terapéutico más sostenido y evita el pico inicial en comparación con la **oxicodona** de liberación inmediata (Fig.38).

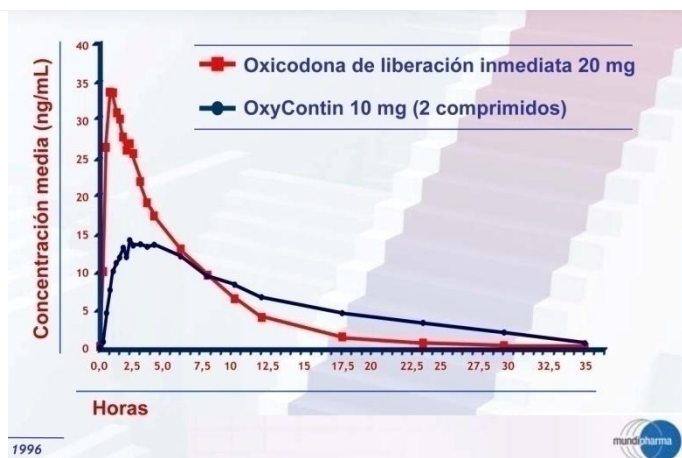


Fig. 38. Niveles plasmáticos de oxicodona convencional (liberación inmediata), frente oxicodona de liberación modificada, oxycontin[®] (Cortesía: Mundipharma Pharmaceuticals)

3.1.3.3. Microesferas recubiertas de membrana porosa

* **VENLAFAXINA (Vandal retard[®])**, antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina y de noradrenalina⁵¹, responde a otra posibilidad galénica en este sentido, esto es, recubrir microesferas con una membrana porosa que permite una lenta entrada de fluidos digestivos y una salida del principio activo solubilizado. Estas microesferas de venlafaxina (vandal retard[®]) responden a un núcleo central inerte compuesto por una matriz insoluble rodeado de sucesivas capas de recubrimiento en las que se encuentra incorporadas las microesferas, de diferente tamaño, de venlafaxina (Fig.39).

-Cápsulas de liberación retardada

Esferosides recubiertos de membrana porosa

Control sobre la liberación del fármaco

La membrana porosa permite una entrada lenta de los fluidos digestivos y una salida del principio activo solubilizado. Existen diferentes grosores de esferoides.



Fig.39. Formulación de una cápsula de liberación modificada de venlafaxina retard , vandral retard[®] (Cortesía: Pfizer).

La curva correspondiente a la representación de niveles plasmáticos obtenidos tras la administración de una dosis única de la cápsula en forma de liberación modificada muestra un nivel plasmático de fármaco eficaz y sostenido mientras que la administración del mismo fármaco en una forma convencional requiere de dos dosis diarias para conseguir el mismo efecto terapéutico (Fig. 40).

-Medidas para Vandral 37.5 mg/12h y Vandral Retard 75 mg/24h

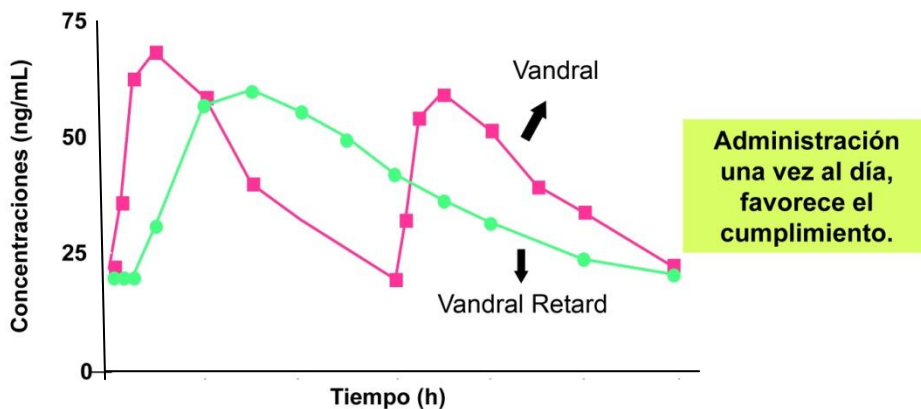


Fig 40. Niveles plasmáticos de venlafaxina en forma convencional vs venlafaxina en forma de liberación modificada (Cortesía: Pfizer).

3.1.4. Sistemas flotantes

Se trata de dispositivos que no están influidos, o lo están en menor medida, por la motilidad gastrointestinal, de forma que lo único que se puede hacer para cumplir con este objetivo es retrasar el vaciamiento gástrico empleando los llamados sistemas flotantes.⁵²⁻⁵⁴

Los sistemas estudiados liberan el principio activo de acuerdo con los mecanismos expuestos anteriormente, pero al estar modificado el tránsito gastrointestinal, el proceso se realiza durante un tiempo mayor. Para conseguir la flotación del dispositivo en el medio líquido del estómago es necesario que tenga una menor densidad que éste y para ello puede recurrirse a un mecanismo no efervescente, entendiéndose por tal la no utilización de gases para disminuir la densidad o de tipo efervescente que incluye mecanismos de producción de gases, en general, por una reacción química (Fig.41).

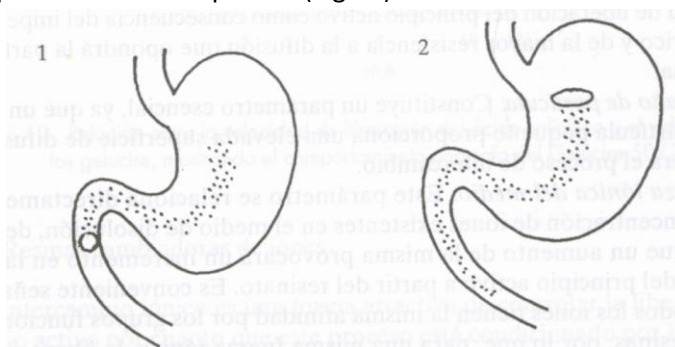


Fig.41. Representación esquemática del comportamiento de un comprimido convencional (1) y de un sistema flotante (2).

3.1.4.1. De tipo no efervescente

Se ha propuesto un sistema utilizado para preparar cápsulas flotantes, denominadas HB (Hydrodynamically Balanced Capsule), *sistema hidrodinámico equilibrado*, cápsulas que se mantienen en el estómago durante 5 a 12 horas. Son cápsulas de gelatina que contienen hidrocoloides en su formulación. En presencia del jugo gástrico la formulación se convierte en una masa gelatinosa que flota en el estómago (Fig. 42).

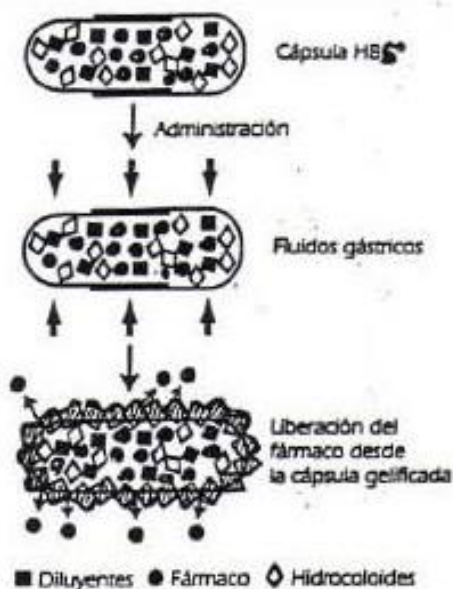


Fig. 42. Cápsulas gelatinosas flotantes basadas en el sistema HBS.

Se ha diseñado un sistema de estas características que contiene diazepam como principio activo, que ha demostrado su utilidad en un estudio realizado sobre un paciente al que se le administraron durante 14 días tres cápsulas/día que contenían cada una 5 mg de principio activo. El día 15 se administró una cápsula flotante con 15 mg de diazepam, obteniéndose unos niveles plasmáticos comparables a los alcanzados con el tratamiento inicial, pero con oscilaciones menos acusadas (Fig. 43).

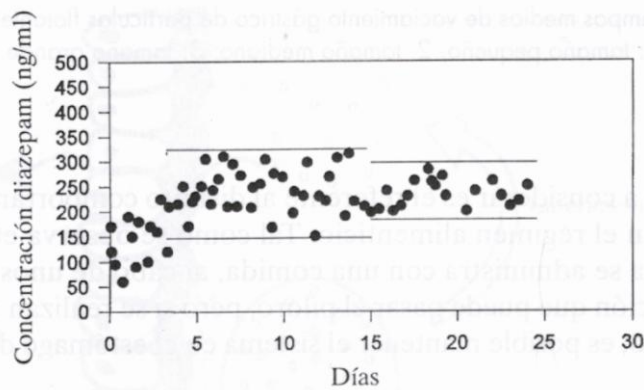


Fig. 43. Concentraciones plasmáticas de diazepam: los primeros 14 días Se administraron 3 cápsulas/día de 5 mg y los siguientes una cápsula flotante/día de 15 mg.

Otra posibilidad para lograr un retraso en el vaciamiento gástrico consiste en formar un comprimido con una densidad inferior a la del contenido gástrico (Fig. 44). Este tipo de comprimido está constituido por un hidrocoloide que contiene el principio activo, y que en contacto con el jugo gástrico origina una barrera que aumenta el volumen del comprimido y modula la liberación de dicho principio activo; a medida que se produce la lenta disolución de esta barrera, se va formando una nueva capa hidratada de manera que el proceso continúa hasta la total liberación del principio activo. Entre los hidrocoloides propuestos, es la hidroxipropilcelulosa el más utilizado, pudiéndose incorporar sustancias como alcohol cetílico, monoestearato o diestearato de glicerilo como agentes retardantes del proceso de liberación o bien lactosa o manitol como aceleradores.

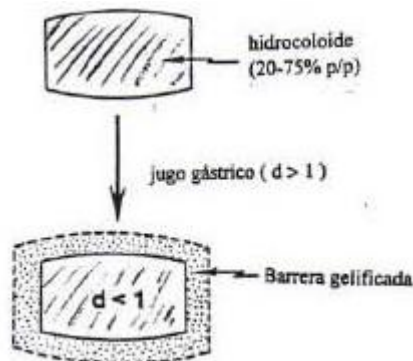


Fig. 44. Comprimido flotante gelatinoso

3.1.4.2. De tipo efervescente

Se trata de un sistema de forma esférica, similar a un comprimido, con un núcleo central que contiene el fármaco, una capa intermedia con materiales capaces de formar *in situ* CO₂ en presencia de agua como son el carbonato o bicarbonato sódico y el ácido tartárico o cítrico y una capa externa de material elástico y flexible (membrana hinchable) (Fig. 45).

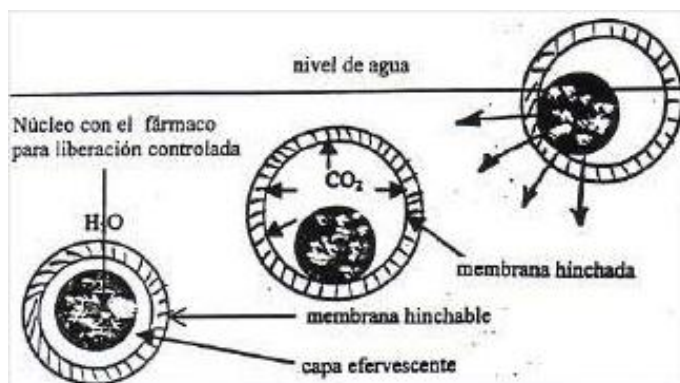


Fig. 45. Comprimido flotante tipo efervescente

Diversos medicamentos se han formulado en un sistema flotante (Tabla 5). Actualmente tienen especial interés el Nicardipino (Vasonase retard[®])⁵⁵ y Levodopa + benserazida (Madopar Retard[®])⁵⁶ entre otros.

Tabla 5. Medicamentos formulados en un diseño flotante

Tablets	Chlorpheniramine maleate, Theophylline, Furosemide, Ciprofloxacin, Captopril, Acetylsalicylic acid, Nimodipine, Amoxicillin trihydrate, Verapamil HCl, Isosorbide di nitrate, Sotalol, Isosorbide mononitrate, Aceraminophen, Ampicillin, Cinnarazine, Diltiazem, Florouracil, Piretanide, Prednisolone,
Capsules	Nicardipine, L-Dopa and benserazide, chlordizepoxide HCl, Furosemide, Misoprostal, Diazepam, Propranolol, Urodeoxycholic acid.
Microspheres	Aspirin, Griseofulvin, and p-nitroanilline, Ketoprofen, Tranilast, Iboprufen, Terfenadine.

3.2. FORMAS PARENTERALES

La utilización de la vía parenteral para la administración de medicamentos presenta una serie de ventajas, como son la elevada biodisponibilidad, la ausencia del efecto de primer paso, el acceso del principio activo a la circulación sistémica sin necesidad de salvar barreras fisiológicas y, más recientemente, la posibilidad de controlar la liberación de moléculas durante largo periodo de tiempo (varios meses); así mismo, es la vía de elección para la administración de principios activos de carácter péptico o proteico. La disponibilidad actual de muchas macromoléculas de indudable interés terapéutico, pero con una semivida muy corta, ha contribuido a incrementar el interés de la vía parenteral para la administración de medicamentos.

Polímeros por vía parenteral

La aparición de polímeros sintéticos de naturaleza bien definida, aptos para su utilización biomédica, con una velocidad de liberación del principio activo constante y fundamentalmente de *carácter biodegradable*, lo que permite evitar la retirada del sistema una vez que se ha liberado el principio activo, ha contribuido a incrementar el interés de la liberación controlada de principios activos por vía parenteral.

De los diversos tipos de polímeros biodegradables que se han propuesto para la vía parenteral destacan los ácidos polilácticos-poliglicólicos y copolímeros. Estos polímeros fueron desarrollados inicialmente como suturas reabsorbibles y debido a que en su degradación originan ácidos láctico y glicólico, respectivamente, han sido ampliamente estudiados como polímeros bioerosionables de administración por vía parenteral.

Los copolímeros de DL-láctico y glicólico se muestran completamente amorfos para un porcentaje de ácido glicólico comprendido entre el 25 y el 65 mol% ⁵ (Fig.46). No obstante, los copolímeros situados fuera de los límites señalados, así como los homopolímeros, normalmente semicristalinos, pueden ser obtenidos en forma amorfa por enfriamiento brusco del producto fundido aunque existe una tendencia hacia la cristalización transcurrido un cierto tiempo.

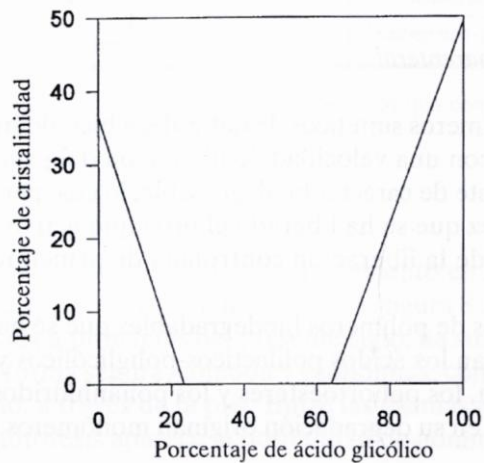


Fig.46 Porcentaje de cristalinidad en copolímeros D-L-láctico-glicólico

La biodegradación de los ácidos polilácticos ópticamente activos, de estructura semicristalina, y del ácido poliglicólico es lenta (semivida de 6,6 meses para el L-poliláctico y 5 meses para el poliglicólico). La erosión es de tipo homogéneo, por lo que no tiene lugar a la misma velocidad en todo el sistema; comienza en las zonas amorfas, más fácilmente accesibles al agua, y continúa en la zona cristalina a menor velocidad. Los copolímeros se degradan más rápidamente, ya que, la semivida para el copolímero 50:50 es de aproximadamente una semana⁵ (Fig.47)

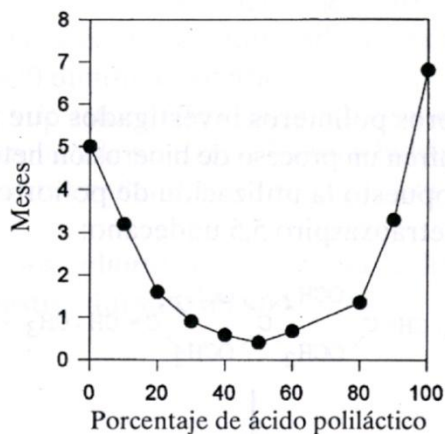


Fig.47. Semivida de degradación en rata de diferentes copolímeros láctico-glicólico.

El ácido láctico presenta un carbono asimétrico, y el L poliláctico es el que presenta una semivida de biodegradación más elevada. En función de los factores comentados y para pesos moleculares similares, se puede establecer la siguiente secuencia de velocidad de biodegradación de polímeros o copolímeros del ácido láctico (DL-LA) y glicólico (GA)⁵:

75 DL-LA/25 GA > 90 DL-LA/10 GA > 50 DL-LA/50 GA > 100 DL-LA > 100 DL

Actualmente existen en el mercado farmacéutico diferentes especialidades que contienen diversos análogos sintéticos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRh o LH-RH) formulados con estos polímeros biodegradables, posibilitando que una inyección mensual o trimestral provoque una inhibición de la esteroidogénesis ovárica y testicular, después de un estímulo inicial de la misma. Este efecto es reversible cuando se suspende la terapia con el fármaco. Es el caso de:

* **GOSERELINA (Zoladex[®])** que se presenta como un implante de principio activo con una mezcla de copolímeros láctico/glicólico de alto y bajo peso molecular.⁵⁷⁻⁵⁸

* **LEUPRORELINA (Ginecrin depot[®])**, en este caso son microesferas liofilizadas estériles que tienen incorporado el fármaco en un copolímero biodegradable de ácido láctico y glicólico.⁵⁹

DISEÑO Y DESARROLLO DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA POR VÍA PARENTERAL

Existen muchos factores que se deben tomar en consideración, y la duración del efecto es uno de ellos. Para conseguir una adecuada duración del efecto se debe tener en cuenta la potencia del principio activo, las limitaciones físicas y químicas del sistema de liberación controlada seleccionado, requisitos clínicos, la aceptación del paciente, etc.

La cantidad de principio activo requerido, que está relacionada con su actividad y la eficacia del sistema de liberación, así como la cantidad de excipiente requerido determinan la máxima duración del proceso de liberación de tal forma que cuanto más potente sea un principio activo y menor la cantidad de excipientes, más se podrá extender la duración del proceso de liberación. Así por ejemplo, para

la administración de un sistema microparticulado por vía intramuscular o subcutánea, se aconseja un volumen máximo de 1,5 ml con un contenido máximo en sólidos de un 20-30%, lo que representan unos 300-500 mg de micropartículas; si éstas contienen un 10% de principio activo, se tendría de este unos 30-50 mg, lo que permitiría diseñar un sistema que liberase entre 1-1,7 mg/día de principio activo durante un mes.

En otras ocasiones conviene ajustar la duración del proceso de liberación a la frecuencia de las visitas médicas que debe realizar el paciente, de tal forma que si el tratamiento médico requiere una supervisión mensual, será conveniente diseñar un sistema con este tipo de duración.

Todo este conjunto de aspectos determinan que se formulen cada vez más sistemas para que liberen un principio activo durante un tiempo de 6, 12 meses o, incluso superior, manteniéndose, por otra parte, los iniciales aparecidos con esta finalidad que requieren una administración de entre 1-3 meses.

Otro aspecto que hay que considerar es la selección del excipiente. Se utilizan aquellos que están aceptados para su utilización por vía parenteral, que dan lugar a partículas de tamaño adecuado, que son compatibles con el principio activo, que originan sistemas que son estables desde el punto de vista tanto físico como químico y con una eficacia y un rendimiento de encapsulación adecuados.

La preparación de las micropartículas se realiza recurriendo a la microencapsulación, y aunque existen numerosos procedimientos, sólo se utilizan, en el caso de preparaciones parenterales, las técnicas de atomización, separación de fases y evaporación del solvente.

Por otra parte, los preparados parenterales deben cumplir unos requisitos de calidad muy estrictos en cuanto a esterilidad, disolventes orgánicos residuales, partículas con tamaño que puedan ser fácilmente inyectadas, estabilidad, etcétera.⁵

Basándose en estas premisas teóricas e incorporando diferentes novedades a la formulación de las mismas, actualmente se disponen de formas farmacéuticas parenterales diseñadas para proporcionar una cesión lenta y continua del fármaco:

3.2.1. Suspensiones acuosas

PALIPERIDONA (Xeplion[®]), en forma de palmitato es un profármaco de paliperidona, fármaco antipsicótico⁶⁰, que se administra por vía parenteral con una inyección intramuscular. Tras su administración, el palmitato de paliperidona se disuelve lentamente en el lugar de la inyección, y se hidroliza enzimáticamente a paliperidona (Fig.48).

La formulación como suspensión de nanopartículas permite que el palmitato de paliperidona (un ester prácticamente insoluble), pueda ser administrado como suspensión acuosa con un intervalo de administración mensual.

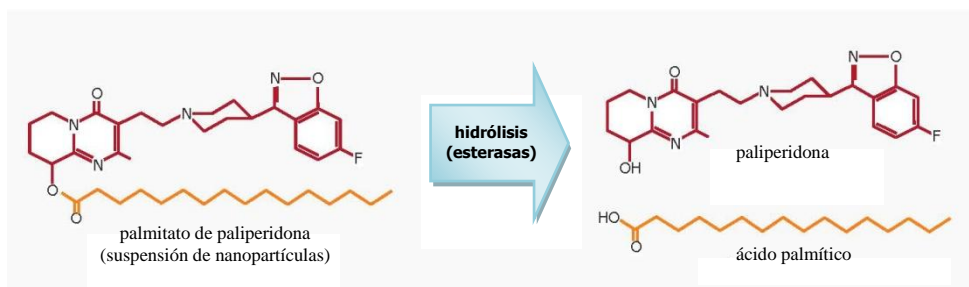


Fig. 48. Hidrólisis del profármaco de Paliperidona, descomponiéndose en paliperidona y ácido palmítico. (Cortesía: Janssen-Cilag)

La forma galénica correspondiente se basa en la reducción del tamaño de partícula, alcanzando dimensiones de nanómetros. La mayor área superficial permite mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad (Fig.49)

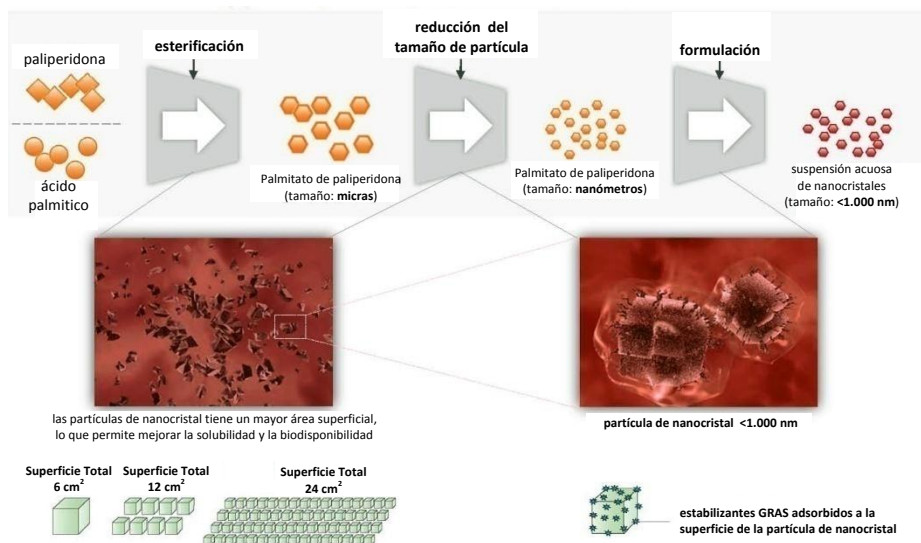


Fig.49. Mecanismo de absorción de Paliperidona (Xeplion[®]) tras su inyección en forma de suspensión acuosa de nanocristales. (Cortesía: Janssen-Cilag)

3.2.2. Microesferas con polímeros biodegradables

* **RISPERIDONA (Risperdal consta[®])**. El desarrollo de la forma de presentación se lleva a cabo utilizando la tecnología Medisorb R de Alkermes Corporation (USA). En este caso, las moléculas de risperidona se encuentran encapsuladas en polímeros biocompatibles PLG, poli-(d,l-láctico-co-glicólico). Este polímero se utiliza, por otra parte, en suturas reabsorbibles, placas óseas y en este caso, para obtener formas de liberación prolongada.

La Risperidona (Risperdal consta[®]), fármaco antipsicótico⁶¹, se incorpora al polímero: poli-(d,l-láctico-co-glicólido), para posteriormente formar las microesferas que contienen el fármaco (Fig.50)

Otros fármacos preparados con tecnología Medisorb[®] :

* **Sandostatin LAR** (inhibidor de la hormona de crecimiento) en acromegalia, tumores, profilaxis de complicaciones tras cirugía pancreática, varices gastroesofágicas sangrantes.

* **Parlodel LAR** (Bromocriptina). No comercializado en España.

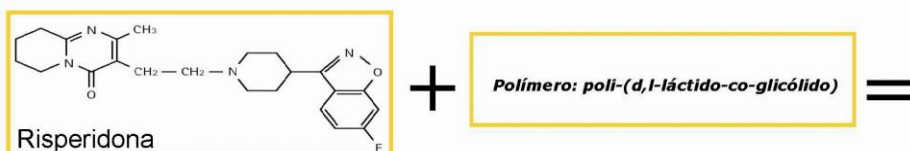


Fig. 50 Tecnología Medisorb[®] para la obtención de Risperdal consta[®]
(Cortesía: Janssen-Cilag)

* **Risperdal Consta[®]**

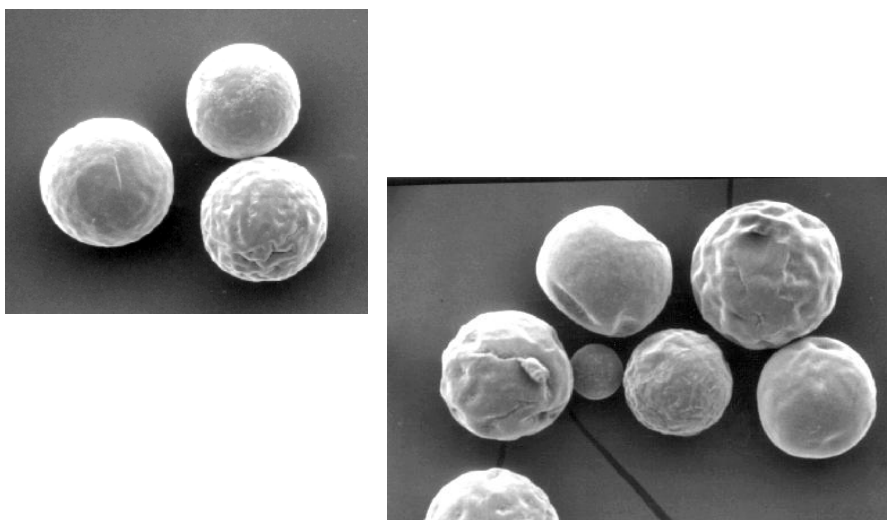


Fig.51 Microesferas de Risperdal consta[®] (Cortesía: Janssen-Cilag).

Mecanismo de liberación de Risperdal Consta[®]

Fase 1. Hidratación

Durante el periodo de hidratación del polímero, que dura 3 semanas desde la primera inyección, prácticamente no se libera fármaco. Solo se libera una pequeña cantidad de risperidona próxima a la superficie de las microesferas. Dado que las concentraciones de fármaco activo (risperidona + 9-hidroxi-risperidona) son bajas durante este periodo, deben administrarse dosis terapéuticas por vía oral en las 3 primeras semanas que siguen a la primera inyección de Risperdal Consta[®]

Fase 2. Difusión del fármaco

La liberación de risperidona a partir de las microesferas está controlada por la erosión de la matriz del polímero. La liberación principal comienza aproximadamente 3 semanas después de la inyección y tiene una duración de 2 semanas.

Fase 3. Erosión completa del polímero

A partir de la 6^a semana tras la inyección inicial, el polímero se erosiona por completo, transformándose en ácido láctico y glicólico. Estos se metabolizan en dióxido de carbono y agua, que se eliminan del organismo sin dejar ningún residuo (Fig.52)



Fig.52. Mecanismo de liberación de Risperdal Consta[®] (Cortesía Janssen-Cilag)

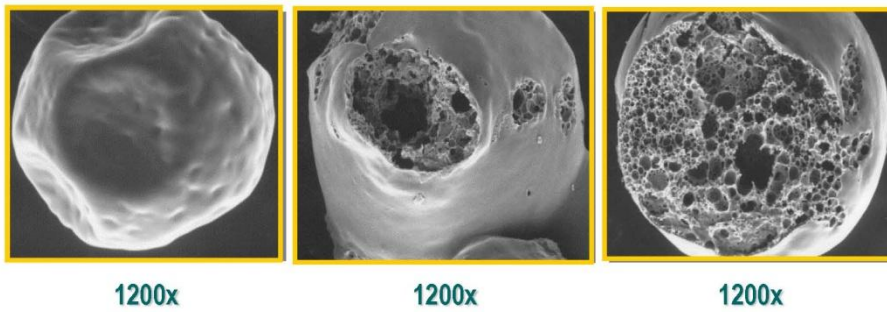


Fig.53. Mecanismo de liberación: Aspecto microscópico de las microesferas (Cortesía Janssen-Cilag, S.A).

La comparación de las concentraciones plasmáticas obtenidas tras la administración de Risperdal Oral[®] vs Risperdal consta IM[®] (Fig.54) ponen de manifiesto una serie de ventajas a favor de la vía parenteral (Tabla 6)

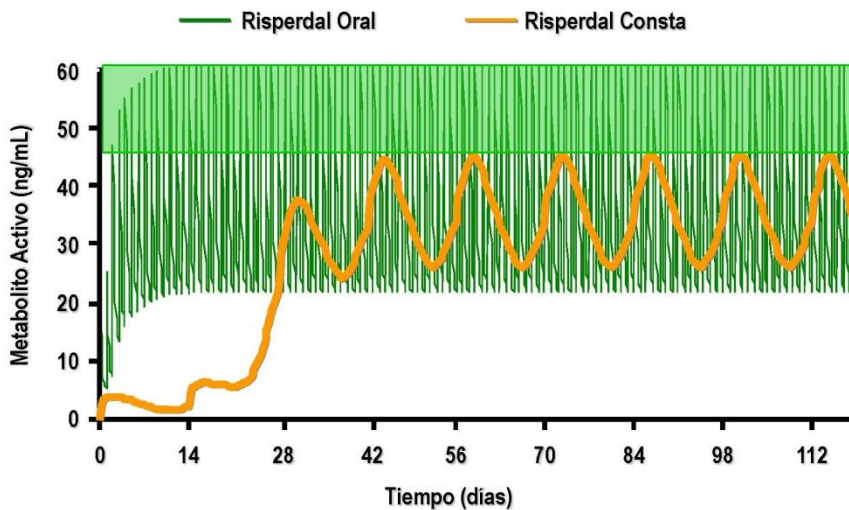


Fig.54. Curvas plasmáticas obtenidas tras administración oral de risperidona (Risperdal[®]) vs Risperdal consta parenteral[®] (Cortesía: Janssen-Cilag)

Tabla 6 Ventajas farmacocinéticas de la forma parenteral de Risperdal Consta[®] (IM) vs forma oral (Cortesía Janssen-Cilag)

- Oral versus IM
 - $C_{m\acute{a}x}$: ↓ 30%
 - $C_{m\acute{i}n}$: oral = IM
- Menos fluctuaciones observadas con Risperdal CONSTA[®] que con la formulación oral
 - Libre de metabolismo del primer paso
 - No absorción Intestinal (menor variabilidad)
- Incluso mejor perfil de tolerabilidad que Risperdal Oral

3.2.3. Implantes formados *in situ* biodegradables

* **LEUPRORELINA (Eligard[®])**. Responde este caso a una modificación galénica. Basado en el sistema de liberación Atrigel, consiste en un implante único en forma de esfera biodegradable. El preparado se inyecta subcutáneamente de manera líquida y solidifica en el organismo. Gracias al sistema de liberación Atrigel, Eligard[®] libera leuprorelina acetato de manera sostenida y constante durante un periodo de tiempo de 1, 3 ó 6 meses.⁶²⁻⁶⁵

En comparación con la formulación de leuprorelina en microesferas, Eligard[®] casi duplica el área bajo la curva (AUC).

Las formulaciones depot han demostrado una mejora, tanto en el cumplimiento terapéutico como en los resultados del tratamiento, en varias áreas terapéuticas. En pacientes con cáncer de próstata, estas formulaciones han jugado un importante papel en la aceptación de la terapia con análogos LHRH, en la que, inicialmente, se requería una inyección subcutánea al día.

El mecanismo de liberación del fármaco se basa en inyectar un polímero biodegradable de ácido poli (DL-láctico-co-glicólico) disuelto en un vehículo biocompatible (N-metil-2-pilorriona) para formar un gel líquido que se mezcla con un principio activo (leuprorelina acetato en el caso de Eligard[®]) antes de la administración, y formar así una solución inyectable. La solución se inyecta subcutáneamente con una aguja de pequeño calibre, tras lo cual se forma *in situ* un implante sólido esférico (Fig.55). Este implante se biodegrada para liberar el fármaco a lo largo de un periodo de tiempo determinado.

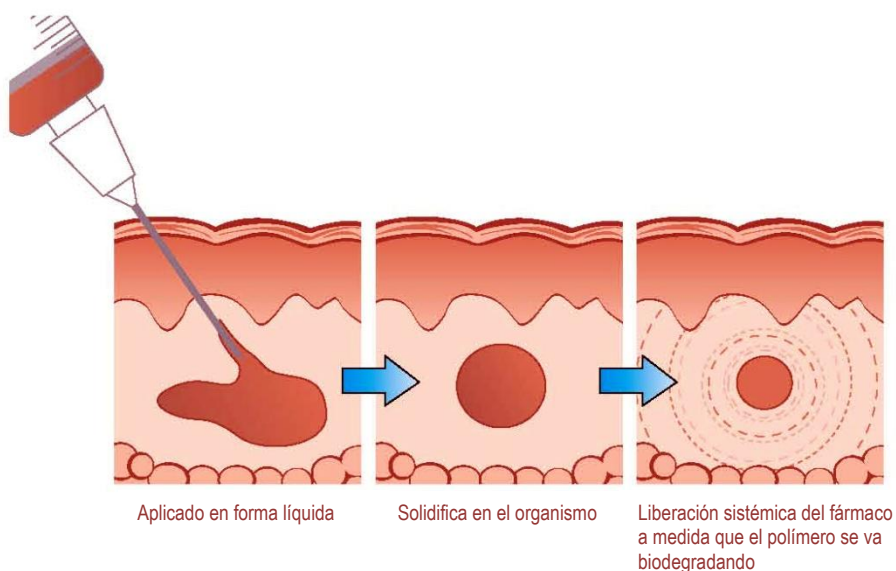


Fig.55. Sistema de liberación Atrigel (Eligard[®]) (Cortesía: Astellas Pharma)

Se realizó un estudio fase I, unicéntrico, en el que participaron 32 varones sanos y se comparó la formulación de Eligard[®] mensual 7,5 mg (inyección subcutánea) y la formulación de microesferas de leuprorelina acetato (7,5 mg en inyección intramuscular). En comparación con la formulación de leuprorelina en microesferas, Eligard[®] casi duplica el área bajo la curva (AUC) (Fig.56)

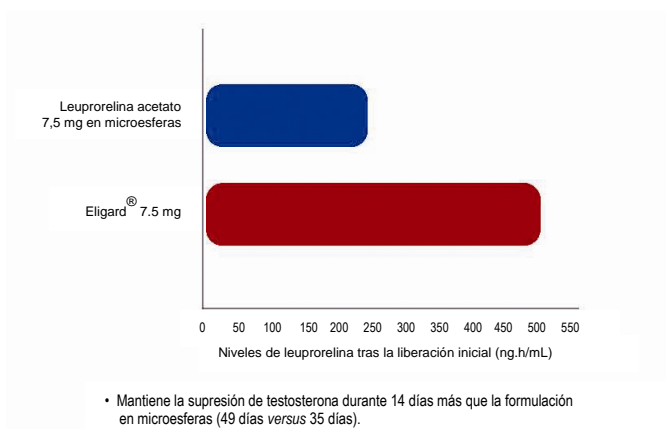


Fig.56 Comparación de AUC ,área bajo la curva de nivel plasmático tras la administración de Leuporelina (Cortesía: Astellas Pharma)

Por otra parte, mantiene la supresión de testosterona durante 14 días más que la formulación en microesferas (49 días *versus* 35 días).

Los parámetros farmacocinéticos de Eligard® en su formulación mensual, trimestral y semestral muestran unos valores más o menos constantes en cuanto a niveles séricos durante la fase estacionaria, volumen de distribución, unión a proteínas plasmáticas(%) y tiempo en alcanzar la máxima concentración (Tmax). Difiere la concentración máxima alcanzada (Cmax) así como el área bajo la curva (AUC) cuyos valores están en consonancia con las cantidades administradas de medicamento (Tabla 7)

Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos de Leuporelina

	Eligard® mensual 7.5 mg	Eligard® trimestral 22,5 mg	Eligard® semestral 45 mg
Niveles séricos durante la fase estacionaria (ng/mL)	0,28-1,67	0,2-2,0	0,2-2,0
Volumen de distribución (L)	27	27	27
Unión a proteínas (%)	43-49	43-49	43-49
Cmax (ng/mL)	25,3	127	82
Tmax (horas)	4-8	4,6	4,4
AUC (ng · h/ml)	966	1.925	5.922

AUC: área bajo la curva; Cmax: Concentración plasmática máxima; Tmax: Tiempo hasta alcanzar la Cmax

3.2.4. Implantes no biodegradables


* **HISTRELINA (Vantas[®])**. Empleado también para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado. En este caso se trata de un implante pequeño, flexible y suave al tacto, cuya cobertura exterior está hecha de hidrogel, el mismo tipo de material utilizado para fabricar las lentes de contacto (Fig.57a). El implante se coloca bajo la piel de la cara interior de la parte superior del brazo, donde libera medicación en el organismo durante un año completo. Tras un año se procede a retirar el implante, cuya liberación del fármaco transcurre de un modo sostenido⁶⁶⁻⁷⁴ (Fig. 57b).

¿Qué es Vantas?

El implante Vantas es un sistema de administración del fármaco que consiste en un depósito de hidrogel, de difusión controlada, no biodegradable y estéril que contiene 50 mg del agonista de la LH-RH acetato de histrelina.

El implante Vantas mide 3,5 cm de largo y 3 mm de ancho y está diseñado para proporcionar una liberación subcutánea continua de acetato de histrelina (50 µg/día) durante 12 meses. Vantas se inserta subcutáneamente en la cara interior de la parte superior del brazo. Vantas está indicado en el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado.

El implante Vantas



Tamaño real del implante

Fig.57a Implante de Histrelina (Cortesía: Orion Corporation)

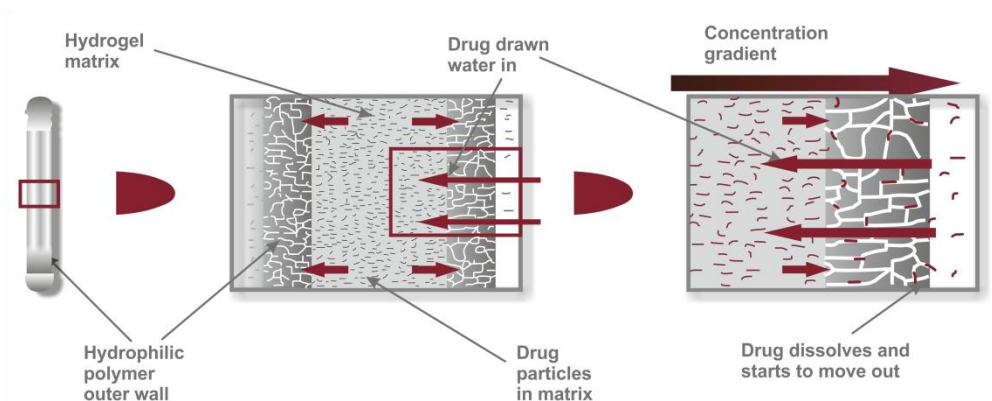


Fig.57b Mecanismo de liberación de la Histrelina (Cortesía: Orion Corporation)

La técnica de inserción comprende, a modo de resumen, de los siguientes procesos: Anestesia local

- . Incisión, con un bisturí, para permitir que el diámetro de la cánula se inserte de forma subcutánea en la parte interna superior del brazo
- . Inserción y posterior cierre de la misma utilizando una o dos suturas.

La formulación en este caso es diferente de los antes considerados. No incluye polímeros biodegradables sino ácido esteárico como base del fármaco y una cubierta de copolímero acrílico compuesta de metacrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de 2-hidroxipropilo y trimetacrilato de trimetilpropano.

Resultados obtenidos:

- a) Un segundo implante de Vantas[®] le proporciona resultados constantes sin aumento de testosterona

* 110 pacientes en el estudio principal recibieron un segundo implante, de los cuales 79 eran evaluables para comprobar la eficacia. Los niveles de castración de la testosterona se mantuvieron a las 47 y 72 horas tras la reinscripción y en las semanas 53, 56 y 60.

* No se observó ningún nuevo aumento de la testosterona con el segundo implante. Esto contrasta con las inyecciones, en las cuales saltarse una administración supone un riesgo de aumento de los niveles de testosterona en los pacientes (Fig.58)

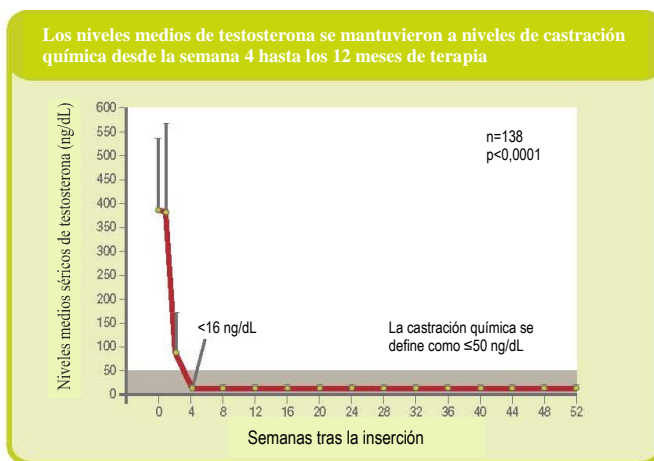


Fig.58 Niveles medios de testosterona en función del tiempo tras la inserción (Cortesía: Orion Corporation).

b) Vantas[®] reduce los niveles de PSA

* En la semana 2: Los niveles medios de PSA disminuyeron significativamente ($65,2\mu\text{mL}$), siendo paralela el descenso de la testosterona.

* En la semana 4: Los niveles medios del PSA habían disminuido desde $83,6\mu\text{mL}$ en el estado basal hasta $23,5\mu\text{mL}$.

* En la semana 24: El 93% de los pacientes que completaron satisfactoriamente las 52 semanas de tratamiento (n = 111) experimentaron un descenso en el PSA sérico hasta encontrarse dentro de los límites normales (Fig.59)

Se recomienda un control periódico de los niveles de testosterona y de PSA, especialmente si la respuesta anticipada clínica o bioquímica al tratamiento no se ha alcanzado.

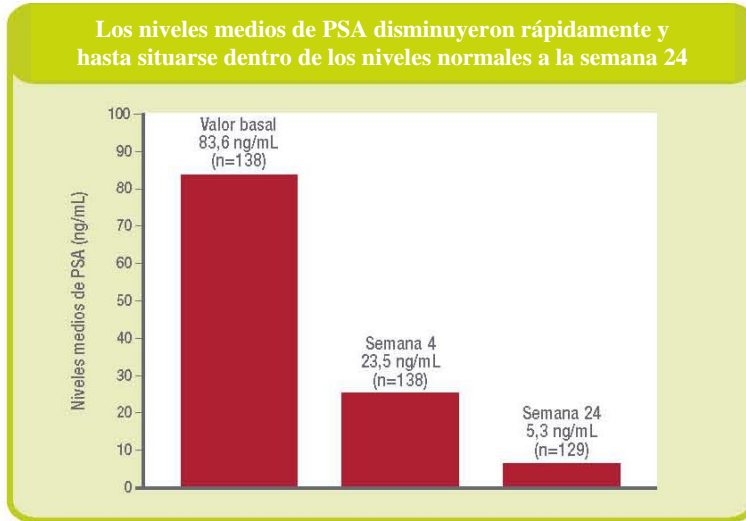


Fig.59 Niveles séricos del PSA en función del tiempo transcurrido desde la administración de Vantas[®]. (Cortesía: Orión Corporation).

*** ETONOGESTREL (Implanon NXT[®])**

Se trata de un implante que contiene sólo progestágeno, precargado en un aplicador desechable. Su utilidad es como anticonceptivo subcutáneo hormonal de larga duración, eficaz durante 3 años. Cada implante radiopaco contiene 68 mg de etonogestrel, resultando bioequivalente a Implanon[®].

Se inserta bajo la dermis. Si el implante se inserta a demasiada profundidad, pueden producirse daños nerviosos o vasculares y podría no ser palpable, lo que dificultaría su localización y/o extracción⁷⁵⁻⁸⁷ (Fig.60)

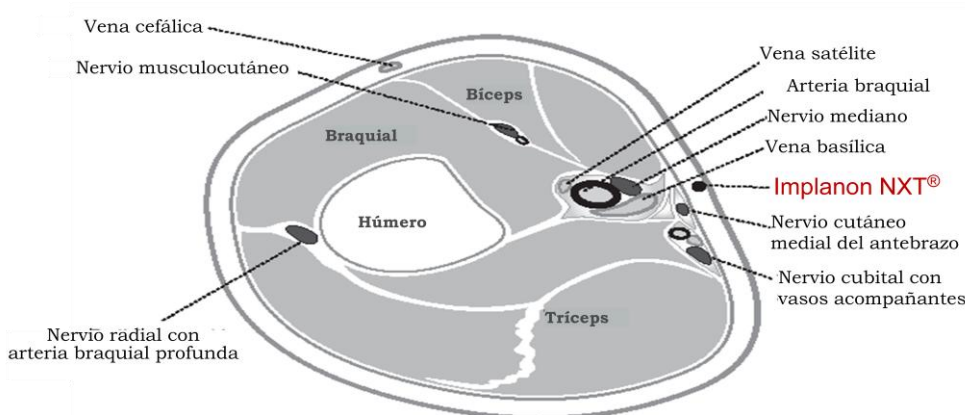


Fig.60. Lugar de aplicación de Implanon NXT[®] (Cortesía: Merck Sharp & Dohme de España, S.A.)

Su diseño se basa en la utilización de acetato de vinilo-etileno (tecnología EVA). Se trata de un material biocompatible pero no biodegradable, lo que le confiere características adecuadas para su uso a largo plazo en el ser humano (Fig.81 del 3.4). El implante consta de un núcleo con copolímero de acetato de etileno vinilo (EVA), etonogestrel y sulfato de bario (Fig.61)

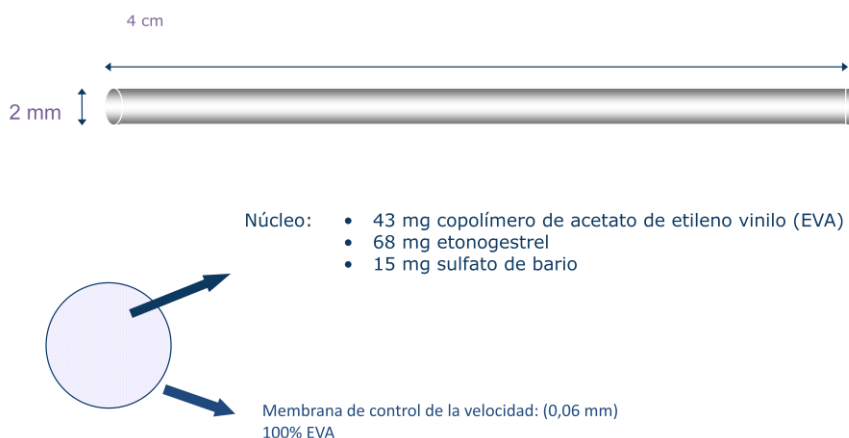


Fig.61 Esquema del implante de etonogestrel (Implanon NXT[®])
(Cortesía: Merck Sharp & Dohme de España, S.A.)

La presencia de sulfato de bario facilita su localización mediante técnicas de imagen (Tabla 8)

Tabla 8. Pruebas de imagen para detectar Implanon[®] e Implanon NXT[®]

	Implanon[®] no radiopaco²	Implanon NXT[®] radiopaco¹
Visible en radiografía	no	sí
Visible en ecografía	sí	sí
Visible en Tomografía Computarizada (TC)	no	sí
Visible en Resonancia Magnética (RM)	sí	sí
Análisis de ENG positivo	sí	sí

La liberación sostenida de etonogestrel (ENG) proporciona unos bajos niveles plasmáticos hormonales eficaces durante 3 años tras su inserción (Fig.62). Tras la extracción los niveles hormonales, referidos al metabolito 3-ketodesogestrel, decrecen sensiblemente en pocos días.

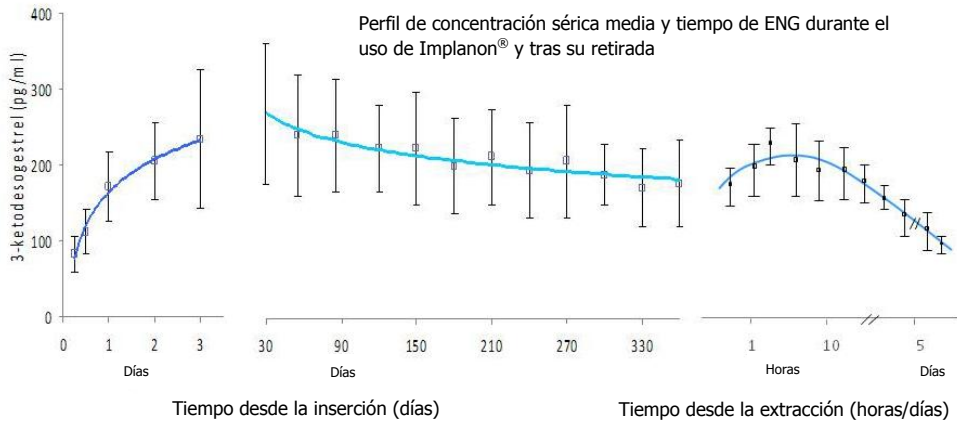


Fig 62. Tasa de liberación de ENG: 60-70 $\mu\text{g}/\text{día}$, que disminuye a 25-30 $\mu\text{g}/\text{día}$ después de 3 años (Cortesía: Merck Sharp & Dohme de España, S.A.)

Fig.62 Estudio prospectivo realizado en 15 mujeres de edades comprendidas entre los 18 y los 40 años. Las mujeres recibieron el implante de 68 mg de etonogestrel (Implanon) durante 12 meses, siendo estos los correspondientes al segundo año de uso. El objetivo principal del estudio fue investigar las características de liberación del fármaco, los efectos sobre la actividad ovárica y el patrón de sangrado del implante anticonceptivo de 68 mg de etonogestrel (Implanon®)

Por otra parte, el estudio farmacocinético pone de manifiesto una rápida reversibilidad con niveles de etonogestrel indetectables 1 semana después de la extracción, con una recuperación de la fertilidad normalmente en 3 semanas (Fig.63)

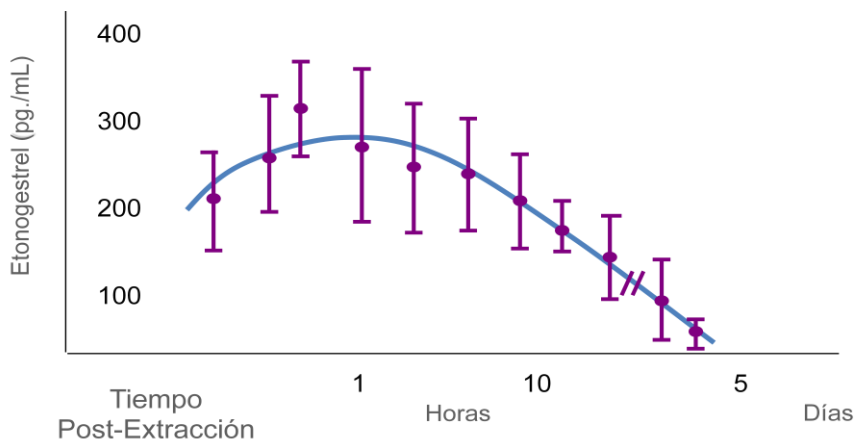


Fig.63. Estudio prospectivo realizado en 15 mujeres de edades comprendidas entre los 18 y los 40 años. Las mujeres recibieron el implante de 68 mg de etonogestrel (Implanon) durante 12 meses, siendo estos los correspondientes al segundo año de uso. El objetivo principal del estudio fue investigar las características de liberación del fármaco, los efectos sobre la actividad ovárica y el patrón de sangrado del implante anticonceptivo de 68 mg de etonogestrel (Implanon[®])

(Cortesía: Merck Sharp & Dohme de España, S.A.).

3.3. SISTEMAS TRANSDÉRMICOS

La administración de medicamentos a través de la piel, con la finalidad de conseguir un efecto sistémico, ha conducido al desarrollo de unas formas de dosificación conocidas con el nombre de sistemas transdérmicos, o TTS (*transdermal therapeutic systems*). Esta nueva forma de administración ha sido definida como un sistema destinado a su aplicación sobre una zona determinada de la piel, que sirve de soporte o vehículo para uno o varios principios activos destinados a ejercer un efecto general después de su liberación desde el parche y paso a través de la piel hasta alcanzar el torrente circulatorio.⁴⁻⁵

Contrariamente a las clásicas formas tópicas, los sistemas transdérmicos permiten un control de la posología y el mantenimiento constante de los niveles plasmáticos del medicamento durante el tiempo de aplicación del sistema. Por ello resultan particularmente interesantes para aquellos medicamentos que se utilizan en tratamientos prolongados, que requieren unos bajos niveles plasmáticos que deben mantenerse constantes durante largos periodos de tiempo. Por estas características los sistemas transdérmicos han encontrado aplicación terapéutica en la administración de medicamentos antianginosos (nitroglicerina), hormonales (estrógenos), analgésicos (opiáceos) y, más recientemente, fármacos anti alzheimer (rivastigmina) (Fig.64) Recientemente se utilizan para conseguir un efecto localizado, analgésico, a nivel de una determinada superficie de la piel (Capsaicina) (Fig.65), entre otros.

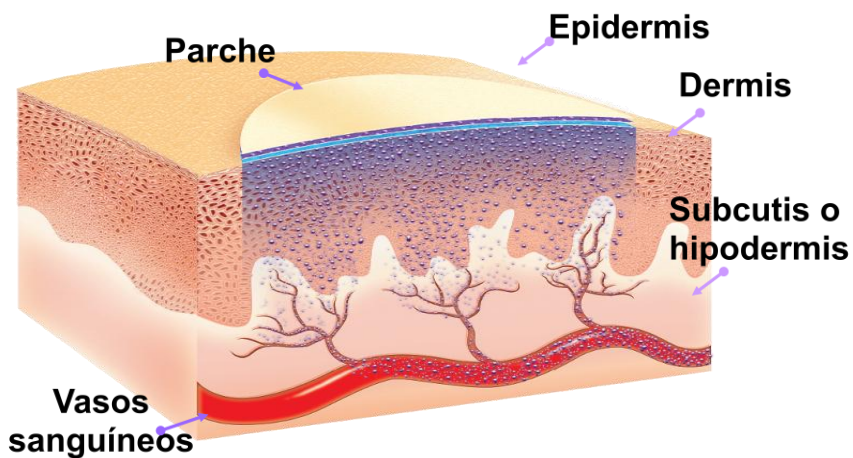


Fig.64 Parche cutáneo diseñado para ejercer una acción sistémica, anti alzheimer, previa absorción a la circulación general (Cortesía: Novartis Farmacéutica)

● Sistema Neuro-Immuno-Cutáneo (NICS):

- Tacto
- Presión
- Temperatura
- **Dolor**

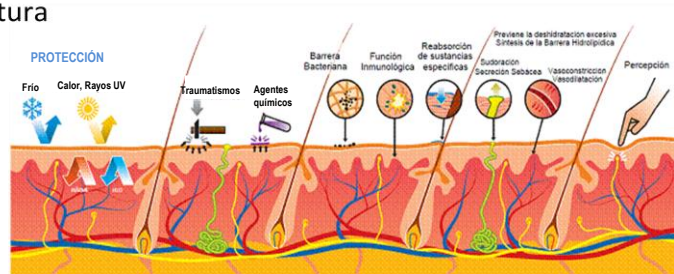


Fig.65 Parche destinado para ejercer su acción analgésica localizada a determinado nivel cutáneo (Cortesía: Astellas Pharma).

COMPOSICIÓN

Un sistema transdérmico está constituido por una serie de capas consecutivas, cada una de las cuales posee una función específica:

- Cubierta externa protectora, impermeable al agua, al medio ambiente en general y a los componentes del sistema.
- Reservorio de principio activo (matriz) en forma de gel, suspensión, emulsión, film rígido, etc.
- Membrana (facultativa) porosa o no porosa que controla la liberación del principio activo contenido en el reservorio. Su presencia permite clasificar estos sistemas, como se indicará más adelante.
- Capa adhesiva hipoalérgica que puede estar presente en toda la superficie de sistema, solo en los bordes o no existir en el caso de que los componentes del reservorio de principio activo posean propiedades adhesivas.
- Lámina protectora interna, que se retira antes de aplicar el sistema sobre la piel.

VENTAJAS

En la actualidad, se señalan, para los sistemas transdérmicos, algunas de las siguientes ventajas⁴⁻⁵:

- Evita los riesgos y los inconvenientes derivados de una administración i.v.
- La absorción es independiente de la ingesta de la comida.
- Posibilidad reducida de interactuar con otras sustancias en el tracto gastrointestinal.
- Incrementa la biodisponibilidad y eficacia de medicamentos que sufren un efecto de primer paso por vía oral.
- Mantiene de forma prolongada y constante los niveles plasmáticos dentro de rangos terapéutico, con fluctuaciones menores entre los *niveles pico* y *niveles valle* de las concentraciones plasmáticas. (Fig.66).
- Permite una excelente colaboración por parte del paciente. En ocasiones basta 1 hora de aplicación del parche mientras que en otros casos, el mismo puede permanecer hasta 72 horas, proporcionando, una buena respuesta terapéutica,
- Posibilita el cese de la administración de medicamento tras la retirada del sistema de la piel, con lo que se minimiza la posibilidad de sobredosis accidental.
- Permite, si se desea, una acción localizadas sobre una determinada superficie de la piel.
- Fáciles de aplicar, retirar y controlar visualmente la toma de la medicación.

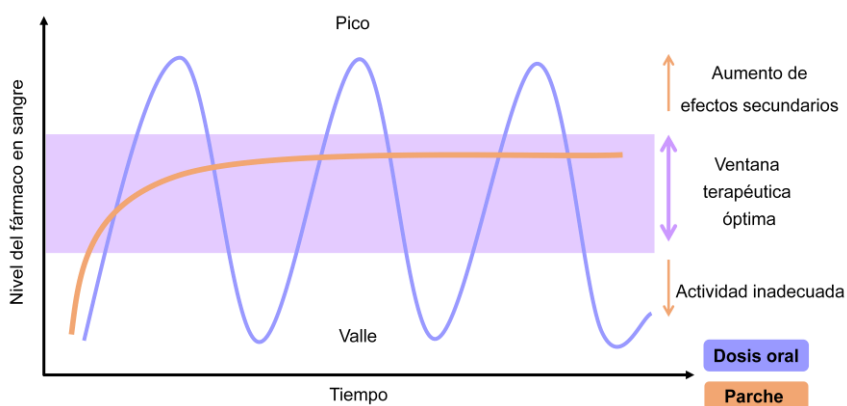


Fig.66 Niveles plasmáticos de un medicamento tras su administración en un sistema transdérmico y en forma oral (Cortesía: Novartis Farmacéutica).

DISEÑO DEL DISPOSITIVO

Los fabricantes diseñan los parches de muchas formas, pero por simplicidad fueron clasificados, en principio, en uno de los siguientes dos tipos: las **configuraciones monolito (o matriz)** o con **membrana limitante**. Posteriormente se diseña el **parche con matriz adhesiva**, que actualmente, por su mayor simplicidad tecnológica, tiende a desplazar a los antes citados sistemas transdérmicos.

3.3.1. Sistema monolito o matriz

Los sistemas tipo matricial, pueden ser clasificados en sistemas matriciales con difusión controlada, con gradiente de difusión controlada y sistemas microreservorios con disolución controlada.

3.3.1.1. Sistemas matriciales con difusión controlada.

En estos parches se cumple generalmente que la velocidad de liberación de un principio activo a través de estos sistemas es función de la raíz cuadrada del tiempo, por lo que el mantenimiento de niveles plasmáticos sensiblemente constantes solo se mantiene durante la liberación de un pequeño porcentaje de la dosis inicial de medicamento (ley de la raíz cuadrada del tiempo de Higuchi). Este hecho se puede apreciar a la vista de los resultados obtenidos tras la aplicación de un sistema de este tipo formulado con nitroglicerina⁵ (Tabla 9)

Tabla 9 Características de la liberación de un sistema transdérmico matricial que contiene nitroglicerina.

Superficie (cm ²)	5	10	15	20	30
Contenido total de nitroglicerina (mg)	20	40	60	80	120
Nitroglicerina liberada en 24 h	2,5	5	7,5	10	15
Flujo nitroglicerina <i>in vivo</i> (mg/cm ² /24h)	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05

Rendimiento: 12,5%

De forma esquemática, en general estos sistemas muestran una capa posterior oclusiva que protege la matriz del fármaco, que está formada por una suspensión del mismo en equilibrio con su solución saturada (actividad termodinámica máxima). Una capa adhesiva contiene el fármaco disuelto en equilibrio con el de la matriz, y une el parche a la piel. Antes de la aplicación se retira una película protectora divisible en franjas⁴ (Fig.67).

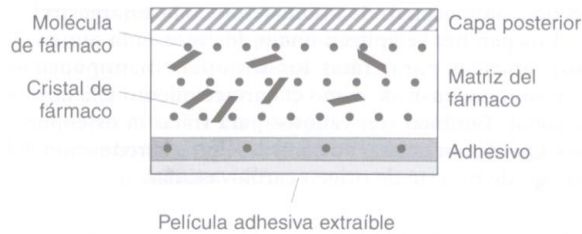


Fig.67 Construcción fundamental para un tipo suspensión de *Transdermal Therapeutic System* basado en un diseño de matriz o monolito.

3.3.1.2. Sistemas matriciales con gradiente de difusión controlada.

Para obviar el inconveniente de una liberación no constante, en este sistema se crea un gradiente de concentración de principio activo en el seno de la matriz polimérica⁵ (Fig.68)

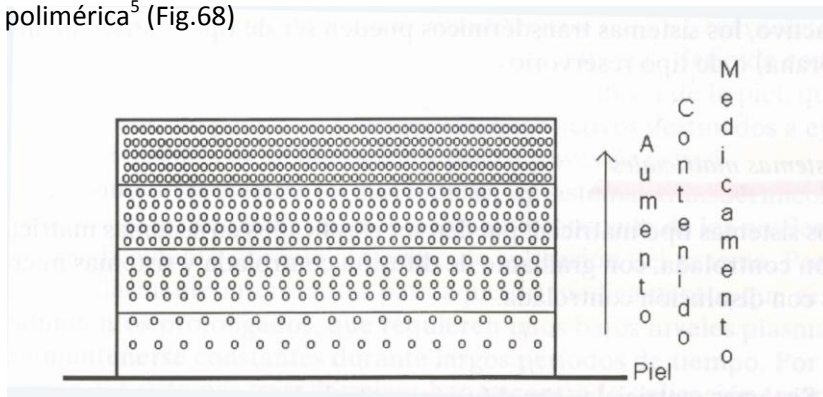


Fig.68 Sistema transdérmico con gradiente de difusión controlada.

Los estudios realizados con este sistema que contiene nitroglicerina como principio activo demuestran que la velocidad de liberación es más lenta que en el sistema anterior, pero más constante, lo que permite que en 24 horas se libere un mayor porcentaje de nitroglicerina (aproximadamente un 30% frente al 12,5%).

3.3.1.3. Sistemas microreservorios con disolución controlada.

Está constituido este sistema por multitud de microcompartimentos hidrofílicos (de tamaño entre 10 y 40 μm) dispersados en una matriz polimérica hidrófoba⁵ (Fig.69). El proceso de liberación del principio activo es más complejo que en los sistemas anteriores, ya que inicialmente debe difundir del compartimento acuoso a la matriz polimérica y de esta a la piel. El ejemplo más característico de estos sistemas es el que se conoce con el nombre de Nitrodisc, que contiene nitroglicerina como principio activo.

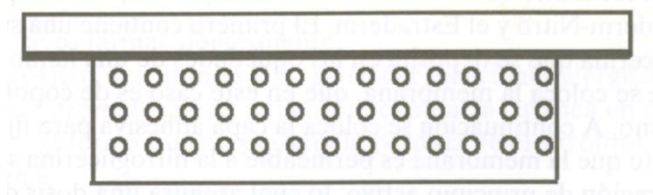


Fig.69 Sistema transdérmico microreservorio con disolución controlada. Cada círculo representa un microreservorio hidrofílico.

3.3.2 . Sistemas con membrana limitante (tipo reservorio)

Los sistemas con membrana limitante o de tipo reservorio pueden diferir en su estructura según estén diseñados para contener un reservorio de medicamento sólido o líquido, pero en cualquier caso, es característica la existencia de una membrana que controla la liberación del principio activo⁸⁸ (Fig.70)

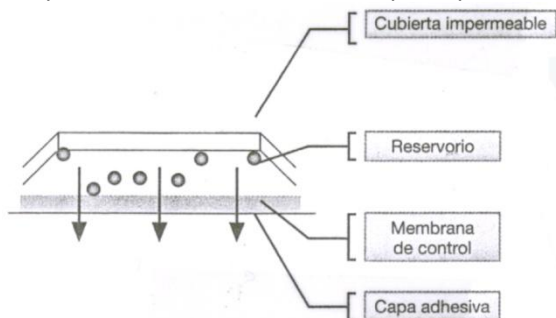


Fig.70 Transdermal Therapeutic System basado en un diseño con membrana limitante

Como ejemplos de un sistema con reservorio para medicamentos sólidos se puede citar el el Scopoderm, que contiene escopolamina, y el Catapress, que contiene el antihipertensivo clonidina. El primero permite administrar por vía transdérmica una cantidad de 1,5 mg de escopolamina durante 3 días; el sistema debe colocarse en el lóbulo de la oreja, ya que la absorción transdérmica del medicamento varía según la zona de aplicación. El sistema Catapress libera clonidina durante 7 días, y aunque la dosis total administrada es aproximadamente la mitad que la requerida por vía oral, es frecuente la intolerancia dérmica, lo cual obliga a suspender el tratamiento por vía transdérmica.

Como representantes de un sistema reservorio para líquidos se puede citar el sistema Transderm-nitro y el Estraderm. El primero contiene una suspensión fluida de nitroglicerina que se deposita en las oquedades de una lámina de aluminio; seguidamente se coloca la membrana, que en este caso es de copolímero acetato de vinilo-etileno. A continuación se coloca la capa adhesiva para fijar el sistema a la piel, y puesto que la membrana es permeable a la nitroglicerina se produce una pequeña liberación de principio activo, lo cual asegura una dosis de ataque suficiente para cubrir el periodo de latencia que se presenta al existir una membrana entre el reservorio de medicamento y la piel.

El sistema Estraderm es análogo al Transderm-nitro, pero en este caso el principio activo es estradiol, que se utiliza para paliar el déficit hormonal durante la menopausia. El sistema se mantiene sobre la piel durante 3-4 días y el tratamiento se hace durante tres semanas, seguidas de otra de descanso.⁵

3.3.3. Parche con matriz adhesiva.

La tendencia actual en el desarrollo de un sistema de administración transdérmica es la búsqueda de diseños sencillos, que sean además más finos y por ello menos llamativos (más aceptable desde el punto de vista estético). El resultado es un desplazamiento hacia el parche con matriz adhesiva que lleva incorporada el medicamento⁴ (Fig.71)

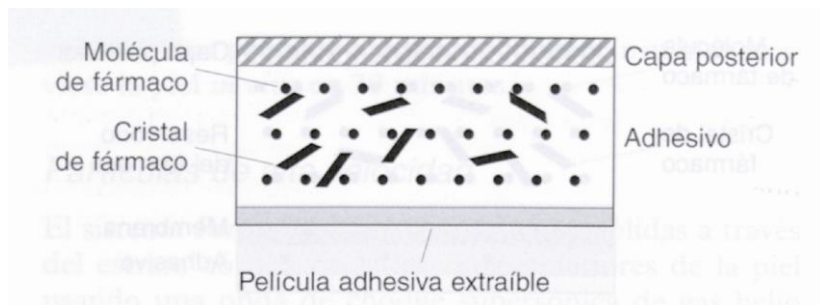


Fig.71 Parche simple con fármaco en el adhesivo (no a escala)

Ejemplos de medicamentos que actualmente está indicada su administración en formas de parches transdérmicos de este tipo son:

- **CAPSAICINA (Qutenza[®])**. Consta de una cara adhesiva que contiene el principio activo y de una capa de refuerzo impermeable externa. La cara adhesiva está cubierta por una lámina protectora transparente, sin imprimir y cortada en diagonal, que se retira antes de aplicar el parche. La superficie externa de la capa de refuerzo lleva impreso “capsaicin 8%”. Está indicado para el tratamiento, *localizado*, del dolor neuropático periférico en adultos no diabéticos, solo o en combinación con otros medicamentos para el dolor (Tabla 10)

Tabla 10 Características de Capsaicina (Qutenza[®]) formulada en un sistema transdérmico matricial adhesivo

- Tratamiento innovador diseñado para proporcionar un alivio del dolor prolongado y dirigido directamente al origen del dolor neuropático.
- Parche cutáneo de capsaicina al 8% p/p (640 µg/cm²) optimizado para una liberación directa y rápida a la piel, tras su aplicación, durante 1 hora, a la zona afectada.
- Qutenza[®] es trans-capsaicina que se obtiene por síntesis química y tiene más pureza que la natural.

El principio activo, Capsaicina, es el componente picante o irritante de la guindilla o capsicum. A nivel farmacológico es un agonista muy selectivo receptores TRPV1 (Receptor de Potencial Transitorio Vaniloide 1) vinculado en la patogenia de la enfermedad.⁸⁹

El diseño del parche muestra una tecnología única de liberación cutánea⁹⁰⁻¹⁰⁹ (Fig.72). El sistema contiene unos microreservorios con capsaicina con disolventes anfifílicos como dipropilen glicol, dietilen glicol monoetil éter (DGME) y 1,3 butano diol, con propiedades óptimas para solubilizar el principio activo y permitir su difusión a la piel. Así, la mayor parte del medicamento está disuelto en la microesfera, no en el componente inerte de la matriz, a base de polisiloxanos, en donde el fármaco muestra escasa solubilidad (Fig.73)

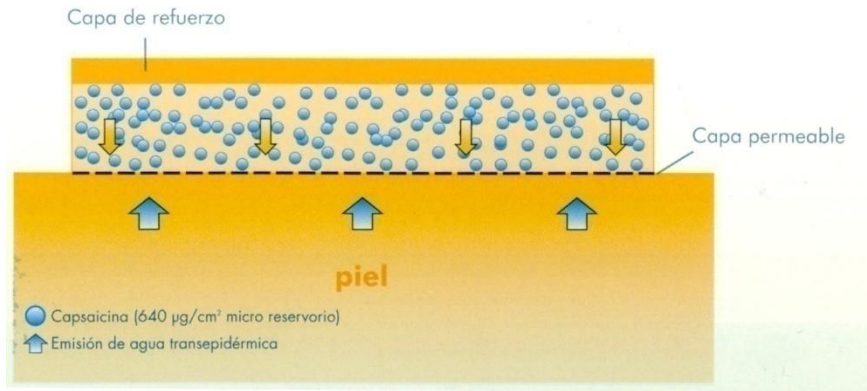


Fig.72. Tecnología del sistema transdérmico de liberación continua (Cortesía: Astellas Pharma).

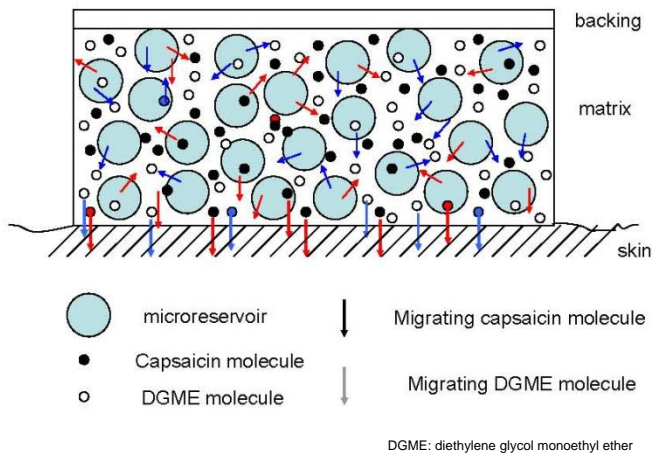


Fig.73. Mecanismo de liberación de capsaicina (Qutenza[®]) desde los microreservorios del sistema transdérmico (Cortesía: Astellas Pharma)

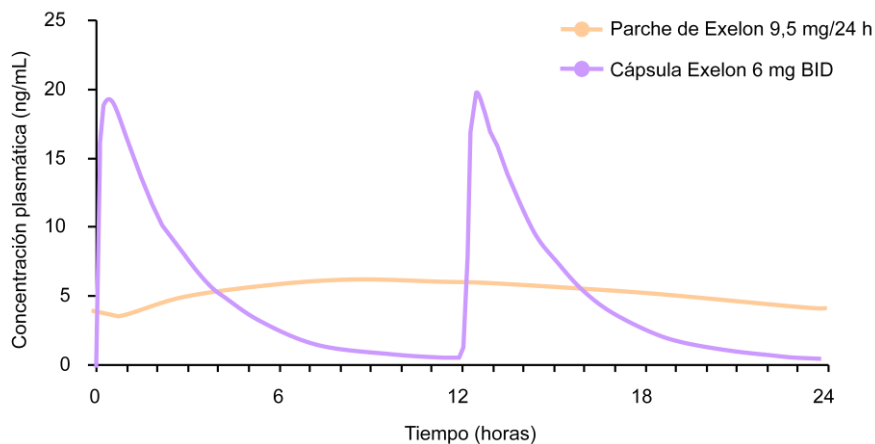
RIVASTIGMINA (Exelon®). Este medicamento está indicado en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer. Esta patología es más frecuente en pacientes mayores, los cuales se encuentran a menudo con la dificultad de tomar varias medicaciones, dando como resultado un incumplimiento inadecuado. Es de esperar que el perfil farmacocinético del parche de Exelon® transdérmico esté asociado con un menor número de acontecimientos gastrointestinales, y que permita un acceso más fácil de dosis terapéuticas óptimas.¹¹⁰

El medicamento se encuentra incorporado en una lámina adhesiva junto con el polímero. Más pequeños y finos que los parches con reservorio. (Fig.74)



Fig.74 Tecnología del parche transdérmico con Rivastimina (Exelon®). Reservorio versus Matricial (Cortesía: Novartis Farmacéutica).

Los niveles plasmáticos proporcionados tras la aplicación del parche de Exelon® muestra concentraciones medias comparables (AUC) con las proporcionadas por una dosis oral en forma de cápsulas (Fig.75)



El parche de Exelon 9,5 mg/24 h proporcionó concentraciones medias comparables (AUC) con las proporcionadas por una dosis oral de 6 mg BID (12mg/día)*

* Análisis basado en el modelo realizado con datos concretos de pacientes corregidos por peso

Fig.75 Concentraciones medias tras administrar un parche de Exelon[®] 9,5 mg/24 y una dosis oral de 6 mg BID (12 mg/día)**Análisis basado en el modelo realizado con datos concretos de pacientes corregidos por peso. (Cortesía: Novartis Farmacéutica).

FENTANILO MATRIX SANDOZ[®]. Como en los casos anteriores, la matriz actúa como reservorio del medicamento a la vez que es adherida a la piel. Existen diferentes presentaciones que corresponden a otras tantas composiciones cuantitativas de fármaco, que según el área de superficie corporal ocupada, libera una mayor o menor cantidad de analgésico (Tabla 11). En cualquier caso, estos parches pueden llevarse de forma continua durante 72 horas.

Tabla 11. Composición cualitativa y cuantitativa de los parches de Fentanilo matrix Sandoz

Fentanilo matrix Sandoz[®] 12 microgramos/hora parches transdérmicos:

Un parche transdérmico (5,25 cm² área de la superficie de absorción) contiene 2,89 mg de fentanilo equivalente a una tasa de liberación del principio activo de 12,5 microgramos/hora¹¹¹

Fentanilo matrix Sandoz[®] 25 microgramos /hora parches transdérmicos:

Un parche transdérmico (10,5 cm² área de la superficie de absorción) contiene 5,78 miligramos de fentanilo equivalente a una tasa de liberación del principio activo de 25 microgramos/hora.¹¹²

Fentanilo matrix Sandoz[®] 50 microgramos /hora parches transdérmicos:

Un parche transdérmico (21 cm² área de la superficie de absorción) contiene 11,56 mg de fentanilo equivalente a una tasa de liberación del principio activo de 50 microgramos/hora.¹¹³

Fentanilo matrix Sandoz[®] 75 microgramos/hora parches transdérmicos:

Un parche transdérmico 31,5 cm² área de la superficie de absorción) contiene 17,34 mg de fentanilo equivalente a una tasa de liberación del principio activo de 75 microgramos/hora.¹¹⁴

Fentanilo matrix Sandoz[®] 100 microgramos/hora parches transdérmicos:

Un parche transdérmico (42 cm² área de la superficie de absorción) contiene 23,12 mg de fentanilo equivalente a una tasa de liberación del principio activo de 100 microgramos/hora.¹¹⁵

El sistema transdérmico es semejante a los antes citados, esto es, consta de: (Fig.76)

- a) Película protectora (eliminada antes de que el parche sea pegado en la piel: Lámina de poli (etileno tereftalato), siliconizada.
- b)Capa matriz autoadhesiva:
 - Fentanilo disuelto en etilacetato
 - Resina de colofonia (hidrogenada)
 - Polímero acrílico adhesive (2-etilhexil acrilato-co-vinilacetato)
 - Aceite de semilla de soja refinado
- c) Película de recubrimiento impermeable al agua:
Poli (etileno-tereftalato)

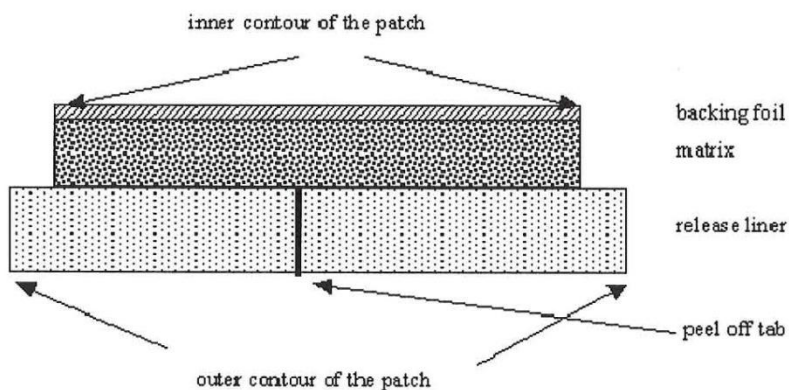


Fig.76 Esquema de un parche de Fentanilo matrix Sandoz[®]
(Cortesía: Sandoz Farmacéutica).

La buena absorción sistémica de fármaco queda reflejada en la correspondiente curva de nivel plasmático que es comparable (requisito indispensable al tratarse de un medicamento genérico) con la que presenta el Duogesic[®] Janssen-Cilag (fármaco de referencia), lo que muestra su bioequivalencia con el mismo (Fig.77)

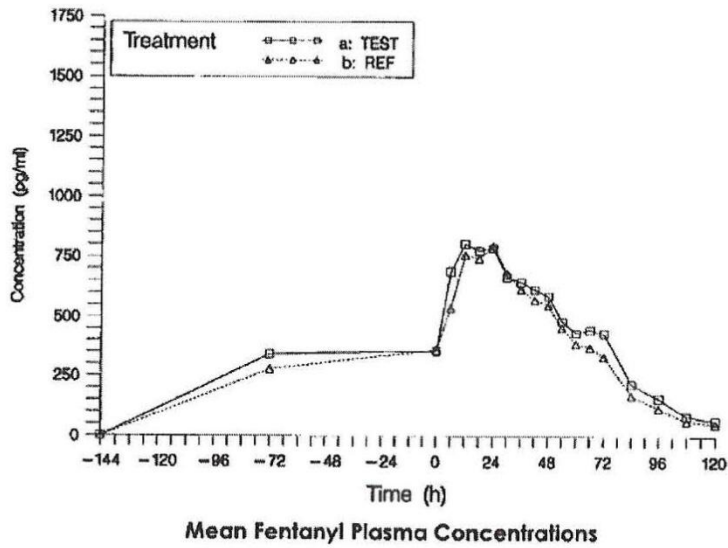


Fig.77 Niveles plasmáticos de: (a) Fentanilo matrix Sandoz[®] (TEST) y

(b) Durogesic[®] Janssen-Cilag, S.A. (REF) tras su aplicación en parches que proporcionan, en ambos casos, una tasa de liberación de principio activo de 25 microgramos/hora (Cortesía: Sandoz Farmacéutica).

3.4. SISTEMAS INTRAVAGINALES

La administración vaginal de fármacos es bien conocida y aceptada. Se trata de una vía no invasiva (poca probabilidad de provocar lesiones), compatible con el entorno tisular local que, por otra parte, proporciona una extensa superficie de epitelio escamoso estratificado y, en definitiva, una segura absorción de fármaco estable con una farmacocinética favorable. Compatible con el funcionamiento corporal normal, p.ej., sin efectos adversos sobre la flora vaginal normal son numerosos, en consecuencia, los medicamentos administrados por esta vía (Tablas 12 y 13), si bien la administración hormonal desde *sistemas de liberación sostenida* tiene especial interés en la actualidad concretamente en los tratamientos anticonceptivos. Ello se debe al entorno adecuado para la colocación de un sistema de liberación de hormonas¹¹⁶⁻¹¹⁹ (Fig.78).

- a) Los pliegues vaginales proporcionan una amplia superficie, lo que facilita la absorción de fármacos
- b) El tejido mucoso de la vagina permite largos periodos de exposición a los fármacos
- c) Epitelio tolerante con los objetos colocados con el consiguiente bajo riesgo de lesión.

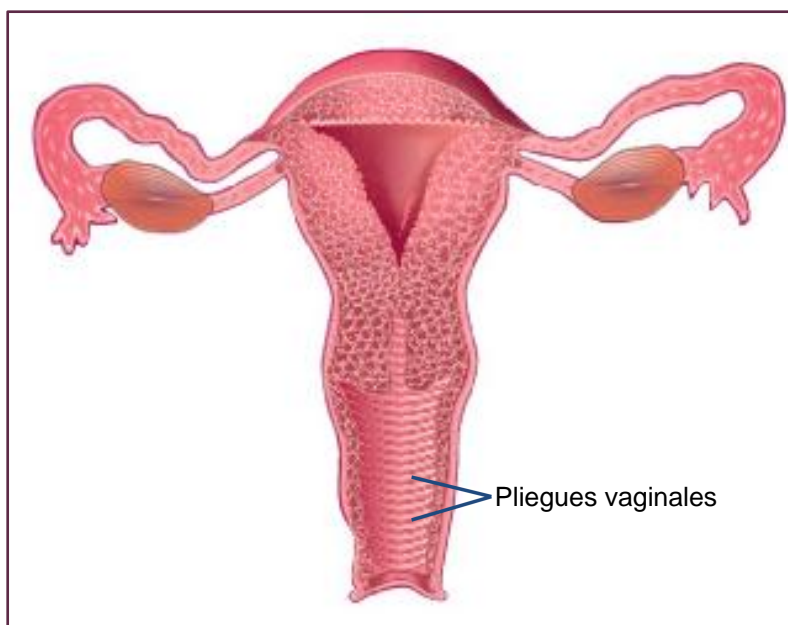


Fig.78 Esquema de la vagina como vía de administración de medicamentos
(Cortesía: Merck Sharp & Dohme de España S.A.)

Tabla 12. Administración vaginal de fármacos en la práctica clínica actual

- * Anillo de etonogestrel + etinilestradiol
- * Comprimidos de desogestrel + etinilestradiol
- * Anillo de estradiol
- * Gel bioadhesivo de progesterona
- * Supositorio de dinoprostona
- * Misoprostol
- * Oxitocina
- * Supositorio de mesilato de bromocriptina
- * Sildenafil
- * Indometacina
- * ketoconazol

Otros fármacos son estudiados por su potencial administración vaginal en el futuro (Tabla 13)

Tabla 13. Potencial administración vaginal de fármacos en el futuro

- * Tratamientos hormonales sustitutivos
- * Péptidos
- * Insulina
- * Proteínas
- * Anticuerpos monoclonales
- * Vacunas (incluido VIH)

Por otra parte, su rica vascularización (Fig.79) facilita una segura absorción hormonal al torrente circulatorio:

- Evita el metabolismo de primer paso en el hígado
- Permite la administración de dosis más bajas
- Evita fluctuaciones en las concentraciones séricas de hormonas y disminuye la posibilidad de efectos adversos asociados (p.ej., sangrado irregular, náuseas)

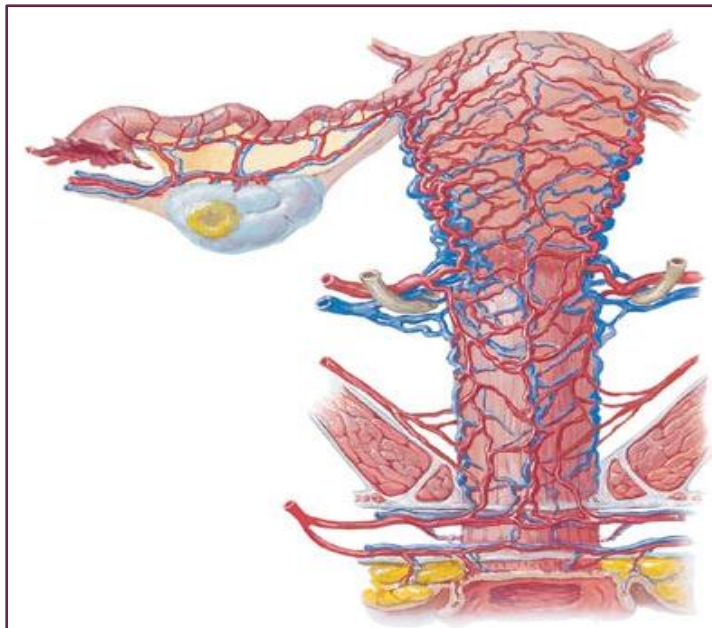


Fig.79 Vascularización a nivel vaginal
(Cortesía: Merck Sharp & Dohme de España S.A.).

Otro aspecto adicional que contribuye al interés de esta vía de administración es la inervación neurovegetativa de la parte superior del órgano (Fig.80) que justifica la reducción de la sensibilidad:

- El $\frac{1}{4}$ inferior de la vagina tiene una inervación periférica sensible al dolor
- Los $\frac{3}{4}$ superiores de la vagina tienen inervación neurovegetativa y pocas fibras sensitivas con lo que la colocación de un sistema de liberación de hormonas puede ser prácticamente imperceptible.

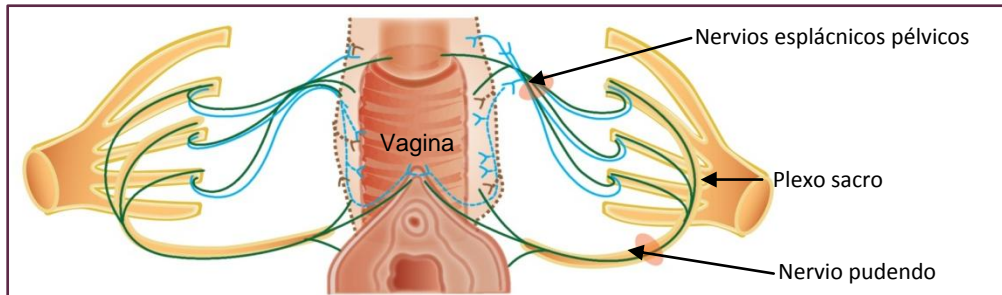


Fig.80 Inervación neurovegetativa de la vagina
(Cortesía Merck Sharp & Dohme de España S.A.).

Etonogestrel/etinilestradiol formulado en un anillo vaginal (NuvaRing[®])

Diseño basado en una tecnología EVA bien estudiada. EVA (acetato de vinilo-etileno permite la liberación constante de moléculas pequeñas (p.ej. esteroides) o grandes (p.ej. proteínas). Se trata de un material biocompatible pero no biodegradable, lo que lo hace adecuado para uso a largo plazo en el ser humano¹²⁰ (Fig.81).

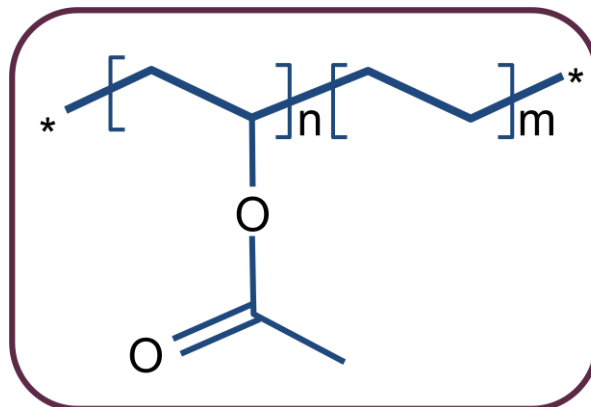


Fig. 81 Monómero de EVA (Cortesía: Merck Sharp & Dohme de España S.A.)

El anillo (Fig.82) consta de:

- Núcleo interno (polímero EVA 28) con etinilestradiol (EE) y etonogestrel (ENG)
- Membrana externa (polímero EVA 9) que controla con precisión la liberación de hormonas
- Libera un promedio diario de 120 μg de etonogestrel y 15 μg de etinilestradiol en un período de tres semanas.

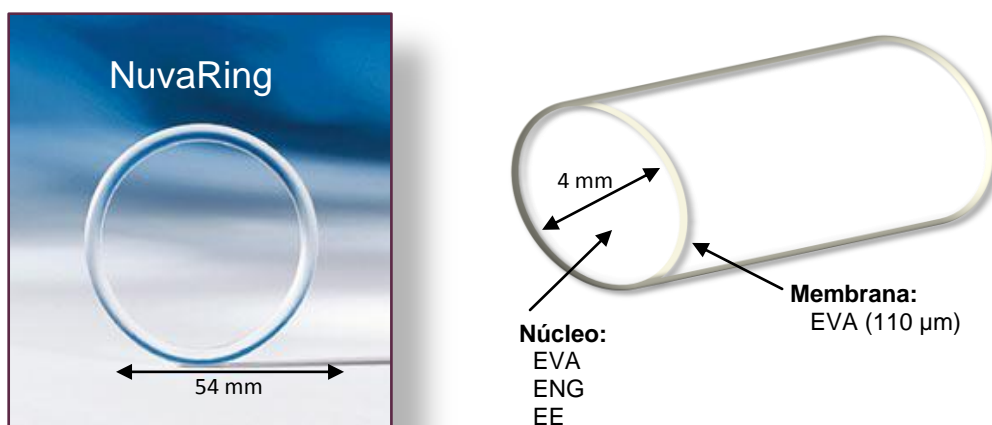


Fig.82 Representación esquemática del anillo NuvaRing
(Cortesía: Merck Sharp & Dohme de España S.A.).

NuvaRing contiene 11,7 mg de etonogestrel y 2,7 mg de etinilestradiol. El anillo libera la referidas cantidades de hormonas cada 24 horas, durante un periodo de 3 semanas. El etonogestrel es un progestágeno derivado de la 19-nortestosterona y presenta una elevada afinidad de unión a los receptores de la progesterona en los órganos diana. El etinilestradiol es un estrógeno ampliamente utilizado en productos anticonceptivos. El efecto anticonceptivo de NuvaRing está basado en varios mecanismos, el más importante es el de la inhibición de la ovulación.

En los últimos años la industria farmacéutica ha buscado un sistema eficaz para liberar hormonas, en pequeñas cantidades, con fines anticonceptivos. A fin de disminuir los efectos adversos de los tratamientos hormonales, las iniciales formas orales (comprimidos) propuestas fueron en parte reemplazadas por los sistemas transdérmicos al liberar estas menores concentraciones de hormonas.

La evolución llevó a la administración vaginal a través del diseño del referido anillo NuvaRing[®] que proporciona menores cantidades de hormonas liberadas, minimizando así los riesgos de esta terapia sostenida hormonal (Fig.83)

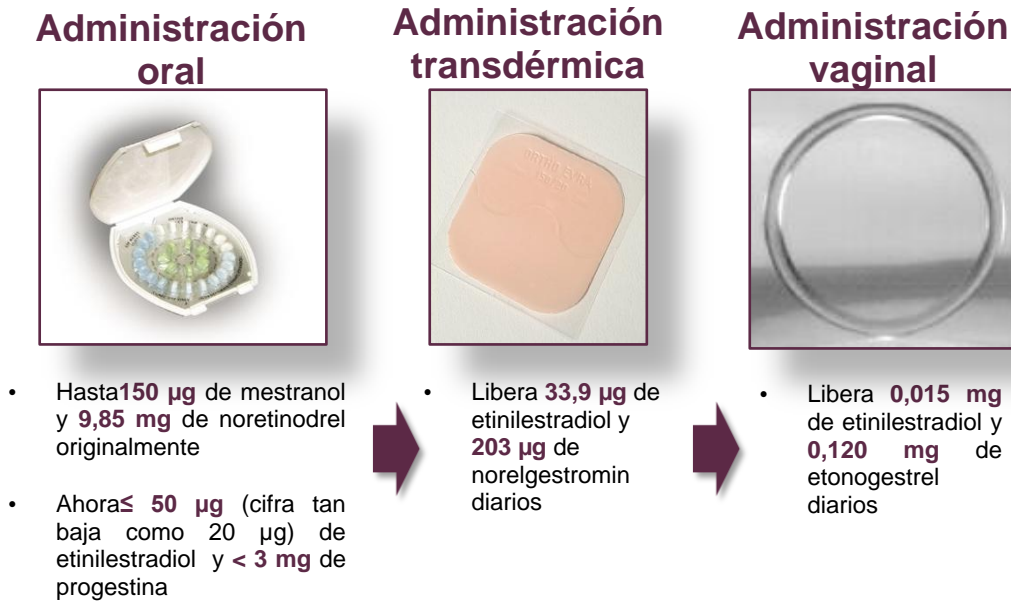


Fig.83. Evolución hacia dosis más bajas de anticoncepción hormonal (Cortesía: Merck Sharp & Dohme de España S.A.).

La liberación controlada de hormonas en pequeñas concentraciones reduce las fluctuaciones de las concentraciones sanguínea (Fig.84). Ofrece, por otra parte, una rápida recuperación de la fertilidad preexistente.

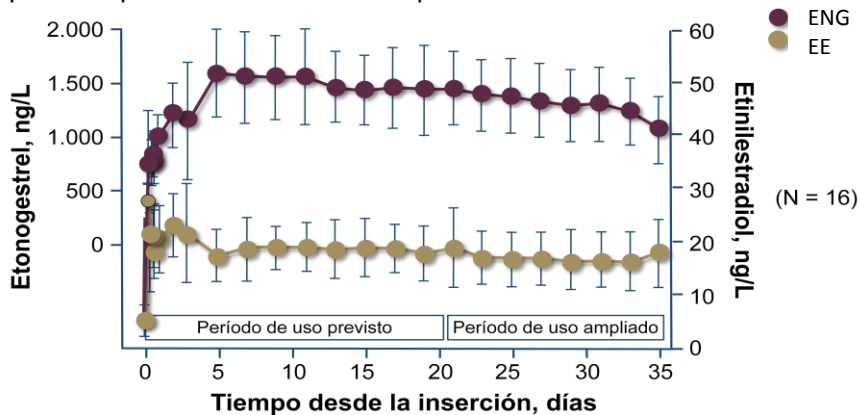


Fig.84. Niveles plasmático en función del tiempo desde la inserción de etonogestrel y etinilestradiol (Cortesía: Merck Sharp & Dohme de España).

ENG = etonogestrel; EE = etinilestradiol

Este sistema farmacéutico, NuvaRing, libera concentraciones constantes y bajas de hormonas en comparación con los anticonceptivos orales (AOC) o parches transdérmicos (Fig.85).

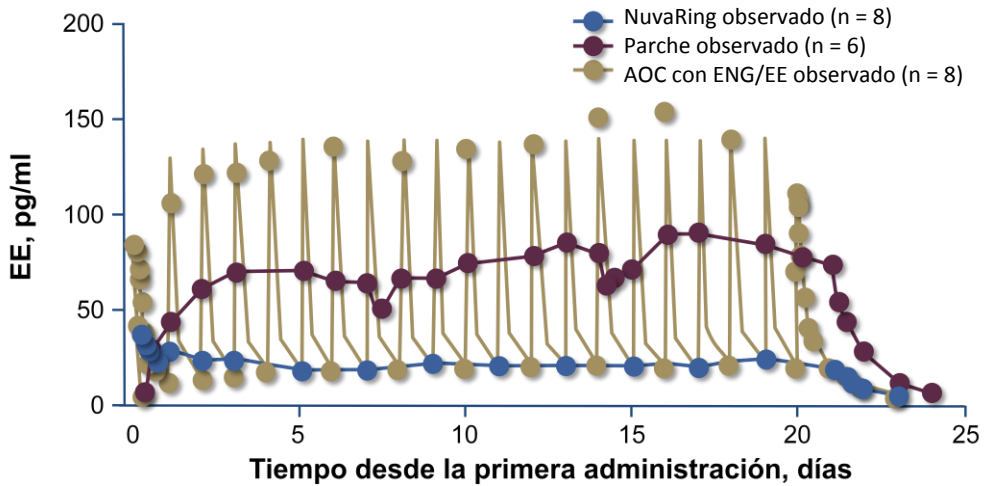


Fig.85. Niveles plasmáticos de etinilestradiol (EE) cuantificados tras la administración hormonal de NuvaRing[®], parche transdérmico y comprimido oral combinado (AOC) a base de ENG/EE (etonogestrel/etinilestradiol). (Cortesía: Merck Sharp & Dohme de España).

Un efecto adicional derivado de su uso es el aumento de lactobacilos, en especial las cepas productoras de H₂O₂, que ayudan a proteger frente a las infecciones vaginales por microorganismos exógenos. Se ha demostrado que 2.7 veces de aumento en la concentración de lactobacilos productores de H₂O₂ frente a los que ofrece la administración oral combinada de levonorgestrel 100 µg, y etinil E2 20 µg (Fig.86)

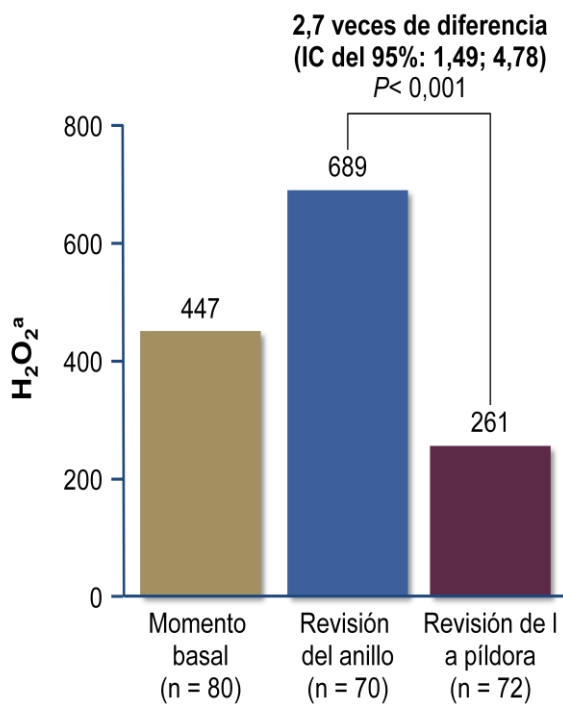


Fig.86 Incremento de lactobacilos tras administración de NuvaRing[®].
(Cortesía: Merck Sharp & Dohme de España).

AOC = anticonceptivo oral combinado con levonorgestrel 100µg y etinil E2 20 µg;
IC = intervalo de confianza.

^a10⁵ unidades formadores de colonias/ml de líquido vaginal.

3.5. SISTEMAS INTRAVÍTREOS

La mayoría de los fármacos que se utilizan para tratar las enfermedades oculares se administran por vía tópica mediante colirios. En promedio, una gota de colirio tiene un volumen que varía entre 20 y 50 μl , y el volumen lagrimal oscila entre 7 y 10 μl , lo que supone el 20% de la gota del colirio. Esto quiere decir que el ojo únicamente puede contener un 20% de la gota y, por lo tanto, administraciones superiores a una gota carecen de sentido.

El 16% de las lágrimas se renuevan en 1 min, por lo que el 42% de un fármaco es capaz de permanecer en las lágrimas tras 5 min de ser instilado y, por consiguiente, sólo el 8% de la gota queda en el ojo los 5 min siguientes.

Estas consideraciones justifican la necesidad de recurrir a frecuentes instilaciones en la terapia ocular con las consiguientes molestias al paciente.. A este nivel se dispone de un sistema que simplifica notablemente la posología, son las *formas intravítreas de liberación sostenida*.

En principio, son varias las rutas que puede seguir un fármaco administrado en colirio para su penetración y eliminación ocular¹ (Fig.87)

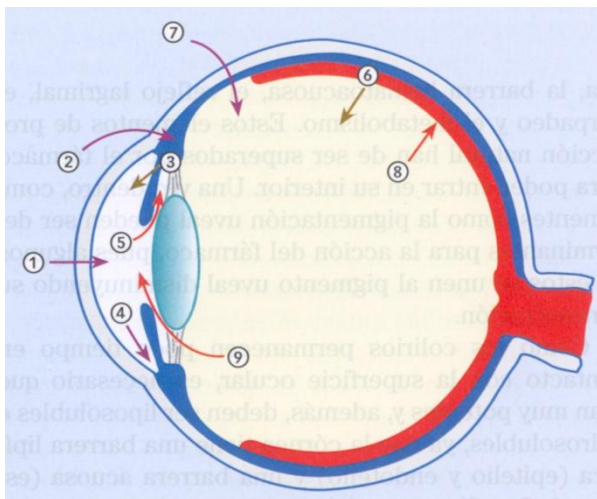


Fig.87 Vías oculares de entrada y eliminación de los fármacos. 1: vía transcorneal; 2: vía transconjuntiva o transescleral; 3: barrera hematoacuosa; 4: vía trabecular; 5: Eliminación por barrera hematoacuosa; 6: barrera hematorretiniana; 7: vía intra vítreo; 8: eliminación por barrera hematorretiniana; 9: eliminación desde el vítreo hacia la ruta anterior.

Vía intravítrea

En este caso, el fármaco se inyecta directamente dentro de la cavidad vítrea, lo que facilita el acceso al humor vítreo y a la retina al no tener que atravesar la barrera del Epitelio Pigmentario de la Retina (EPR). La difusión del fármaco es facilitada si sus moléculas son pequeñas.

La eliminación se lleva a cabo a través de dos rutas:

- a) Vía anterior: a través del vítreo, el fármaco alcanza la cámara posterior y, desde aquí, la eliminación se lleva a cabo a través de las vías del humor acuoso y el flujo uveal.
- b) Vía posterior: se realiza a través de la barrera sanguínea ocular posterior. Esto se puede llevar a cabo mediante permeabilidad pasiva, como en el caso de pequeñas moléculas lipófilas, o por transporte activo a través de las citadas barreras. Debe destacarse que las moléculas grandes, pesadas y solubles en agua tienden a tener una semivida mayor en el interior del vítreo.

Un fármaco formulado en un sistema de estas características debe reunir una serie de requisitos (Tabla 14). Por otra parte, es a nivel de los procesos inflamatorios a nivel de la retina (Fig.88) en donde actualmente muestra mayor interés el empleo de estos sistemas terapéuticos.

Tabla 14 Características deseables en un sistema de liberación sostenida de fármaco implantable intravítrea

- Liberación de fármaco controlada y sostenible
- Procedimiento de inserción simple
- Forma Biodegradable
- El implante no necesita ser retirado
- Seguridad a largo plazo

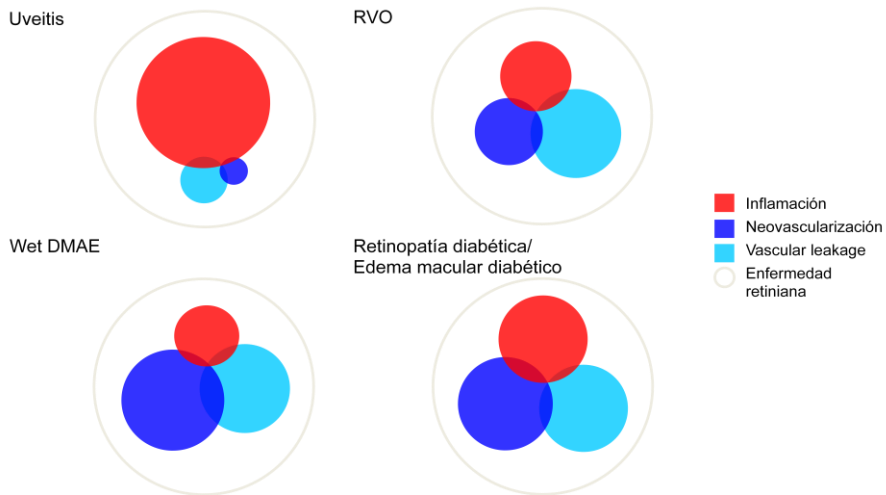


Fig. 88. Enfermedades de retina con componente inflamatorio (Cortesía: Allergan Pharmaceuticals Ireland)

En consecuencia, son los medicamentos antiinflamatorios los más indicados para tratar estos procesos, concretamente la dexametasona, dada su buena potencia relativa (Tabla 15)

Tabla 15. Potencias relativas de corticosteroides (Cortesía: Allergan Pharmaceuticals Ireland)

Corticosteroide	Potencias Relativas	
Cortisona	0.8	
Cortisol	1	
Prednisona	4	
Metilprednisolona	5	
Triamcinolona	5	Fluor en posición 9 α aumenta unión al receptor
Betametasona	25	
Dexametasona	25	

*** Implante Intravítreo (DEX-DDS) - OZURDEX®**

Se trata de un implante intravítreo biodegradable (Fig.89) inyectable que contiene 0,7 mg (700 µg) de dexametasona en el sistema de liberación de fármacos de polímero sólido NOVADUR. No contiene conservantes por lo que se reducen posibles reacciones adversas. La herida es autosellable por lo que el implante no necesita ser suturado. La medicación se libera de forma sostenida a lo largo de 6 meses.¹²¹⁻¹²²



Fig.89 DEX-DDS .Implante intravítreo de dexametasona.
(Cortesía: Allergan Pharmaceuticals Ireland)

El sistema de liberación de fármacos NOVADUR (Fig.90) presenta la matriz polimérica biodegradable, poli (D,L-láctico-co-glicólico), que proporciona una liberación sostenida de medicamento.

Se transforma gradualmente en Agua y Dióxido de Carbono

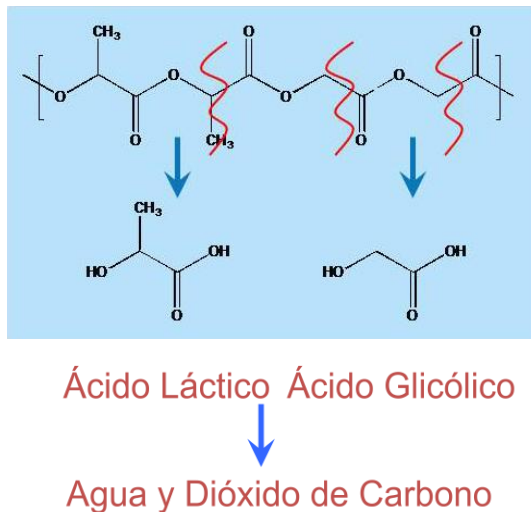


Fig.90. NOVADUR® Tecnología de liberación de fármacos
(Cortesía: Allergan Pharmaceuticals Ireland)

La dexametasona inhibe la liberación de VEGF y de múltiples mediadores inflamatorios (Fig.91) manifestando su efecto terapéutico.

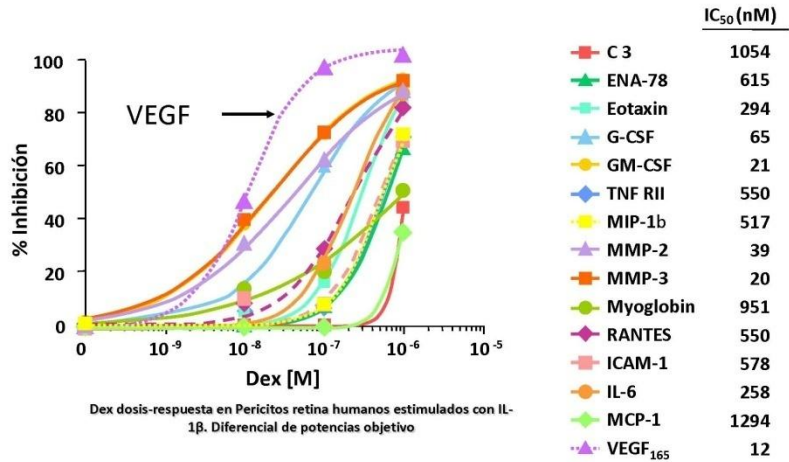


Fig. 91. Mecanismo de acción de la dexametasona formulada en el sistema NOVADUR® (Cortesía: Allergan Pharmaceuticals Ireland).

La liberación sostenida de medicamento puede comprobarse a partir de las correspondientes curvas de eliminación del mismo en función del tiempo (Fig.92)

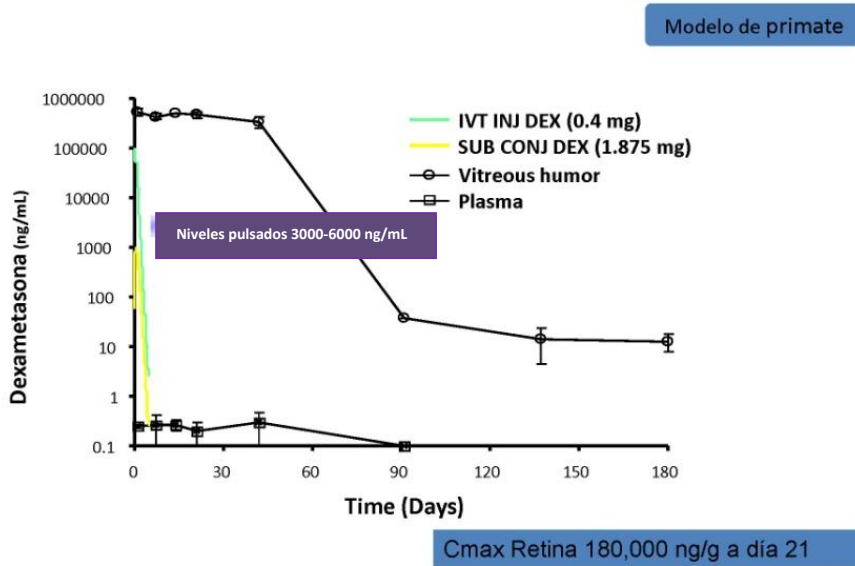


Fig.92 Niveles de dexametasona en función del tiempo (Cortesía: Allergan Pharmaceuticals Ireland)

La liberación sostenida de medicamento es paralela a la biodegradación de la matriz polimérica del sistema terapéutico (Fig.93)

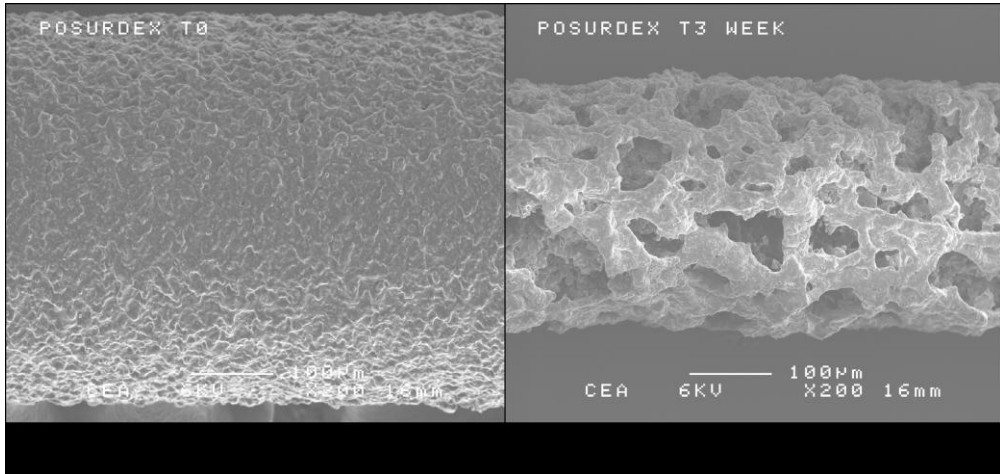


Fig.93. Biodegradación de la matriz polimérica de NOVADUR®
(Cortesía: Allergan Pharmaceuticals Ireland)

4. TERAPIAS BIOLÓGICAS

En los últimos años estamos asistiendo a un desarrollo espectacular de productos farmacológicos diseñados para bloquear de forma selectiva una molécula determinada, en conjunto, estos fármacos reciben el nombre de “biológicos”. Como muestra de ello se exponen una serie de fármacos inmunomoduladores o inmunosupresores (Tablas 16 y 17) que no hacen sino poner en evidencia que cualquier información recogida en este apartado está en permanente, imparable y rápido cambio, posiblemente más que en otras muchas áreas (algunos expertos la sitúan en periodos muy cortos de 6 a 12 meses de vigencia), por lo que hemos pretendido establecer unos conceptos básicos, que permanezcan un tiempo, seguros de que exigirán del lector su actualización a través de soportes electrónicos¹ (Tabla 18)

Tabla 16. Fármacos inmunomoduladores

GRUPO	TIPO	EJEMPLO	INDICACIONES	MECANISMO
Estimulantes				
Citocinas	CSF ^a	GM-CSF	Neutropenia	Activación celular
	Interferones	IFN- γ	Enfermedad granulomatosa crónica	Activación celular
Vacunas ^a	Interleucinas	IL-2	Cáncer renal	Activación celular
	Patógenos	Poliovirus	Poliomielitis	Inmunización activa
Anticuerpos policlonales	Tumores	BCG	Cáncer de vesícula	Inmunización activa
	Humanos	IGIV	Inmunodeficiencias	Inmunización pasiva
Anticuerpos monoclonales	Animales	Antiveneno	Picaduras	Inmunización pasiva
	Antipatógenos	Anti-VRS	Infección	Inmunización pasiva
Otras inmunoproteínas ^a	Antitumorales ^a	Anti-CD20	Linfoma B	Inmunización pasiva
	Enzimas	Adenosina-desaminasa	IDCG	Sustitución
	Hormonas	Timosina α_1 ^b	Hepatitis	Activación celular
Inhibidores				
Citocinas	Interferones	IFN- β	Esclerosis múltiple	Antiinflamatorio
Vacunas ^a	Alergenos	Veneno de abeja	Alergia	Desconocido
Anticuerpos policlonales	Humanos	IGIV	PTI	Antiinflamatorio
	Animales	Antitimocitos	Trasplante renal	Depleción de linfocitos T
Anticuerpos monoclonales	Antiinmunoproteínas	Anti-CD3	Trasplante renal	Depleción de linfocitos T
		Anti-TNF- α	Artritis reumatoide	Antiinflamatorio
Otras inmunoproteínas	Quimeras	LFA-3 inmunoglobulina	Psoriasis	Bloqueo de linfocitos T
	Complemento ^a	C1 inhibidor	Angioedema	Sustitución
Inhibidores de la calcineurina		Ciclosporina	Alotrasplante	Inhibición de linfocitos T
	Antihistamínicos ^a	Epinastina	Alergia	Bloqueo de receptores de histamina
Corticoides ^a		Prednisona	Autoinmunidad	Antiinflamatorio
Citostáticos ^a		Rapamicina	Alotrasplante	Inhibición de linfocitos T

Tabla 17 Clasificación de los agentes inmunosupresores “biológicos” en función de su principal mecanismo de acción⁸⁸

Acción fundamental	Diana celular/molecular	Nombre
Anticuerpos monoclonales deplecionantes		
Anti-CD3	Linfocitos T	Muromonab-CD3, Visilizumab
Anti-CD4	Linfocitos T-CD4	Abalizumab
Anti-CD52	Linfocitos T	Alemtuzumab
Anti-CD20	Linfocitos B	Rituximab
Anti-CD45RB		
Inhibidores de moléculas coestimuladoras		
Anti-CD40	CD40	Chi 220
Anti-CD40L	CD40L	BG 9588, IDEC 131
CTLA4-Ig	CD80 (B7-1), CD86 (B7-2)	Abatacept
LEA29Y	CD80 (B7-1), CD86 (B7-2)	Belatacept
Anti-BAFF o blas	BAFF	Belimumab
TACI-Ig	TACI	Atacept
Inhibidores de citocinas o sus receptores		
Anti-TNF- α	TNF- α	Infliximab
Anti-TNF- α humanizado	TNF- α	Adalimumab
TNFR.p75	TNF- α	Etanercept
TNFR.p55	TNF- α	Lenercept
IL1RA	IL-1	Anakinra
Anti-IL-2R quimérico	CD25	Basiliximab
Anti-IL-2R humanizado	CD25	Daclizumab
Anti-IFN- γ	IFN- γ	Fontolizumab
Anti-IL-6R	IL-6R	Tocilizumab, actemra
Anti-IL-10	IL-10	
Inhibidor de CXCL8	IL-8	Reparixin
Anti-TGF- β	TGF- β	CAT 192, 1D11
Inhibidores de moléculas de adhesión		
Anti-CD11a	LFA-1	Efalizumab
Anti-VLA-4	VLA-4	Natalizumab
Anti-ICAM-1	ICAM-1	Enlimomab
Anti-CD2	ICAM-2	Medi 507
LFA-3-Ig	LFA-3	Alefacept
YSPSL (rPSGL-Ig), ligando de P-selectina	P-selectina y en menor grado E- y L-selectina	
Anti-selectina L	L-selectina	Aselizumab
Inhibidores de mecanismos de la inmunidad innata		
Anti-C5	C5	Pexelizumab
Complement-receptor-1 inhibitor	CR1	TP-10
Antagonistas de TLR2 y TLR4	TLR2, TLR4	E5531, E5564
Inhibidor selectivo señal de TLR4		TAK-242
Varios		
Anti-CD22	Linfocitos B anti ADN Idiotipo 6/16 de los Ac a-ADN CD22	Abetimus sódico (LJP394) Edratida (TV4710) Epratuzumab

INNOVACIONES FARMACÉUTICAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS

Tabla 18. Algunas bases de datos y fuentes de información esenciales sobre genética, genómica y farmacogenómica en internet¹

ORGANISMO	DESCRIPCIÓN	DIRECCIÓN DE INTERNET
National Center for Biotechnology Information	Portal de entrada del NCBI a través del que puede accederse a numerosas bases de datos bibliográficas y de secuencias génicas y proteicas, así como herramientas de análisis bioinformático	www.ncbi.nlm.nih.gov
HapMap	Proyecto de catalogación exhaustiva de SNP en el genoma de cuatro poblaciones de orígenes europeo, asiático y africano	www.hapmap.org
OMIM	Base de datos de genes y enfermedades hereditarias humanas	www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM
ENCODE	Proyecto de catalogación de los elementos funcionales del genoma humano	www.genome.gov/ENCODE
PharmGKB	Base de datos sobre la relación entre variantes genéticas, respuesta a fármacos y enfermedades	www.pharmgkb.org
The Cancer Genome Project	Consorcio británico dedicado a la búsqueda sistemática de mutaciones somáticas asociadas a varios tipos de cáncer	www.sanger.ac.uk/genetics/CGP
Wellcome Trust Case Control	Primer gran esfuerzo para identificar las bases genéticas de 13 enfermedades complejas: artritis reumatoide, diabetes de tipos 1 y 2, trastorno bipolar, enfermedad arterial coronaria, hipertensión, cáncer de mama, enfermedad de Crohn, malaria, tuberculosis, enfermedad tiroidea autoinmune, espondilitis anquilosante y esclerosis múltiple	www.wtccc.org.uk
The Cancer Genome Atlas	Proyecto de caracterización de diversos tipos de cáncer a escala genómica	www.cancergenome.nih.gov
Human Proteome Organization	La página de la HUPO recoge, entre otra información, enlaces a diferentes iniciativas internacionales, como la Proteomic Standards Initiative, el Plasma Proteome Project o el Human Liver Proteome Project	www.hupo.org
Instituto Roche	Fundación dedicada a promover la formación, divulgación, debate y consenso en torno a los avances en genética, genómica e investigación traslacional y al impulso de la medicina individualizada	www.institutoroche.com
Fundación Genoma España	Fundación pública para el desarrollo de la investigación en genómica y proteómica	www.gen-es.org
Banco Nacional de ADN	Plataforma tecnológica de la Fundación Genoma España, y biobanco español de referencia para muestras de ADN	
Centro Nacional de Genotipado	El CeGen es la plataforma de genotipado de la Fundación Genoma España	www.cegen.org
National Human Genome Research Institute	Organismo perteneciente al NIH estadounidense	www.genome.gov
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas	El CNIO cuenta con diversos grupos y líneas de investigación relacionadas con la genética y la genómica del cáncer	www.cnio.es
Centro de Investigación Príncipe Felipe	Las principales líneas de investigación de este centro se orientan hacia la identificación y validación de nuevas dianas moleculares utilizando técnicas «-ómicas»	www.cipf.es
Instituto Nacional de Bioinformática	El INAB reúne diversos grupos de investigación dedicados a la bioinformática en genómica y proteómica humanas. La sección Formación contiene un útil buscador de cursos y enlaces relevantes	www.inab.org
Centro Nacional de Biotecnología	El CNB cuenta con diversos grupos especializados en aplicaciones de la proteómica, entre otros	www.cnb.uam.es
Cátedra de Derecho y Genoma Humano	La cátedra de la Universidad del País Vasco y la Universidad de Deusto desarrolla su actividad en el ámbito de las implicaciones jurídicas de los avances en genética y biología molecular	www.catedraderechoygenomahumano.es

CITOCINAS

Estructura

Las citocinas son glucoproteínas solubles de bajo peso molecular (de 8-30 KD). Estructuralmente suelen clasificarse al menos en tres familias: a) interferones (IFN), IL-2 y factores estimulantes de colonias (CSF), b) IL-1 y c) quimiocinas; la primera de ellas agrupa a las citocinas que en la actualidad tienen más interés farmacológico¹ (Fig.94)

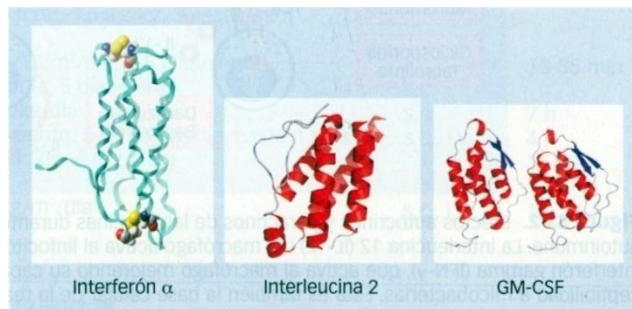


Fig.94 Estructura de tres citocinas de interés farmacológico.
GM-CSF: Factor estimulante de colonias granulocítico-macrofágicas.

Mecanismo de acción

Las citocinas actúan como hormonas del sistema inmunitario, con efectos autocrinos, paracrinos y, en menor medida, endocrinos sobre las células que expresan los correspondientes receptores. Son, por tanto, un sistema de comunicación celular.

Los fenómenos intracelulares que desencadena la unión citocina-receptor explicaría el mecanismo de acción de las citocinas¹ (Fig.95)

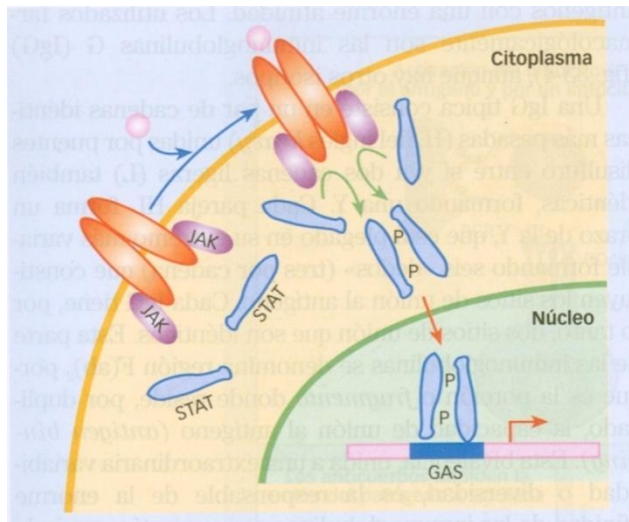


Fig.95 Mecanismo de acción de las citocinas.

Al unirse a su receptor, las citocinas (en este caso, el interferon gamma [IFN- γ]) lo modifican, y aquel puede transmitir entonces señales al citoplasma a través de enzimas (JAK, *janus associated kinase*) y adaptadores. Estos, a su vez, modifican factores de transcripción (STAT, *signal transducers and activators of transcription*) para que alcancen el núcleo donde inducen baterías de genes que comparten el promotor (GAS o *gamma interferon activated sites*) sensible a esos factores de transcripción. Por lo tanto, una citocina afectará a todas las células que tengan el receptor correspondiente, y los efectos que produzca en ella dependerá del tipo celular de que se trate.

La enorme variedad estructural de las citocinas, su abundancia y la diversidad de efectos biológicos que producen desafían todavía a los científicos y trascienden al ámbito del sistema inmunitario. Prácticamente todas las células (no solo los leucocitos) sintetizan citocinas. De acuerdo con sus efectos inmunológicos, las citocinas a menudo se clasifican en hemopoyetinas (estimulan la diferenciación de los precursores hematopoyéticos, como los factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) o granulocítico-macrofágico (GM-CSF) o IL-11), quimiocinas (inducen cambios en la motilidad de los leucocitos, como CXCL8), citocinas de la inmunidad innata e inflamación (como el IFN- α , el IFN- β o la IL-12) y citocinas de la inmunidad adaptativa (como la IL-2 o el IFN- γ).

ANTICUERPOS

Estructura

Los anticuerpos son glucoproteínas solubles de alto peso molecular (unos 150 KD) capaces de reconocer antígenos con una enorme afinidad. Los utilizados farmacológicamente son las inmunoglobulinas G (IgG) (Fig.96), aunque hay otros isotipos.¹

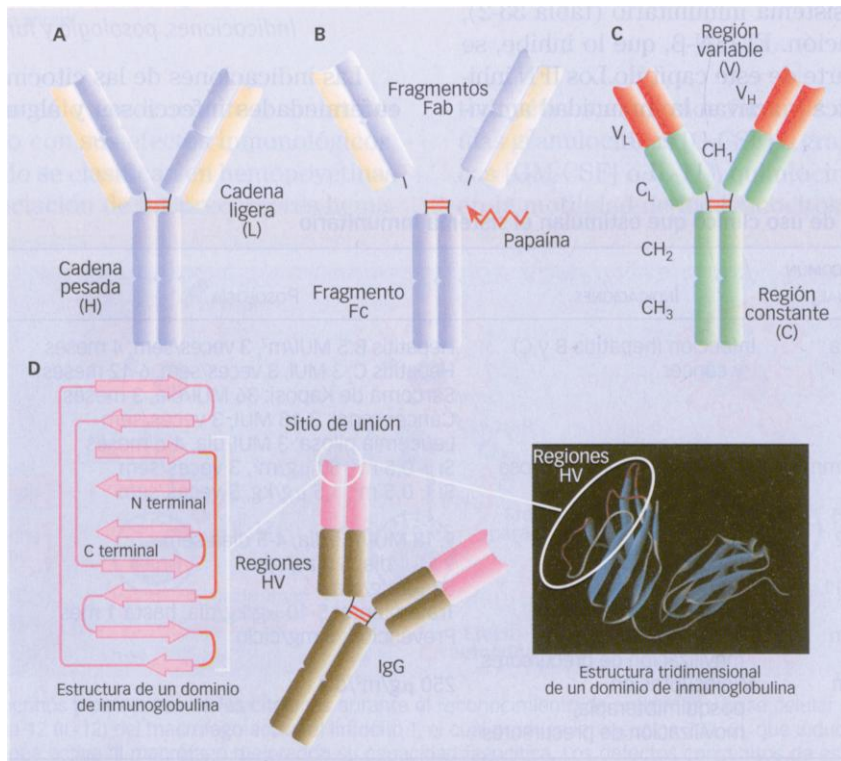


Fig.96 Estructura de una inmunoglobulina G. A) Cadenas H y L. B) Fragmentos Fab y Fc obtenidos por digestión con papaína. C) Regiones C y V. D) Las cadenas H y L se pliegan en dominios (4 y 2 respectivamente). Los más variables son los que tocan el antígeno con sus regiones hipervariables (HV, en rojo).

Una IgG típica consiste en un par de cadenas idénticas más pesadas H, del inglés *heavy*) unidas por puente disulfuro entre sí a dos cadenas ligeras (L) también idénticas, formando una Y. Cada pareja HL forma un brazo de la Y, que está pegado en su extremo más variable formando seis “dedos” (tres por cadena) que constituyen los sitios de unión al antígeno. Cada IgG tiene, por lo tanto, dos sitios de unión que son idénticos. Esta parte de las inmunoglobulinas se denomina región F(ab)₂ porque es la porción o fragmento donde reside por duplicado la capacidad de unión al antígeno (*antigen binding*). Esta bivalencia, unida a una extraordinaria variabilidad o diversidad, es la responsable de la enorme afinidad de las inmunoglobulinas por sus antígenos y de su abanico de especificidades casi ilimitado. El extremo opuesto se denomina Fc porque, al ser menos variable, se puede cristalizar. Sólo las cadenas pesadas forman parte de la región Fc. Las cadenas ligeras de cada molécula de inmunoglobulina pueden ser de dos tipos, κ o λ, pero, con excepción de la unión al antígeno, las propiedades biológicas de las inmunoglobulinas dependen de su región Fc.

Mecanismo de acción

El mecanismo general de acción de las inmunoglobulinas es el que corresponde a su función defensiva (Fig.97): Se unen por su región F(ab)₂ a su antígeno, típicamente un patógeno o una toxina, y así: a) dificultan o neutralizan su unión a las células o tejidos diana, evitando la infección o la toxicidad; b) marca el antígeno y, por lo tanto, a su propietario para su posterior destrucción y eliminación por el sistema de complemento o por fagocitosis, ambos dependientes de Fc y, c) se unen a diversos leucocitos a través de los receptores para Fc (FcγR) en los que inducen, además de fagocitosis, activación que desemboca e inflamación. La gran especificidad de las inmunoglobulinas, especialmente de las monoclonales (v.a. continuación) ha permitido ampliar sus indicaciones a enfermedades en las que es necesario el reconocimiento de células o proteínas para su neutralización o eliminación, como el cáncer, las coagulopatías, la autoinmunidad o el rechazo de injertos.

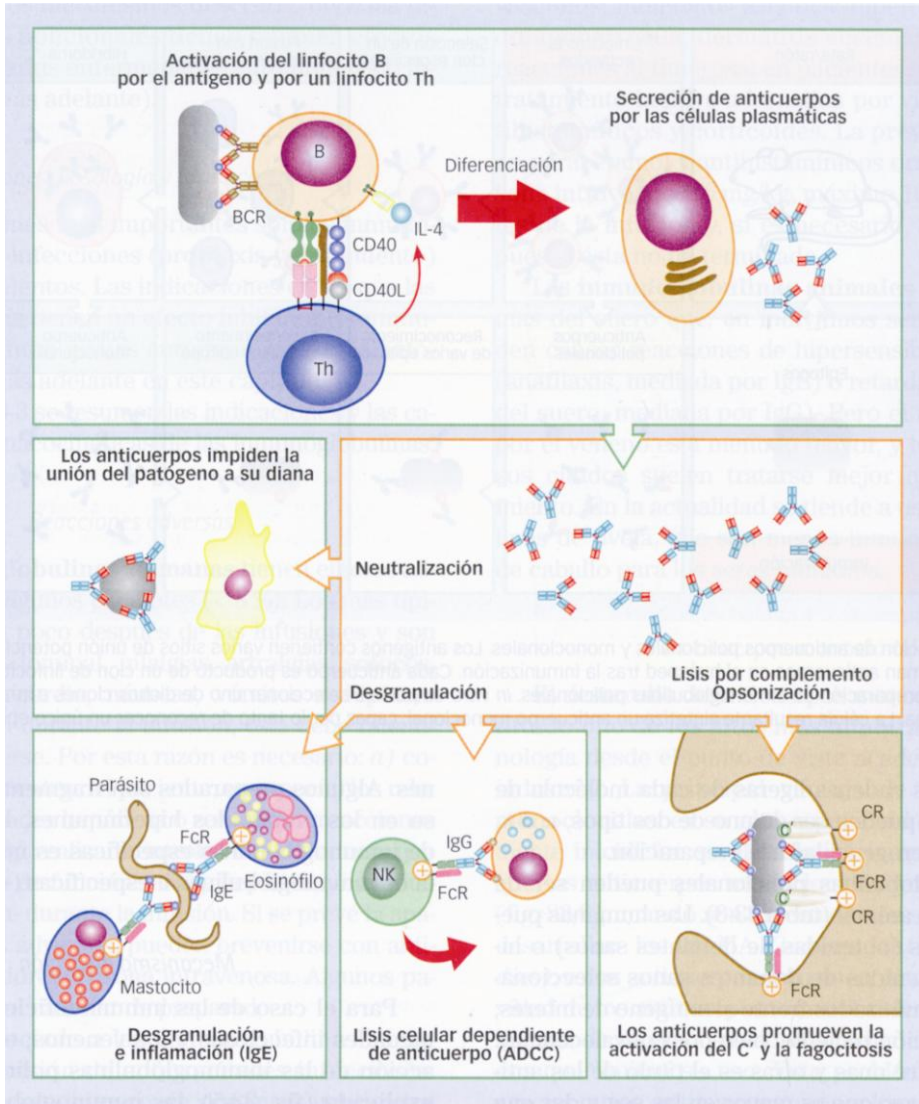


Fig.97 Mecanismo de acción de las inmunoglobulinas. Arriba, los antígenos (patógenos, toxinas) activan y expanden a los linfocitos B, que expresan las inmunoglobulinas que mejor los reconocen. Estos linfocitos B se diferencian a células plasmáticas, que sintetizan inmunoglobulinas solubles. Abajo, las inmunoglobulinas reconocen el antígeno original y lo neutralizan o bien lo eliminan por mecanismos dependientes de Fc. BCR: Receptor para antígeno del linfocito B (del inglés *B cell receptor*); C': proteínas del sistema de complemento; CR: receptor del complemento; FcR: receptor del fragmento Fc de las inmunoglobulinas; NK: linfocito citolítico natural (*natural Killer*)

Los preparados de anticuerpos monoclonales (AcMo) contienen una mezcla de inmunoglobulinas, todas ellas idénticas, producidas por linfocitos B originarios de la misma clona y, que por lo tanto, reconocen el mismo epítipo antigénico. Los

hibridomas secretores de AcMo se obtienen fusionando células de una línea de mieloma no secretor con linfocitos B de un animal inmunizado con el antígeno frente al cual se desea obtener el AcMo. Al igual que con los anticuerpos policlonales, con los AcMo se busca la eliminación de un subtipo celular concreto, lo cual realizan de una forma más selectiva que los primeros. En otras ocasiones se pretende bloquear funcionalmente la molécula para la que son específicos los AcMo.⁸⁸

Dado que la mayoría de los AcMo utilizables en clínica humana son de origen animal, la mayor limitación de su empleo es la producción, por parte del paciente, de anticuerpos frente al propio AcMo. Ello ocasiona la pérdida de eficacia del AcMo e incluso, en ocasiones, manifestaciones características de la enfermedad del suero. Para evitar este problema se aplican técnicas de manipulación genética en los hibridomas productores de estos AcMo, consistentes en la sustitución de las regiones constantes de la inmunoglobulina del ratón por secuencias genéticas que contienen su homólogo humano.

El abordaje más simple es la formación de un anticuerpo quimérico en el que, conservando las regiones variables del AcMo original, se sustituyen las regiones constantes, por regiones de inmunoglobulinas humanas, generalmente IgG1. Un abordaje un poco más complicado es la obtención de un AcMo *humanizado* en el que sólo se conservan del AcMo original las regiones hipervariables, que son las encargadas de formar la región de unión al antígeno, mientras que el resto de las cadenas pesadas y ligeras son sustituidas por secuencias aminoacídicas de IgG humana.

El desarrollo de la ingeniería genética también ha posibilitado la obtención de otras moléculas que cumplen una función similar a los AcMo. Son las denominadas *moléculas de fusión*, formadas por la porción soluble del receptor de membrana para una molécula o familia de moléculas, en general con una función activadora, unida a la región constante de una inmunoglobulina. Al igual que los AcMo, estas moléculas de fusión se unen a su ligando de forma específica, inhibiendo su acción. También son capaces de activar el sistema del complemento, a través de la porción constante de la inmunoglobulina. Pero además, su efecto puede ser más completo inhibiendo a diferentes moléculas de una misma familia que utilicen el mismo receptor celular. En la actualidad ya está autorizado el uso clínico de varias de estas moléculas.

Anticuerpos monoclonales de primera y segunda generación:

Los anticuerpos monoclonales se pueden clasificar en reactivos de primera y segunda generación. Los monoclonales de primera generación fueron principalmente anticuerpos murinos (o fragmentos de los mismos), pero adolecían de varias desventajas. Como eran proteínas de origen murino, provocaban una respuesta inmunitaria en la mitad a tres cuartas partes de los receptores. Otros factores limitantes eran la corta semivida en la circulación y la incapacidad de los anticuerpos del ratón de activar el complemento humano.

La mayor parte de estos problemas se han superado mediante el uso de monoclonales *quiméricos* o *humanizados*. Los dos términos se refieren al grado de modificación de los anticuerpos monoclonales (Fig.98). Así, la molécula del anticuerpo comprende un dominio *constante* (F_c) y un dominio de *unión con el anticuerpo* (F_{ab}) con *regiones hipervariables*, que reconocen y se ligan al antígeno en cuestión.³

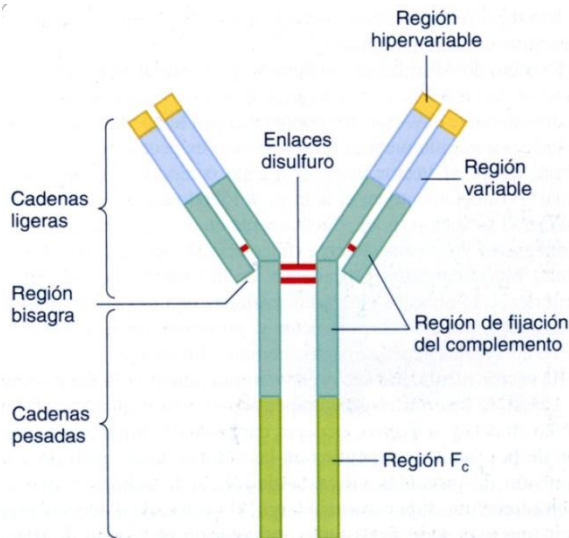


Fig..98 Producción de anticuerpos monoclonales modificados de tipo "quimérico" y "humanizados".

La molécula de anticuerpo en forma de Y contiene dos dominios fundamentales: el dominio F_c (constante) y el dominio F_{ab} (de unión al anticuerpo). En la punta de las regiones F_{ab} (en los brazos de la Y) se encuentran las *regiones hipervariables* que se unen realmente al antígeno. Los anticuerpos quiméricos se producen sustituyendo la región F_c murina por su equivalente humano mediante la alteración y rotura del gen. En los anticuerpos humanizados sólo se conservan las regiones hipervariables murinas y el resto de la molécula es de origen humano.³

Los genes de los anticuerpos monoclonales quiméricos se modifican para que contengan el ADN del dominio F_{ab} murino unido a las secuencias del dominio F_c humano. Esto amplía en gran medida (unas cinco veces) la semivida plasmática y mejora la capacidad del anticuerpo de activar los mecanismos defensivos humanos. Otro avance (que ahora es la opción preferida es sustituir toda la región F_c y F_{ab} con el equivalente humano, salvo las regiones hipervariables, lo que genera una molécula que, aunque esencialmente tiene naturaleza humana, contiene los sitios de unión del anticuerpos murino. Estas modificaciones, así como los niveles de acción de algunas terapias biológicas, pueden observarse con más detalle^{1,88} (Figs.99 y 100).

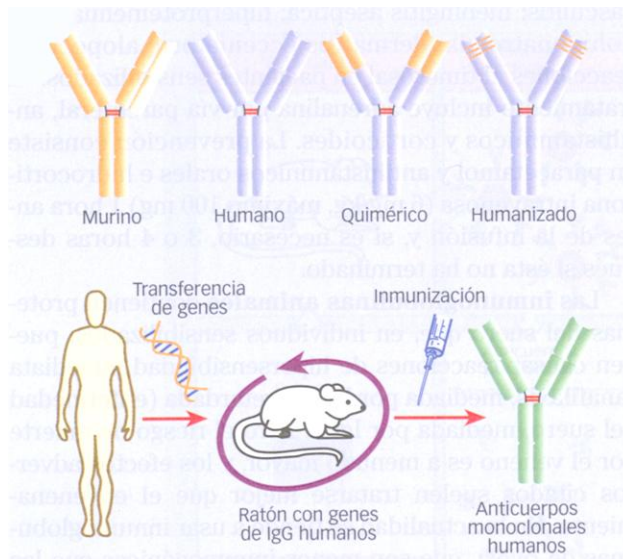


Fig.99 Los anticuerpos monoclonales usados en clínica pueden ser quiméricos, humanizados o humanos, dependiendo de la cantidad de secuencias humanas o de ratón que contengan.

Tabla 19. Algunos anticuerpos monoclonales de segunda generación³

Anticuerpo	Tipo	Diana	Uso
Infliximab	Monoclonal quimérico	Factor de necrosis tumoral	Enfermedad de Crohn, enfermedad reumatoidea
Adalimumab	Monoclonal recombinante humano	Factor de necrosis tumoral	Enfermedad reumatoidea
Trastuzumab	Monoclonal humanizado	Receptor del factor de crecimiento epidérmico	Cáncer de mama
Palivizumab	Monoclonal humanizado	Virus sincitial respiratorio	Infecciones respiratorias en niños pequeños
Omalizumab	Monoclonal humanizado	Inmunoglobulina E	Asma mediado por inmunoglobulina E
Baxiliximab	Monoclonal quimérico	Interleucina 2 (cadena alfa)	Rechazo del trasplante renal

(Fuente: Walsh 2004 y *British National Formulary*.)

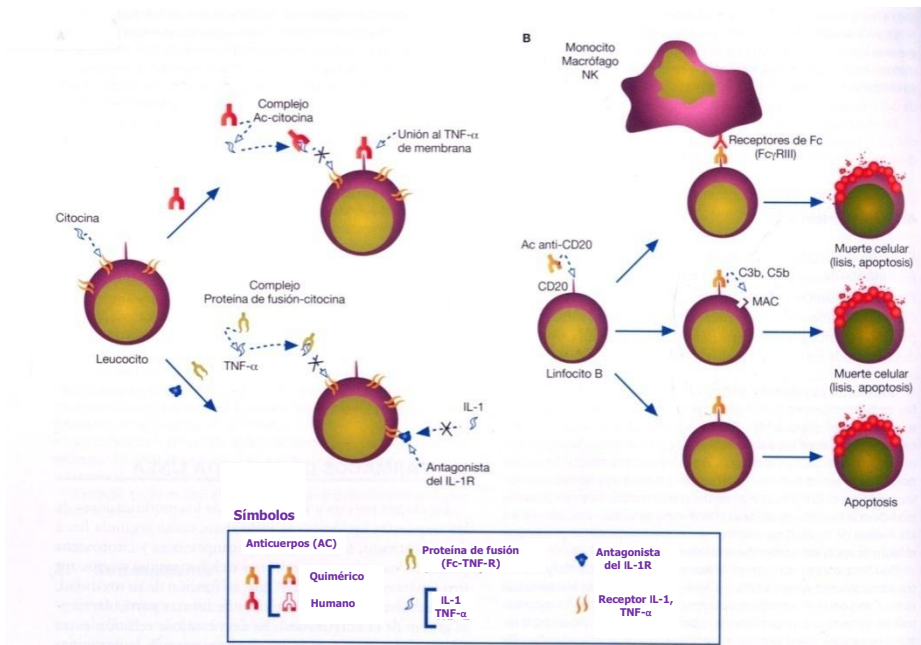


Fig.100 Representación esquemática de los sitios de acción de algunas terapias biológicas. A) Los anticuerpos, quimérico (infliximab) o humano (adalimumab), antagonizan al TNF- α , fijándose a su forma soluble o de membrana. La proteína de fusión (etanercept) fija dos moléculas solubles de TNF- α , mientras que el anakinra (proteína recombinante) antagoniza competitivamente la fijación de la IL-1 a su receptor, IL-1R. B) El anticuerpo quimérico (rituximab) se fija al antígeno CD20, expresado por linfocitos B, conduciendo a la muerte celular dependiente de anticuerpo: de forma directa (apoptosis) o mediadas por células o complemento (lisis celular)⁸⁸

4.1. USTEKINUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a aproximadamente un 2% de la población, y los pacientes afectados quedan a menudo sin diagnosticar o tratar. La alteración cutánea con múltiples variedades fenotípicas y grado de intensidad diferentes es su característica más prominente. Aproximadamente el 80% de los pacientes con psoriasis presentan una enfermedad de leve a moderada, mientras que el 20% tienen una enfermedad de moderada a grave. La gravedad de la psoriasis se define no sólo por el área superficial corporal (SC) afectada <5% se considera leve, $\geq 5\%$ pero <10% moderada, y $\geq 10\%$ grave, sino también por la afectación de manos, pies, cara o regiones genitales, en las que, a pesar de que constituyen una SC más pequeña, la enfermedad puede interferir de manera significativa en las actividades de la vida diaria. Además, incluso una enfermedad limitada puede tener repercusiones psicológicas sustanciales en el bienestar personal de un individuo. Se ha descrito que la Artritis Psoriásica (APs), que puede progresar a una enfermedad deformante significativa, puede darse en hasta un 42% de los individuos con psoriasis. Aunque la APs se considera más común en pacientes con una enfermedad cutánea extensa, puede producirse una APs deformante en pacientes con una afectación cutánea escasa o nula. La percepción de los pacientes respecto a la carga física y mental que impone la enfermedad a sus vidas puede ser superior a la del cáncer, la artritis, la hipertensión, la cardiopatía, la diabetes o la depresión. La psoriasis se asocia también a una morbilidad y comorbilidad considerables. La psoriasis y la enfermedad de Crohn tienen uno o varios factores de susceptibilidad genética comunes, de tal manera que la enfermedad de Crohn es de 3,8 a 7,5 veces más frecuente en los individuos con psoriasis que en la población general. Además es posible que exista una relación entre la psoriasis y la esclerosis múltiple. Los pacientes con psoriasis presentan también un aumento de la incidencia de linfoma, cardiopatía, obesidad, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. La depresión y el suicidio, el tabaquismo y el consumo de alcohol son también más comunes en los pacientes con psoriasis. Los pacientes con psoriasis grave presentan un aumento del riesgo de mortalidad, atribuible en gran parte a la muerte cardiovascular, y fallecen en promedio a una edad unos 5 años inferior a la de los pacientes sin psoriasis. La base de la relación en estas asociaciones es compleja, y es probable que tengan importancia los efectos de la inflamación sistémica crónica, las cuestiones psicosociales y los posibles efectos adversos de los tratamientos.¹²⁴

El tratamiento actual es complejo y depende de las características del paciente y manifestaciones de la patología entre otros factores¹²⁴ (Fig.101)

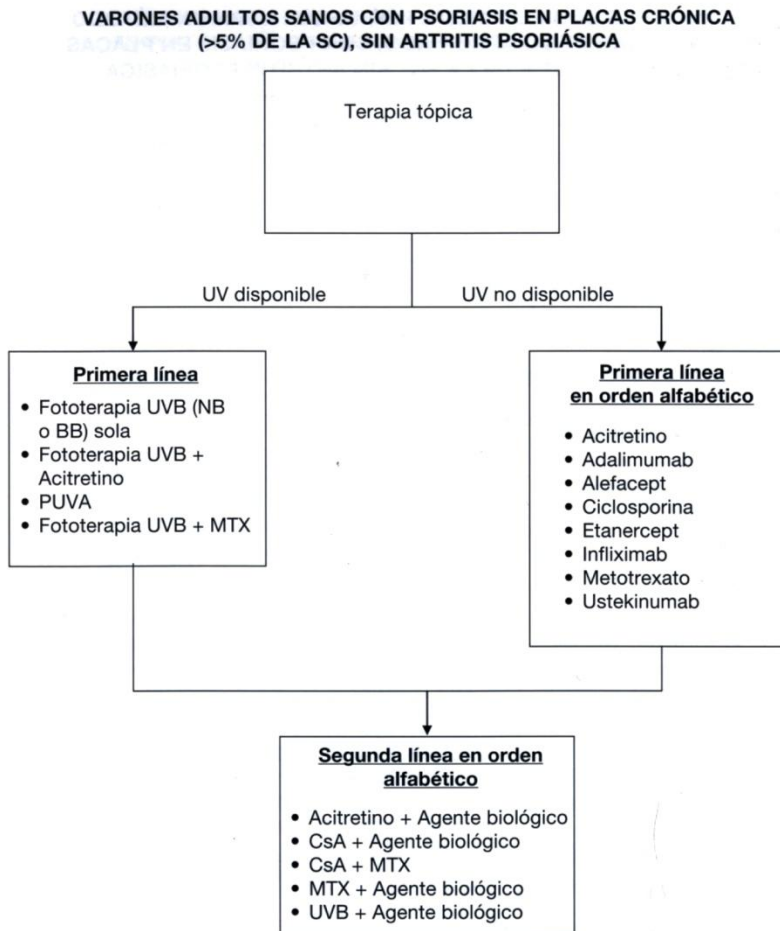


Fig.101 Algoritmo para el tratamiento de varones con psoriasis que afecta a más del 5% del área de superficie corporal (Cortesía: Janssen-Cilag)

ABREVIATURAS UTILIZADAS¹²⁴

<i>Abreviaturas utilizadas:</i>	
AAD:	<i>American Academy of Dermatology</i>
BB:	banda ancha
SC:	área de superficie corporal
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
IL:	interleuquina
PFH:	pruebas de la función hepática
MTX:	metotrexato
NB:	banda estrecha
AINE:	fármacos antiinflamatorios no esteroideos
PASI:	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PASI-75:	mejoría del 75% respecto a la situación basal en la puntuación del <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
APs:	artritis psoriásica
PUVA:	psoraleno más ultravioleta A
CEC:	carcinoma espinocelular
TNF:	factor de necrosis tumoral
UV:	ultravioleta

FUNDAMENTOS INMUNOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA PSORIASIS

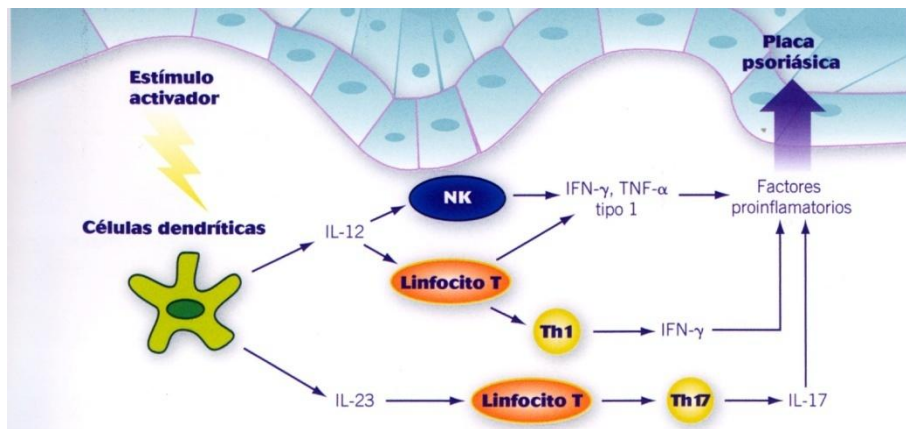
La psoriasis se ha considerado históricamente como una enfermedad de la epidermis relacionada con una hiperproliferación y sobreactividad metabólica de los queratinocitos. Datos recientes indican que la psoriasis es una enfermedad inflamatoria resultante de una regulación anómala de los linfocitos T. Se piensa que la histología característica de las lesiones psoriásicas es resultado de procesos de señalización iniciados por células del sistema inmunitario que estimulan de forma desproporcionada la hiperproliferación de queratinocitos.

En las placas psoriásicas se observan elevadas cifras de células del sistema inmune, como linfocitos T, neutrófilos, mastocitos, macrófagos y células dendríticas. Los linfocitos T maduros generan respuestas inmunitarias tras la activación por células presentadoras de antígeno (APC), que conducen a la liberación de pequeñas proteínas de señalización llamadas citocinas.

En presencia de un antígeno, las APC interactúan con los linfocitos T naïve. Se producen diferentes mecanismos de activación: reconocimiento de antígeno-receptor, en primer lugar; posteriormente, se producen señales de

reconocimientos mutuo; y en tercer lugar, la APC produce secreción de diversas citocinas activadoras (entre ellas IL-12 e IL-23), que estimulan estos linfocitos T naïve a madurar en subtipos específicos.

Las poblaciones de linfocitos T más implicadas en la psoriasis son los linfocitos T helper tipo 1 y tipo 17, los denominados Th1 y Th17. La maduración a Th1 y Th17 viene determinada por la acción de de IL-12e IL-23, respectivamente. Estas células T maduras producen determinadas citocinas proinflamatorias, como TNF- α , IL-2, IL-17, IL-22 e interferón- γ (IFN- γ). Estas citocinas activan una serie de procesos inflamatorios anómalos que degeneran en la hiperproliferación de queratinocitos y la proliferación de la placa psoriásica El proceso inflamatorio provoca la liberación de nuevas citocinas que retroalimentan, a modo de “circulo vicioso”, la formación de la placa psoriásica¹²³ (Fig.102)



IL, Interleucina; Th, linfocitos T helper; NK, célula citolítica natural o "Natural Killer"; IFN- γ , interferón- γ ; TNF- α , factor de necrosis tumoral α .

Fig.102. Los linfocitos T y las citocinas en la patogénesis de la psoriasis.
(Cortesía: Janssen-Cilag)

Células presentadoras de antígeno como las células dendríticas y los macrófagos liberan las citocinas IL-12 e IL-23, que activan los linfocitos T naïve para su diferenciación en Th1 y Th17. A su vez, estos linfocitos liberan factores proinflamatorios que mantienen la inflamación y conducen a la proliferación de los queratinocitos y las células endoteliales. Adaptado con autorización. (Cortesía: Janssen-Cilag).

FUNCIÓN DE LAS INTERLEUCINAS IL-12/IL-23 EN LA PSORIASIS

La psoriasis se caracteriza por un incremento anormal de las citocinas IL-12 e IL-23. Las IL-12 e IL-23 son heterodímeros formados por una subunidad p40 que es común a ambas y que se une covalentemente a una subunidad p35 (en el caso de la IL-12) o a una subunidad p19 (IL-23).

Las IL-12 e IL-23 actúan a través de diferentes mecanismos para iniciar la respuesta inflamatoria aberrante asociada a las lesiones psoriásicas (Fig.103). La IL-12, que es producida por los macrófagos y células dendríticas, estimula la diferenciación de los linfocitos T CD4 inmaduros a Th1 y activa las células Natural Killer (NK). A su vez, estos tipos de células liberan varias citocinas proinflamatorias, como TNF- α e IFN- γ . La IL-23 es también producida por los macrófagos y células dendríticas, pero estimula a los linfocitos T inmaduros a diferenciarse a Th17 para producir diferentes citocinas proinflamatorias, entre ellas IL-17, que a su vez estimula la producción de otros factores proinflamatorios.¹²³



IL, Interleucina; IFN- γ , interferón- γ ; TNF- α , factor de necrosis tumoral α .

Fig.103 Función de las IL-12 e IL-23 en la psoriasis (Cortesía: Janssen-Cilag)

IL-12/IL-23: DANA TERAPEUTICA EN LA PSORIASIS

La alteración en la regulación de las interleucinas IL-12 e IL-23 puede considerarse un elemento esencial de la psoriasis; por consiguiente, la elección como diana de las interleucinas IL-12 e IL-23 puede normalizar la histología de la piel. Datos procedentes de modelos animales indican que la elección de la IL-12 como diana, usando un anticuerpo monoclonal, puede restaurar la histología normal de la piel, en lesiones psoriásicas inducidas experimentalmente. Resultados de otros estudios preclínicos mostraron que la sobreexpresión de IL-12/IL-23 da lugar a enfermedad cutánea inflamatoria y que la inyección de IL-23 induce esa misma enfermedad.

Otros datos recientes de estudios clínicos han mostrado una elevación de los niveles del ARN mensajero de p40 (IL-12/IL-23) y p19 (IL-23) en lesiones psoriásicas y han señalado que un polimorfismo genético en el gen p40 (IL-12) se vincula a una mayor sensibilidad a la psoriasis.

Tomados en conjunto estos datos sobre la función de las IL-12 e IL-23 en la patogénesis de la psoriasis apoyan la justificación del desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos específicamente a la inmunomodulación de estas citocinas.¹²³

USTEKINUMAB (STELARA®) EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS

Indicación, posología y mecanismo de acción:

Ustekinumab (Stelara®) es un nuevo anticuerpo monoclonal totalmente humano que representa el primero de una nueva clase de tratamientos biológicos para la psoriasis, dirigido específica y selectivamente a las ctocinas IL-12 e IL-23, que juegan un papel fundamental en la patogénesis de esta enfermedad.¹²⁹

Stelara® está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa moderada a grave en adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas, incluyendo la ciclosporina, el metotrexate y PUVA.

La posología recomendada de Stelara® consiste en una dosis inicial de 45 mg administrados por vía subcutánea en la semana 0, seguida de otra dosis de 45 mg en la semana 4 y posteriormente cada 12 semanas (Tabla 20).

En pacientes con un peso corporal mayor de 100 Kg, la dosis es de 90 mg administrada subcutáneamente en la semana 0, seguida de otra dosis de 90 mg en la semana 4, y a continuación, una dosis cada 12 semanas. En pacientes de más de 100 Kg de peso, la dosis de 45 mg también ha demostrado ser eficaz. Sin embargo, la eficacia fue mayor en estos pacientes con la dosis de 90 mg (Tabla 21)

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

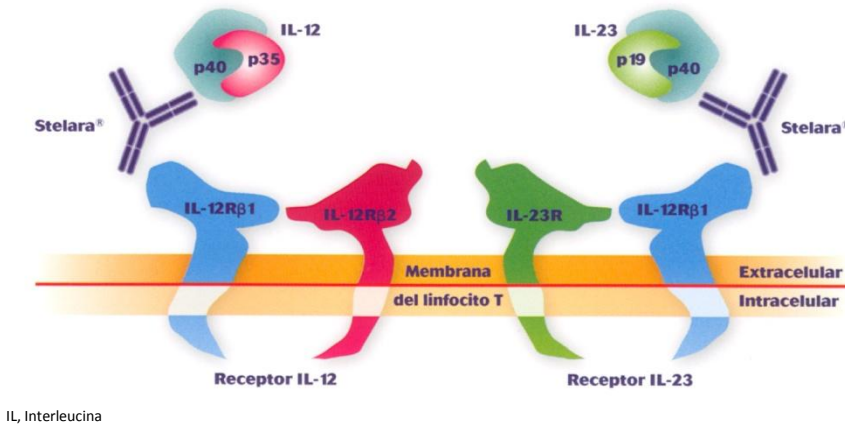
Tabla.20

Dosis de inicio	Semana 0, semana 4
Dosis posteriores y tratamiento de mantenimiento	Cada 12 semanas

Tabla 21

Peso	Dosis recomendada
≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Ustekinumab (Stelara[®]) es un anticuerpo monoclonal totalmente humano del tipo inmunoglobulina 1κ (IgG1κ) que se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad proteica p40 de las citocinas IL-12 y IL-23 (Fig.104). De esta forma inhibe la bioactividad de la IL-12 y IL-23 humanas al impedir la unión de estas citocinas a sus receptores, expresados en la superficie de las células inmunitarias. Stelara no puede unirse a las IL-12 o IL-23 que estén previamente unidas a los receptores en la superficie celular. Por ello, es poco probable que ustekinumab contribuya a la citotoxicidad mediada por el complemento o por anticuerpos sobre la célula portadora de los receptores.



IL, Interleucina

Fig.104 Stelara[®] se une a la subunidad p40 de las IL-12 e IL-23 solubles.
Adaptado con autorización (Cortesía: Janssen-Cilag).

Stelara interrumpe las cascadas de señalización y citocínicas que son básicas en la patología psoriásica al impedir las contribuciones de IL-12 y IL-23 en la activación de las células inmunitarias (activación de linfocitos T naïve a linfocitos Th1 y Th17 por la mediación de IL-12 e IL-23, respectivamente), como la señalización intracelular y la secreción de citocinas pro-inflamatorias (IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-17, IL-22) que provocan inflamación e hiperplasia de queratinocitos, contribuyendo al desarrollo de la placa psoriásica. Se ha demostrado que el efecto neuromodulador de Stelara[®] bloquea la iniciación de elementos específicos de la cascada inflamatoria.

DESARROLLO CLÍNICO DE STELARA EN PSORIASIS

El desarrollo clínico de ustekinumab para obtener la indicación en psoriasis ha sido el más amplio en número de pacientes de todos los tratamientos biológicos actualmente con dicha indicación. A los dos ensayos clínicos pivotaes fase III diseñados para obtener la indicación (ensayos PHOENIX 1 y PHOENIX 2), se les añade un tercer ensayo clínico fase III, que es el primer ensayo comparativo entre dos biológicos, ustekinumab y etanercept, para el tratamiento de la psoriasis (ensayo ACCEPT).

Todos los pacientes de los ensayos de fase III continuarán sometidos a seguimiento durante un periodo de 5 años.

PHOENIX 1 y PHOENIX 2: Ensayos clínicos pivotaes de Stelara®

Se evaluaron la eficacia, seguridad y tolerabilidad de Stelara® en el tratamiento de la psoriasis moderada a grave en 1.996 pacientes en 2 ensayos clínicos en fase III, multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego, de grupos paralelos: PHOENIX 1 y PHOENIX 2 (Fig.105)

Criterios de inclusión principales

Tanto en PHOENIX 1 como en PHOENIX 2 se incluyeron hombres y mujeres de 18 o más años de edad con diagnóstico de psoriasis en placa (durante al menos 6 meses). Los pacientes debían tener placas que cubrieran al menos el 10% de la superficie corporal total (BSA), una puntuación PASI en el momento de la selección y en periodo basal de, al menos, 12 y ser considerados por el investigador candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico.

Criterios de exclusión principales

Tanto en PHOENIX 1 como en PHOENIX 2 se excluyó a los pacientes que no tuviesen psoriasis en placa. Se excluyó asimismo a los que hubieran recibido previamente tratamiento con un fármaco dirigido específicamente a la IL-12 o IL-23. Se exigió un periodo adecuado de lavado antes de la inclusión en caso de que estuvieran recibiendo otros tratamientos para la psoriasis que pudieran afectar a esta o a la puntuación PASI, tales como fármacos biológicos, medicamentos en investigación, inmunosupresores y tratamientos sistémicos o tópicos. Se excluyó igualmente a los pacientes con antecedentes o con síntomas de tuberculosis (TB) activa antes de la selección. No obstante, se permitió la inclusión de los pacientes diagnosticados de TB antes del comienzo de la administración del fármaco de estudio que tuvieran TB latente (prueba cutánea de la tuberculina [Mantoux] positiva sin signos radiológicos de TB) siempre que el tratamiento para la TB latente se iniciase anterior o simultáneamente con la primera administración del fármaco de estudio.

Otros criterios de exclusión fueron infección sistémica o local grave reciente y tumor maligno comprobado, salvo el carcinoma cutáneo de células basales o células escamosas tratados sin recurrencia durante al menos 5 años antes de la administración del fármaco de estudio.¹²³

A. PHOENIX 1⁵⁶

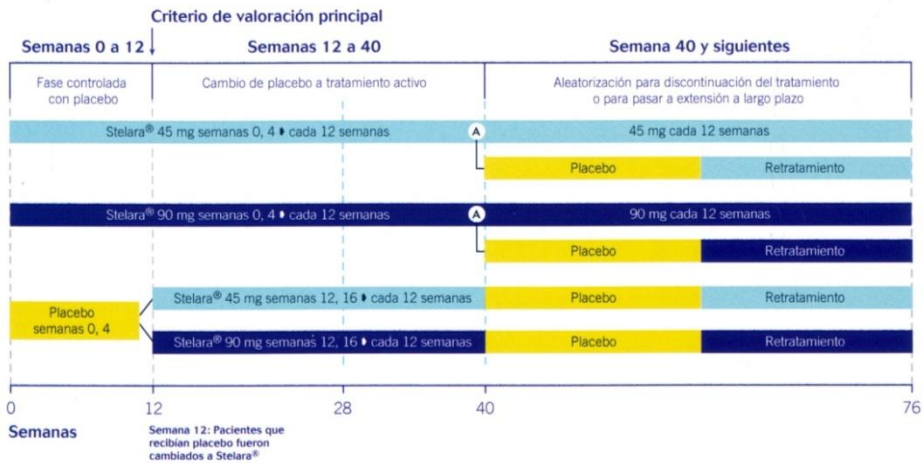


Figura extraída del estudio

B. PHOENIX 2⁵⁷

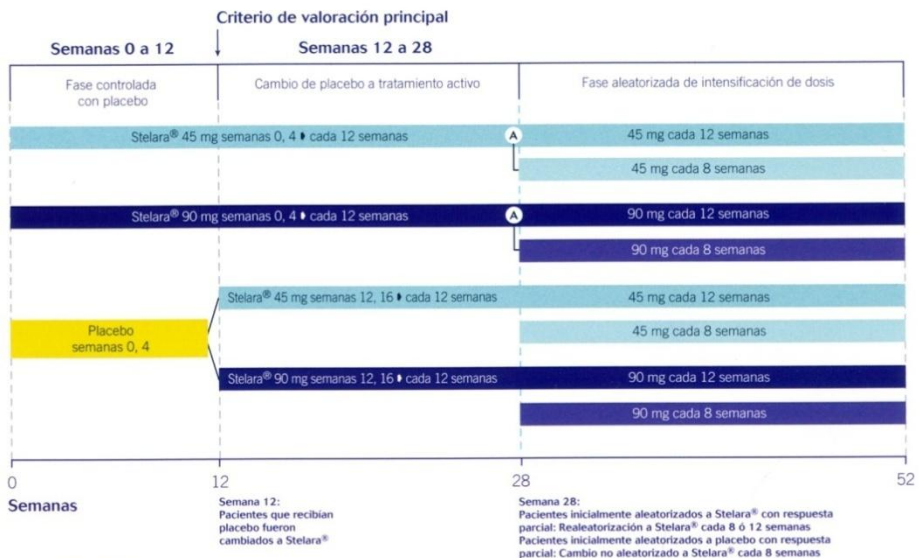


Figura extraída del estudio

Fig.105. Diseño de los ensayos PHOENIX 1 (A) y PHOENIX 2 (B). En la semana 28, tanto en PHOENIX 1 como en PHOENIX 2 los pacientes con una respuesta PASI inferior a 50 fueron retirados del tratamiento y los que alcanzaron una respuesta PASI entre 50 y 75 pasaron a recibir la dosis cada 8 semanas. En la semana 40, en PHOENIX 1, los pacientes con una respuesta PASI inferior a 75 pasaron a recibir la dosis cada 8 semanas; los pacientes con una respuesta PASI 75 o más fueron aleatorizados para retirarles el tratamiento o para pasar a una extensión a largo plazo (Cortesía: Janssen-Cilag).

Criterios de valoración principales

El criterio principal de valoración de PHOENIX 1 y 2 fue el porcentaje de pacientes que alcanzaban una respuesta PASI 75 en la semana 12 (Tabla 22)

Otros criterios de valoración en PHOENIX 1 fueron:

- * el porcentaje de pacientes que lograron una puntuación “aclaramiento” (0) o “afectación mínima” (1) en la PGA en la semana 12

- * el mantenimiento de la respuesta PASI 75 con Stelara[®] a lo largo del tiempo (Tabla 22)

- * el efecto de Stelara[®] sobre medida de calidad de vida como el DLQI

- * evaluación de la psoriasis ungueal (mediante el *Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal* ([NAPSI]) en los pacientes que presentaban esta enfermedad en el periodo basal

- * evaluación del prurito (mediante la *Escala Visual Analógica* (EVA)) en el prurito) en el periodo basal y en la semana 12

Otros criterios de valoración en PHOENIX 2 fueron:

- * el porcentaje de pacientes que lograron una puntuación “aclaramiento” (0) o “afectación mínima (1) en la PGA en la semana 12

- * en los pacientes respondedores parciales, el número de visitas con una respuesta PASI 75 con un intervalo de dosis de 8 semanas en comparación con el intervalo de 12 semanas (entre las semanas 40 y 52) (Tabla 22)

- * el efecto de Stelara[®] sobre medidas de calidad de la vida como el DLQI, la *Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión* (HADS) y el *Cuestionario de Limitaciones Laborales* (WLQ)

Las evaluaciones utilizadas en los ensayos de Stelara[®] en fase III se detallan en la Tabla 23.

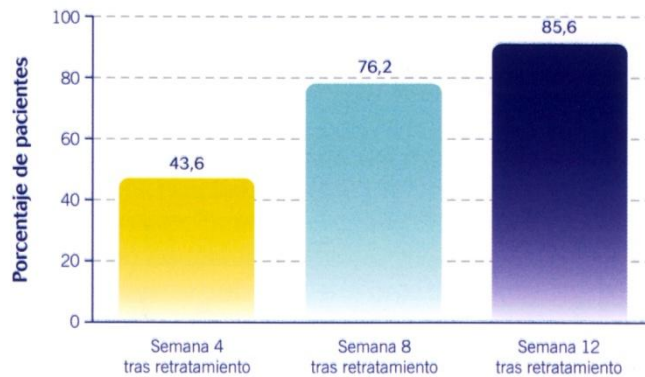
Tabla 22 Diseño de los ensayos PHOENIX 1 y PHOENIX 2

	PHOENIX 1	PHOENIX 2
Objetivo primario	Eficacia y seguridad de ustekinumab en pacientes con psoriasis en placa de moderada a grave (semana 12)	
Objetivos secundarios	Perfil de riesgo / beneficio en el tratamiento de mantenimiento	Evaluar el intervalo de dosis 8 vs 12 semanas en pacientes respondedores parciales a partir de la semana 28

Tabla23. Criterios de valoración de la eficacia de Stelara®

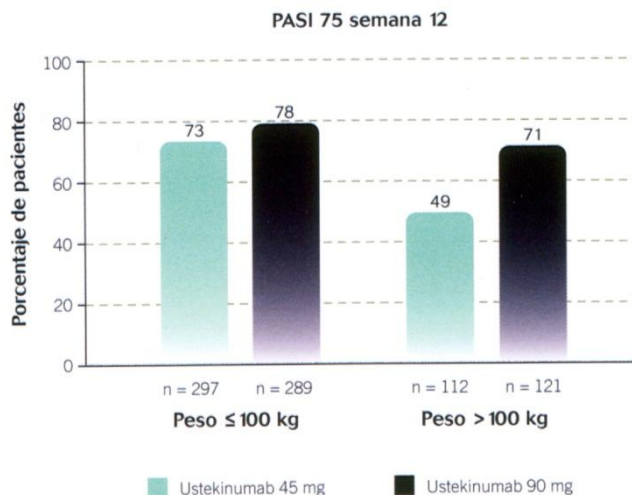
Escala	Descripción
PASI (Índice de Gravedad y Área afectada de la Psoriasis) ⁶⁰	El PASI es una medida ampliamente utilizada del eritema, induración y descamación de las lesiones psoriásicas. ⁶¹ Cada uno de sus componentes se califica en una escala de 0 a 4, y la puntuación se pondera luego según el área implicada. Las puntuaciones van de 0 (ninguna enfermedad visible) a 72. En los ensayos clínicos de evaluación de los tratamientos de la psoriasis es frecuente informar sobre el porcentaje de pacientes que logran al menos una mejoría del 75% en la puntuación del PASI respecto al valor basal (es lo que se llama respuesta PASI 75), que se piensa representa un umbral clínicamente significativo para medir la eficacia terapéutica. Otras medidas utilizadas son las respuestas PASI 50 (es decir, al menos una mejoría del 50%) y PASI 90 (al menos una mejoría del 90%), así como la media y la mediana de las puntuaciones PASI a lo largo del tiempo. En el caso de las puntuaciones brutas, una puntuación mayor indica mayor gravedad; en el caso de la respuesta PASI 75, unos porcentajes crecientes indican un mayor número de pacientes que logran una respuesta clínicamente significativa.
PGA (Evaluación global por el médico) ⁶¹	La PGA estática es una medida de la gravedad de la psoriasis que viene dada por el promedio de la evaluación efectuada por el médico, en una escala de 6 puntos (0-5), del grado de induración, eritema y descamación de las lesiones psoriásicas. Las puntuaciones más bajas en la PGA indican un mejor estado de la piel (0 = aclaramiento, 1 = mínima, 2 = leve, 3 = moderada, 4 = marcada, 5 = grave). ⁶¹
Índice de calidad de vida en dermatología (DLQI) ⁶²	El DLQI es una medida validada de evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con enfermedades dermatológicas, incluida la psoriasis. ⁶³ Consta de 10 preguntas relativas a los síntomas y sentimientos, las actividades diarias, el ocio y el trabajo, la escuela, las relaciones personales y el tratamiento, puntuándose cada una de ellas en una escala de 4 puntos de 0 (“en absoluto”) a 3 (“mucho”). La puntuación del DLQI es la suma de las respuestas a las 10 preguntas y puede variar entre 0 (“ninguna afectación de la calidad de vida”) y 30 (“máxima afectación”). Todas las preguntas del DLQI se refieren a la última semana. Las puntuaciones más altas indican una peor calidad de vida. No obstante, los resultados se presentan a menudo en forma de mejoría respecto al valor basal, indicando una disminución de la puntuación respecto al valor basal, un aumento de la mejoría.
Índice de gravedad de la psoriasis ungueal (NAPSI)	El NAPSI es un sistema de clasificación de la implicación de las uñas en la psoriasis. ⁶⁴ A cada uña se le asigna una puntuación de la psoriasis del lecho ungueal (escala de 0-4, basada en el número de cuadrantes con onicólisis, hemorragias de la astilla, hiperqueratosis subungueal o discromía en parches salmón) y de la psoriasis de la matriz ungueal (escala de 0-4, basada en el número de cuadrantes con pitting, leuconiquia, manchas rojas en la lúnula o distrofia). Cada uña recibe una puntuación que es la suma de esas dos puntuaciones del lecho y de la matriz (es decir, escala de 0-8). La suma de todas las uñas es la puntuación del NAPSI (escala, 0-160, si se incluyen las uñas de los pies). Del mismo modo que en el PASI, las puntuaciones inferiores indican un mejor estado de la enfermedad.
Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS)	La HADS es una escala de autovaloración de la depresión y la ansiedad que consta de 7 ítems para la ansiedad y otros 7 para la depresión. ⁶⁵ Cada ítem se puntúa de 0 a 3; por consiguiente, la puntuación total para la depresión y la ansiedad varía de 0 a 21. Aunque es de amplio uso para evaluar los síntomas de ansiedad y de depresión, la HADS no se diseñó para diagnosticar estas dolencias. Las puntuaciones más elevadas en la HADS indican mayores síntomas de ansiedad y de depresión.
WLQ (Cuestionario de Limitaciones Laborales)	El WLQ ⁶⁶ es un cuestionario de 25 ítems que comprende 4 escalas que evalúan las limitaciones en el cumplimiento de demandas laborales específicas (Demandas Físicas, Gestión del Tiempo, Demandas Mentales-Interpersonales y Demandas de Producción). Cada escala comprende varios ítems, que se puntúan en una escala de 5 puntos de 0 (“limitado en ningún momento”) a 4 (“limitado en todo momento”). Las puntuaciones más elevadas indican mayores limitaciones laborales.
Escala visual analógica (EVA)	La EVA ⁶⁷ para el Prurito es un cuestionario de autoevaluación del prurito por el paciente que se cumplimenta trazando una línea vertical en una escala horizontal de 11 puntos, de 0 (“ningún prurito”) a 10 (“prurito intenso”).

La eficacia de Stelara® en el tratamiento de la psoriasis moderada a grave (PHOENIX 1 y PHOENIX 2), se muestra a continuación referida a diversos criterios seleccionados, como son los resultados obtenidos después del retratamiento en función del tiempo transcurrido (Fig.106); el porcentaje de pacientes que alcanzan una respuesta satisfactoria en función del peso (Fig.107) y resultados obtenidos en pacientes sometidos a tratamientos previos (Fig.108). Por otra parte, a modo de resumen, se muestran los diferentes resultados obtenidos (Tabla 24).



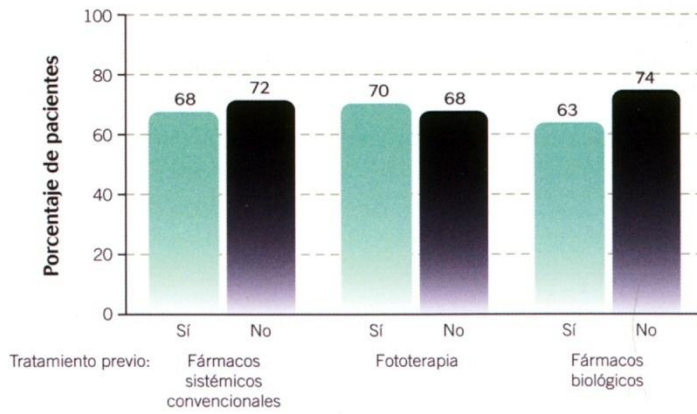
Gráfica construida a partir de datos del estudio

Fig.106. Respuesta PASI 75 después del retratamiento (Cortesía: Janssen- Cilag).



Gráfica construida a partir de datos del estudio

Fig.107 Porcentaje de pacientes en el ensayo PHOENIX 2 que alcanzaron una respuesta PASI 75 en la semana 12, según que el peso fuera ≤100 Kg o >100 Kg. (Cortesía: Janssen-Cilag).



Gráfica construida a partir de datos del estudio

Fig108. Porcentaje de pacientes tratados con Stelara[®] en PHOENIX 1 y PHOENIX 2 que alcanzaron una respuesta PASI 75 en la semana 12, en función de los tratamientos previos (Cortesía: Janssen-Cilag).

Tabla 24. Resumen de la eficacia de Ustekinumab (Stelara®) en las condiciones ensayadas.

Resumen

A. Respuesta a corto y medio plazo

- En la semana 12 (tras solamente 2 dosis), se alcanzaron los siguientes niveles de eficacia (en porcentaje de pacientes):

	Stelara® 45 mg	Stelara® 90 mg
PASI 75	66,7%	75,7%
PASI 90	42,3%	50,9%
PGA 0 ó 1	68%	73,5%

Tabla construida a partir de los datos del estudio

- En la semana 28 (después de sólo 3 dosis), aproximadamente tres de cada cuatro pacientes tratados con Stelara® lograron una respuesta PASI 75 y más del 50% una respuesta PASI 90.
- La máxima eficacia se alcanza generalmente alrededor de la semana 24.

B. Rapidez de respuesta con Stelara®

- En la semana 2, se observó una mejoría clínica significativa, determinada según la respuesta PASI 50.
- En la semana 4, se observó una respuesta PASI 75 significativa.

C. Respuesta sostenida a largo plazo con la dosis de mantenimiento trimestral

- Con sólo 4 administraciones de mantenimiento al año, la respuesta al tratamiento siguió siendo alta y mantenida a largo plazo, sin pérdida de eficacia durante al menos 76 semanas (ensayo PHOENIX 1).
- La respuesta al retratamiento fue similar a la observada antes de la retirada del mismo (76,2% de pacientes recuperaron respuesta PASI 75 a las 8 semanas del retratamiento, y un 85,6% a las 12 semanas).

D. Intensificación de dosis en respondedores parciales

- La intensificación de dosis de Stelara® 90 mg cada 8 semanas en los pacientes con respuesta parcial indujo una mayor respuesta PASI 75, frente a la administración cada 12 semanas, lo que podría ser útil en este subgrupo de pacientes.⁵⁷

E. Beneficio de Stelara® en distintas manifestaciones de la enfermedad y poblaciones de pacientes

- Stelara® mejoró significativamente la psoriasis ungueal en los pacientes que tenían estos síntomas.
- En los pacientes con más de 100 kg de peso, la dosis de 90 mg demostró mayor eficacia que la dosis de 45 mg.
- Los resultados de eficacia con Stelara® fueron similares en los pacientes tratados y los no tratados previamente (con fármacos sistémicos convencionales o fármacos biológicos).

El efecto de Stelara® en la calidad de vida de los pacientes, se muestra referido a la **Mejoría sostenida de la calidad de vida**. La mejoría de la calidad de vida continuó después de tres dosis de Stelara®. Después de únicamente 3 dosis, en la semana 28, la mejoría media en las puntuaciones del DLQI respecto al valor basal fue 8,1 y 9,6 en los pacientes tratados con Stelara® 45 y 90 mg, respectivamente (Fig.109). Se observaron mejorías similares en los pacientes asignados inicialmente a placebo y que luego pasaron a recibir Stelara® 45 ó 90 mg en las semanas 12 y 16.¹²³⁻¹²⁹



Gráfica construida a partir de datos del estudio
DLQI, *Índice de calidad de vida en dermatología*.

Fig.109 Mejoría media respecto al valor basal en la puntuación del DLQI en las semanas 12 y 28 en el ensayo PHOENIX 1. (Cortesía: Janssen-Cilag).

4.2. TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistemática asociada a un aumento de mortalidad y morbilidad. El pronóstico depende de la gravedad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento. Los pacientes cuya enfermedad es refractaria al tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARME) y con inflamación persistente tienen una supervivencia reducida, parecida a los pacientes con coronariopatía de triple vaso o linfoma de Hodgkin. Aunque los FARME reducen la inflamación y mejoran los síntomas, no mejoran el pronóstico a largo plazo. La inflamación sinovial crónica se traduce en la lesión del cartílago articular y del hueso adyacente. Por tanto, la mayoría de los pacientes desarrolla una discapacidad significativa debida al daño articular tras diez años de enfermedad.

Las citocinas son pequeñas moléculas, antes referenciadas, que actúan como mensajeros entre las células. Intervienen en muchos procesos, pero tienen papeles especialmente importantes en la inflamación. Las citocinas se encuentran abundantemente en las zonas de la inflamación activa, como en las articulaciones sinoviales en la AR. Sus papeles en la inflamación se han estudiado extensamente. Algunas citocinas, como la interleucina (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) son proinflamatorias mientras que otras, como el factor de crecimiento tisular β , son antiinflamatorias. Tanto las citocinas proinflamatorias como las antiinflamatorias a menudo están presentes en la zona de la inflamación. El equilibrio entre las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias determinará si se va a producir la inflamación del tejido. En las enfermedades inflamatorias crónicas, la inclinación del equilibrio de citocinas hacia la antiinflamación, mediante el bloqueo de las citocinas proinflamatorias o el aumento de las citocinas antiinflamatorias son posibles estrategias del tratamiento. La validez del primer abordaje en la AR se ha visto confirmada por los efectos clínicos de los inhibidores de TNF- α y del antagonista del receptor de la IL-1 recombinante.

Aunque los antagonistas de la IL-1 y del TNF- α son eficaces en el tratamiento de la AR, algunos pacientes no pueden ser tratados debido a la presencia de contraindicaciones, como infecciones crónicas o insuficiencia cardíaca grado III o IV. Otros pacientes son refractarios al tratamiento con antagonistas de IL-1 y de TNF- α y no responde al tratamiento. Los no respondedores primarios son

aquellos que nunca respondieron al tratamiento. Los no respondedores secundarios son aquellos que respondieron al tratamiento inicialmente, pero la enfermedad recidivó. Las razones para la ausencia de respuestas primaria y secundaria aún no se conocen. Es más, aunque la mayoría de los pacientes tienen una mejoría significativa de la enfermedad, la remisión completa continúa siendo poco frecuente, con una tasa de respuesta ACR70 (American College of Rheumatology) inferior al 30%. En algunos pacientes, el tratamiento debe interrumpirse por la aparición de efectos adversos. En la mayoría de los casos, cuando los tratamientos anticitocina se suspenden, la enfermedad se reactiva y los pacientes necesitan ser tratados con otros FARME. Debido a que muchos de estos pacientes no han respondido a múltiples FARME, son necesarios tratamientos alternativos. Las terapias dirigidas a las citocinas han dado como resultado tratamientos eficaces para la AR, de forma que otras citocinas se han convertido en dianas terapéuticas atractivas. Entre estos candidatos se encuentra la IL-6.

La IL-6 es una citocina pleiotrópica (multifuncional) con una amplia gama de actividades biológicas (Fig.110), producida por diversos tipos de células linfoides y no linfoides, como los linfocitos T, los linfocitos B, los monocitos, los fibroblastos, los queratinocitos, las células endoteliales, las células mesangiales y diversas células tumorales. Induce el crecimiento de los linfocitos T y la diferenciación de linfocitos T citotóxicos aumentando la expresión del receptor de la IL-2 y la producción de IL-2. La IL-6 actúa de forma sinérgica con la IL-3 para favorecer la formación de colonias de blastocitos multilínea en la hematopoyesis. La IL-6 induce también la diferenciación de macrófagos, megacariocitos y osteoclastos. En la reacción de fase aguda, esta citocina estimula a los hepatocitos para producir proteínas de fase aguda, tales como proteína C- reactiva, fibrinógeno, α 1-antitripsina y amiloide sérico A, y selectivamente inhibe la producción de albúmina. Cuando se administra *in vivo* provoca leucocitosis y fiebre, y actúa también como factor de crecimiento para las células mesangiales renales, para los queratinocitos epidérmicos, y para diversos tipos de células tumorales, por ejemplo en el plasmocitoma, en el mieloma múltiple y en el carcinoma de células renales.

Aunque la IL-6 tiene efectos pleiotrópicos sobre varias células diana, alguna de las actividades biológicas, están mediadas también por otras citocinas, tales como el factor de inhibición de la leucemia (LIF) y la oncostatina M (OSM). La pleiotropía y la redundancia de las funciones de la IL-6 se pueden identificar utilizando un sistema receptor singular de citocinas.

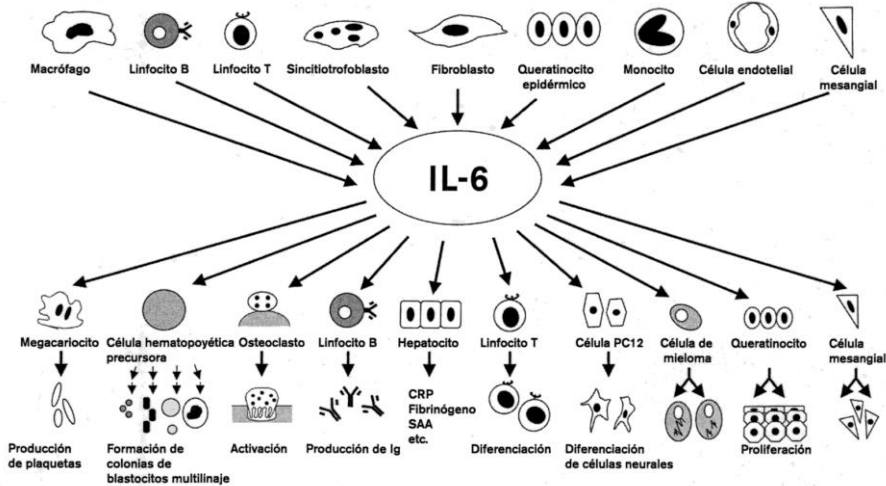


Fig.110. Células productoras de IL-6 y actividades biológicas de la IL-6. La IL-6 es producida por ciertas células linfoides y no linfoides, como los linfocitos T, los linfocitos B, los monocitos, los fibroblastos, los queratinocitos, las células endoteliales, las células mesangiales y diversos tipos de células tumorales (parte superior de la figura). La IL-6 tiene también una amplia gama de actividades biológicas sobre diversas células diana (parte inferior de la figura). (Cortesía: Roche).

Interleucina-6 en artritis reumatoide

En las articulaciones sinoviales de los pacientes con AR activa pueden encontrarse la IL-6 y otros miembros de las superfamilia de citocinas de la IL-6 (Tabla 25). Han sido implicados en la patogenia del daño articular, de la sinovitis, y de las características sistémicas de la enfermedad. Sin embargo, algunos investigadores han argumentado que, atendiendo a los efectos antiinflamatorios *in vitro* de la IL-6, su papel en la AR sería más como regulador de la inflamación que como inductor.

Tabla 25. Miembros de la superfamilia de citocinas de la IL-6 (Cortesía: Roche).

Recuadro 1. Miembros de la superfamilia de citocinas de la IL-6
IL-6
Factor inhibidor de leucemia
Oncostatina M
Factor neurotrófico ciliar
Cardiotrofina 1
IL-1

Uno de los datos más convincentes de que la IL-6 juega un papel central a la patogenia de la AR procede de los estudios en ratones transgénicos que carecen del gen de la IL-6 funcional. Estos animales son resistentes a la inducción de artritis inducida por antígeno. En animales susceptibles a la enfermedad, la inyección de albúmina sérica bovina metilada induce una artritis inflamatoria, con destrucción del cartílago y del hueso.. Sin embargo, los ratones que carecen del gen de IL-6 son resistentes al desarrollo de artritis inducida por antígeno, aunque expresan cantidades normales de TNF- α y de IL-1. Curiosamente, estos animales se hacen susceptibles a la artritis inducida por antígeno cuando se les administra IL-6 subcutánea.

La IL-6 es una de las citocinas más abundantes en las articulaciones y en el suero de los pacientes con AR activa .Es biológicamente activa, porque también se encuentran niveles elevados de sIL-6R en la sangre y en el suero de estos pacientes. Los niveles son mayores en el líquido sinovial que en suero, lo que sugiere que la articulación reumatoide es el origen de la producción de IL-6. En las articulaciones, producen IL-6 los linfocitos, monocitos, fibroblastos, sinoviocitos, y las células endoteliales. Las concentraciones séricas de IL-6 se correlacionan con la actividad de la enfermedad y con el daño articular radiológico. Los niveles de IL-6 disminuyen tras el tratamiento eficaz con FARME. El líquido sinovial con niveles elevados de IL-6 promueve la activación osteoclástica *ex vivo* y el grado de activación se correlaciona con la lesión articular en estos pacientes.

El paso de la IL-6 desde la articulación al torrente circulatorio contribuye a las manifestaciones sistémicas de la enfermedad, como la elevación de los reactantes de fase aguda, la trombocitosis, la fiebre, y las alteraciones hormonales (Fig.111)

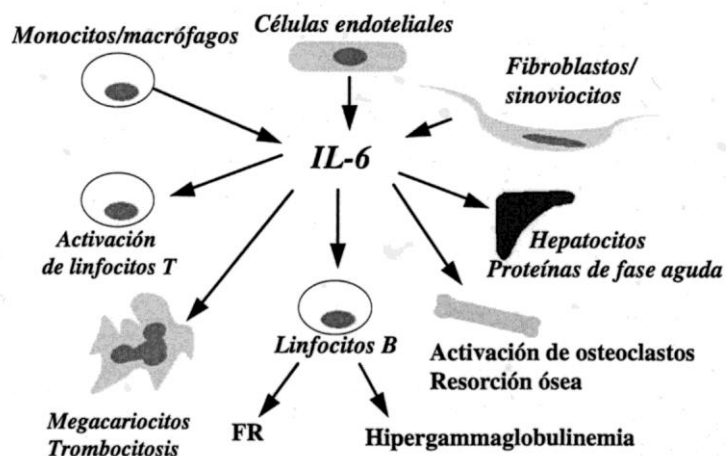


Fig.111 Efectos de la IL-6 en la AR. (Cortesía: Roche).

En definitiva, la interleucina IL-6 es una citocina multifuncional que regula las respuestas inmunitarias y las reacciones inflamatorias y es probable que medie los aspectos autoinmunitarios, inflamatorios y de destrucción articular de la artritis reumatoide (AR). Por tanto, los medicamentos que bloquean las acciones de la IL-6 son posibles opciones para el tratamiento de la AR. Tocilizumab es un anticuerpo antihumano humanizado contra los receptores de la IL-6, diseñado mediante tecnología de ingeniería genética. Como bloquea específicamente las acciones de la IL-6, resulta eficaz para tratar trastornos resultantes de una producción excesiva de IL-6. Además, se aprobó en abril de 2005 como primer fármaco en el mundo para la enfermedad de Castleman, un trastorno linfoproliferativo atípico (nombre comercial ACTEMRA[®] 200 para infusiones intravenosas. Tocilizumab también se ha desarrollado como tratamiento de la AR, la artritis idiopática juvenil y la enfermedad de Crohn. Esta revisión describe la inmunofarmacología y la utilidad clínica de tocilizumab, sobre todo en la AR.

ESTRUCTURA DE TOCILIZUMAN (ACTEMRA[®])¹³⁰

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal obtenido mediante ingeniería genética, humanizado a partir de un anticuerpo antihumano de ratón contra el receptor IL-6, empleando el método de trasplante de CDR (Fig.112). Se denominó inicialmente MRA (anticuerpo contra el receptor de mieloma) por sus posibles aplicaciones en el tratamiento del mieloma múltiple, pero luego recibió el nombre de tocilizumab. La humanización de tocilizumab ha disminuido la antiginecidad en el cuerpo humano. Por tanto, la semivida del fármaco es prolongada y el tratamiento repetido con tocilizumab rara vez induce la producción de anticuerpos neutralizantes, en comparación con los anticuerpos de ratón o los anticuerpos quiméricos de ratón o humanos.

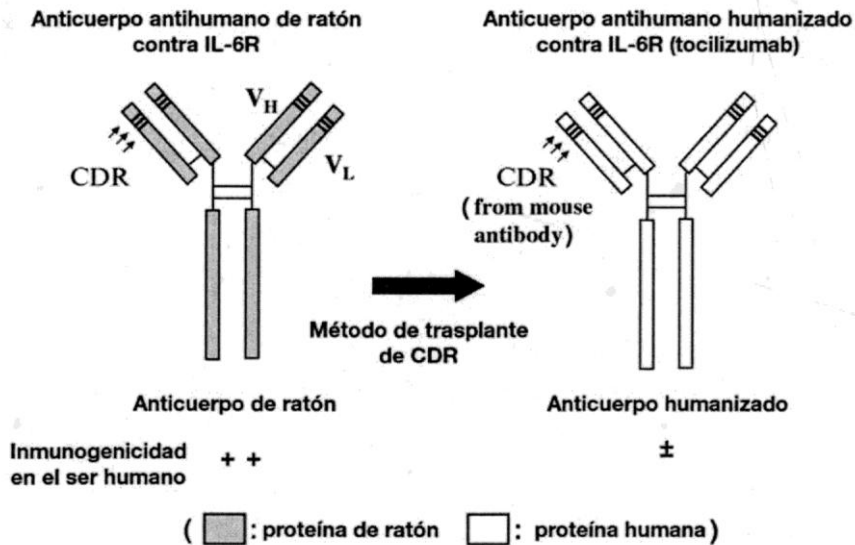


Fig.112. Anticuerpo antihumano humanizado contra el receptor de IL-6 (tocilizumab). La antigenicidad en los seres humanos se reduce al humanizar un anticuerpo antihumano de ratón contra el receptor de IL-6 con el modelo del trasplante de CDR. (Cortesía Roche).

Características inmunofarmacológicas de tocilizumab.

Mecanismo de acción

Tocilizumab reconoce el lugar de unión de la IL-6 al receptor humano de IL-6 (IL-6R) e inhibe la señalización de IL-6 al bloquear de forma competitiva la unión de IL-6 (Fig.113). A pesar de ser un anticuerpo IgG1, una dosis regular de tocilizumab en seres humanos no causa citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos ni citotoxicidad dependiente del complemento en células que expresan IL-6R.

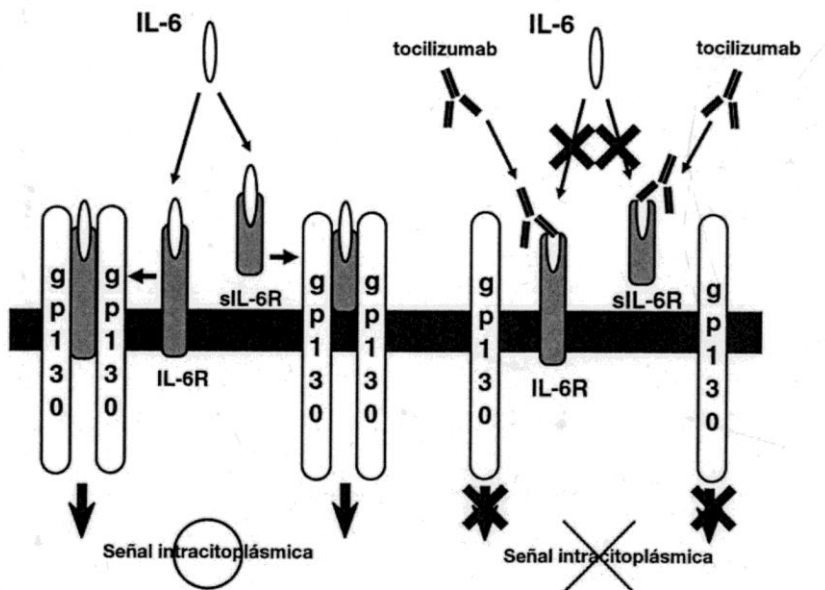


Fig.113 Sistema del receptor de IL-6 y mecanismo de la inhibición de la señalización de IL-6 por tocilizumab. La IL-6 induce la dimerización de las moléculas de gp 130 transductoras de la señal en la membrana celular cuando se une a los receptores membranares (IL-6R) o los receptores solubles (sIL-6R) de IL-6 en líquidos corporales, con lo que transmite señales a las células. Tocilizumab reconoce IL-6R en la membrana celular y sIL-6R, y bloquea la señalización de IL-6. (Cortesía Roche).

Por otra parte, los receptores solubles de IL-6 (sIL-6R) están presentes en líquidos corporales como la sangre y el líquido sinovial. A diferencia del factor de necrosis tumoral (TNF), cuyas señales son bloqueadas por los receptores solubles de TNF, las señales de la IL-6, se transmiten a la células mediante sIL-6R. Este mecanismo se denomina trans-señalización y se produce cuando la IL-6 se une al sIL-6R, se acopla a las moléculas de gp130 en la membrana celular e induce la formación del complejo de IL-6R de gran afinidad. Tocilizumab reconoce tanto IL-6R en la membrana celular como sIL-6R e inhibe la señalización de IL-6, al impedir la unión ligando-receptor.

Características farmacológicas y utilidad clínica de tocilizumab

No se detectó tocilizumab en sangre en la segunda semana después del tratamiento en la mayoría de los pacientes que recibieron 2 mg/Kg de este medicamento con intervalos de 2 semanas, pero la concentración sanguínea tendió a acumularse en la mayoría de los pacientes que recibieron 4 u 8 mg/Kg. Estos

pacientes obtuvieron resultados totalmente negativos de CRP y amiloide sérico A (Fig.114). Sin embargo, los que no presentaron tocilizumab en sangre obtuvieron resultados positivos de CRP y amiloide sérico A.

La CRP y el amiloide sérico A son proteínas de fase aguda producidas por el hígado como resultado de la estimulación por IL-6, IL-1 y TNF. Infliximab y etanercept, inhibidores del TNF, también disminuyen la CPR, pero sólo en unos pocos pacientes se suprimió completamente la CPR. Está claro que la producción de CRP y amiloide sérico A precisa IL-6, pues la inhibición de la IL-6 dio como resultado valores negativos de estos marcadores. Por tanto, es importante mantener la concentración sanguínea de tocilizumab para inhibir las acciones de la IL-6. La CPR puede servir de indicador alternativo de unas concentraciones sanguíneas suficientes de tocilizumab.

Choy y cols.¹³² efectuaron un estudio en fase I británico con 45 pacientes tratados con una dosis única de 0,1, 1,5 ó 5 mg/Kg de tocilizumab o un placebo. En dicho estudio se evaluaron la seguridad de tocilizumab y la actividad de la AR en la segunda semana después del tratamiento aplicando los criterios de mejoría del *American College of Rheumatology* (ACR). La tasa del ACR20 fue del 56% en el grupo de 5 mg/Kg de tocilizumab y del 0% en el grupo placebo, lo que indica una diferencia significativa. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la tasa de ACR20 entre otros grupos de tocilizumab y el grupo placebo. Los resultados de este estudio también confirmaron una seguridad adecuada sin efectos secundarios graves.

En el estudio en fase I/II japonés de 24 semanas, los pacientes que no experimentaron efectos secundarios graves presentaron una mejoría de la CRP o de la velocidad de sedimentación globular (VSG) en la segunda semana después de la tercera dosis; se les trató de nuevo con tocilizumab si deseaban seguir con este medicamento y también si el investigador médico principal decidía que los pacientes lo necesitaban. Entre todos los pacientes, la tasa de respuesta ACR20 en la sexta semana fue del 60% y en el sexto mes, del 86%. Además la tasa de ACR50 fue del 13% en la sexta semana y del 33% en el sexto mes. Los resultados de este estudio abierto indicaron que tocilizumab tenía grandes efectos en la actividad de la AR (Fig.114), lo que motivó un estudio en fase II.

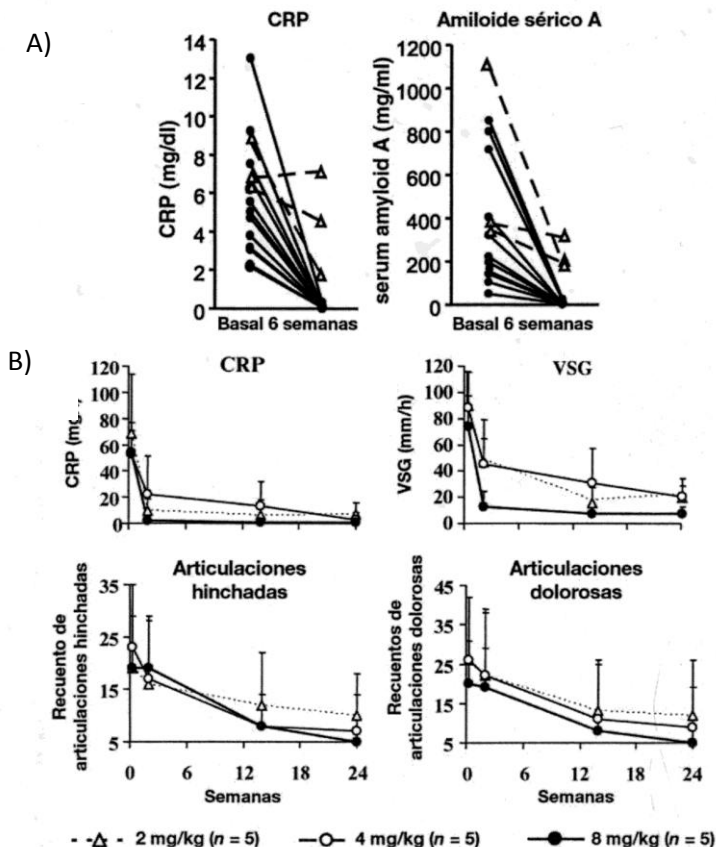


Fig.114 Efectos clínicos de tocilizumab (A) Variaciones cuantitativas de las proteínas de fase aguda en la sangre: las proteínas de fase aguda CRP y amiloide sérico A se normalizaron en los pacientes con concentraciones sanguíneas mensurables de tocilizumab (*circulo negro*). No se normalizaron la CRP ni el amiloide sérico A en los pacientes que no mantuvieron concentraciones sanguíneas de tocilizumab (*triángulo blanco*). (B) Mejoría de los resultados clínicos: el tratamiento con tocilizumab mejoró cuantitativamente las articulaciones hinchadas y dolorosas, así como los valores de CRP y de velocidad de sedimentación globular (VSG).(Cortesía Roche).

Se llevó a cabo un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de tocilizumab en un estudio japonés en fase II tardía, con 164 pacientes que habían presentado anteriormente una respuesta insuficiente a una o más dosis de fármacos antirreumáticos o inmunodepresores. Los pacientes recibieron por vía intravenosa 4 u 8 mg/Kg de tocilizumab o un placebo con intervalos de 4 semanas durante tres veces en total. Se evaluó la actividad de la AR en la cuarta semana después del tratamiento. La tasa de respuestas ACR20 con 8 mg/Kg de tocilizumab fue del 78%, mientras que con placebo fue sólo del 11%, lo que confirma la utilidad clínica de tocilizumab en un estudio doble ciego (Fig.115)

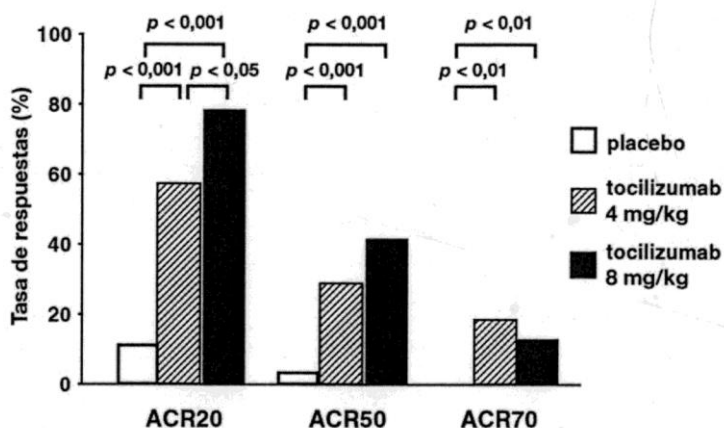


Fig.115 Evaluación de la actividad de la enfermedad según los criterios de mejoría del ACR. (Cortesía : Roche).

El tratamiento con tocilizumab mejoró significativamente la actividad de la AR en comparación con el tratamiento con placebo. Criterios de mejoría del ACR: ACR20 se define como una mejoría del 20% o superior de los recuentos de articulaciones dolorosas e hinchadas y una mejoría del 20% en 3 de las 5 mediciones fundamentales restantes del ACR: evaluaciones globales del paciente y del médico, dolor, discapacidad y reactante de fase aguda (CRP o VSG). Por su parte, ACR50 se corresponde con una mejoría del 50% o superior y ACR70, con una mejoría del 70% o superior.

La evaluación de la seguridad de la medicación no reveló diferencias significativas en las tasas de acontecimientos adversos entre los grupos de 4 y 8 mg/Kg de tocilizumab y el grupo placebo. Sin embargo, los resultados analíticos indicaron un aumento, dependiente de la dosis, del colesterol total en el 44% de los pacientes tratados con tocilizumab. Este aumento se estabilizó al llegar a una cifra de 240 mg/dl aproximadamente; el colesterol HDL también aumentó de una forma parecida. Es necesario evaluar la seguridad a largo plazo para saber si el incremento del colesterol total indica o no un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. Se ha publicado que la inhibición del TNF también aumenta el colesterol total, lo que da a entender que este efecto podría obedecer a una disminución de la actividad de la AR.

Una cifra insignificante de pacientes desarrollaron anticuerpos antinucleares o anticuerpos anti-ADN con la monoterapia con tocilizumab, sin combinarla con metotrexato, anticuerpos que se observan con frecuencia con el tratamiento con anticuerpos anti-TNF. Además, se detectaron anticuerpos antitocilizumab únicamente en el 2% de los pacientes tratados con este medicamento, lo que confirma de nuevo las ventajas de los anticuerpos humanizados. Como la IL-6 es una citocina que induce la producción de anticuerpos, su inhibición disminuye la producción de anticuerpos neutralizantes. En lo que respecta a la estrategia terapéutica es muy beneficioso que no se necesite metotrexato.

Los estudios mencionados indican que tocilizumab resulta eficaz para disminuir la actividad de la AR, incluso en monoterapia, y que tiene una tolerabilidad dentro del margen permisible. Una dosis de 8 mg/Kg con intervalos de 4 semanas parece ser la pauta óptima.

Maini y cols.¹³⁴ llevaron a cabo un estudio en fase II europeo sobre el tratamiento de combinación de tocilizumab con metotrexato. Los resultados de este estudio confirmaron la eficacia de tocilizumab en monoterapia. No se observaron diferencias en la tasa ACR20 entre la monoterapia con 8 mg/Kg de tocilizumab y el tratamiento de combinación con 8 mg/Kg de tocilizumab y metotrexato. No obstante, se apreció un efecto sinérgico en el tratamiento de combinación con 4 mg/Kg o una dosis menor de tocilizumab y metotrexato.

Se efectuó un estudio en fase III japonés con el fin de examinar los efectos preventivos de tocilizumab con respecto a la destrucción articular progresiva. En dicho ensayo se determinó la variación al cabo de un año de la puntuación de Sharp modificada por Van der Heijde (es decir, una valoración radiográfica cuantitativa de la erosión ósea y del estrechamiento del espacio articular en las articulaciones de las manos y los pies de los pacientes con AR). Los resultados indican que tocilizumab también es eficaz para prevenir la destrucción articular progresiva.¹³⁰⁻¹³⁴

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Velázquez. Farmacología Básica y Clínica, 18.ª edición (2010)
2. Angell M. The truth about the drug companies. Random House, New York (*A powerful broadside directed against the commercial practices of pharmaceutical companies.* (2004)
3. Rang y Dale. Farmacología, 6.ª edición (2008)
4. M.E.Auton. Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas, 2.ª edición (2004)
5. José Luis Vila Jato. Tecnología Farmacéutica, Volumen II: Formas Farmacéuticas (1997).
6. José Luis Vila Jato *et al.* Modernos métodos de administración de medicamentos (1990).
7. Ficha técnica Carduran Neo[®]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
8. Ficha técnica Invega[®]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
9. Kane J. *et al.* Treatment of schizophrenia with paliperidone extended release tablets a 6 week placebo controlled trial. *Schizophrenia Research* (2007) 90: 147-161
10. Pani L, Pira and G. Marchese. Antipsychotic Efficacy: Relationship to optimal D₂ Receptor occupancy. *EUR Psychiatry* (2007)
11. Kapur S, *et al.* Relationship between dopamine D₂ Occupancy. Clinical response and side effects: A double blind PET study of first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* (2000) 157 (4) 514-520
12. Ficha técnica Concerta[®]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
13. J. Antoni Ramos-Quiroga, Margarida Corominas, Xavier Castells, Rosa Bosch y Miguel Casasl. Metilfenidato OROS para el tratamiento de adultos con un trastorno por déficit de atención/hiperactividad *Expert Rev. Neurother* (2009) 9(8), 1121-1131
14. Francillard *et as.* *J. Nutr, Health Aging* (2001) 5:31 Abstract F 14
15. Guillausseau P *et al.* *Diabetes Metab.* (2001) 27: 133-137
16. Delrat P *et als.* *Biopharm Drug dispos* (2002) 23 (4): 151-157

17. Drouin P and Standl E for the Diamicron MR Study Group. *Diabetes, Obesity and Metabolism* (2004) 6: 414-421
18. Drouin P and Standl E for the Diamicron MR Study Group. *Journal Diabetes Complications* (2000) 14: 185-191
19. Sieradki J et al. *Diabetologia Pratychna* (2003) 4: 133-136
20. Scherthaner G et al. *Eur J Clin Invest* (2004) 34: 535-542
21. Sondergaard LG et al. *American Journal of Therapeutics* (2006) 13: 134-140
22. Ashcroft F.M et al. *Diabetologia* (1999) 42: 845-848
23. Ashcroft F. M et al. *J. Diabetes Complications* (2000) 14 (4) 192-196
24. Song D.K. et al *Br. J. Pharmacol.* (2001) 133: 193-199
25. Ravel D. Bouskela E et al. *Diabetes Res Clin Pract.* (1992) 18: 197-206
26. Gregorio F et al. *Diabetes Res Clin Pract* (1992), 18: 197-206
27. O'Connell Brien RC et als. *J. Diabetes Complications* (2000) 14: 201-206
28. Vallejo S et al. *Diabetologia* (2000) 43: 83-90
29. Paes AHP. *Diabetes Care* (1997) 20: 1512-1517
30. Guillausseau PJ et al. *La Presse Medicale.* (2004) 33: 156-160
31. Kardas P et al. DIACOM study. *Diabetes, Obesity & Metabolism* (2005) 7: 722-728
32. Katakami et al. *Diabetologia* (2004) 47: 1906-1913
33. Satoh et al. *Diabetes Resarch and Clinical Practice* (2005)
34. The ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med* (2008) 358: 2560-2572
35. Ficha Técnica Diamicron[®] 30 mg. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
36. Fix JA, Sawanda T. . Controlled-release oral delivery systems. *Controlled Drug Delivery: Designing Technologies for the Future*, Washington, DC. American Chemical Society (2002) 14-24
37. Djavan B, Milani S, Davies J, Bolodeocu J. The impact of tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS[®]) on nocturia and the quality of sleep: preliminary results of a pilot study. *Eur Urol Suppl* (2005) 4, 61-68
38. Chapple CR Al-Shukri SH, Gattegno B et al. Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS[®]) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign ptostatic hyperplasia (LUST/BPH): efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3 a study. *Eur Urol Suppl.* (2005) 4: 33-44

39. Michel MC, Korstanje C, Krawinkel W, Kuipers M. The Pharmacokinetic profile of tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS[®]). *Eur Urol Suppl.*(2005) 4: 15-24
40. Ficha técnica Omnic Ocas[®] 0,4 mg. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
41. Ficha técnica Targin[®]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
42. Nilvebrant L *et al. Life Sci.* (1997) 60: 1129-1136
43. Van Kerrebroeck *et al. Urology* (2001) 57: 414-421
44. Freeman *et al. Obstet Gynecol.* (2003) 102: 605-611
45. Ficha técnica Urotrol Neo[®]
46. Ficha técnica Detrusitol Neo[®]
47. Jaap W. Mandema, Robert F. Kaiko, Benjamin Oshlack, Robert F. Reder & Donald R.. Stanski. Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled-release oxycodone. *Britis Journal of Clinical Pharmacology* (1996) 42: 746-756l
48. G. B. Curtis, G. H. Johnson, P. Clark, R. Taylor, J. Brown, R. O!!Callaghan, M. Shi, P. G. Lacouture. Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in a postoperative pain model. *Eur J Clin Pharmacol* (1999) 55: 425-429
49. Riley J *et al. Curr Med Res Opin* (2008) 24, 1: 175-192
50. Ficha Técnica Oxycontin[®]. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
51. Ficha técnica Vandral retard[®]. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
52. AV Mayavanshi and SS Gajjar. Floating drug delivery systems to increase gastric retention of drugs: A review . *Research J Pharm and Tech* (2008) 1, (4) 345-348
53. José Luis Lastres García. Nuevos sistemas orales de liberación modificada (2002). Schironia 63-71
54. Azhar Danish Khan, Meenakshi Bajpai. Floating Drug Delivery System: An Overview. *International Journal of PharmTech Research* (2010) Vol. 2, 4, 2497-2505)

55. Ficha técnica Vasonase retard[®]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
56. Ficha técnica Madopar retard[®]. Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios
57. Ficha técnica Zoladex[®] 3,6 mg. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
58. Ficha técnica Zoladex trimestral[®] 10,8 mg. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
59. Ficha técnica Ginecrin depot[®] 3.75 mg. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
60. Ficha técnica Xeplion[®]. Ficha Técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Saniatarios
61. Ficha técnica Risperdal consta[®]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
62. Charles Cox. Alternative delivery. Treatment Options Gel With Innovative Drug Delivery Systems. *Drug delivery Technology* (2005)
63. Ficha técnica Eligard[®] 7,5 mg. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
64. Ficha técnica Eligard[®] 45 mg.. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
65. Ficha técnica Eligard[®] 22,5 mg.. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
66. Emma D. Deeks. Histreline In Advance Prostate Cancer. *Drugs* (2010)70 (5) 625-630
67. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10 th.ed. (2001)
68. Schlegel P. on behalf of the Histrelin Study Group. Efficacy and safety of histrelin subdermal implant in patients with advanced prostate cancer. *J. Urol* (2006) 175: 1353-1358)
69. Dineen MK et al. An evaluation of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the histrelin implant for the palliative treatment o prostate cancer. *J. Clin Pharmacol* (2005) 45: 1245-1249

70. Chertin B et al. An implant releasing the gonadotrophin hormone-releasing hormone agonist histrelin maintains medical castration for up 30 months in metastatic prostate cancer. *J. Urol* (2000) 163: 838-844
71. Fridmans A et al. Reversibility of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J Urol*. (2005) 173: 748-749
72. *British Journal of Urology International* (2009)
73. Indevus Pharmaceutical Inc.
74. Ficha Técnica Vantas[®]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
75. Davies GC et al. *Contraception* (1993) 47: 251-261
76. Mäkäräinen et al. *Fertil Steril* (1998) 69 (4): 714-721
77. Beerthuisen et al. *Hum Reprod* (2000) 15 (1): 118-122
78. J.A.H. van Laarhoven, M.A.B. Kruff, H. Vromans. Effect of supersaturation and crystallization phenomena on the release properties of a controlled release device based on EVA copolymer. *Journal of Controlled Release* 82 (2002) 309-317
79. Huber J. *Contraception*(1998) 58: 85S-90S
80. Funk S et al. *Contraception* (2005) 71 (5): 319-326
81. Graesslin et al. *Eur J Contracept Reprod Health Care* (2008)13(S1): 4-12
82. Mansour et al. *Eur J Contracept Reprod Health Care* (2008) 13 (S1):13-28
83. Darney P et al. *Fertil Steril*. (2009) 91(5): 1646-1653
84. Ahmed Nasr, Hanan M. Nafeh. Effect of etonogestrel contraceptive implant (Implanon RR) on portal blood flow and liver functions. *Contraception* 79 (2009) 236-239
85. Berna Dilbaz, Ozlem Ozdegirmenci, Eray Caliskan, Serdar Dilbaz, Ali Haberal. Effect of etonogestrel implant on serum lipids, liver function tests and hemoglobin levels. *Contraception* 81 (2010) 510-514
86. Mansour D et al. *Contraception* (2010) 82: 243-249
87. Ficha técnica Implanon NXT[®]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
88. Jesús Flórez. *Farmacología Humana* 5.ª edición (2008).
89. Ficha técnica Qutenza[®]. Agencia Española de medicamentos y productos Sanitarios
90. Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* (2002) 18(6): 350-354

91. O'Connor AB & Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: An overview of recent guidelines. *Am. J Med* (2009) 122 (10 Suppl.): S22-S32
92. Meyer-Rosberg K *et al.* Peripheral neuropathic pain-?? Multidimensional burden for patients. *Eur J Pain* (2001)5(4): 379-389
93. Simpson DM, *et al.* Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* (2008) 70 (24): 2305-2313
94. Backonja M, *et al.* NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomised, double-blind study. *Lancet Neurol* (2008) 7(12): 1106-1112. Erratum in *Lancet Neurol* (2009) 8:31
95. Goldstein DJ *et al.* Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* (2005)116 (1-2): 109-118
96. Ficha técnica de Neurontin[®] (última revisión: 13 octubre 2009)
97. Ficha técnica de Lyrica[®] (última revisión: 13 octubre 2009)
98. European Medicines Agency; Summary of product characteristics: Qutenza. (2009) London, UK. Available from:
www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/qutenza/qutenza.htm
(accessed 17 jun 2010)
99. Nolano M, *et al.* Topical capsaicin in humans: Parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation. *Pain* (1999) 81(1-2):135-145
100. Caterina MJ and Julius D. The vanilloid receptor: A molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci* (2001) 24:487-517
101. Rosenbaum T, *et al.* Ca²⁺/calmodulin modulates TRPV1 activation by capsaicin. *J. Gen Phys* (2002) 123: 53-64
102. Bley KR. Vanilloid receptor TRPV1 in Drug Discovery. *John Wiley & Sons, Inc.* (2010) 13:325-347
103. Premkumar LS and Sikand P. TRPV1: A target for Next Generation Analgesics. *Curr Neuropharmacol* (2008) 6(2):151-163
104. Kennedy WR. A randomized, controlled open-label study of the long-term effect of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, on epidermal nerve fiber density and sensory function in healthy volunteers. *The Journal of Pain* (2010) 11(6):579-587
105. Malmberg AB, *et al.* Reduced heat sensitivity and epidermal nerve fiber immunostaining following single applications of a high-concentration capsaicin patch. *Pain* (2004) 111(3): 360-367
106. Attal N, *et al.* EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* (2006) 13: 1153-1169

107. Simpson DM, *et al.* An open label pilot study of high concentration capsaicin patch in painful HIV neuropathy. *Journal of pain and symptom management* (2008) 35(3): 299-306
108. P. Anand and K. Bley. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *British Journal of Anaesthesia* (2011), 107 (4):490-502
109. Kennedy WR *et al.* Estudio C115 Fase I. *J. Pain* (2010), 11(6): 579-587
110. Ficha técnica Exelon[®]. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios
111. Ficha técnica Fentanilo matrix Sandoz[®] 12 microgramos/hora parches transdérmicos EFG. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
112. Ficha técnica Fentanilo matrix Sandoz[®] 25 microgramos/hora parches transdérmicos EFG. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios
113. Ficha técnica Fentanilo matrix Sandoz[®] 50 microgramos/hora parches transdérmicos EFG. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios
114. Fentanilo matrix Sandoz[®] 75 microgramos/hora parches transdérmicos EFG. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
115. Fentanilo matrix Sandoz[®] 100 microgramos/hora parches transdérmicos EFG. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
116. J.A.H. van Laarhoven, M.A.B. Kruff, H. Vromans. In vitro release properties of etonogestrel and ethinyl estradiol from a contraceptive vaginal ring. *International Journal of Pharmaceutics* 232 (2002) 163-173
117. Nancy J. Alexander, Edward Baker, Marc Kaptein, Ulrich Karck, Leslie Miller and Edio Zampaglione. Why consider vaginal drug administration? *Fertility and Sterility* (2004) Vol. 82, N1
118. Cees J. Timmer and Titia M.T. Mulders. Pharmacokinetics of Etonogestrel and Ethinylestradiol Released from a Combined Contraceptive Vaginal Ring. *Clin. Pharmacokinet* (2000) 39(3):233-242
119. Michiel Wilhelmus van den Heuvel, Antoinetta Jacoba Maria van Bragt, Ali Kafi Mohammed Alnabawy, Marc Carel John Kaptein. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception* 72 (2005) 168-174

120. Ficha técnica NuvaRing[®]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
121. Kuppermann BD, et al. DEX-PS-DDS (Implante Intravítreo de Dexametasona NOVADUR TM Ozurdex[®]). *Arch Ophthalmol* (2007), 125: 309-317
122. Ficha técnica Ozurdex[®]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
123. Stelara[®]. (Ustekinumab). Monografía de producto. Janssen-Cilag (2009)
124. Alan Menter et al. Guías de asistencia para el manejo de la psoriasis y la artritis psoriásica. *JAAD. Journal of the American Academy of Dermatology* (2011)
125. Frank O. Nestle, Daniel H. Kaplan and Jonathan Barker. Mechanisms of Disease: Psoriasis. *New England Journal Medicine* (2009), 361(5):496-509
126. Kristian Reich. Ustekinumab en el tratamiento de la psoriasis en placas. *Expert Review of Dermatology* (2009) 4 (5):443-453
127. Craig L. Leonardi, Alexa B Kimball, Kim A Papp, Newman Yeilding, Cynthia Guzzo, Yuhua Wang, Shu Li, Lisa T Dooley, Kenneth B Gordon, por los investigadores del ensayo clínico PHOENIX 1. Eficacia y seguridad de ustekinumab, un anticuerpo monoclonal humano inhibidor de las interleucinas IL-12/IL-23, en pacientes con psoriasis: resultados a 76 semanas de un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (PHONIX 1). *Lancet* (2008) 371: 1665-1674
128. Kim A Papp, Richard G Langley, Mark Lebwohl, Gerald G Krueger, Philippe Szapary, Newman Yeilding, Cynthia Guzzo, Ming-Chun Hsu, Yuhua Wang, Shu Li, Lisa T Dooley, Kristian Reich, por los investigadores del ensayo clínico PHOENIX 2. Eficacia y seguridad de ustekinumab, un anticuerpo monoclonal humano inhibidor de las interleucinas IL-12-IL-23, en pacientes con psoriasis: resultados a 52 semanas de un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (PHOENIX 2). *Lancet* (2008), 371: 1675-1684
129. Ficha técnica Stelara[®]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
130. Ficha técnica Actemra[®]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

131. Tetsuji Naka, Norihiro Nishimoto and Tadamitsu Kishimoto. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res* (2002) 4 (suppl 3): S233-S242
132. Ernest Choy. Clinical experience with inhibition of interleukin-6. *Rheum Dis Clin N Am* (2004) 405-415
133. N. Nishimoto and T. Kishimoto. Humanized Antihuman IL-6 Receptor Antibody, Tocilizumab (2008) *Therapeutic Antibodies. Handbook of Experimental Pharmacology* 151-160
134. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Broll J, Balint G, Emery P, Raemen F, Petersen J, Smolen J, Thomson D, Kishimoto T. CHARISMA Study Group (2006) Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* (2006) 54: 2817-2829

6. AGRADECIMIENTOS

*“la satisfacción de encontrar un solo agradecido
compensa la amargura de muchas ingratitudes”*

Modesto Lafuente

Al finalizar la presente exposición supone para mí una gran satisfacción recordar a quienes han influido favorablemente en mi formación académica, humana y profesional.

Al Ilmo. Sr. Prof. Dr. D. José Luis Moreno Frigols, que amablemente accedió a presentarme ante esta Real Corporación. El azar me llevó a ser discípulo suyo. Más tarde, el formalismo me presentó al compañero y con el paso del tiempo gozar de su amistad es para mí un privilegio.

Hace exactamente 40 años, era el mes de junio de 1972, al finalizar el programa lectivo que recogía las lecciones de físico-química por él impartidas en la licenciatura en farmacia, despertó en mí el interés por el estudio de la cinética, que años más tarde la aplicaría al medicamento. Al cabo del tiempo, recuerdo sus clase y corroboro que de él puede afirmarse que es un digno representante del espíritu universitario, plasmado en la triple vertiente orteguiana: formativa, con aquella capacidad suya para interesar a los alumnos en el tema; informativa, con una gran sencillez, orden y esquematismo en la exposición, e investigadora plasmada en la publicación de numerosos trabajos de investigación, dirección de tesis doctorales, formación de catedráticos, profesores titulares de Universidad, especialistas en Radiofarmacia, Académico de cinco Reales Academias, etc., muestran, por otra parte, el reconocimiento de la comunidad científica.

Resumo, asumiendo los riesgos que conlleva cualquier simplificación aunque en esta ocasión sin temor a equivocarme, con una frase que me viene a la memoria, que en cierta ocasión me dijo mi padre: detrás de un buen profesor hay una buena persona. Cuarenta años me permiten poder afirmar que detrás de Prof. Moreno Frigols hay una buena persona.

Al término de mi licenciatura en Farmacia, a él me dirigí con la intención de realizar la Tesis Doctoral. El estudio farmacocinético era el objetivo; la disposición de técnicas analíticas sensibles como para determinar niveles plasmáticos era la limitación. La casualidad, o porque como advirtiese SÓFOCLES, *“los dados del destino siempre caen bien de la mano de Dios”*, nos ofreció el propio Laboratorio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico de Valencia, a donde recientemente se había incorporado para, *de otra manera*, hacer farmacocinética cuantificando la pérdida de radioactividad de un radiofármaco tras su administración a un organismo. Era el comienzo de un trabajo de investigación que finalizaría siendo la primera Tesis Doctoral sobre farmacocinética leída en la Universidad de Valencia, en el mes de junio del año 1979.

Al Ilmo. Sr. Dr. D. Carlos Guillén Barona con quién me une una amistad basada en unos principios aprendidos en la infancia que el tiempo difícilmente puede borrar: la educación. Primero nuestro paso por el Colegio de Nuestra Señora del Loreto y más tarde nuestro ingreso en el Colegio de San José de los Padres Jesuitas en Valencia hasta finalizar con el curso *preuniversitario*. Recibimos juntos una educación basada en una sentida y profunda fe religiosa, constancia y disciplina en el trabajo sin olvidar lo que en todo momento debe condicionar nuestra actitud: La bondad humana. Ello me impulsa a hacer más las palabras del Eclesiastés *“así he conocido que lo mejor de todo es estar alegre y hacer buenas obras mientras vivimos”*.

Al Excmo. Sr. Prof. Dr. D. Rafael Cadórniga Carro (q.e.p.d.) de quién fui alumno en mi último año de licenciatura en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid que coincidió con su recién incorporación a la Cátedra de Farmacia Galénica, procedente de la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela. Docente e investigador del medicamento en su máxima expresión, sería Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia (1992-1997). Me aceptó y ofreció su colaboración para poder llevar a cabo mi inicio en la investigación, resultados plasmados posteriormente en la Tesina de Licenciatura leída en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid y más tarde, en mi Tesis Doctoral leída en la entonces recientemente creada Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia.

Al Ilmo. Sr. Prof. Dr. D. Vicente Belloch Zimmermann (q.e.p.d.). Director del Departamento de Radiología y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, a quién transmitimos y supo entender desde el primer momento (su padre había sido Catedrático de Farmacología en esta Universidad) que una *nueva disciplina* se consolidaba dentro de la farmacología: La farmacocinética. Años después, exactamente veintidós, esta *nueva disciplina* se incorporó a los planes de estudio de la licenciatura en farmacia. Me permitió, bajo la dirección del Profesor Moreno Frigols, llevar a cabo en el Laboratorio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico de Valencia, los trabajos de investigación antes referenciados.

Es una satisfacción para mí recordar, en estos momentos, a las *empresas farmacéuticas innovadoras* que me han posibilitado llevar a cabo esta exposición. Nada hubiese sido posible sin sus numerosas aportaciones bibliográficas y respuestas a mis frecuentes dudas a ellas planteadas. Mi reconocimiento a las empresas farmacéuticas que siguen invirtiendo en la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos pese a las circunstancias, tal vez desproporcionadas y en todo caso adversas a sus intereses que encuentran en la actualidad. Mis mejores deseos hacia ellas que en definitiva nos han permitido, y permiten, aumentar la esperanza y calidad de vida que hoy gozamos.

Muchas gracias por su atención