

Sumario

EDITORIAL

VIEJAS MOLÉCULAS BAJO
NUEVA APARIENCIA, ¿QUÉ HAY
DE NUEVO?

FORMAS FARMACÉUTICAS
DE LIBERACIÓN
MODIFICADA (FLM)

¿EN QUÉ SITUACIONES SERÍA
VENTAJOSO PRESCRIBIR UNA
FORMA DE LIBERACIÓN
MODIFICADA?

FÁRMACOS QUE PRESENTAN
VENTAJAS AL SER
FORMULADOS COMO FLM

ESTEREOISÓMEROS

EJEMPLOS DE
ESTEREOISÓMEROS SIMPLES
(...QUE NO APORTAN NADA
NUEVO)

BIBLIOGRAFÍA

"El boletín INFAC es una publicación mensual que se distribuye gratuitamente a los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población".

EDITORIAL

Viejas moléculas bajo nueva apariencia, ¿qué hay de nuevo?

En los últimos años estamos asistiendo a un aumento espectacular en la comercialización de "formas modificadas" de medicamentos sobradamente conocidos. Dentro de este concepto se incluyen las *formas farmacéuticas de liberación modificada (FLM)*, los *estereoisómeros*, los *metabolitos activos*, etc., cuyos niveles de prescripción están alcanzando cuotas bastante importantes.

Deberíamos plantearnos si estas "formas modificadas", que son más caras que las formas tradicionales, suponen una novedad clínicamente beneficiosa para el paciente o se trata simplemente de una mera estrategia comercial cuando los laboratorios farmacéuticos sienten la "amenaza" de que caduca la patente de un determinado medicamento y puede empezar a comercializarse como especialidad farmacéutica genérica. En realidad, parece que muchos laboratorios lo único que persiguen con estas "estrategias" es seguir manteniendo su "trozo de tarta" dentro del mercado farmacéutico.

Es un hecho demostrado que en la mayoría de las ocasiones no hay ensayos clínicos comparativos entre medicamentos con "formulación modificada" y los medicamentos de referencia o con "formulación tradicional". Además, actualmente el 25% de las autorizaciones de comercialización de nuevos fármacos se aprueban por parte de las agencias reguladoras sin exigir comparación con el tratamiento de referencia, aunque el mismo esté disponible.

La Declaración de Helsinki subraya que "las ventajas, los riesgos, las contraindicaciones, y la eficacia de un nuevo método deben ser evaluados por comparación con los mejores métodos diagnósticos, terapéuticos o de prevención disponibles". Pero, actualmente, las autoridades sanitarias no exigen la condición de "progreso terapéutico" para autorizar la comercialización de un nuevo medicamento. Al contrario, minimizando su misión de proteger la salud y orientar el mercado hacia la búsqueda de mejores tratamientos, se conforman con verificar muchas veces que el nuevo medicamento simplemente es "más eficaz que el placebo", en el marco de una visión ultraliberal del mercado farmacéutico. De esta forma, la existencia de grandes Agencias del Medicamento, como la europea o la americana, no permite actualmente a los profesionales sanitarios distinguir los verdaderos progresos terapéuticos útiles para los pacientes.

En este boletín nos vamos a centrar fundamentalmente en las formas de liberación modificada (FLM) y en los estereoisómeros. No se abordarán ni los metabolitos activos, ni los análogos o medicamentos "me-too", de los cuales hay claros ejemplos de reciente comercialización (desloratadina, fexofenadina, rupatadina, manidipino...), que tendrán que demostrar sus potenciales ventajas en forma de beneficios clínicamente significativos.

Azken urte hauetan izugarriko gorakada ari da gertatzen sobera ezagunak ditugun medikamentu askoren "forma aldatuak" direlaokoen komertzializazioan. Kontzeptu honen barruan sartzen dira liberazio aldatuko forma farmazeutikoak (LAF), estereoisomeroak, metabolito aktiboak, etab., eta horien preskripzio kopuruak maila garrantzitsueta ari dira iristen.

Planteatu behar genuke ea "forma aldatu" horiek, tradizionalak baino garestiagoak direnak, pazientearentzat klinikoki onuragarria den berrikuntzarik badakarten ala, alderantziz, estrategia komertzial bat besterik ez den, farmazi laborategiak "mehatxaturik" sentitzen direlako, medikamentu jakin baten patentea iraungitzeaz dagoenean eta farmazi espezialitate generiko gisa komertzializatzen has daitekeenean. Egia esan, badiudi laborategi askok "estrategia" hauekin lortu nahi duten gauza bakararra, farmazi merkatuaren barruan euren "tarta zatia" mantentzen jarraitzea dela.

Esan beharra dago kasu gehienetan ez dagoela "formulazio aldatuko" eta erreferentziako medikamentu edo "medikamentu tradizionalen" arteko entseu konparatiborik. Gainera, gaur egun, farmako berriak komertzializatzeko baimeen %25 onartzen dira agenzia erregulatzaileren aldetik erreferentziako tratamenduarekiko konparaketarik ejiitu gabe, hau erabilgarri badago ere.

Helsinki Deklarazioan azpimarratzen denez, "edozein metodo berriren abantaila, arrisku, kontraindikazio eta eragingarritasuna ebaluatu egin behar da erabilgarri dauden metodo diagnostiko, terapeutiko eta preventibo onekin konparatuz". Baina, gaur egun, agintari sanitarioek ez dute exijitzen "aurrerakuntza terapeutikoaren" baldintza medikamentu berri baten komertzializazioa baimentzeko. Alderantziz, osasuna babesteko eta merkatua tratamendu onen bilaketara bideratzeko daukaten eginkizunari ia jaramonik egin gabe, askotan, medikamentu berria "plazeeba baino eraginkorragoa" dela egiaztatze hut-sarekin konformatzen dira, merkatu farmazeutikoaren ikuspegi ultraliberal baten markoan.

Honela, medikamentu-agentzia handien existentziak, adibidez europarra eta amerikarra, eragotzi egiten die gaur egun osasuneko profesionalen eta publikoari pazienteentzat onuragarriak diren benetako aurrerakuntza terapeutikoak bereiztea.

Buletin honetan, batez ere Liberazio Aldatuko Formez (LAF) eta estereoisomeroez jardungo dugu, nahiz eta badauden oraindik orain komertzializatutako beste kasu nabarmen batzuk ere: metabolito aktiboak (adib. desloratadina, fexofenadina) eta antizekiko edo me-too medikamentuak (adib. rupatadina, manidipino). Denek ere frogatu egin beharko dituzte beren abantaila potentzialak klinikoki esanguratsuak diren onurak aurkeztuz.

En la
selección de una
especialidad
farmacéutica debe
primar la selección
del principio activo
frente a su
formulación.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA (FLM)

El término *liberación modificada* define a las especialidades farmacéuticas que se han diseñado de tal forma que **se ha modificado el lugar o la velocidad a la que es liberado el principio activo**. Habitualmente, se utiliza la expresión "formas retard" para englobar diferentes sistemas de liberación, aunque estrictamente estas formas solamente corresponden a las de liberación retardada.

Bajo la denominación *liberación modificada* se agrupan diferentes sistemas (1,2):

1. **Liberación retardada:** el fármaco es liberado en un momento distinto al de la administración, pero no se prolonga el efecto terapéutico. Son las formas con cubierta entérica, en las que el principio activo se libera en un lugar concreto del intestino delgado (ej. AINE, omeprazol).
2. **Liberación controlada:** el fármaco se libera gradualmente en el tiempo a una velocidad limitada por el sistema de liberación, alargándose el efecto terapéutico. Estas formas incluyen:

- **Formas de liberación sostenida:** estos sistemas consiguen que el fármaco se libere a una velocidad constante, disminuyendo la fluctuación de los niveles plasmáticos de medicamento.

TIPO DE FORMULACIÓN:

Bombas osmóticas (sistema OROS): el fármaco y un agente osmótico se introducen en una membrana semipermeable. Cuando penetra el agua, el principio activo disuelto es liberado de forma controlada a través de un pequeño orificio realizado con láser (ej. Adalat OROS®).

- **Formas de liberación prolongada:** el principio activo se libera inicialmente en proporción suficiente para producir su efecto, y después de manera lenta, no necesariamente constante, manteniendo la concentración eficaz durante más tiempo.

TIPO DE FORMULACIONES:

- **Matrices insolubles:** dispersiones de fármacos en una matriz porosa insoluble. Cuando el fluido entra en su interior, el fármaco se disuelve y difunde al exterior lentamente.
- **Matrices de disolución:** el fármaco se dispersa en una matriz soluble. Cuando la matriz se disuelve el fármaco se libera lentamente (ej. MST Continus®).
- **Microcápsulas, microesferas o microgránulos:** las bolitas de principio activo se recubren por una capa de gelatina u otro material polimérico de disolución lenta. Las bolitas pueden comprimirse (ej. Seloken retard®) o introducirse en una cápsula (ej. Unilong®, Skenan®).
- **Formas obtenidas por modificación farmacéutica:** la velocidad de liberación del fármaco se puede reducir aumentando el tamaño de partícula o mediante la formación de cristales insolubles (ej. Adalat retard®).

3. **Liberación acelerada:** el fármaco se disuelve instantáneamente en la cavidad bucal sin necesidad de la administración de agua o líquidos (3).

TIPO DE FORMULACIONES:

- **Comprimidos efervescentes en contacto con la saliva** (ej. Efferalgan odis®).
- **Tabletas liofilizadas o liotabs.** Son matrices de transporte formadas por una serie de excipientes inertes que forman la trama de sostén en la que está disperso el principio activo. En contacto con cualquier solución acuosa este soporte se disuelve instantáneamente, liberando el principio activo que contiene (ej. Feldene flas®, Zyprexa velotab®, Rexer Flas®).

¿En qué situaciones sería ventajoso prescribir una forma de liberación modificada? (1,2,3,4)

1. **Para controlar el lugar de liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal.** Por ejemplo, las formas con cubierta entérica, están diseñadas para liberar el fármaco directamente en el intestino delgado. Esto permite proteger al estómago de la acción del fármaco o proteger al fármaco de la acción del medio gástrico (1,2) (ej. omeprazol, AINE).
2. **Para reducir las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas y así disminuir los efectos adversos relacionados con la concentración.** Las FLM pretenden proporcionar concentraciones plasmáticas casi constantes en periodos de tiempo prolongados, disminuyendo la velocidad de absorción del fármaco (2). Así en fármacos que se absorben rápidamente, como nifedipino, se pueden reducir los elevados picos plasmáticos que se han asociado a grandes oscilaciones de la presión arterial, taquicardia refleja, y a otros eventos cardiovasculares (1,2). Otros antagonistas del calcio, como diltiazem y verapamilo, también presentan menos efectos adversos cuando se formulan como FLM. Además precisan de menos tomas diarias, lo que hace que el cumplimiento terapéutico mejore, teniendo en cuenta que suelen ser fármacos utilizados en tratamientos crónicos (1).

Las FLM se utilizan preferentemente para fármacos con estrecho margen terapéutico, ya que se consigue mantener las concentraciones plasmáticas entre los límites de efectividad y toxicidad (ej. teofilina o litio) (2).

En sentido contrario, debido a que las FLM contienen a veces cantidades elevadas de fármaco, **una manipulación inadecuada de las mismas, por ejemplo abrir, masticar, partir o triturar preparados que están diseñados para ser tragados enteros, puede provocar la liberación inmediata de cantidades tóxicas del medicamento aumentando la probabilidad de aparición de efectos adversos (2,4)**. También el hecho de formular un principio activo de vida media prolongada (ej. piroxicam) como FLM puede aumentar la frecuencia de aparición de efectos adversos relacionados con la propia semivida de eliminación (efectos adversos renales con piroxicam) (1).

La incorrecta manipulación de las FLM puede dar lugar a efectos adversos importantes.

3. **Para reducir la frecuencia de administración y así mejorar el cumplimiento.** Los fármacos que tienen una semivida de eliminación corta se pueden administrar con menos frecuencia cuando se formulan como FLM (ej. morfina, carbamacepina). En el caso de alprazolam (benzodiazepina de semivida de eliminación corta), no tiene mucho sentido elegir una forma "retard" para disminuir la frecuencia de administración, sino seleccionar otra benzodiazepina de vida media más larga (1).

Generalmente se acepta que el cumplimiento mejora a medida que disminuye el número de dosis/día; sin embargo numerosos estudios concluyen que **no hay diferencias significativas en el cumplimiento observado entre pautas de 1 ó 2 administraciones diarias, y que ambas ofrecen mejores resultados que las pautas de 3 o más dosis (2,5)**. La creencia de que *una vez al día* o incluso *una vez a la semana* "es mejor" está siendo promocionada por la industria farmacéutica sin tener en cuenta las posibles desventajas como pueden ser:

- Sobredosificación, por repetición de la administración.
- Pérdida de dosis que, en estos casos, puede ser especialmente problemática ya que se pueden dar niveles infraterapéuticos de manera más prolongada (1,2).

Es el caso por ejemplo, de claritromicina unidía que simplemente es una forma de liberación prolongada, cuya única ventaja teórica es pasar de 2 a 1 toma diaria.

Sin que haya pruebas de que esto sea así, no tiene sentido formular como FLM fármacos con una duración de acción prolongada, ya que no precisan una administración frecuente, por ejemplo:

- fenofibrato: la frecuencia de administración de las formas retard es la misma que las de las formulaciones de liberación inmediata (1).
- fluoxetina: la forma farmacéutica de administración semanal es simplemente una cápsula con cubierta enté-

rica que reúne el contenido de cuatro cápsulas y media de liberación inmediata, no una forma de liberación prolongada en el tiempo. Esta forma de administración semanal no ha demostrado claramente presentar la misma eficacia que fluoxetina 20 mg/día, ni una mejora en el cumplimiento terapéutico (6).

4. **Para asegurar la administración del medicamento** y así también mejorar el cumplimiento. Las formas de liberación acelerada pueden ser de especial utilidad en personas que tienen dificultad para tragar las formas sólidas, por ejemplo ancianos y niños (3). También en ciertas patologías como esquizofrenia o depresión en las que el paciente se puede negar a tomar la medicación (ej. mirtazapina y olanzapina de liberación acelerada).

FÁRMACOS QUE PRESENTAN VENTAJAS AL SER FORMULADOS COMO FLM (1)

- Fármacos con estrecho margen terapéutico (ej. teofilina).
- Fármacos de absorción rápida y con efectos adversos directamente relacionados con las concentraciones plasmáticas (ej. nifedipino, verapamilo, diltiazem).
- Fármacos de corta duración de acción y que precisen varias administraciones diarias (ej. morfina).
- Fármacos que se degradan en medio ácido (ej. inhibidores de la bomba de protones).
- Fármacos para patologías concretas en las que el grado de cumplimiento puede ser especialmente bajo (ej. mirtazapina y olanzapina de liberación acelerada).

ESTEREOISÓMEROS

Son aquellas moléculas que pueden presentarse en diferentes disposiciones espaciales teniendo la misma fórmula química (7).

Los enantiómeros se definen como pares de estereoisómeros, que se caracterizan por ser imágenes especulares no superponibles. Se denominan "S" o "R" dependiendo de la disposición espacial de los átomos y "dextro" (d) o "levo" (l) dependiendo hacia donde se produce la rotación de la luz polarizada (actividad óptica). Los compuestos que tienen igual proporción de cada enantiómero simple se denominan mezclas racémicas (que a su vez son ópticamente inactivas) (7,8). Muchos de los fármacos comercializados obtenidos de síntesis química son mezclas racémicas (ej. omeprazol, fluoxetina, citalopram, atenolol, ibuprofeno) (8,9).

En la práctica clínica, los enantiómeros de una mezcla racémica generalmente participan en la misma proporción en los efectos beneficiosos y en los efectos adversos, por lo que en estos casos no presenta ventajas administrar un enantiómero simple. Asimismo, en los casos en que uno de los enantiómeros

no tiene ningún efecto clínico (ni beneficioso ni adverso), administrar únicamente la forma activa tampoco tiene ningún interés (7).

La comercialización y administración de un enantiómero simple podría ser preferible solamente en las siguientes situaciones (7):

- Si el enantiómero desprovisto de efectos beneficiosos participa en los efectos adversos de forma dosis-dependiente, ej. dextrotiroxina es menos eficaz que levotiroxina y con más efectos adversos a nivel cardiaco.
- Si los dos enantiómeros tienen efectos beneficiosos diferentes con los mismos efectos adversos, ej. quinina y quinidina.
- Si uno de los enantiómeros es el único responsable de un efecto adverso en particular (ej. la granulocitopenia está relacionada con el isómero d de la levodopa).
- Si es la única forma de disminuir el tamaño de la forma farmacéutica.

La comercialización de estereoisómeros simples, en general, no presenta ventajas y su coste es superior.

En realidad, la mayoría de los enantiómeros simples comercializados recientemente no han demostrado ajustarse a ninguna de las anteriores situaciones, no suponiendo avances clínicos reales. No son más que argucias de los laboratorios (que algunas veces son los mismos que comercializan la mezcla racémica) para seguir teniendo una posición fuerte en el mercado en el momento en que vence la patente de la mezcla racémica (7).

Ejemplos de estereoisómeros simples (...que no aportan nada nuevo)

■ **Esomeprazol:** es el enantiómero S del omeprazol (mezcla racémica de los isómeros S y R).

Según los estudios realizados, esomeprazol a dosis de 40 mg presenta una eficacia superior a omeprazol a dosis de 20 mg, si bien a igualdad de dosis, la eficacia y seguridad de ambos fármacos son similares pero con un perfil coste-efectividad más desfavorable en el caso de esomeprazol. No es de extrañar que haya autores que opinen que la comercialización de esomeprazol no es más que una simple operación comercial de reemplazo del omeprazol, cuando ha caducado su patente (10,11).

■ **Dexibuprofeno:** es el enantiómero S y forma clínicamente activa del ibuprofeno (mezcla racémica). Ha demostrado ser igual de eficaz y tener el mismo perfil de toxicidad que ibuprofeno, por lo que no aporta ninguna ventaja sobre este último, y se puede decir que es el mismo medicamento pero con mayor coste (12).

■ **Dexketoprofeno:** es el enantiómero S del ketoprofeno (mezcla racémica), y en mayor medida responsable de la

acción farmacológica de ketoprofeno. No hay suficientes ensayos clínicos bien realizados que permitan establecer las supuestas ventajas sobre ketoprofeno, las cuales están más basadas en fundamentos teóricos que en fundamentos de tipo clínico (13).

■ **Levocetirizina:** es el enantiómero R de la cetirizina (mezcla racémica). No hay ensayos clínicos publicados para poder valorar la eficacia y seguridad frente a cetirizina (14).

COSTE DE ALGUNOS ESTEREOISÓMEROS SIMPLES Y MEZCLAS RACÉMICAS

FÁRMACO	DDD ó DOSIS HABITUAL DIARIA	PRECIO DE LA DDD (€)
Omeprazol (EFG)	20 mg	0,32 - 0,46 *
Esomeprazol (Axiago®, Nexium Mups®)	20 mg	1,48
Ibuprofeno (EFG)	1.200 mg	0,22
Dexibuprofeno (Atriscal®, Seractil®)	800 mg	0,63
Ketoprofeno (Arcental®, Fastum®, Ketoprofeno Ratiopharm®, Ketosolan®, Orudis®)	150 mg	0,25
Dexketoprofeno (Adolquir®, Enantyum®, Kettesse®, Quiralam®)	75 mg	1,09
Cetirizina (EFG)	10 mg	0,29
Levocetirizina (Xazal®)	5 mg	0,56

* Rango de precios entre la especialidad más barata y la más cara.

BIBLIOGRAFÍA

- Sastre I. Especialidades farmacéuticas orales de liberación modificada. *Boletín de Información Terapéutica de Asturias* 2002;4(3):1-8.
- Modified-release preparations. *Merec Bulletin* 2000;11(4):13-16.
- Lastres JL. Nuevos sistemas orales de liberación modificada. *Schironia* 2002;1:63-71.
- Sansom LN. Oral extended-release products. *Australian Prescriber* 1999;22(4):88-90.
- Mejorar el cumplimiento terapéutico: ¿es siempre mejor con una dosis diaria? *INFAC* 2000;8(4):19-22.
- Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos. *Fluoxetina semanal. Nuevo Medicamento a Examen N°69-2002.*
- Ne pas confondre sélection d'un isomère et progrès thérapeutique. *Rev Presc* 2001;21(215):171.
- Do single stereoisomer drugs provide value? *Therapeutics Letter* June-September 2002.
- Tucker GT. Chiral switches. *Lancet* 2000;355:1085-7.
- Brea Corral JM. Esomeprazol. Hoja de evaluación terapéutica. *Atención primaria de Asturias* 2003;5(1).
- Esomeprazol. *Ficha de Novedad Terapéutica CADIME N° 4-2002.*
- Dexibuprofeno. *Ficha de Evaluación Terapéutica. Servicio Navarro de Salud* 2001;6:1-2.
- Dexketoprofeno. *Ficha de Novedad Terapéutica CADIME N° 4-1996.*
- Ficha técnica de Xazal®, UCB Pharma.

Fecha revisión bibliográfica: Agosto 2003

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazilaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - Tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Iciar Alfonso, Izaskun Aranzegi, María Armendáriz, Maitte Callén, Aritxu Ekeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Iñaki García, Anabel Giménez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaió, Itxasne Lekue, Javier Martínez, Javier Meana, Carmeina Mozo, Elena Olloquegui, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.

ISSN: 1575054-X
 D.L.: BI-587-99



Osakidetza
 Servicio vasco de salud



OSASUN SAILA
 DEPARTAMENTO DE SANIDAD