

FORMAS FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA

Prof. Dr. Humberto G. Ferraz

FCF/USP

1. INTRODUÇÃO

As formas farmacêuticas de liberação modificada (FFLM) são sistemas especialmente desenvolvidos para possibilitar um melhor aproveitamento do fármaco pelo organismo, se comparado aos sistemas convencionais. Além de promoverem uma otimização da distribuição do fármaco pelo organismo, evitam flutuações indesejáveis na sua concentração, o que permite uma considerável melhoria na biodisponibilidade.

Tais sistemas são bastante interessantes uma vez que são capazes de influenciar o perfil farmacocinético, a velocidade de liberação, o local e a duração da ação do fármaco, exercendo, inclusive, influencia sobre os efeitos colaterais decorrentes de seu uso.

Outro aspecto importante são os custos para o desenvolvimento de novos fármacos, sendo este um grande desafio para a indústria farmacêutica atualmente, o que torna crescente o interesse pela pesquisa em novos sistemas capazes de veicular mais eficientemente fármacos já consagrados na terapêutica.

Idealmente, um sistema de liberação de fármacos deve ser capaz de disponibilizar o fármaco no seu local de ação em curto espaço de tempo, por um período de tempo adequado (duração do efeito). Por outro lado, a concentração deste fármaco deve permanecer acima da concentração mínima efetiva (CME), porém, abaixo da concentração tóxica mínima (CTM), intervalo este conhecido como “faixa terapêutica” (Figura 1).

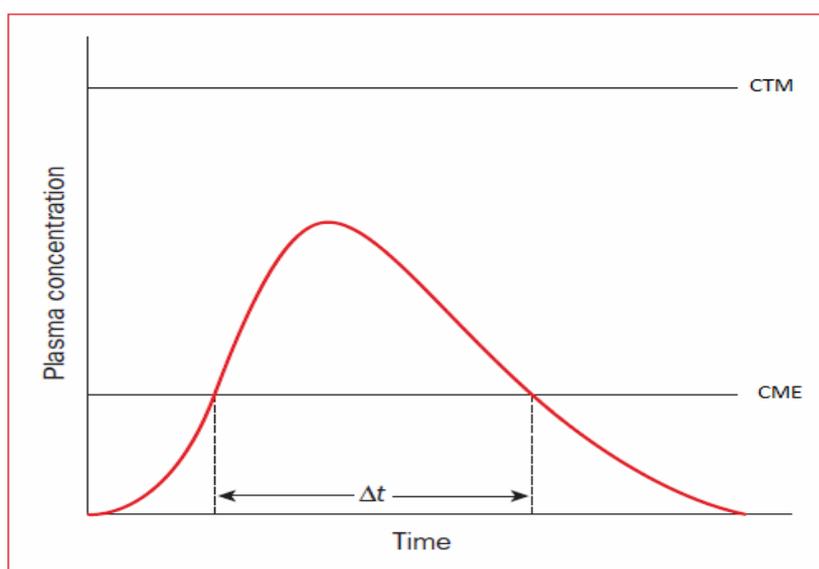


Figura 1: Representação esquemática da “faixa terapêutica” de um fármaco.

Estes sistemas tem ganhado grande destaque nas últimas décadas, sobretudo pelos seguintes motivos:

- **Manutenção de níveis sanguíneos do fármaco:** A dose e a frequência da administração de um determinado medicamento é condicionada pelas suas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas. Para fármacos com meia-vida relativamente curta, as FFLM podem ser interessantes para manutenção de níveis sanguíneos por um período de tempo mais prolongado;
- **Redução dos efeitos colaterais:** Evitar picos do fármaco no sangue pode, em situações específicas, reduzir efeitos colaterais, como por exemplo, na hipotensão causada pela nifedipina administrada sob a forma de comprimidos de liberação convencional;
- **Melhor adesão do paciente ao tratamento:** Fármacos de meia vida curta requerem a administração de várias doses ao longo do dia (3 ou mais vezes) e existe uma relação inversa entre a frequência de administração e a adesão do paciente ao tratamento.

Entretanto, é importante considerar que, em muitos casos, a interrupção do tratamento não é possível. Existe, também, menor flexibilidade para ajustes individuais da dose e limitações de alguns fármacos, que não podem ser formulados com liberação prolongada.

2. CLASSIFICAÇÃO DAS FFLM

Existem diversas propostas para classificação destes sistemas, dentre as quais destaca-se aquela que tem por base a via de administração, conforme descrito na Tabela 1.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DESCRIÇÃO	VANTAGENS/ DESVANTAGENS
Oral	Em geral são administrados na forma de comprimidos ou cápsulas	Facilidade de administração
		Metabolismo de primeira passagem
Parenteral	Os medicamentos podem ser administrados por via intravenosa, subcutânea, etc.	Início de ação mais rápido
		Dor no local da aplicação
Transdermal	A aplicação do medicamento é feita sobre a pele, especialmente na forma de adesivos (patches)	Frequência de administração
		Irritação no local da aplicação

Tabela 1: Classificação das FFLM baseada na via de administração.

As FFLC também podem ser classificadas de acordo com o modo de liberação do fármaco, conforme descrito abaixo:

- **Liberação imediata***: formulações nas quais a liberação do fármaco ocorre imediatamente após a administração, não havendo, portanto, qualquer controle da liberação. São formulações convencionais.

- **liberação modificada**: são formulações capazes de modular a liberação do fármaco que veiculam, que pode ser:

- **liberação retardada**: a liberação do fármaco ocorre em algum momento, após decorrido certo período de tempo da administração;

- **liberação prolongada**: a liberação do fármaco se mantém por um período de tempo mais prolongado após a administração (Figura 2), reduzindo, assim, a frequência de administração.

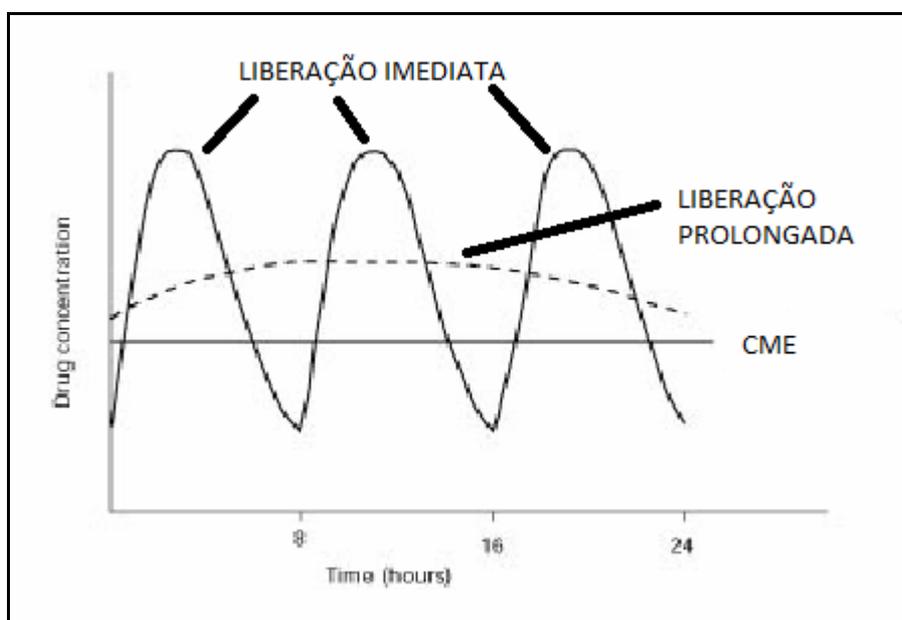


Figura 2: Representação esquemática de uma liberação imediata e de liberação prolongada.

3. TECNOLOGIAS UTILIZADAS PARA OBTENÇÃO DE FFLM

Suspensões injetáveis

São formulações relativamente simples, baseadas na aplicação intramuscular do fármaco sob a forma de partículas, formando um “depósito” do fármaco, que é, então, liberado lentamente para a corrente sanguínea.

Exemplos: Rocefin[®]IM, Diprospan[®]

Sistemas matriciais

São FFS de uso oral (geralmente comprimidos), que utilizam matrizes do tipo hidrofílicas (derivados da celulose), lipofílicas (ceras) ou plásticas (PVC, PEG). A liberação do fármaco se dá por erosão ou difusão.

Exemplos: Cewin[®] liberação prolongada, Frontal XR[®].

Microgranulos ou pellets

São sistemas baseados no revestimento de partículas ou grânulos que permitem uma dissolução controlada do fármaco. Neste caso, a forma farmacêutica pode ser comprimido ou cápsula.

Exemplos: Sporanox[®], Cardizen CD[®]

Sistemas baseados na pressão osmótica

São comprimidos nos quais o fármaco está contido numa matriz revestida por uma membrana semi-permeável, contendo um orifício. A membrana permite a penetração da água no comprimido (pressão osmótica), possibilitando o “bombeamento” do fármaco através do orifício, o que possibilita uma liberação constante do fármaco, sem interferência do pH do meio.

Exemplo: Adalat Oros[®]

Implantes subcutâneos

São sistemas nos quais o fármaco é depositado no tecido subcutâneo por intermédio de uma pequena cirurgia, formando-se um depósito. A matriz pode ser de silicone ou, ainda, de polímeros biodegradáveis. Estes sistemas atuam por longos períodos de tempo.

Exemplos: Riselle[®], Implanon[®].

Sistemas transdérmicos

São sistemas destinados à aplicação tópica nos quais o fármaco, incluído num “reservatório” tem sua liberação controlada por uma membrana de natureza polimérica e microporosa (copolímero de etileno-acetato de vinila, nitrato de celulose, acetato de celulose, etc).

Exemplos: System[®], Niquitin[®].

Lipossomas

São pequenas vesículas de formato esférico, constituídas por duplas camadas de moléculas de fosfolípídeos, de grande potencial para a veiculação de fármacos, pois são capazes de veicular o fármaco até o local desejado, maximizando a ação terapêutica e minimizando a toxicidade.

Exemplo: Ambisome[®], Daunoxome[®].