

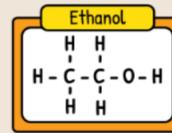


# Risco de libertação accidental de fármacos induzida pelo álcool

Jonathan Brun, Madalena Videira, Matilde Bello, Ana Isabel Fernandes  
Egas Moniz School of Health & Science, Almada, Portugal

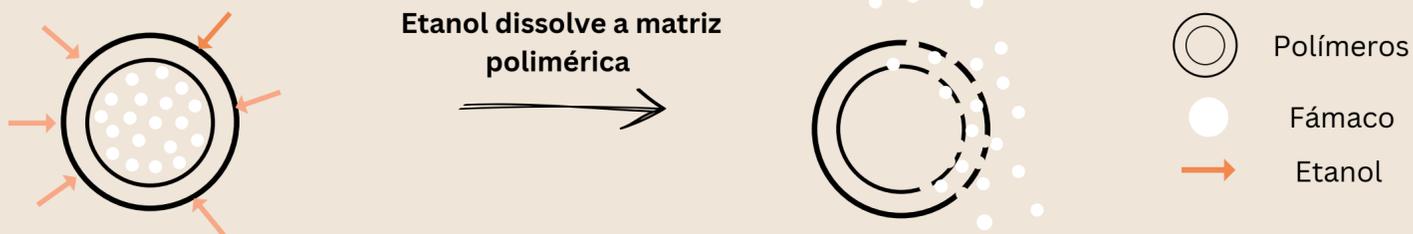
LAIA

Ocorre quando a presença de álcool no trato gastrointestinal influencia a libertação **prematura ou acelerada** de substâncias ativas dos medicamentos, resultando numa absorção **inadequada** ou até mesmo **toxicidade e morte**.



**Interação etanol-fármaco:** O etanol é o co-solvente mais utilizado e aumenta a solubilidade de muitos polímeros → potenciador da absorção do fármaco

**Interação etanol-excipientes:** polimetacrilatos → Na presença de álcool, pode ocorrer uma libertação rápida levando à LAIA.



## Requisitos das autoridades, para testar produtos com risco potencial de dose dumping

- Variam dependendo do **país e da agência** reguladora específica;
- Solicitam evidências **claras de segurança e eficácia dos produtos** antes de permitir sua comercialização;
- Produtos com possível **risco de LAIA**, exige-se informações detalhadas sobre a formulação do produto;

### Novas tecnologias

	FDA	EMA
Requisitos metodológicos	Concentrações de álcool: 0%, 5%, 20% e 40% Tempo de duração: repetições de 15 min durante 2h	Concentrações de álcool: 5%, 10% e 20% Tempo de duração, não definido
Produtos a serem testados	Todos os fármacos de libertação modificada e os fármacos com elevado risco de LAIA	Todas as formulações orais

- **Polímeros hidrofílicos:** Melhores candidatos para a formulação de sistemas matriciais resistentes ao álcool, evitando assim a libertação rápida e indesejada. **Intumescem** em contacto com a água e formam uma camada gelificada;
- **Poli(etilenoglicol) (PEG):** Homopolímero não iónico adequado para comprimidos **matriciais de libertação controlada**, porque oferecem resistência à LAIA;
- **Carbómeros:** Polímeros sintéticos de ácido acrílico; em presença de etanol no meio de dissolução **não se observou** qualquer libertação de dose;
- **HPMC (hidroxipropilmetilcelulose):** Polímero não-iónico solúvel mais utilizado atualmente para **atenuar LAIA**;
- **Sistemas multiparticulados:** Dois tipos de multiparticulados podem ser adicionados numa mesma **cápsula gelatinosa dura**, controlando a libertação de fármaco e reduzindo o risco de LAIA.

### Curiosidades

#### Dose Dumping nos alimentos: Margem terapêutica muito estreita!!!

Na toma de teofilina com alimentos a absorção foi 2,3 vezes mais rápida do que a verificada em jejum, ou seja, existe dose dumping (DD).

#### Contramid:

A presença de etanol nos meios de dissolução pode causar uma diminuição significativa (25%) da taxa de libertação.



### Referências bibliográficas

- Jedinger N, Khinast J, Roblegg E. The design of controlled-release formulations resistant to alcohol-induced dose dumping--a review. Eur J Pharm Biopharm. 2014
- Leslie Hendeles, Miles Weinberger, Gary Milavetz, Malcolm Hill, Leigh Vaughan, Food-Induced "Dose-Dumping" from a Once-a-Day Theophylline Product as a Cause of Theophylline Toxicity, Chest, Volume 87, Issue 6
- Jain AK, Söderlind E, Viridén A, Schug B, Abrahamsson B, Knopke C, Tajarobi F, Blume H, Anschutz M, Welinder A, Richardson S, Nagel S, Abrahamsén-Alami S, Weitschies W. The influence of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) molecular weight, concentration and effect of food on in vivo erosion behavior of HPMC matrix tablets. Vols. 187, Journal of Controlled Release. 2014. pp. 50-8.
- Cvijic S, Aleksić I, Ibrić S, Parojčić J. Assessing the risk of alcohol-induced dose dumping from sustained-release oral dosage forms: in vitro-in silico approach. Pharm Dev Technol. 2018 Nov;23(9):921-932. doi: 10.1080/10837450.2017.1392973. Epub 2017 Oct 29. PMID: 29043886.