



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN
MODIFICADA: ADALAT-OROS®**

Autor: Elena López Flores.

Fecha: Febrero 2020.

Tutor: Susana Torrado Durán.

ÍNDICE:

| | |
|-------------------------------------|-----------|
| 1. Resumen..... | Página 1 |
| 2. Introducción y antecedentes..... | Página 1 |
| 3. Objetivos..... | Página 5 |
| 4. Metodología..... | Página 6 |
| 5. Resultados y discusión..... | Página 6 |
| 6. Conclusiones..... | Página 17 |
| 7. Bibliografía..... | Página 17 |

1. RESUMEN:

El uso de las formas farmacéuticas orales de liberación modificada como alternativa a las formas orales convencionales está cada vez más extendido como consecuencia de las dificultades posológicas que presentan determinados tratamientos para los pacientes, además, con estas nuevas formas de liberación se eliminan las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de los fármacos y disminuyen los efectos adversos producidos, frecuentemente, por esas fluctuaciones. Por todo ello, las formas farmacéuticas de liberación modificada presentan numerosas ventajas frente a las formas convencionales, favoreciendo la adherencia a los tratamientos por parte de los pacientes y mejorando su calidad de vida.

En este trabajo se lleva a cabo una revisión de la forma farmacéutica de liberación modificada Adalat-OROS[®], un sistema osmótico de tipo push-pull que utiliza la presión osmótica como método de liberación del nifedipino de manera constante en el tiempo. El nifedipino es un fármaco utilizado para el tratamiento de la angina de pecho y la hipertensión, que ha demostrado ser eficaz cuando se administra en una forma farmacéutica oral convencional, pero presenta una serie de efectos adversos que son, normalmente, debidos a las variaciones en la concentración del fármaco en sangre. El sistema OROS ha sido objeto de estudio a lo largo del tiempo y presenta numerosas variaciones que han logrado facilitar los tratamientos, un ejemplo de ello ha sido el Adalat-OROS[®], que ha conseguido que el nifedipino, pueda ejercer su acción de manera más eficaz y segura al eliminar las variaciones plasmáticas del fármaco y con ellas la mayoría de los efectos adversos que producen las formas de liberación convencionales. Aunque, hay que tener en cuenta que esta formulación también presenta una serie de inconvenientes debido a que se trata de un comprimido no deformable, que contiene gran cantidad dosis y que debe ser formulado de manera muy precisa para poder llevar a cabo eficazmente su acción. Por ello, es necesario realizar un análisis completo de los pacientes antes de prescribirle dicha forma farmacéutica y explicarles correctamente su mecanismo de acción y la forma en la que debe ser administrado.

El sistema OROS sigue siendo propósito de estudio ya que ofrece una gran cantidad de posibilidades para el desarrollo de nuevas formulaciones de medicamentos que sean más efectivas, más seguras y mejoren la calidad de vida de los pacientes.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:

En la actualidad existen multitud de enfermedades que, debido a la cronicidad de las mismas o como consecuencia de la escasa vida media del fármaco en sangre, con el tratamiento se pretende mantener una concentración plasmática terapéutica constante. Para ello, es necesario administrar reiteradamente una dosis determinada y con una frecuencia definida de fármaco mediante las **formas farmacéuticas orales convencionales**, que son

formas diseñadas para la liberación inmediata del fármaco tras su administración, para poder obtener la concentración plasmática terapéutica deseada (Collett y Moreton, 2004).

Las formas farmacéuticas orales convencionales son las más ampliamente utilizadas para el tratamiento de las enfermedades ya que ofrecen un efecto sistémico y son fáciles de utilizar por los pacientes (Collett y Moreton, 2004). Pero presentan una serie de limitaciones:

- No es posible mantener una concentración terapéutica constante durante todo el tratamiento ya que la concentración del fármaco varía entre dosis sucesivas. Estas fluctuaciones del fármaco en plasma hacen que el paciente pueda sufrir eventos de sobre-dosificación o infra-dosificación en algunas ocasiones (Collett y Moreton, 2004).
- Los fármacos con semivida corta requieren dosis frecuentes para mantener la concentración terapéutica deseada, en el caso de las formas farmacéuticas de liberación inmediata, se hace determinante el hecho de que el paciente pueda olvidar alguna toma y el período de descanso nocturno ya que esto supone la ineficacia o el fracaso terapéutico del tratamiento. Si no hay un cumplimiento estricto por parte del paciente no se podrá alcanzar una concentración eficaz de fármaco en plasma (Collett y Moreton, 2004).

A consecuencia de dichas limitaciones, se impulsó la investigación de un nuevo tipo de formas farmacéuticas y se desarrollaron las **formas farmacéuticas de liberación modificada**, que son formas farmacéuticas diseñadas para liberar el fármaco en el momento o lugar escogidos con el fin de lograr objetivos terapéuticos difíciles de conseguir con las formas convencionales o para hacer más cómodo el tratamiento al paciente. Además, estas formas farmacéuticas de liberación modificada liberan el fármaco a una velocidad suficientemente controlada como para proporcionar períodos prolongados de acción terapéutica tras la administración de cada dosis (Collett y Moreton, 2004).

El objetivo, por tanto, de estos nuevos sistemas de liberación modificada es conseguir una concentración plasmática de fármaco que se mantenga constante o, que disminuya lo suficientemente despacio, como para mantenerse dentro de la ventana terapéutica durante un período de tiempo suficiente (Fig.1) (Collett y Moreton, 2004).

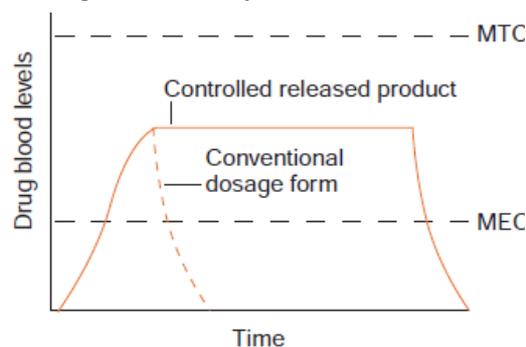


Figura 1. Curva hipotética que relaciona el tiempo y los niveles de fármaco en sangre de una forma de administración convencional frente a un producto de liberación modificada. Fuente: Collett, J., Moreton, C. (2004) Forma farmacéutica oral de liberación modificada. En M. E. Aulton (Ed). *Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. (pp.290-304). Madrid: Elsevier.

La Real Farmacopea clasifica estas formas farmacéuticas en tres grandes grupos:

- Formas de liberación prolongada. La liberación de fármaco es más lenta y prolongada que la proporcionada por una forma farmacéutica convencional (Gómez, 2017).
- Formas de liberación retardada. La liberación del fármaco se lleva a cabo de una manera más retardada en el tiempo que con las formas de liberación convencional. La

liberación se produce cuando se alcanza una zona determinada del tracto digestivo o cuando ha transcurrido un cierto tiempo desde el momento de la administración. Con esto, se pretende evitar la cesión en ciertas zonas del aparato digestivo para mejorar la estabilidad del fármaco o disminuir la aparición de efectos secundarios y facilitar el tratamiento de patologías que tienen una mayor incidencia a determinadas horas del día, es decir, se hace coincidir la liberación del fármaco con el momento del día en el que interesa disponer de una mayor concentración plasmática de fármaco (Gómez, 2017).

- Formas de liberación pulsátil. La liberación de fármaco tiene lugar de manera secuencial; es decir, se alterna consecutivamente periodos de cesión y de no cesión (Gómez, 2017).

En la figura 2, se representan los perfiles de cesión de fármaco de las formas farmacéuticas previamente descritas.

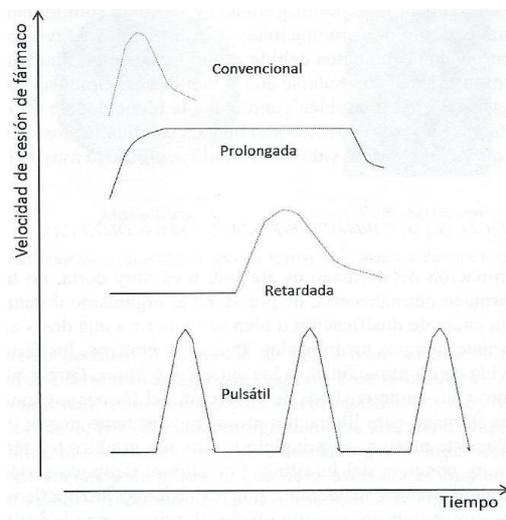


Figura 2. Perfiles de cesión de fármaco según los diferentes tipos de formas farmacéuticas orales. Fuente: Gómez Amoza, J.L. (2017) Formas sólidas orales de liberación modificada. En Martínez Pacheco, R. (Ed.) *Tratado de tecnología farmacéutica. Volumen III: Formas de dosificación*. (pp 113-135). Madrid: Síntesis.

Las formas farmacéuticas de liberación prolongada tienen como objetivo adaptar la velocidad de liberación del fármaco a las necesidades terapéuticas de los pacientes durante períodos de tiempo extensos.

Estas formas farmacéuticas presentan ciertas ventajas frente a las formas de liberación inmediata:

- Simplificación de las pautas posológicas, principalmente en el tratamiento de patologías crónicas, con lo que se favorece un mejor cumplimiento por parte del paciente.
- Disminución de las fluctuaciones de los niveles plasmáticos lo que incrementa la eficacia del tratamiento y disminuye la aparición de efectos adversos.
- Reducción de la dosis diaria de fármaco sin pérdida de eficacia.
- Reducción del coste económico al mejorar el tratamiento de la enfermedad.

Pero, también presentan una serie de limitaciones:

- Una vez administrado el fármaco, es prácticamente imposible detener de forma inmediata el tratamiento en caso de que exprese alguna intolerancia o intoxicación.

- Es necesario informar al paciente acerca del uso de estas formas farmacéuticas para una correcta acción de las mismas ya que no se deben fraccionar ni chupar.

Otra limitación importante es que, no todos los principios activos pueden incorporarse a las formas farmacéuticas de liberación prolongada. Para que esto se pueda llevar a cabo, se debe considerar, en primer lugar, sus *propiedades fisicoquímicas*, ya que, para que la velocidad de absorción del fármaco pueda ser controlada eficazmente, es determinante la solubilidad del principio activo en el medio acuoso, por lo tanto, los fármacos con una solubilidad muy elevada (>10 mg/ml) no son adecuados para este tipo de formulaciones porque, entre otras causas, presentan un mayor riesgo de liberar de forma brusca una elevada cantidad de dosis. De la misma forma, una baja solubilidad (<0,1 mg/ml) dificultará la disolución del principio activo. También, se ha de considerar que la mayoría de los principios activos se comportan como ácidos o bases débiles, por lo que conviene conocer la solubilidad en función de su pKa y de los valores de pH de los entornos en los que se producirá la cesión, así como las características de permeabilidad en función de su grado de ionización (Gómez, 2017). De acuerdo con el sistema de clasificación biofarmacéutica, los fármacos encuadrados en las clases III (alta solubilidad, baja permeabilidad) y IV (baja solubilidad y baja permeabilidad) no son buenos candidatos para este tipo de formulaciones (Gómez, 2017). Los principios activos con coeficiente de reparto muy elevado tampoco son buenos candidatos debido a que, en general, tienden a permanecer en el organismo durante períodos prolongados al acumularse en las membranas lipídicas de las células (Gómez, 2017).

Por otra parte, también hay que tener en cuenta la *farmacocinética* del principio activo. La semivida de eliminación del fármaco no debe ser ni muy larga ni muy corta, debido a que los principios activos con una semivida larga, permanecen mayor tiempo en sangre, por lo que su acción perduraría durante más tiempo sin necesidad de administrarlo en una forma de liberación modificada, pero, si por el contrario presentan una semivida muy corta, inferior a 2 horas, se necesitarían dosis muy elevadas de fármaco para mantener niveles terapéuticos constantes. Por todo ello, los fármacos con valores de semivida de eliminación comprendidos entre 2 y 6 horas serían los apropiados para ser formulados en formas farmacéuticas de liberación modificada. También es importante la uniformidad de absorción en el tracto gastrointestinal ya que no todos los fármacos permanecen el mismo tiempo en el tubo digestivo ni se absorben en los mismos lugares del tracto. Además, no serían adecuados los fármacos que sufran una elevada metabolización enzimática o un importante efecto de primer paso hepático (Gómez, 2017).

El interés de formular un fármaco en una forma farmacéutica de liberación prolongada está directamente relacionado con el número de dosis/día de liberación convencional que constituye su pauta de dosificación. Además, también hay que tener en cuenta la dosis de fármaco ya que si ésta es mayor de 1 gramo, la formulación podría presentar un tamaño inadecuado. Asimismo, si el fármaco presenta un intervalo terapéutico pequeño será necesario extremar las precauciones con la finalidad de evitar que se produzca una liberación excesiva de dosis del fármaco (Gómez, 2017).

Las formas orales de liberación prolongada se clasifican, teniendo en cuenta su estructura interna, en dos tipos de sistemas:

- Matriciales: el fármaco se encuentra disperso en forma de partículas o gotículas, o bien a nivel molecular, en el seno de una matriz formada por un excipiente o por mezcla de excipientes (Gómez, 2017).
- Reservorio: Constituido por un núcleo, al que se incorpora el fármaco, rodeado por una cubierta formada por un material que, en general, es de naturaleza polimérica encargada de controlar la cesión de fármaco (Gómez, 2017).

Los sistemas reservorio están compuestos por un núcleo, en el que se incorpora el fármaco que estará rodeado por una cubierta polimérica encargada de controlar la cesión de fármaco (Gómez, 2017).

El núcleo puede estar formado por unidades multiparticulares (pellets, gránulos) o monolíticas (comprimidos). Para que la cubierta polimérica cubra perfectamente al núcleo, éste debe ser denso y poco poroso, esférico, con una superficie lisa y de tamaños similares; la cubierta se extiende sobre el núcleo mediante el uso de un lecho fluido (Gómez, 2017).

La composición, el espesor y la porosidad de la cubierta pueden controlar la liberación del principio activo. Habitualmente, las cubiertas están constituidas por un polímero o mezclas de polímeros, plastificantes y agentes formadores de poros. Los polímeros pueden ser aplicados en disolución o en dispersión acuosa según sean hidrosolubles o no, respectivamente (Gómez, 2017).

Un inconveniente relacionado con el uso de estos sistemas reservorio, es que la velocidad de liberación del fármaco se ve influida por las condiciones que presenta el lugar donde se liberará el principio activo (pH, flujo hidrodinámico, etc). Para evitarlo, se ha desarrollado un sistema reservorio en el que la cesión está controlada por un proceso de ósmosis que consiste en la entrada de agua a través de una membrana semipermeable impulsada por la diferencia en la presión osmótica que existe a ambos lados de dicha membrana (Gómez, 2017).

El sistema osmótico más sencillo es el **sistema osmótico elemental**, conocido como OROS® (Osmotic Release Oral System) consta de un núcleo rodeado por una membrana semipermeable que presenta un orificio a través del cual tiene lugar la liberación del fármaco disuelto o en forma de suspensión. La velocidad de entrada de agua al sistema depende de la presión osmótica generada por los componentes del núcleo y de la permeabilidad de la membrana. El agua absorbida por el núcleo provoca su expansión y fuerza a que el fármaco, disuelto o suspendido, abandone el sistema a través del orificio (Fig.3). En estas condiciones, es posible obtener una liberación de fármaco de orden cero durante prolongados períodos de tiempo.

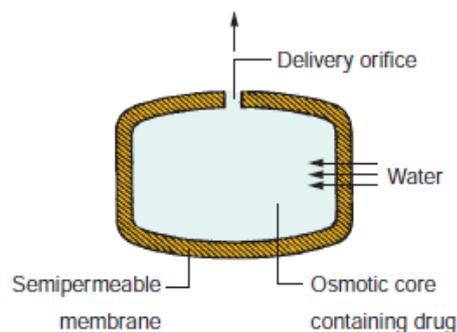


Figura 3. Bomba osmótica elemental OROS. Fuente: Allen, L., & Ansel, H. C. (2013). *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. Lippincott Williams & Wilkins.

3. OBJETIVOS:

En este trabajo se pretende realizar una revisión bibliográfica acerca de las formas farmacéuticas de liberación modificada y exponer las ventajas que estos nuevos sistemas pueden ofrecer frente a las formas farmacéuticas de liberación convencionales así como los posibles problemas que plantea el uso de los mismos, y se centrará específicamente en una forma farmacéutica de liberación prolongada como es el sistema osmótico elemental, también denominado OROS®, tomando como ejemplo el Adalat-OROS®, cuyo núcleo contiene

Nifedipino como principio activo el cual se libera mediante el sistema OROS-push-pull®. Además, se analizarán las variaciones y avances que se han ido desarrollando a partir del sistema elemental OROS®.

4. METODOLOGÍA:

Para el desarrollo de este trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica a través de diversas páginas de publicaciones científicas tales como PubMed, Scielo, Chocrane y google scholar, en las que, mediante la introducción de palabras clave relacionadas con el trabajo como “Sistemas de liberación modificada”, “Adalat-OROS”, “Nifedipine” y “Osmotic controlled oral drug delivery”, se han obtenidos artículos científicos que tratan sobre los sistemas farmacéuticos de liberación modificada y sus ventajas e inconvenientes frente a las formas farmacéuticas de liberación convencional, en inglés, francés y español. Además, se han tomado referencias de libros facilitados por la facultad de farmacia sobre las aportaciones galénicas a las formas de administración. Paralelamente, se ha consultado la base de datos del CIMA, centro de información de medicamentos de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) para analizar la ficha técnica del Adalat-OROS®.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

En 1955 fueron Rose y Nelson los que utilizaron por primera vez los principios de la presión osmótica en la liberación de un fármaco. El dispositivo que desarrollaron estaba compuesto por tres compartimentos: uno contenía el principio activo, otro una solución salina saturada y el tercero contenía agua. Los dos últimos compartimentos estaban separados por una membrana semipermeable y la diferencia de presión osmótica entre los dos provocaba que el agua fluyera a través de la membrana hacia el compartimento saturado de sal. Este compartimento aumentaba su tamaño a medida que el agua iba entrando, lo que producía una dilatación de la membrana de látex que lo separaba del compartimento que contenía el principio activo, lo que favorecía su liberación a través de un orificio realizado en la membrana. (Fig4a.) (Verma et al., 2000). Pero este dispositivo presentaba el inconveniente de que, antes de ser ingerido ya había comenzado el proceso de difusión a través de la membrana debido a la presencia de agua en el sistema, por eso, en la década de los 70, Higuchi y Leeper propusieron una serie de cambios en el sistema de Rose y Nelson. El compartimento con agua fue eliminado y el sistema se activaba al entrar en contacto con el agua del tracto gastrointestinal (Fig 4b). Posteriormente, Theeuwes modificó aún más este dispositivo y la membrana semipermeable era la carcasa rígida externa que empujaba al principio activo a salir a medida que el agua iba difundiendo (Fig 4c.) (Verma et al., 2000).

Estos dispositivos fueron comercializados, la mayoría, bajo la marca ALZET (Alza Corporation) y tras todas estas modificaciones, se desarrolló el sistema osmótico elemental tal y como lo conocemos actualmente (Fig 4d.).

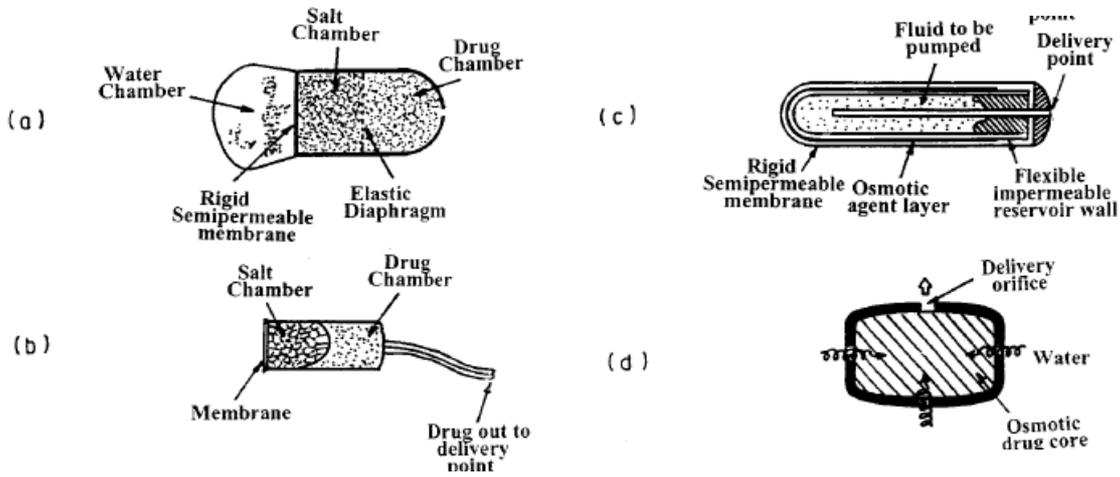


Figura 4. Representación de las diferentes formas de bombas osmóticas. (a) Bomba de Rose-Nelson. (b) Bomba Higuchi-Leeper. (c) Bomba osmótica de Theeuwes. (d) bomba osmótica elemental. Fuente: Verma, R. K., Mishra, B. & Garg, S. (2000) Osmotically Controlled Oral Drug Delivery*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 26:7, 695-708. doi: 10.1081/DDC-100101287.

El sistema OROS[®] está compuesto por un núcleo osmótico que contiene el fármaco (con o sin agente osmótico) rodeado por una membrana semipermeable que presenta un orificio, realizado mediante un rayo láser, por donde se va a producir la liberación del fármaco (Allen y Ansel, 2014). Este dispositivo, utiliza el gradiente osmótico entre el medio gastrointestinal y su interior como mecanismo de liberación del principio activo.

Una vez administrado el sistema OROS[®], la membrana semipermeable permite que entren en contacto los fluidos acuosos con el núcleo osmótico que absorbe agua a una velocidad controlada por la permeabilidad de la membrana y la presión osmótica del núcleo y se produce la disolución o suspensión del principio activo a medida que va entrando el agua, la presión aumenta y hace que el agente osmótico del núcleo impulse la solución de principio activo fuera del comprimido por el orificio creado en la membrana. Solamente el principio activo disuelto es capaz de pasar a través del orificio. El índice de entrada de agua y la actividad del sistema dependen del gradiente osmótico entre el contenido del núcleo y el fluido en el tracto gastrointestinal, es decir, la liberación del principio activo se mantendrá constante mientras el gradiente osmótico se mantenga constante. Para conseguir esa liberación constante del principio activo se tendrá en cuenta la siguiente ecuación (Gómez, 2017):

$$\frac{dM}{dt} = \frac{A}{h} K \pi C$$

Donde:

dM/dt = Velocidad de liberación del fármaco.

A = Superficie de la membrana.

h = Espesor de la membrana.

K = Constante de permeabilidad de la membrana.

π = Presión osmótica.

C = Concentración del fármaco en solución.

Con esta ecuación se deduce que para lograr una velocidad de liberación constante es imprescindible una correcta selección de la membrana y la formación de una solución saturada de fármaco dentro del núcleo, que permita obtener una concentración en solución constante, siempre que el diámetro del orificio de liberación sea adecuado. Por ello, se deben considerar tres aspectos críticos en el diseño de este tipo de sistemas: la naturaleza de la membrana, el diámetro del orificio y la solubilidad del fármaco (Baena et al., 2006).

La cinética de liberación del fármaco en un sistema osmótico está directamente relacionada con su solubilidad en agua para la formación de la solución saturada correspondiente dentro del núcleo. Los núcleos se elaboran por compresión del principio activo, pero los fármacos que presenten una baja solubilidad se liberarán muy lentamente debido al bajo gradiente osmótico que generan en el sistema y los fármacos cuya solubilidad sea muy elevada, se liberarán rápidamente. En ninguno de estos casos se sigue una cinética de orden cero, por tanto, para conseguir esa cinética de liberación de orden cero, el núcleo contiene una mezcla del principio activo con polímeros hidrófilos o hidrófobos que se seleccionarán en función de la solubilidad que presente el fármaco y de la velocidad a la que se desea ajustar la cesión de fármaco. Si la solubilidad del principio activo es baja, se recurrirá a la adición de agentes osmóticos en el núcleo como el cloruro sódico para aumentar la presión en el interior del sistema y aumentar, a su vez, el flujo de entrada de agua permitiendo una concentración saturada adecuada, también se puede formular el fármaco con algún excipiente que aumente su solubilidad como es el caso de la ciclodextrina que permite incrementar la velocidad de liberación del fármaco poco soluble. De la misma forma, si la solubilidad del principio activo es muy elevada se podrían utilizar sales del principio activo que sean menos solubles como succinato de oprelol en lugar de clorhidrato, o fumarato de metoprolol en lugar de tartrato para retardar la velocidad de liberación (Ahuja et al., 2012).

Todo esto ayudaría a conseguir una solución saturada de fármaco que garantizaría, una óptima presión osmótica entre el núcleo y el exterior, que es esencial para conseguir una cinética de liberación de orden cero. Pero, además de las modificaciones anteriormente descritas que ayudan a mantener una presión osmótica adecuada, es crucial que en el núcleo existan agentes osmóticos; es decir, materiales que, cuando se disuelven en los fluidos biológicos, generen la fuerza de empuje necesaria para que el fármaco abandone el sistema a través de los orificios de la membrana semipermeable, como son las sales inorgánicas y carbohidratos (Gómez, 2017) Por ejemplo, el bicarbonato de sodio que, no solo favorece un gradiente osmótico adecuado, si no que previene la obstrucción del orificio de salida por principio activo precipitado mediante la producción de un efecto efervescente en medio ácido (Ahuja et al.,2012).

La naturaleza de la membrana de recubrimiento es uno de los parámetros esenciales en el diseño de los sistemas osmóticos. Debe ser semipermeable, es decir, permeable al agua e impermeable al principio activo y los agentes osmóticos contenidos en el núcleo y debe ser capaz de mantener estables la forma y las dimensiones del dispositivo para garantizar que su volumen sea constante. Además, tiene que ser capaz de resistir a las agresiones mecánicas y enzimáticas del tracto gastrointestinal, para asegurarle, su grosor debe oscilar entre 200 y 300 μm (Baena et al., 2006). Para la fabricación de la membrana se utilizan principalmente ésteres de celulosa, siendo el más ampliamente empleado el acetato de celulosa (Suñé, 2012). También se pueden emplear acetato de agar, polioésteres o diferentes variedades de Eudragit. El recubrimiento de los núcleos se realiza en equipos en los que se incorpora el polímero disuelto en un disolvente como cloruro de metileno, acetona, metanol, etanol o mezcla de alguno de ellos. Para dotar a estas cubiertas de unas características viscoelásticas adecuadas, a las disoluciones de polímero se incorporan agentes plastificantes (Gómez, 2017).

El diámetro del orificio de salida también influye sobre la velocidad de liberación del principio activo. Dicho orificio debe ser lo suficientemente pequeño como para que la liberación no se produzca por disolución y difusión a través del mismo, pero también tiene que ser lo suficientemente grande para evitar que la presión hidrostática en el interior del núcleo frente al flujo de agua a través de la membrana provoque la deformación del

comprimido o la rotura de la membrana semipermeable. Para evaluar el diámetro óptimo del orificio de salida se mide la velocidad de liberación de comprimidos osmóticos con diferentes diámetros de orificio y se ha comprobado que el perfil de liberación se mantiene prácticamente invariable con diámetros entre 75 y 274 μm (Suñé, 2012).

El orificio se realiza mediante una técnica de rayo láser de CO₂ pulsante incorporado a la máquina de comprimir, con una potencia de 500 vatios (Lumonics Vera Laser® V505) que permite trabajar a una velocidad máxima de 100000 comprimidos/hora, controlada mediante un microprocesador que determina la orientación del comprimido, verifica su posición para la perforación, controla el momento y la duración de la emisión láser y la dirección correcta del láser (fig. 5). El rayo puede perforar la membrana con tal precisión que no se toca el núcleo (Suñé, 2012).

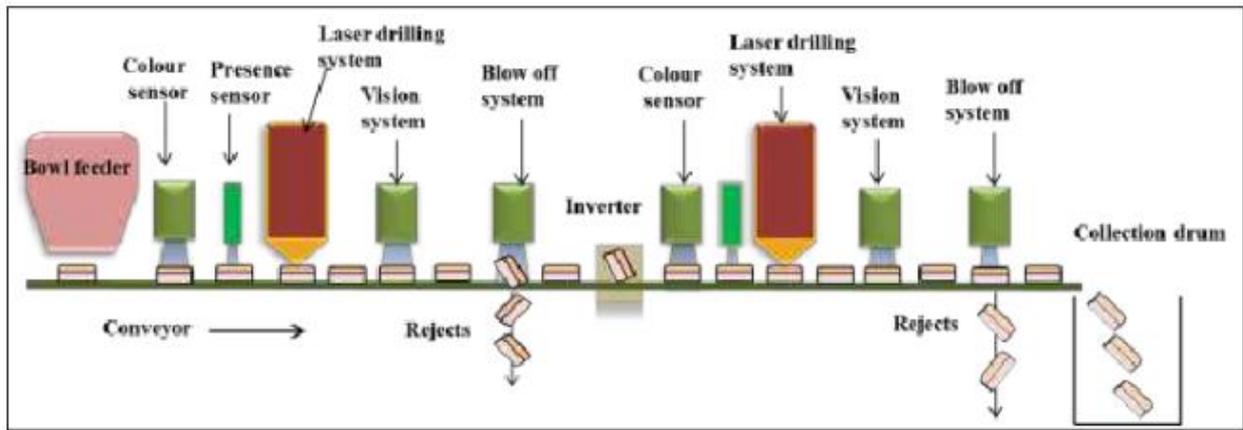


Figura 5. Sistema de perforación láser de comprimidos. Fuente: Shahí, S., Zadbuke, N. S., Jadhav, A., Borde, S. (2015). Osmotic Controlles Drug Delivery System: An Overview. Asian Journal of Pharmaceutical Tecnology & Innovation, 03(15). 32-49. Recuperado de: https://www.academia.edu/21713394/Osmotic_Controlled_Drug_Delivery_Systems_An_Overview

Un sistema osmótico elemental debe, por tanto, estar compuesto por:

- Núcleo, que alberga el principio activo, un agente osmótico, solubilizantes y lubricantes o deslizantes.
- Membrana semipermeable formada por un polímero de membrana, plastificante, un modificador de la membrana y un colorante u opacificante.
- Orificio de salida con un tamaño adecuado a una cinética de de liberación de orden cero.

Teniendo en cuenta las características de un sistema osmótico, se entienden las siguientes ventajas:

- ✓ Proporcionan un perfil de liberación de orden cero que no se ve afectada por las condiciones fisiológicas como el pH, presencia de alimentos, condiciones hidrodinámicas y enzimáticas del medio. Siempre que se haya hecho una elección adecuada de la membrana semipermeable.
- ✓ Pueden formularse fármacos de muy diversas solubilidades.
- ✓ Se puede llevar a cabo un control más efectivo de la liberación, lo que favorece un efecto más prolongado y mayor independencia de efectos fisiológicos que ayuda a mejorar la eficacia terapéutica y la confianza del paciente.
- ✓ La tecnología de revestimiento es sencilla (Gómez, 2017).

Sin embargo, este tipo de sistemas también presenta una serie de desventajas, como son:

- ✗ El tamaño del orificio es crucial y la perforación por láser es fundamental para el correcto funcionamiento del sistema.
- ✗ La integridad y consistencia del revestimiento son esenciales: si el proceso de revestimiento no está bien controlado pueden existir defectos que podrán provocar la liberación brusca del fármaco.
- ✗ Puede causar irritación o úlceras debido a la liberación de la solución saturada de fármaco en el tracto gastrointestinal (Gómez 2017).

5.1. Mecanismo de acción.

Para poder entender con precisión el funcionamiento y, sobre todo, la utilidad de estos sistemas y las ventajas que suponen frente a las formas de liberación convencionales, se va a analizar el sistema Adalat-OROS[®], una forma farmacéutica de liberación modificada de tipo bomba osmótica push-pull, cuyo principio activo es el nifedipino.

El nifedipino, es un calcioantagonista del grupo de las 1,4-dihidropiridinas que inhibe el flujo de iones calcio al tejido miocárdico y al tejido muscular liso de las arterias coronarias y de los vasos periféricos, lo que provoca la dilatación de las arterias coronarias mejorando el suministro de oxígeno al miocardio al aumentar el flujo sanguíneo coronario. Paralelamente, reduce las necesidades de oxígeno del miocardio por disminución de la postcarga (CIMA, 2017) Por lo tanto, el nifedipino está indicado para el tratamiento de la angina de pecho crónica estable o angina de esfuerzo, en combinación con otros antianginosos. Además, con el uso continuado de nifedipino, se puede evitar la aparición de nuevas lesiones ateroscleróticas (CIMA, 2017).

Asimismo, el nifedipino dilata los vasos arteriales periféricos, reduciendo la resistencia periférica y disminuyendo la presión arterial elevada, por lo que también se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial (CIMA, 2017).

También, el nifedipino, puede prevenir o reducir la recurrencia del vasoespasm digital en el síndrome de Raynaud (CIMA, 2017).

El tratamiento de dichas patologías requiere una rápida absorción del principio activo por lo que una forma de administración convencional sería adecuada para ello, pero, en el caso, tanto de la angina de pecho como de la hipertensión, se ven considerablemente mejorados los síntomas mediante la administración de una dosis constante y duradera lo que supondría, con una forma farmacéutica convencional, la administración de tres o cuatro cápsulas de nifedipino diarias, que aumenta la aparición de efectos adversos, tales como: taquicardia, fiebre o dolor de cabeza (Tabla 1) (Grundy y Foster, 1996). Por ello, se consideró la administración de una forma farmacéutica de liberación prolongada una vez al día, que mantuviera los niveles terapéuticos constantes y que evitara, por tanto, los efectos adversos derivados de las variaciones de las concentraciones del fármaco en sangre.

Tabla 1. Efectos adversos producidos por la administración de formas farmacéuticas de liberación inmediata de bloqueantes de los canales de calcio (Nifedipino, diltiazem y verapamilo) frente a los efectos adversos provocados por la administración de nifedipino de liberación prolongada (OROS)

All patients had been receiving an IR calcium channel blocker (nifedipine, diltiazem, or verapamil) for at least 2 months (Mohiuddin and Hilleman, 1991; reprint permission granted by Excerpta Medica)

| | Immediate-release calcium antagonist | | | Nifedipine-GITS (n = 185), n (%) |
|-----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| | Nifedipine (n = 35), n (%) | Diltiazem (n = 119), n (%) | Verapamil (n = 30), n (%) | |
| Headache | 10 (28) | 15 (13) | 4 (13) | 15 (8) |
| Nausea | 3 (8) | 7 (6) | 2 (7) | 10 (5) |
| Dizziness | 10 (28) | 8 (7) | 0 | 11 (8) |
| Edema | 10 (28) | 2 (2) | 1 (3) | 13 (7) |
| Flushing | 8 (22) | 2 (2) | 4 (13) | 12 (6) |
| Nervousness | 7 (19) | 4 (3) | 2 (7) | 11 (6) |
| Fatigue | 2 (6) | 12 (10) | 8 (27) | 15 (8) |
| Leg cramps | 3 (8) | 9 (8) | 2 (7) | 9 (5) |
| Constipation | 1 (3) | 11 (9) | 9 (30) | 4 (2) |
| Worsened congestive heart failure | 2 (6) | 11 (9) | 4 (13) | 8 (4) |
| AV block | 0 | 13 (11) | 3 (10) | 2 (1) |
| Total | 12 (33) | 20 (24) | 11 (37) | 18 (10) |

AV = atrioventricular
 IR = immediate-release
 GITS = Gastro-Intestinal Therapeutic System
 *Some patients reported more than one side effect

Fuente: Grundy, J.S., Foster, R.T. (1996). The Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System (GITS). Clin-Pharmacokinet 30, 28–51. doi: 10.2165/00003088-199630010-00003.

Los potenciales beneficios de la administración de una forma farmacéutica modificada incluyen, por tanto, la disminución de la frecuencia de administración y la dosis diaria total mejorando el cumplimiento del tratamiento, reducción de la toxicidad y mantenimiento de la concentración terapéutica constante. Pero, también existen potenciales inconvenientes que deben tenerse en cuenta, como efectos farmacodinámicos retardados, impredecible o reducida biodisponibilidad, elevado efecto de primer paso hepático, liberación brusca del fármaco, toxicidad sostenida, es decir, una vez administrada la forma farmacéutica que contiene la dosis diaria necesaria de nifedipino, no es posible parar la liberación del mismo, por lo que, si se produce algún tipo de toxicidad, no podría paliarse con la interrupción del tratamiento ya que toda la dosis ha sido administrada de una vez, lo que lleva a otro inconveniente como es la inflexibilidad de administración. También podría presentar una rápida pérdida de eficacia en aquellos pacientes que no mantengan una buena adherencia al tratamiento. Y podrían presentar un mayor coste de fabricación y adquisición (Grundy y Foster, 1996). Además, en el caso del nifedipino, hay que tener en cuenta la insolubilidad acuosa que presenta.

Pero, el nifedipino posee ciertas características que lo hacen perfecto para su incorporación en un sistema osmótico elemental, esto es debido a que presenta un tamaño razonable de dosis diaria (30-120 mg), buena absorción a lo largo del tracto gastrointestinal, es estable a los cambios de pH, a las enzimas y flora bacteriana, posee un metabolismo presistémico no saturable y una concentración mínima eficaz comprendida entre los 10 y los 25 µg/L.(Grundy y Foster, 1996) (Swanson et al., 1987).

Los comprimidos de liberación prolongada de nifedipino utilizan un sistema de liberación diseñado para obtener una cinética de liberación de orden cero durante un largo periodo de tiempo lo que hace posible la administración una vez al día del fármaco. La liberación del fármaco se va a producir mediante un proceso osmótico de “push-pull” que es una variante al sistema osmótico elemental que soluciona el problema derivado de la

insolubilidad del nifedipino gracias a la presencia de un compartimento osmótico que empuja al nifedipino a liberarse a través del orificio de salida del comprimido.

El comprimido está recubierto por una membrana semipermeable de acetato de celulosa, que deja pasar el agua hacia el interior del núcleo, el cual se encuentra dividido en dos partes, una formada por polímeros osmóticos y otra que contiene nifedipino mezclado con una pequeña cantidad de cloruro sódico comprimida en hidroxipropilmetilcelulosa y óxido de polietileno, y que, además, este compartimento presenta un orificio realizado mediante tecnología láser, por donde se liberará el nifedipino (Grundy y Foster, 1996). La parte del núcleo formada por los polímeros hinchables (óxido de polietileno e hidroxipropilmetilcelulosa) está diseñada para que, una vez que entra el agua en el interior, estos polímeros se hinchen y presionen la suspensión de nifedipino, formada *in situ* en el otro compartimento, como consecuencia también, de la entrada de agua en el comprimido (Fig 6.) (Grundy y Foster, 1996).

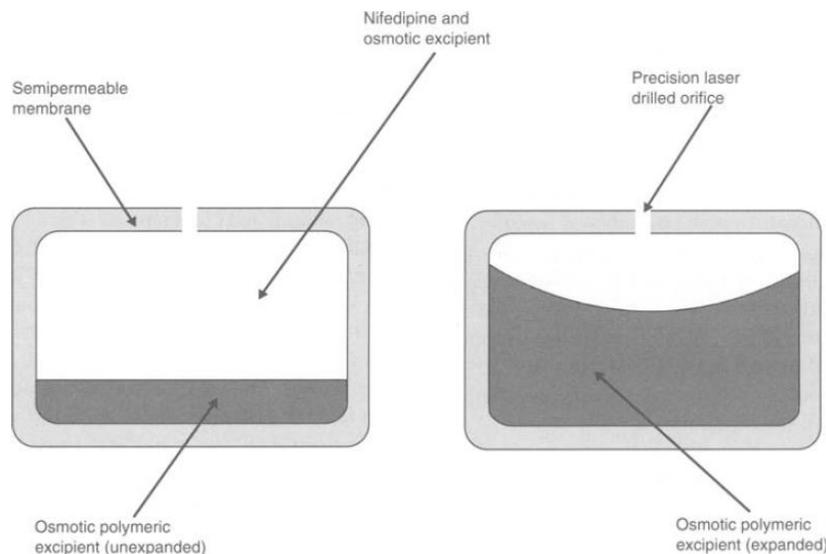


Figura 6. Sistema osmótico push-pull de nifedipino. Fuente: Grundy, J.S., Foster, R.T. (1996). The Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System (GITS). *Clin-Pharmacokinet* 30, 28–51. doi: 10.2165/00003088-199630010-00003.

5.2. Eficacia y seguridad.

Es necesario tener en consideración los factores que influyen en la liberación del principio activo del sistema (grado de permeabilidad de la membrana, su grosor, el área tanto del compartimento de empuje (push) como del que contiene el principio activo (pull) y la presión que ejerce el compartimento push sobre el pull una vez que se produce la entrada de agua y el grado de hidratación del polímero osmótico elegido) para llevar a cabo una correcta fabricación del comprimido osmótico y que éste pueda ejercer su acción de manera adecuada.

Se ha demostrado, mediante estudios *in vitro* e *in vivo*, que el comprimido gastrorresistente push-pull de nifedipino lleva a cabo su acción terapéutica sin que influyan en ella factores como el pH o la motilidad intestinal. Además, este sistema ha permitido solucionar la insolubilidad del nifedipino ya que solamente un 10% del principio activo queda sin liberarse dentro del comprimido. Pero, tras la administración, el comprimido requiere una hidratación de, aproximadamente, 2 horas antes de comenzar la liberación del principio activo. También, estos estudios han probado que la liberación del nifedipino permanece con una cinética de orden cero durante un intervalo de 16-18 horas y que puede mantenerse a niveles terapéuticos hasta 24 horas (Grundy y Foster, 1996).

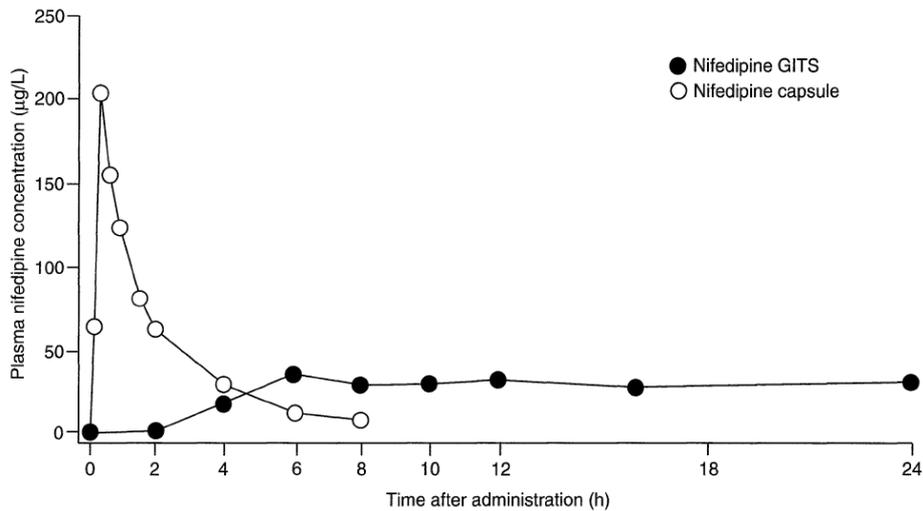


Figura 7. Concentración media de nifedipino frente al tiempo en adultos sanos tras la administración de una dosis de nifedipino mediante un comprimido de liberación prolongada o una cápsula de liberación inmediata. Fuente: Brogden, R.N., McTavish, D. (1995). Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System (GITS). *Drugs* 50, 495–512. doi:10.2165/00003495-199550030-00007.

La efectividad del sistema Adalat-OROS[®] en el tratamiento de la hipertensión arterial ha sido demostrada en diversos estudios científicos, los cuales se llevaron a cabo, con un número limitado de pacientes que presentaban una hipertensión esencial de media a moderada, y la comparación del Adalat-OROS[®] frente a otros antihipertensivos presentes en el mercado fue que, es tan efectivo como el lisinopril y enalapril y demostró tener una mayor eficacia que el propranolol o el atenolol de larga duración. Además, en pacientes con angina de pecho estable, el Adalat-OROS[®] ha mostrado una eficacia antianginosa similar a los comprimidos convencionales de nifedipino, diltiazem o verapamilo y fue tan eficaz como las formulaciones convencionales de atenolol. Asimismo, los comprimidos de Adalat-OROS[®] son capaces de disminuir la presión arterial sin aumentar la presión cardíaca, tienen poco efecto sobre el metabolismo lipídico, no producen efectos adversos sobre el metabolismo de la glucosa, disminuyen la hipertrofia ventricular izquierda y no muestran una alteración de la calidad de vida de las personas mayores y jóvenes con hipertensión arterial de media a moderada, sino que incluso la mejoran. También, presenta una mejor tolerancia frente a las formas inmediatas de liberación de nifedipino y las formas de administración de dos veces al día (Adalat-Retard[®]) (Brogden y McTavish, 1995). Por todo ello, el Adalat-OROS[®] se ha convertido en una alternativa adecuada a las formas convencionales de nifedipino, diltiazem o atenolol en el tratamiento de pacientes con hipertensión de cualquier edad y en aquellos en los que se presenten, además, diabetes mellitus o angina de pecho.

Pero, según los datos obtenidos de su ficha técnica, a la hora de prescribir este medicamento, deben tomarse precauciones e incluso evitar el uso del Adalat-OROS[®] en determinadas circunstancias y teniendo siempre en cuenta el historial clínico y las necesidades de cada paciente; debido a que la administración del Adalat-OROS[®] puede suponer graves problemas para las personas que presentan un tracto gastrointestinal estrecho previo al tratamiento, ya que se trata de un comprimido no deformable que se elimina íntegro con las heces. Se han observado casos de pacientes con un tracto gastrointestinal estrecho preexistente (patológico o iatrogénico) que han sufrido una obstrucción intestinal debido a la ingestión de Adalat-OROS[®]. En algunos de estos casos en los que se ha producido la obstrucción intestinal, se desconocía la patología previa del paciente. Además, aunque no es común, pueden ocurrir bezoares (concentración de cuerpos extraños ingeridos que se

acumulan en el aparato digestivo) que requieren de una intervención quirúrgica para ser eliminados. Por todo ello, el Adalat-OROS[®] debe ser utilizado con mucha precaución en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn o que presente en su historial algún caso de obstrucción intestinal previo, obstrucción esofágica o con un diámetro del lumen gastrointestinal inferior al normal. Pero cuando el estrechamiento es severo, los comprimidos de Adalat-OROS[®] se quedarán obstruidos en el tracto gastrointestinal por lo que, en estos casos, estaría totalmente contraindicado el tratamiento con dichos comprimidos (Bayer Inc., 2016) (CIMA, 2017)

Por otro lado, se pueden producir otros efectos adversos más comunes y menos graves, asociados al tratamiento con Adalat-OROS[®], según diversos ensayos clínicos realizados en personas con hipertensión o angina de pecho, estos efectos estarían relacionados con la acción vasodilatadora del nifedipino y son: edema periférico, dolor de cabeza, mareos y sofocos (Brogden y McTavish, 1995). La incidencia de los efectos adversos con los comprimidos de Adalat-OROS[®] son menores que con los comprimidos de liberación convencional de nifedipino y los comprimidos de Adalat-Retard[®] ya que, conforme a un estudio observacional que se llevó a cabo en diversos países, la formulación de larga duración de nifedipino (Adalat-OROS[®]) presenta una menor variación entre la concentración máxima y mínima que los otros dos tipos de formulaciones (Ueng et al., 2011).

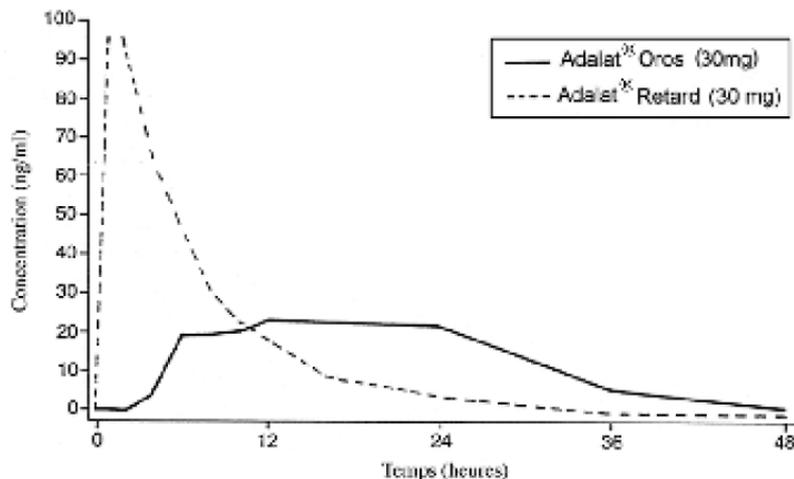


Figura 8. Comparación de las concentraciones plasmáticas de nifedipino tras la administración de una misma dosis de Adalat-Retard[®] y Adalat-OROS[®]. Fuente: Kulbertus, H. (2004). Le médicament du mois: L'Adalat[®] Oros 60mg. *RMLG. Revue médicale de Liège*, 59(3), 158-161.

La dosis inicial de nifedipino con Adalat-OROS[®] en el tratamiento de la hipertensión o de la angina de pecho es de 30 mg al día. La dosis debe ser valorada semanalmente teniendo en cuenta la respuesta del paciente hasta un máximo de 120 mg diarios (Brogden y McTavish, 1995).

El comprimido de nifedipino OROS[®] permite mantener una dosis constante durante 24 horas con tan solo una administración diaria del comprimido que es eficaz, bien tolerada y, además, aumenta la adherencia al tratamiento, minimiza la variabilidad de la presión sanguínea y la mantiene controlada.

En el estudio INSIGHT, el nifedipino OROS[®] ha demostrado efectos beneficiosos en la morbilidad cardiovascular y la mortalidad comparada con la terapia con diuréticos en pacientes hipertensos con factores de riesgo adicionales. Además, este estudio ha demostrado que el nifedipino ejerce un efecto anti-aterosclerótico (Ueng et al., 2005). El estudio

ENCORE ha señalado los efectos vasculares protectores del nifedipino que preserva la función endotelial (Ueng et al., 2005).

Otro estudio publicado más recientemente, el estudio ACTION, prueba que la combinación de la disminución de la presión arterial y los efectos vasculares protectores del nifedipino se traducen en una mejora clínica en pacientes con enfermedad coronaria arterial. Se ha demostrado que el nifedipino OROS[®] prolonga el tiempo sin eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria arterial sintomática. A pesar de que la elección del fármaco adecuado para la hipertensión va guiado principalmente por el riesgo cardiovascular, el perfil individual del paciente, enfermedad renal, diabetes, la posibilidad de interacción con otros fármacos, etc. Y según las guías de tratamiento de hipertensión se sugiere el tratamiento con terapia combinada, el Adalat-OROS[®], ha demostrado ser un buen candidato entre los fármacos de elección y además puede ser combinado con todos los demás agentes antihipertensivos (Ueng et al., 2005).

En el caso del tratamiento de la angina de pecho con Adalat-OROS[®], el estudio SENIOR ha permitido demostrar que este fármaco produce una importante disminución de la frecuencia de crisis anginosas y del consumo de nitratos de acción corta, todo ello con una menor frecuencia de aparición de efectos secundarios relacionados con el fármaco. Por lo que, el Adalat-OROS[®] es un fármaco antianginoso eficaz, seguro y bien tolerado en el tratamiento de la angina de pecho estable que produce un significativo aumento de la calidad de vida de los pacientes (García et al., 2000).

5.3. Avances y variaciones.

Con respecto a la liberación del nifedipino en el comprimido de tipo push-pull, se han llevado a cabo una serie de estudios en los que se ha comparado dicho sistema de liberación con el comprimido osmótico monolítico que consiste en la dispersión de un agente soluble en agua (agente osmótico) en una matriz polimérica. El fármaco insoluble es suspendido en la matriz y la cinética de liberación de orden cero está dada tanto por el efecto osmótico como por la capacidad del polímero de mantener el fármaco suspendido. El comprimido formado es recubierto por una membrana semipermeable, sobre la que se genera un orificio de liberación o dos, uno a cada lado de la membrana y se ha demostrado que tanto *in vitro* como *in vivo* la liberación del nifedipino sigue una cinética de orden cero (Baena et al., 2006).

Por lo que, se ha concluido que, debido a que el sistema osmótico monolítico es más fácil de formular que el sistema push-pull, ya que no sería necesario introducir un compartimento osmótico y tan solo con asegurar un tamaño de orificio adecuado, la liberación seguiría una cinética de orden cero. El sistema osmótico monolítico podría ser utilizado como comprimido de liberación modificada de nifedipino debido a que tiene la misma eficacia que el sistema push-pull y es más sencillo de formular (Fig. 9).

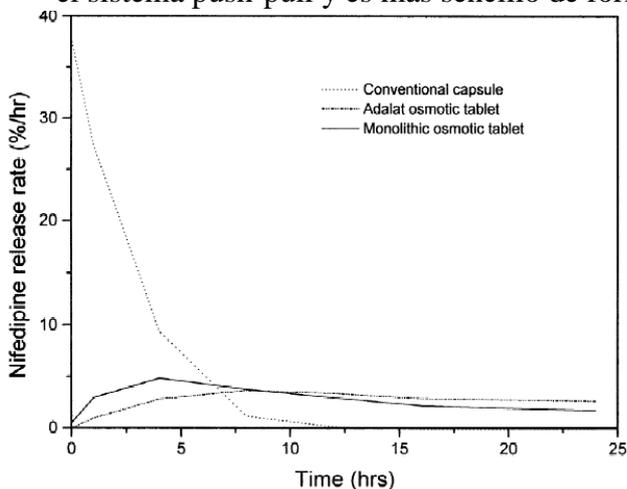


Figura 9. Comparación del índice de liberación del nifedipino en cápsulas de liberación convencional, en Adalat-OROS 8push-pull) y en forma de liberación prolongada como sistema monolítico. Fuente: Liu, L., Khang, G., Rhee, J. M., & Lee, H. B. (2000). Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery. *Journal of controlled release*, 67(2-3), 309-322.

La tecnología OROS® ha sido utilizada con éxito para la liberación controlada de fármacos, normalmente, mediante su administración una vez al día, en un gran número de áreas terapéuticas. Esta tecnología está basada en la presión osmótica como mecanismo de liberación controlada del fármaco (Conley, et al., 2006). A lo largo de los años ha ido evolucionando desde la forma elemental de OROS® a la bomba push-pull que permite la liberación de principios activos insolubles, como es el caso del nifedipino. De la misma forma, actúa la bomba tipo sándwich, cuya cámara osmótica se sitúa entre dos compartimentos de fármaco, que se ha utilizado también para la liberación prolongada del nifedipino. Igualmente, se han desarrollado numerosos tipos de bombas osmóticas como método para facilitar los tratamientos o solucionar problemas relacionados con el fármaco o lugares de administración. Un ejemplo de ello es la bomba osmótica con liberación dirigida al colon (OROS-CT®) o las bombas osmóticas tipo L-OROS®, que contienen formulaciones autoemulsionables para aumentar la biodisponibilidad de principios activos insolubles en agua como es la bomba SOFTCAP o la bomba HARDCAP la cual contiene el fármaco en estado líquido y la bomba L-OROS® de liberación retardada. También se ha desarrollado, a partir de la tecnología OROS®, una bomba osmótica de porosidad controlada que consiste en que la membrana de recubrimiento se va disolviendo en contacto con el agua formando microporos por donde se liberará el fármaco (Baena et al., 2006). Hasta llegar al último avance en esta tecnología, que consiste en un comprimido que puede contener varios compartimentos con fármaco, esto, aumenta la flexibilidad y el control sobre el patrón de liberación del fármaco ya que, a diferencia de la bomba push-pull, los dos compartimentos pueden ser formulados con dos concentraciones de fármaco diferentes que permitan modular el índice de liberación. Como en el caso de la bomba push-pull, el agua se absorbe a través de la membrana semipermeable, la cámara osmótica se expande y se libera el primer compartimento con fármaco, pero, una vez que se ha liberado la mayor parte del fármaco, comienza la liberación del fármaco del segundo compartimento con un índice de liberación diferente (Fig. 10). Además, este sistema puede ser formulado con fármacos diferentes en los distintos compartimentos y permitir una terapia combinada. Como una alternativa para llevar a cabo una terapia continuada, este sistema puede ser configurado para liberar el principio activo de manera intermitente incluyendo un compartimento sin principio activo entre los compartimentos que sí lo albergan. Este sistema se ha utilizado solamente en el SNC con concentraciones diferentes de metilfenidato (Conley et al., 2006).

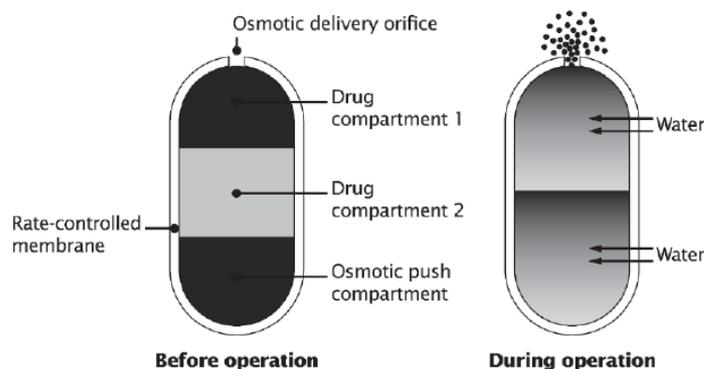


Figura 10. Formulación más avanzada del sistema osmótico que presenta dos compartimentos para el principio activo y un compartimento osmótico, antes y después de la ingestión. Fuente: Robert Conley, Suneel K. Gupta & Gayatri Sathyan (2006) Clinical spectrum of the osmotic-controlled release oral delivery system (OROS), an advanced oral delivery form, Current Medical Research and Opinion, 22:10, 1879-1892. doi: 10.1185/030079906X132613.

Además, se ha planteado la idea de incluir en todas las formulaciones OROS® una cantidad de fármaco que se libere de forma inmediata tras la administración si fuera necesario el efecto inmediato de fármaco (Conley et al., 2006).

6. **CONCLUSIONES:**

La liberación modificada de fármacos está cada vez más extendida para multitud de enfermedades cuyo tratamiento requiere una posología complicada porque este tipo de formulaciones mejoran la adherencia al tratamiento, disminuyen los efectos adversos y, en definitiva, hacen más fácil la vida de los pacientes.

Uno de los sistemas más ampliamente utilizado para la liberación modificada es el sistema osmótico elemental y sus múltiples variaciones que permiten la formulación de un gran número de principios activos, ya que con ellos se solucionan los problemas derivados de las solubilidades de los principios activos, interacciones con el medio de liberación, etc. Un ejemplo de ello ha sido el nifedipino, un fármaco utilizado para el tratamiento de la hipertensión y la angina de pecho estable que, formulado como Adalat-OROS®, ha solucionado el problema de insolubilidad del principio activo y ha obtenido un valor añadido gracias a que presenta menos fluctuaciones en la concentración plasmática del fármaco lo que disminuye la aparición de efectos adversos, además no tiene efecto sobre el metabolismo de la glucosa, lo que favorece su utilización en pacientes que presenten hipertensión o angina de pecho estable junto con diabetes.

En todos los estudios que se han utilizado para la realización de este trabajo se ha evidenciado que el Adalat-OROS® preserva la calidad de vida de los pacientes e incluso la mejora ya que presenta una mayor tolerancia frente a las otras formas de liberación (inmediata y Adalat-Retard®) que viene dado por una mejor adherencia al tratamiento gracias a la facilidad de administración solo una vez al día de esta formulación.

Pero por otra parte, es necesario tomar una serie de medidas de precaución antes de tomar Adalat-OROS® debido a que es un comprimido no deformable que puede presentar problemas en determinados grupos de población produciendo úlceras en el lugar de liberación, obstrucción del comprimido en el tracto gastrointestinal, liberación brusca de la dosis, etc., que si no se controlan pueden desencadenar eventos aún más graves que incluso podrían provocar la muerte del paciente.

Aunque Adalat-OROS en su forma push-pull ha demostrado su eficacia y presenta un mayor número de ventajas frente a las formas de liberación inmediata se siguen investigando nuevas formas de mejorar este tipo de formulación para eliminar completamente los inconvenientes derivados del uso de este medicamento y que pueda llevar a cabo su acción de una manera más sencilla, segura y eficaz.

7. **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Ahuja, N., Kumar, V., & Rathee, P. (2012). Osmotic-controlled release oral delivery system: an advanced oral delivery form. *The Pharma Innovation*, 1(7). 116-124.
2. Allen, L. V., & Ansel, H. C. (2013). *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. Lippincott Williams & Wilkins.

3. Baena, Y., Aragón, M., Sandoval, P., Rosas, J., & Ponce, L. (2006). Sistemas osmóticos de administración oral. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 35(2). 192-211.
4. Bayer Inc. 2016. Product Monograph Adalat-OROS. Consultado el 10 de Diciembre de 2019. Disponible en: <https://www.bayer.ca/en/products/trademarks-attribution-information/>
5. Brogden, R. N., McTavish, D. (1995). Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System (GITS). *Drugs* 50, 495–512 doi:10.2165/00003495-199550030-00007
6. Centro de Información sobre Medicamentos (CIMA) de la Agencia Europea de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2017). Ficha técnica Adalat-OROS® 30mg. Consultado el 04 de noviembre de 2019. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59538/FT_59538.html
7. Collett, J., Moreton, C. (2004) Forma farmacéutica oral de liberación modificada. En M.E. Aulton (Ed). *Farmacología: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. (pp.290-304). Elsevier.
8. Conley, R., Suneel K. Gupta & Gayatri Sathyan (2006) Clinical spectrum of the osmotic-controlled release oral delivery system (OROS), an advanced oral delivery form, *Current Medical Research and Opinion*, 22:10, 1879-1892, doi: 10.1185/030079906X132613.
9. García, A. F., Gabarró, F. S., Juanatey, J. R. G., de Lombera Romero, F., Fernández, E. L., Pérez, M. A. P. ... & del estudio SENIOR, G. D. T. (2000). Tratamiento de la angina de pecho crónica estable: estudio de seguimiento con nifedipino OROS (estudio SENIOR). *Revista Española de Cardiología*, 53(1), 35-42.
10. Gómez Amoza, J.L. (2017) Formas sólidas orales de liberación modificada. En Martínez Pacheco, R. (Ed.) *Tratado de tecnología farmacéutica. Volumen III: Formas de dosificación*. (pp 113-135). Síntesis.
11. Grundy, J.S., Foster, R.T. (1996). The Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System (GITS). *Clin-Pharmacokinet* 30, 28–51. doi: 10.2165/00003088-199630010-00003.
12. Kulbertus, H. (2004). Le médicament du mois: L'Adalat® Oros 60mg. *Revue médicale de Liège*, 59(3), 158-161.
13. Kwo-Chang Ueng, Zhih-Cheng Chen, Poh-Shiow Yeh, Kuo-Chun Hung, Shao-An Hu, Yi-Jen Hung & Harald Landen (2005) Nifedipine OROS in Chinese patients with hypertension – results of a post-marketing surveillance study in Taiwan, *Blood Pressure*, 14:sup1, 32-38, doi: 10.1080/08038020510040630
14. Liu, L., Khang, G., Rhee, J. M., & Lee, H. B. (2000). Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery. *Journal of controlled release*, 67(2-3), 309-322.
15. Shahí, S., Zadbuke, N. S., Jadhav, A., Borde, S. (2015). Osmotic Controlled Drug Delivery System: An Overview. *Asian Journal of Pharmaceutical Technology & Innovation*, 03(15), 32-49. Recuperado de: https://www.academia.edu/21713394/Osmotic_Controlled_Drug_Delivery_Systems_An_Overview.
16. Suñé Negre, J. M. Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. [Internet]. Curso de formación continuada para farmacéuticos de hospital. Barcelona: Fundación Promoción Médica; 2002. Disponible en: <http://www.ub.edu/legmh/capitols/sunyenegre.pdf>.
17. Toal, C. B., Mahon, W. A., Barnes, C., & Burelle, D. (1997). Nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS) for hypertensive patients in a primary care setting: results of the Extended Release Adalat Canadian Trial (EXACT). *Clinical therapeutics*, 19(5), 924-935.

18. Verma, R. K., Mishra, B. & Garg, S. (2000) Osmotically Controlled Oral Drug Delivery*, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26:7, 695-708, doi: 10.1081/DDC-100101287
19. Verma, R. K., Krishna, D. M., & Garg, S. (2002). Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. *Journal of controlled release*, 79(1-3), 7-27.
20. Xing Liu, Dawei Chen & Ruhua Zhang (2003) Evaluation of Monolithic Osmotic Tablet System for Nifedipine Delivery In Vitro and In Vivo, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 29:7, 813-819, doi: 10.1081/DDC-120021781.