

**FORMAS FARMACEUTICAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA:**

**SISTEMA OROS**

**LUIS CARLOS BORNACHERA MORENO**



**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS  
PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA  
CARTAGENA DE INDIAS, 2019**

**FORMAS FARMACEUTICAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA:**

**SISTEMA OROS**

**LUIS CARLOS BORNACHERA MORENO**

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al  
título de Químico Farmacéutico

**MARÍA DEL ROSARIO OSORIO FORTICH Q.F. Esp. M.Sc.**

Director de la monografía



**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICA  
PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA  
CARTAGENA DE INDIAS, 2019**

**Nota de Aprobación del Jurado**

---

---

---

\_\_\_\_\_  
**Presidente del Jurado**

\_\_\_\_\_  
**Jurado**

\_\_\_\_\_  
**Jurado**

**CARTAGENA DE INDIAS, 2019**

**La Universidad de Cartagena ni el jurado examinador, se hacen responsables de los conceptos emitidos en el presente trabajo.**

**CARTAGENA DE INDIAS, 2019**

## Tabla de Contenido

<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>7</b>
<b>2. INTRODUCCION.....</b>	<b>8</b>
<b>3. DESARROLLO.....</b>	<b>10</b>
3.1. OSMOSIS .....	10
3.2. Sistema OROS (Oral Release Osmotic System).....	11
3.2.1. Fundamento .....	11
3.2.2. Componentes.....	11
3.2.3. Ventajas .....	15
3.2.4. Inconvenientes.....	15
3.3. Sistema OROS Push-Pull .....	15
3.3.1. Fundamento .....	16
3.3.2. Componentes.....	17
3.3.3. Ventajas .....	17
3.3.4. Inconvenientes.....	18
3.4. Proceso de recubrimiento de película.....	18
3.5. Superdisgregantes .....	19
<b>4. MEDICAMENTOS INCLUIDOS EN SISTEMAS OSMÓTICOS .....</b>	<b>21</b>
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>25</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>28</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>30</b>

## Índice de Figuras

<i>Figura 1: Sistemas Oros (Oral Release Osmotic System). (JPain Symptom Manage, 2007).</i> .....	11
<i>Figura 2: Estructura Sistema Oros Push-Pull (J Pain Symptom Manage, 2007).</i> .....	15
<i>Figura 3: Proceso de liberación del fármaco a través de Tecnología Osmótica Oros Push-Pull (J Pain Symptom Manage, 2007).</i> .....	16
<i>Figura 4: Estructura química de Nifedipino (<a href="http://farmaciainformativa.com/c-antihipertensivos/nifedipino/">http://farmaciainformativa.com/c-antihipertensivos/nifedipino/</a>).</i> .....	23
<i>Figura 5: Velocidad de liberación sistema OROS (A. Anka Rao, 2015).</i> .....	26

## Índice de Tablas

<i>Tabla 1. Composición del núcleo de un sistema OROS (Roop GN, 2009).</i> .....	12
<i>Tabla 2. Composición de comprimido osmótico de Nifedipino (Kataria, M 2014).</i> .....	24

## 1. RESUMEN

Existe una gran variedad de principios activos cuya actividad biológica intrínseca representa un elevado valor terapéutico en el tratamiento de distintas patologías; sin embargo, las características fisicoquímicas de las estructuras moleculares de dichos fármacos representan una problemática durante la práctica clínica cotidiana, viéndose afectados rasgos importantes como: la magnitud del efecto terapéutico, el tiempo de inicio del efecto farmacológico y la duración del mismo. Dicha problemática puede mejorarse al modular la biodisponibilidad de los fármacos, lo cual puede realizarse al aplicar dos estrategias

- a) Modificar las características fisicoquímicas del fármaco
- b) Optimizar la formulación del medicamento mediante la aplicación de la tecnología farmacéutica

Al aplicar estrategias en el diseño de medicamentos mediante la optimización de la formulación es posible liberar una cantidad determinada de fármaco en lugares anatómicos dirigidos que garanticen su biodisponibilidad durante el tiempo necesario, así pues, los sistemas farmacéuticos de liberación controlada ofrecen el cumplimiento de dichas características permitiendo concentraciones plasmáticas del fármaco dentro de los márgenes terapéuticos en un tiempo determinado.

Los modelos orales de liberación modificada pueden clasificarse con base al mecanismo bajo el cual se libera el principio activo, agrupándose en: sistemas erosionables, sistemas difundibles, sistemas hinchables, y sistemas osmóticos.

En el caso específico de esta monografía estudiamos los sistemas osmóticos debido a que ofrecen una serie de ventajas al paciente, pues reducen el número de tomas diarias de un determinado medicamento, mantienen concentraciones plasmáticas adecuadas dentro de los márgenes de seguridad y terapéuticos necesarios para el tratamiento de determinadas patologías.

## 2. INTRODUCCION

Los sistemas osmóticos fueron introducidos por primera vez en 1955 por Rose y Nelson, con el objetivo de controlar la liberación del fármaco permitiendo al paciente tener un mejor control sobre la medicación, y manteniendo al fármaco dentro de la ventana terapéutica por más tiempo sin la necesidad de realizar varias tomas al día. (Ahuja, Kumar, Rathee, 2012). Sin embargo, la primera bomba osmótica fue patentada en el año de 1975, realizándose grandes mejoras entre los años 1976 y 1982, pero no fue sino hasta 1984 cuando se realizó el primer reporte de una terapia combinada en la cual se incluían los sistemas osmóticos bicompartimentales; un año más tarde se desarrollan las bombas osmóticas de porosidad controlada. En 1986 Pfizer introduce por primera vez al mercado un comprimido de este tipo, el cual incluía el fármaco nifedipino, y cuyo fin terapéutico se enfocaba en controlar la hipertensión. Desde entonces múltiples medicamentos basados en la misma tecnología han sido ofertados en el mercado, de entre los que podemos destacar Adalat Oros® de Bayer, y nifedipino de liberación extendida de Sandoz. (Ahuja et al., 2012).

El uso de los comprimidos osmóticos bicompartimentales, se prefiere para controlar la liberación y absorción de fármacos con pobre solubilidad, pero alta permeabilidad, es decir aquellos pertenecientes a la clasificación biofarmacéutica del grupo II. (Herrera Ruiz, 2005) Por otra parte, los compuestos conocidos como superdisgregantes son aquellos que permiten aumentar el área superficial disponible, produciendo la incorporación de agua en el núcleo del comprimido, y en consecuencia dispersándolo en el medio. (Shrivastava, 2013).

Las guías internacionales para desarrollo farmacéutico (ICH Q8R2), establecen que el desarrollo de productos farmacéuticos debe de estar acompañado de una sólida base científica y experimental, y define como herramientas para tal efecto: el perfil objetivo de la calidad del producto, los atributos críticos de calidad, manejo del riesgo, diseño experimental, y estrategias de control para la reproducibilidad de la fabricación del producto. Dichas herramientas permiten tener un conocimiento sólido en las formulaciones evaluadas. (Law V, 2014)



Se han realizado múltiples esfuerzos por entender y reducir los tiempos de latencia de los comprimidos osmóticos, bajo diferentes metodologías, entre las que podemos resaltar: la modificación de la permeabilidad de las membranas poliméricas que recubren el comprimido, empleando mezclas características de polímeros biocompatibles, realizando recubrimientos en mezcla con principio activo, modificando la solubilidad del principio activo mediante dispersiones sólidas, entre otros. (Ahuja et al., 2012).

Por otra parte, el desarrollo de productos farmacéuticos debe de estar orientado al desarrollo de estrategias que produzcan ventajas en la eficacia, seguridad y cumplimiento del régimen terapéutico; por lo tanto, el desarrollo de productos de liberación modificada debe estar basado en la relación entre la maximización de la eficacia terapéutica del fármaco, y la minimización o nulificación del desarrollo de efectos tóxicos, así como la exposición a los metabolitos del fármaco. Sin embargo, en el pasado se ha puesto un mayor énfasis en la reducción de la frecuencia de dosis o la fluctuación en las concentraciones plasmáticas asociadas a formulaciones de liberación inmediata; en conclusión, el abordar el desarrollo de productos de liberación modificada debe realizarse enfocándose como primer línea en mejorar el perfil del efecto farmacológico. (Ahuja et al., 2012).

- ✓ Conocer algunos de los posibles sistemas osmóticos para la liberación sostenida de fármacos.
- ✓ Mostrar las ventajas concretas frente a los sistemas de liberación convencional.
- ✓ Mostrar utilidad y versatilidad de los sistemas osmóticos orales en la administración de fármacos con solubilidades variables

### 3. DESARROLLO

#### 3.1. OSMOSIS

El principio bajo el que se basa la tecnología de bombas osmóticas, es la ósmosis, la cual puede definirse como el paso selectivo de moléculas de solvente a través de una membrana impermeable a moléculas de soluto, de una región con una baja concentración, a otra con una concentración elevada de soluto; siendo la presión osmótica, la presión necesaria para detener dicha difusión. Este fenómeno fue estudiado por Vant Hoff en 1886, quien determinó la existencia de una relación entre la presión osmótica, la concentración de soluto y la temperatura absoluta.

$$\Pi = \Phi c R T$$

Donde  $\pi$  es la presión osmótica,  $\Phi$  es el coeficiente osmótico,  $c$  es la concentración de soluto,  $R$  es la constante de los gases ideales, y  $T$  es la temperatura absoluta.

La presión osmótica es una propiedad que depende de la concentración de soluto en la solución (propiedad coligativa); es decir, soluciones con diferentes concentraciones del mismo soluto tendrán presiones osmóticas diferentes, y esta será proporcional a la concentración; bajo este principio se puede establecer un flujo constante de agua hacia el interior del comprimido, lo cual activará la bomba osmótica, produciendo una liberación controlada del fármaco, cuya cinética teóricamente se ajusta a un orden cero. (Alarcó 2012).

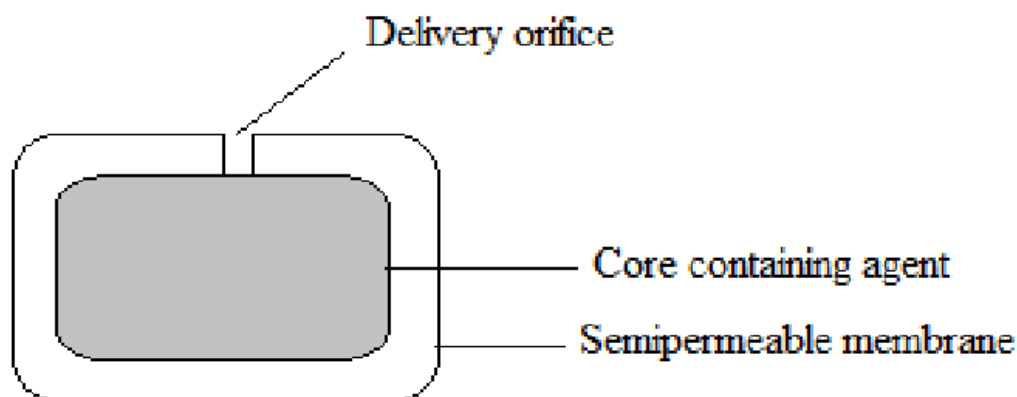
#### SISTEMAS OSMÓTICOS

Se denominan también sistemas de bomba osmótica, ya que se consigue una velocidad de liberación constante aprovechando la fuerza generada por el gradiente osmótico entre el medio gastrointestinal y el interior del comprimido. Todos los sistemas osmóticos están constituidos por un núcleo de tipo comprimido recubierto por una membrana semipermeable con un orificio a través del cual es liberado el principio activo. (Rius 2012).

Pueden clasificarse en función del número de membranas y compartimentos que presente.

### 3.2. Sistema OROS (Oral Release Osmotic System)

Es el sistema osmótico elemental o simple, ya que está constituido por un único núcleo osmótico recubierto por una membrana semipermeable (Fig.).



**Figura 1:** Sistemas Oros (Oral Release Osmotic System). (JPain Symptom Manage, 2007).

#### 3.2.1. Fundamento

El principio activo se encuentra en el núcleo osmótico, formulado en forma de comprimido junto a agentes osmóticos como el cloruro sódico y excipientes de compresión como diluyentes y aglutinantes. Una vez administrado, el agua del medio gastrointestinal penetra hacia el núcleo a través de la membrana semipermeable y provoca la disolución del principio activo generando una presión hidrostática que empuja la disolución saturada a través del orificio de la membrana.

La membrana permite únicamente la entrada de agua, por lo que la salida del fármaco disuelto se producirá exclusivamente a través del orificio de salida. El fármaco es liberado según una cinética de orden cero hasta que se agota la mayor parte del principio activo sin disolver, momento en que la velocidad de liberación decrece siguiendo una cinética de primer orden debido a la disminución de la presión osmótica dentro del dispositivo. (Wang y Jiang, 2010)

#### 3.2.2. Componentes

- Núcleo
- Principio activo.

- ✓ Agentes osmóticos: Incluidos para generar la presión osmótica suficiente para que el fármaco sea bombeado al exterior. Algunos agentes osmóticos utilizados son el cloruro sódico, el cloruro potásico y el manitol.
- ✓ Excipientes de compresión como diluyentes, aglutinantes y lubricantes.

**Tabla 1.** Composición del núcleo de un sistema OROS (Roop GN, 2009).

Compounds of mixture	Osmotic pressure (atm)
Lactose-Fructose	500
Dextrose-Fructose	450
Sucrose-Fructose	430
Mannitol-Fructose	415
Sodiumchloride	356
Fructose	335
Lactose-Sucrose	250
Potassiumchloride	245

□ **Cubierta**

- ✓ Polímero de membrana: constituye la membrana semipermeable encargada de controlar la entrada de agua. Debe ser permeable al agua e impermeable al principio activo y los agentes osmóticos y debe resistir las agresiones mecánicas y enzimáticas del tracto gastrointestinal. Puede estar constituida a base de alcohol polivinílico, acetato de celulosa o poliésteres.
- ✓ Plastificantes.
- ✓ Opacificantes o colorantes.
- ✓ Orificio de salida del fármaco: practicado en la membrana por medios mecánicos o mediante un rayo láser incorporado a la máquina de comprimir (Wang y Jiang, 2010).

□ **Factores que controlan la velocidad de liberación**

- ✓ Solubilidad del principio activo: en el caso de principios activos poco solubles habrá que adicionar agentes osmóticos para aumentar la presión osmótica dentro del sistema con el consiguiente aumento del flujo de penetración de agua. Por el contrario, en caso de incluir principios activos muy solubles, la liberación transcurrirá durante un período de tiempo muy corto por lo que será necesario utilizar sales del principio activo que sean menos.

Los principios activos ideales para incorporarse en las formulaciones osmóticas deben presentar una solubilidad entre 50 y 100 mg / mL, sin embargo, al modular la liberación del fármaco desde el núcleo del comprimido es posible obtener disoluciones homogéneas del fármaco en medios de disolución.

Para dicho efecto se han empleado técnicas que incluyen la incorporación de un polímero hinchable como el polímero de vinil acetato, o el óxido de polietileno, los cuales propician la liberación del principio activo a una rapidez constante; así mismo, se han probado mezclas efervescentes con ácido cítrico y bicarbonato de sodio, las cuales al generar gas e incrementar la presión en el interior, aceleran el grado de liberación e impiden la precipitación del fármaco. Por otra parte al incorporar sulfobutileter-ciclodextrina se mejora la solubilidad total del principio activo.

La incorporación de agentes humectantes aumenta el área superficial de contacto entre el fármaco y los fluidos entrantes siendo una técnica viable para mejorar la liberación de principios activos insolubles. (Patra et al., 2013).

#### □ **Presión osmótica**

Se emplean agentes osmóticos inorgánicos o polímeros orgánicos, para establecer la presión osmótica en el interior del comprimido,

#### □ **Tamaño del orificio de liberación**

Los comprimidos osmóticos poseen un orificio de liberación por el cual la presión interna expulsa una solución de fármaco a una rapidez constante, dicho orificio suele tener un diámetro entre 200 y 800  $\mu\text{m}$ ; sin embargo, se ha comprobado que la liberación se ajusta a una cinética de orden cero hasta los 1000  $\mu\text{m}$ , por encima de dicho diámetro se observan comportamientos de liberación anormales. El orificio de liberación se realiza mediante la perforación mecánica con un taladro, o mediante la incidencia de un haz laser. El tamaño óptimo del orificio puede calcularse con la siguiente ecuación:

$$As = [ (8\pi) \eta \Delta p ]^{1/2}$$

Donde  $A_s$  es el área del orificio,  $V/t$  es el volumen liberado por unidad de tiempo,

$L$  es el diámetro del orificio,  $\eta$  es la viscosidad de la solución expulsada del interior,

$\Delta p$  es la diferencia de la presión hidrostática,

$\pi$  es la constante de proporcionalidad del diámetro de un círculo respecto de su circunferencia.

El diámetro del orificio de salida debe ser lo suficientemente pequeño para que el fármaco no sea liberado por difusión. La solubilidad del principio activo y la naturaleza del resto de componentes condicionan el tamaño de orificio para alcanzar una difusión constante. (Patra et al., 2013).

#### □ **Naturaleza de la cubierta**

Determina la velocidad con la que el agua entra al interior del comprimido osmótico según el espesor de la cubierta, el tipo de polímero empleado, el método utilizado en su formación, la presencia de agentes plastificantes, etc.

Para cumplir su función la membrana semipermeable debe reunir ciertas características tales como, capacidad de humectación, permeabilidad selectiva a las moléculas de agua, y buena compatibilidad biológica. Debido a estas características el grado de liberación del fármaco contenido en el comprimido osmótico es independiente de la ubicación del mismo en el tracto gastrointestinal. Los materiales mayormente empleados que cumplen con las características anteriores son: ésteres de celulosa, tales como el acetato de celulosa y el acetato butirato de celulosa.

Es posible modular la permeabilidad de dichos polímeros al incorporar plastificantes a las mezclas de recubrimiento. El espesor óptimo de la membrana se ha encontrado entre los 200 y 300  $\mu\text{m}$ , así mismo se observa que en algunos comprimidos osmóticos el espesor es inversamente proporcional al grado de liberación del activo.

### 3.2.3. Ventajas

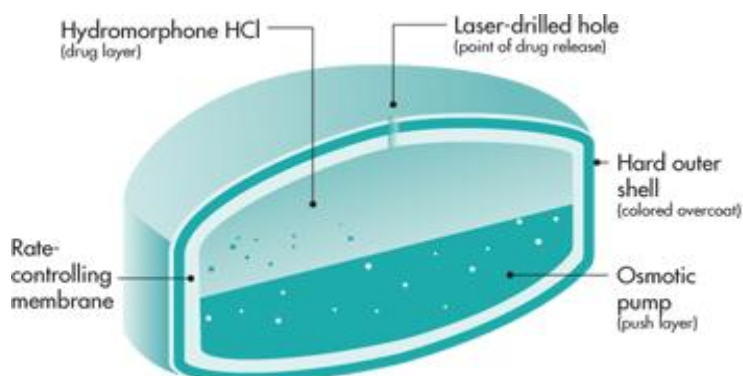
- ✓ Solo difunde el agua, ya que la membrana es permeable a ésta pero impermeable al principio activo y los agentes osmóticos
- ✓ Es sencillo modular la velocidad de difusión del agua controlando las características de la membrana.
- ✓ El mecanismo de liberación es independiente del fármaco por lo que pueden emplearse multitud de principios activos
- ✓ Proporciona un perfil de liberación de orden cero.

### 3.2.4. Inconvenientes

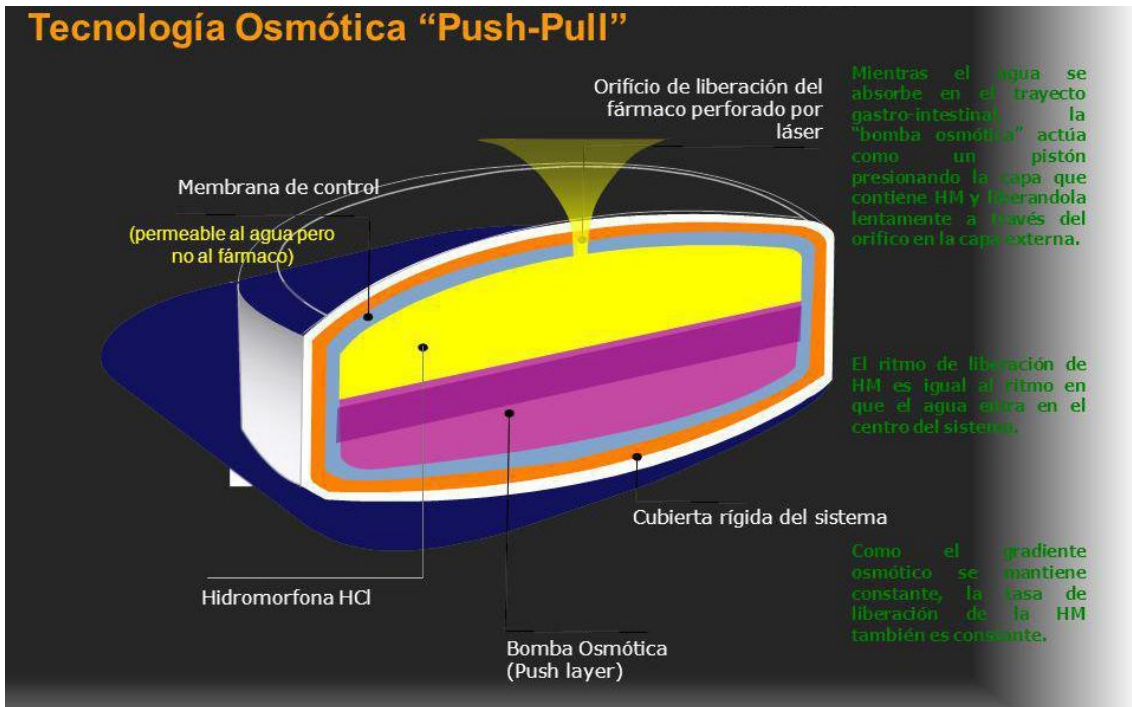
- ✓ Posible obstrucción del orificio de salida, su diámetro es crucial
- ✓ Es esencial la integridad y consistencia de la cubierta, ya que un defecto en el revestimiento puede provocar una liberación brusca del fármaco
- ✓ No es aplicable para principios activos muy hidrosolubles o poco soluble. (Ahuja et al., 2012)

### 3.3. Sistema OROS Push-Pull

También recibe el nombre de comprimido osmótico bicompartimental. Consta de un reservorio superior que contiene el principio activo y uno inferior con el núcleo osmótico. Ambas cámaras están separadas por una membrana flexible. El núcleo está rodeado por una membrana semipermeable que permite la entrada de agua.



**Figura 2:** Estructura Sistema Oros Push-Pull (J Pain Symptom Manage, 2007).



**Figura 3:** Proceso de liberación del fármaco a través de Tecnología Osmótica Oros Push-Pull (J Pain Symptom Manage, 2007).

### 3.3.1. Fundamento

La entrada de agua a través de la membrana semipermeable provoca que el principio activo situado en el reservorio superior se disuelva o disperse, que, en el compartimento inferior, crea una presión osmótica que empuja la membrana flexible provocando la salida del principio activo.

En la actualidad se cree que la cinética de liberación de estos sistemas está controlada por la cinética de hidratación tanto de la membrana como del núcleo del comprimido.

Un estudio realizado, en el que se incluyeron modelos de fármacos solubles e insolubles, muestra que la cinética de liberación de los comprimidos osmóticos bicompartimentales depende de 4 factores principales: La proporción de plastificante en la membrana, el área superficial de la tableta, la proporción de agente osmótico, y el grado del polímero en la capa de fármaco.

Proponen que al equilibrar la proporción del agente osmótico tanto en la capa de fármaco como en la de empuje, provoca que la liberación de fármaco se acelere, obteniéndose tiempos de retardo cortos y liberación del 90 % de la dosis al cabo de 8 horas. Por otro lado, al emplear óxidos de polietileno de



bajos pesos moleculares en la capa de fármaco se obtienen periodos de latencia bajos y liberaciones del 90% de la dosis en un aproximado de 18 horas. (Malatterre et al., 2009)

### 3.3.2. Componentes

- Núcleo
- ✓ Cámara superior
- ✓ Principio activo.

Pueden incluirse agentes osmóticos para generar presión osmótica en la cámara superior acelerando el proceso de liberación. Puede emplearse cloruro sódico, cloruro potásico y manitol.

- ✓ Excipientes de compresión (diluyentes, aglutinantes y lubricantes).
- Cámara inferior:
- ✓ Polímero formador de hidrogel

Se emplean polímeros hidrófilos capaces de formar un hidrogel expandible. El polímero utilizado debe expandirse lo suficiente para expulsar la totalidad del principio activo sin romper la membrana semipermeable. Entre los polímeros formadores de hidrogeles más utilizados se encuentran los polímeros carboxivinílicos, la carboximetilcelulosa sódica y la pectina. (Malatterre et al., 2009).

#### **Cubierta**

- ✓ Polímero de membrana: al igual que en el caso de los comprimidos osmóticos simples, el polímero más utilizado es el acetato de celulosa además del alcohol polivinílico o los poliésteres.
- ✓ Plastificantes, opacificantes y colorantes.
- ✓ Orificio de salida del fármaco practicado en la membrana semipermeable.

### 3.3.3. Ventajas

- ✓ Permite obtener un perfil de liberación de orden cero.
- ✓ Constituyen una alternativa al sistema OROS simple al permitir utilizar principios activos con solubilidad en agua escasa o excesivamente alta.

- ✓ Puede ser fácilmente fabricado utilizando una máquina de comprimir especial para elaborar este tipo de comprimidos.

#### **3.3.4. Inconvenientes**

- ✓ Es importante definir el diámetro del orificio de salida para evitar obstrucciones.
- ✓ El hidrogel utilizado en la formulación debe tener unas características bien definidas para evitar que se hinche en exceso y dañe la cubierta.

#### **3.4. Proceso de recubrimiento de película**

El proceso de recubrimiento consiste en aplicar una película sólida como cubierta sobre la superficie de tabletas, granulados, etc. Existen distintos métodos capaces de cumplir dicho objetivo, entre los que se encuentran: la aspersión de un líquido, sumergir el sólido en un líquido, precipitar la cubierta a partir de fluidos supercríticos, o depositar un polvo usando una técnica electrostática. Las principales ventajas que ofrece este proceso son:

- ✓ Mejora el aspecto estético de la forma de dosificación
- ✓ Ayuda a la deglución
- ✓ Proporciona la protección contra el medio ambiente (aire, humedad, luz, etc.)
- ✓ Enmascara olores o sabores desagradables)
- ✓ Controla el sitio anatómico de liberación del fármaco (recubrimiento entérico)
- ✓ Controla la velocidad de liberación del fármaco (recubrimiento de liberación sostenida)
- ✓ Proporciona una capa de recubrimiento de fármaco activo sobre el sustrato
- ✓ Proporciona separación de excipientes incompatibles.
- ✓ Crea una superficie adecuada para la impresión

El proceso de recubrimiento de película tradicional consiste en la atomización de una dispersión que contiene una mezcla de un polímero y un agente plastificante, sin embargo se pueden incorporar colorantes, opacificantes, y tensoactivos para mejorar la humectabilidad.

Dicho proceso se realiza a través de una pistola presurizada y se clasifica en 2 tipos: Atomización por inyección de aire presurizado, o atomización por presión hidráulica. Mientras el lecho de tabletas es rociado con la suspensión de recubrimiento, este se mantiene en movimiento por la acción rotatoria de un bombo de recubrimiento. El proceso de formación de la película ocurre en tres etapas: Atomización de la Solución, Humectado y Formación de la película por Coalescencia Adhesión, y Autohesión.

La cantidad de polímero que es necesario aplicar se controla por el aumento de peso de la forma recubierta respecto de los núcleos iniciales, y depende del objetivo final y función de la capa de recubrimiento. (Wang y Jiang, 2010).

### **3.5. Superdisgregantes**

Los disgregantes son sustancias o mezcla de sustancias que al incorporarse en la formulación facilitan la ruptura y dispersión de un comprimido en partículas más pequeñas, acelerando el proceso de disolución al estar en contacto con un medio acuoso. De forma general, actúan acarreado agua al interior del sólido, hinchándose y fragmentando el comprimido; esto representa un factor crítico, ya que este proceso condiciona la subsecuente disolución del activo farmacéutico.

Sin embargo, el estudio de ciertas sustancias naturales, y la modificación química de algunos disgregantes ha logrado mejorar las características del proceso de disgregación produciéndose así los excipientes denominados como “Superdisgregantes.

Las características ideales que debe reunir un superdisgregante son:

- ✓ Buenas características de compactación y flujo
- ✓ Baja solubilidad
- ✓ Escasa formación de gel
- ✓ Buena capacidad de hidratación
- ✓ Nula formación de complejos con fármacos

Los mecanismos bajo los cuales se produce la disgregación por efecto del superdisgregante son:

✓ Hinchamiento

Los disgregantes se hinchan al estar en contacto con un medio acuoso, aumentando la presión en el interior del comprimido para finalmente romperlo.

✓ Porosidad y acción capilar

La porosidad del material crea conductos capilares por donde penetra el fluido, desplazando el aire del interior y ejerciendo su acción solubilizante en el interior del comprimido, para finalmente romper y disgregar la estructura del comprimido en partículas finas.

✓ Fuerzas repulsivas de partículas.

De acuerdo con la teoría de repulsión partícula - partícula de Guyot-Hermann, el agua penetra en el comprimido a través de poros hidrófilos y se crea una red continua almidonada, produciendo repulsión electrostática entre las partículas del comprimido.

✓ Calentamiento al humedecer

Cuando ciertos disgregantes entran en contacto con el agua generan una reacción exotérmica calentando el aire en el interior del comprimido y produciendo una expansión que termina fragmentando el comprimido.

✓ Liberación de gases

Al estar en contacto el bicarbonato de sodio con ácido cítrico y agua se produce CO<sub>2</sub> el cual incrementa la presión interna del núcleo del comprimido produciendo su fragmentación.

✓ Por acción enzimática

Las enzimas del organismo permiten la disolución de componentes específicos de la tableta produciendo la rápida fragmentación del núcleo.

✓ Por deformación

Durante el proceso de compresión la estructura de ciertos superdisgregantes es deformada, y al entrar en contacto con el agua vuelven a su forma original,

dicha tensión afecta la forma interna del comprimido produciendo así su disgregación.

Por otra parte la incorporación de los superdisgregantes en determinadas etapas del proceso resulta en una mejora de la disgregación final del comprimido observándose así 3 métodos para incorporar dichos excipientes:

- ✓ Incorporación intragranular
- ✓ Incorporación extragranular
- ✓ Incorporación conjunta intragranular/extragranular (Hernández-torres y Melgoza-Contreras, 2012)

#### **4. MEDICAMENTOS INCLUIDOS EN SISTEMAS OSMÓTICOS**

Uno de los medicamentos más destacados que emplean la tecnología OROS es el Carduran Neo®, el cual contiene como principio activo Doxazosina.

Este fármaco es un bloqueante  $\alpha$ -adrenérgico indicado en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata<sup>16</sup>, produciendo una mejoría en la urodinámica y los síntomas de los pacientes y reduciendo además la presión arterial de pacientes con hipertensión al disminuir la resistencia vascular sistémica.

Se incluye en un sistema OROS Push-Pull diseñado especialmente para conseguir una liberación de orden cero. La concentración plasmática máxima se alcanza de 8 a 9 horas tras la administración. Los niveles máximos en plasma son un tercio de los alcanzados con la misma dosis de Doxazosina de liberación inmediata, aunque los niveles valle a las 24 horas son similares. El Carduran Neo consigue un perfil plasmático más uniforme que la Doxazosina de liberación inmediata, obteniendo un índice pico/valle de menos de la mitad.

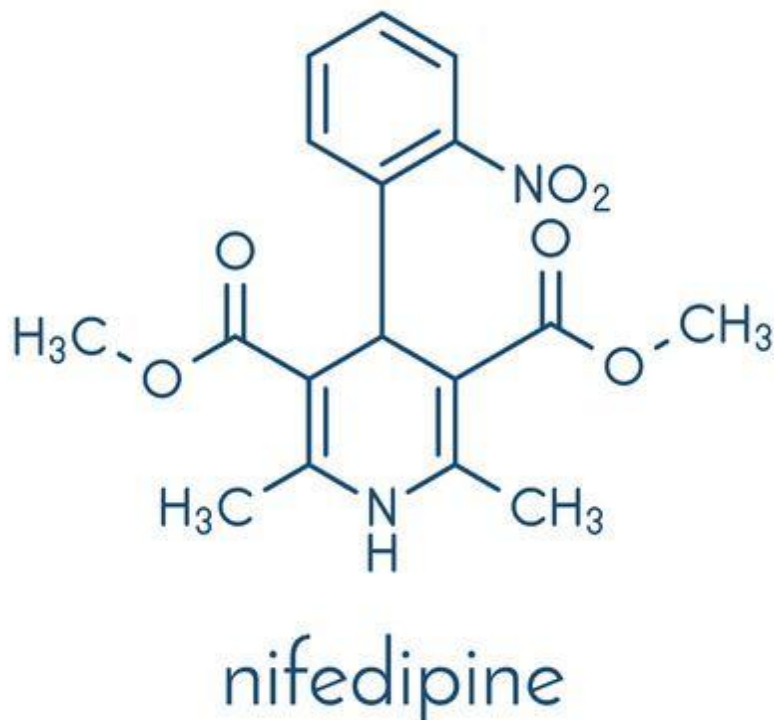
En ensayos clínicos en pacientes con hiperplasia benigna de próstata la incidencia de efectos adversos tras el tratamiento con Carduran Neo fue de un 41% frente al 54% de la Doxazosina de liberación inmediata. Al evitar picos de concentración plasmática se reduce el riesgo de episodios de hipotensión ortostática.

En los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios en referencia a modificaciones tecnológicas en los comprimidos osmóticos elemental y simple, de este modo, han surgido nuevos sistemas como los comprimidos osmóticos multicompartimentales. Un ejemplo de ello es el medicamento comercializado como Invega®, el cual contiene como principio activo Paliperidona, un metabolito activo de la Risperidona, que actúa como bloqueante selectivo de los efectos de las monoaminas uniéndose a los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> y dopaminérgicos D<sub>2</sub>. Por tanto, es un medicamento antipsicótico indicado en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo. Está formulado dentro de un sistema OROS con tres compartimentos separados entre sí por membranas flexibles. El compartimento inferior contiene el agente osmótico, mientras que los otros dos compartimentos actúan como reservorio de la Paliperidona.

La administración de una dosis única de Invega provoca una liberación gradual que permite que la concentración plasmática de Paliperidona aumente de manera constante hasta alcanzar la concentración máxima 24 horas después de ser administrado.

Si se administra una vez al día se consigue alcanzar un estado estacionario tras 4 ó 5 días de tratamiento. Se observan mínimas fluctuaciones entre la concentración máxima y mínima en comparación con las concentraciones conseguidas con Risperidona de liberación inmediata.

Otro principio activo incorporado en bombas osmóticas es el Nifedipino, fármaco que pertenece a la familia de las dihidropiridinas, su acción farmacológica se caracteriza por antagonizar los canales adrenérgicos  $\beta_1$ , desencadenando una rápida y sostenida reducción de la presión arterial. (Zhu et al., 2012). Su estructura química se muestra en la figura.



**Figura 4:** Estructura química de Nifedipino (<http://farmaciainformativa.com/c-antihipertensivos/nifedipino/>).

El nifedipino se caracteriza por presentar una biodisponibilidad (área bajo la curva) de 384 ng h mL<sup>-1</sup>, y una vida media de 5.1 h. El nifedipino tiene un peso molecular de 346.30 g/mol, tiene una alta solubilidad en disolventes orgánicos, tales como metanol (26 g/L), y etanol (17 g/L); es prácticamente insoluble en agua, presentando una solubilidad a, pH de 7, de 0.0056 g/L. Su punto de fusión se encuentra entre los 171 – 175 C. Su coeficiente de distribución octanol-agua es de 10000:1. Es fotosensible en su forma sólida, y extremadamente sensible a la luz en su forma disuelta. Tiene 2 impurezas principales.

El nifedipino pertenece al grupo terapéutico de fármacos antihipertensivos empleado en el tratamiento de la hipertensión arterial, la angina de pecho y otros desórdenes vasculares como la enfermedad de Raynaud. Actúa bloqueando la entrada de calcio en las células de los músculos lisos vasculares, provocando un potente efecto vasodilatador, tanto en las arterias coronarias como en los vasos periféricos. La principal ventaja que supone el uso de este principio activo en comprimidos osmóticos es una liberación

constante que reduce la taquicardia refleja asociada a las formas de liberación inmediata, consecuencia de una rápida absorción.

**Tabla 2.** Composición de comprimido osmótico de Nifedipino (Kataria y Bhandari, 2014).

COMPONENTES	POR COMPRIMIDO
	<b>Compartimento activo</b>
NIFEDIPINO	60.0 mg
Homopolímero de óxido de etileno (PM 100.000)	276.4 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	20.0 mg
Laurilsulfato sódico	1.8 mg
Estearato magnésico	1.8 mg
	<b>Compartimento de empuje</b>
Homopolímero de óxido de etileno (PM 5.000.000)	108.0 mg
Óxido de hierro amarillo	1.6 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	9.6 mg
Estearato magnésico	0.8 mg
Cloruro sódico	40.0 mg
	<b>Recubrimiento</b>
Acetato de celulosa	23.47 mg
Sorbitol	1.17 mg
Manitol	c.s
Cloruro de metileno	c.s

Los efectos reductores del nifedipino en los niveles de presión arterial comienzan a manifestarse entre los 30 minutos y 1 hora, alcanzándose el máximo a los 30 minutos/ 2 horas y siendo la duración estimada del efecto hipotensor de unas 8 horas. El nifedipino se distribuye unido a proteínas plasmáticas en un 92-98% (menor en pacientes con disfunción hepática o renal) y se absorbe casi por completo tras su administración vía oral (90%). Sin embargo, la presencia de metabolismo hepático reduce su biodisponibilidad a 50-70%, pudiéndose ver aumentado hasta un 86% cuando la administración se realiza bajo formas de liberación controladas. El principio activo es metabolizado en el hígado por el citocromo P450 (isoenzima 3<sup>a</sup>4) de forma rápida y completa. Presenta una semivida de eliminación aproximada de 2 a 5 horas. (Bagul et al., 2012).



## 5. DISCUSIÓN

La evolución de los medicamentos implica el descubrimiento de nuevas moléculas bioactivas, las cuales mejoran las condiciones de seguridad y eficacia para los pacientes; sin embargo el avance de la investigación en esta área suele ser lento, e implica una gran inversión de capital para las compañías farmacéuticas, por el otro lado, la investigación y mejoramiento de las formas farmacéuticas implica una ventaja al emplear sustancias denominadas excipientes, los cuales pueden proporcionar propiedades que pueden mejorar la seguridad y eficacia de moléculas activas ya conocidas.

Bajo esta idea el desarrollo e investigación de la tecnología farmacéutica se pone a la par del descubrimiento de nuevos principios activos. Así, las tecnologías medicamentosas basadas en los sistemas osmóticos, ofrecen una serie de ventajas para los pacientes, ya que les permiten reducir el número de administraciones de un determinado medicamento mantienen concentraciones plasmáticas estables, conservando los efectos del fármaco de forma constante, y evitando reacciones adversas por aumentos descontrolados en la biodisponibilidad del fármaco, sin embargo muchos de estos sistemas tienen un tiempo determinado para activarse, pudiendo así pasar varias horas tras su ingesta hasta que el paciente se beneficia con sus efectos.

Los sistemas de liberación modificada (SLM) han alcanzado gran relevancia en el tratamiento de ciertas enfermedades como la diabetes, el asma o las enfermedades cardíacas (1). Las causas que llevaron al desarrollo de los sistemas de liberación modificada fueron diversas y estaban encaminadas a solventar los inconvenientes de las formas farmacéuticas de liberación convencional, tales como:

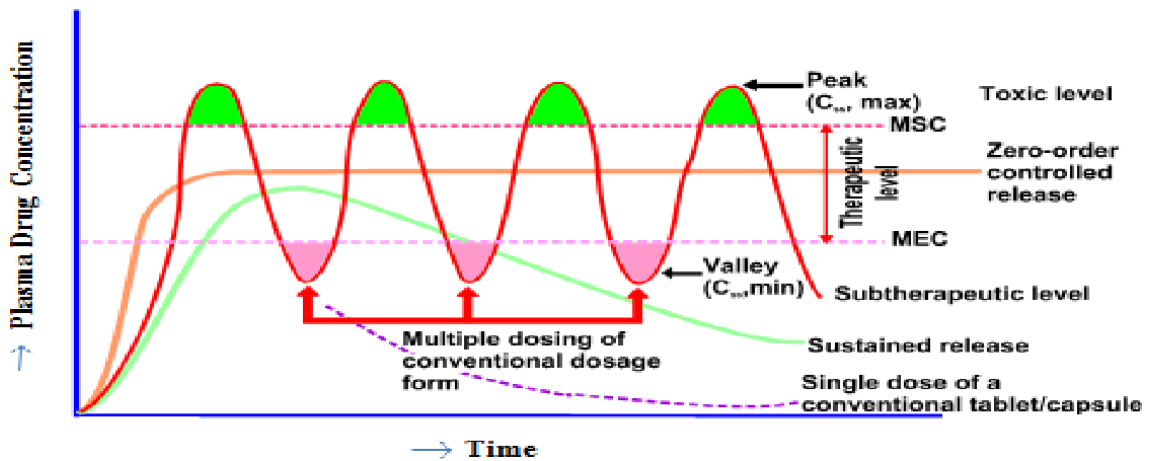
- La pérdida de principio activo por distribución en exofase.
- Los efectos secundarios derivados de la acción del principio activo en exofase, o de la superación de la concentración máxima tolerada (CMT).
- La necesidad de administración frecuente y repetida de la dosis, según la semivida del fármaco administrado ( $t_{1/2}$ ).
- Las importantes fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas (perfil plasmático de dientes de sierra).

- La desprotección terapéutica o bien la toxicidad sufridas por incumplimiento del régimen posológico.

A diferencia de los sistemas de liberación convencional, desde los SLM, la velocidad de liberación del fármaco es menor que la velocidad de absorción de dicho fármaco por el organismo ( $V_{lib} < V_{abs}$ ), permitiendo así que la liberación sea el proceso limitante y no la absorción (Figura 5).

Además, los sistemas de liberación modificada constan de una serie de elementos que los definen:

- Principio activo: justifica el desarrollo del sistema de liberación modificada.
- Transportador: es el excipiente mayoritario de la formulación. Modula la liberación del principio activo evitando, así, su liberación inmediata y masiva. Debe ser biocompatible, compatible con el principio activo, estable, modulable y resistente. Puede ser de tipo polimérico o lipídico.
- Mecanismo impulsor de la liberación: son las condiciones que deben reunirse para que comience la liberación.
- Vía de administración



**Figura 5:** Velocidad de liberación sistema OROS (Anka, A et al., 2015).

El sistema de administración oral de fármacos con control osmótico utiliza presión osmótica para el suministro controlado de agente activo. La corporación Alza de EE. UU. Fue la primera en desarrollar una bomba osmótica oral, incluso hoy son líderes en este campo con una tecnología llamada

OROSTM. Las bombas osmóticas han hecho enormes progresos y los productos disponibles basados en esta tecnología y número de patentes otorgadas en los últimos años hacen sentir su presencia en El mercado.

Además de la administración de fármacos, las bombas osmóticas se pueden utilizar como herramientas experimentales para determinar farmacocinética importantes parámetros de nuevos medicamentos existentes.

Las bombas osmóticas elementales son adecuadas para la administración de medicamentos que tienen solubilidad en agua moderada

Las bombas osmóticas push-pull se pueden usar para administrar medicamentos teniendo extremos de solubilidad en agua

## 6. CONCLUSIONES

En los sistemas de administración osmótica, la presión osmótica proporciona la fuerza motriz para la liberación de fármacos. Incrementando la presión dentro de la forma de dosificación. La incursión en el agua provoca que el fármaco pueda liberarse del sistema. Las principales ventajas incluyen control preciso de cero-orden u otro patrón; liberar durante un período prolongado de liberación constante las tasas pueden lograrse independientemente de los factores del medio ambiente en el sitio de entrega. Sin embargo, es un complejo proceso de fabricación y mayor costo en comparación con Dosis convencional.

Las formas limitan su uso. Aunque no todos los medicamentos disponibles para tratar diferentes enfermedades requieren tasas de liberación tan precisas, una vez-diariamente, las formulaciones basadas en los principios osmóticos están jugando cada vez más un papel importante en la mejora del cumplimiento de adhesión al paciente. Por lo tanto, la mayoría de los productos comercializados actualmente son basados en fármacos usados en largo-terapias para la diabetes, hipertensión, desorden de déficit de atención, y otros estados de enfermedad crónica.

Además del sistema osmótico de liberación oral, los implantes que funcionan con principios osmóticos son prometedores para la entrega de una amplia variedad de moléculas con una tasa precisa durante un largo período de tiempo. Promover, adicional, con el descubrimiento de nuevos y potentes fármacos por la industria biotecnológica, la necesidad de liberar tal compuestos a una velocidad precisa ciertamente allanarán el camino para que los sistemas de liberación osmótica jueguen cada vez más un papel importante en la farmacoterapia.

## 7. RECOMENDACIONES

Dentro del objetivo del profesional de la salud que es la mejorar la calidad de vida del paciente, evitando el máximo número de dosis por día para un tratamiento terapéutico, se debe comenzar a seguir elaborando trabajos de monografía en el área de liberación modificada (especialmente OROS) ya que dentro de sus ventajas está: La tasa de entrega de orden cero se puede lograr con sistemas osmóticos

- La liberación puede retrasarse o pulsarse, si se desea.
- Mayores tasas de liberación son posibles con sistemas osmóticos en comparación con el fármaco convencional controlado por difusión sistemas de entrega.
- Para los sistemas osmóticos orales, la liberación del fármaco es independiente de pH gástrico y condiciones hidrodinámicas.
- La liberación de los sistemas osmóticos se ve mínimamente afectada. por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal.
- Un alto grado de correlación in vivo-in vitro (IVIVC) es obtenido en sistemas osmóticos.

Todo esto, se puede ampliar para que, desde la tecnología farmacéutica se logre un medicamento necesario, efectivo y seguro para la farmacoterapia del paciente.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- ✓ Ahuja, N., Kumar, V., Rathee, P. (2012). Osmotic-Controlled Release Oral Delivery System: An Advanced Oral Delivery Form. *The Pharma Journal* 1(7) p 116-124.
- ✓ Alarcó R.F. (2012). Innovaciones farmacéuticas para la administración de medicamentos. En: discurso de recepción como Académico Correspondiente en la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana. Valencia: Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana.
- ✓ Anka, R.A., Venkata, N. R., Seetha, D.A., Knil,K., Vasu N. V., Rajesh A.. (2015). Oral Controlled Release Drug Delivery System: An Overview. Department of Pharmaceutics College of Pharmacy, India (pp. 2395 – 3411).
- ✓ Bagul, N., Patel, V., Shahiwala, A., Misra, M. (2012). Design and development of solid self-emulsifying osmotic delivery system of nifedipino. *Archives of Pharm Practic*; 3 (2):128-135.
- ✓ Banerjee, A., Verma, P.R.P., Gore, S. (2015). Controlled porosity solubility modulated osmotic pumps tablets of gliclazide. *PharmSciTech*. 16 (3): 554-568.
- ✓ Guan, J., Zhou, L.Y , Pan Y.S., et al ( 2009 ).Una nueva cápsula de bomba osmótica gastrorretentiva que utiliza tecnología de membrana asimétrica: evaluación in vitro e in vivo. *Pharm Res. (NY)*, 27 (1), págs. 105 – 114.
- ✓ Hernandez-Torres, J.E., Melgoza-Contreras, L.M. (2014). Principales superdisgregantes sintéticos, mecanismos y factores que influyen en su actividad *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, Vol. 43(2), 234-247
- ✓ Kataria, M., y Bhandari, A. (2014). "Formulation And Evaluation Of Solid Dispersion For Dissolution Enhancement Of Nifedipine." *World journal of pharmaceutical science*. 2.3: 224-226.
- ✓ Malaterre V, H. Metz H, Ogorka J, Gurny R, Loggia N, Mäder K. (2009), Benchtopmagnetic resonance imaging (BT-MRI) characterization of push–pull osmotic controlled reléase system, *J. Control. Rel.* 133 (1): 31–36.

- ✓ Patra, C. N., Swain, S., Sruti, J., Patro, A. P., Panigrahi, K. C., Beg, S., y Rao, M. E. (2013). Osmotic drug delivery systems: basics and design approaches. *Recent patents on drug delivery & formulation*, 7(2), 150-161
- ✓ Venkateswarlu, B.S., Pasupathi C., Pasupathi A., Jaykar B. (2019). Margret Chandira and P. Palanisamy, Department of Pharmaceutics, Vinayaka Mission's College of Pharmacy, Vinayaka Mission's Research Foundation (Deemed to be University), Salem (D.T), Tamil Nadu (State), India. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*; 9(4):759-764.
- ✓ Vimal, V.V., Aarathi, T.S., Anuja N, Soumya ,J. (2013). Superdisintegrants in fast disintegrating drug delivery systems: a brief review. *International Journal of Pharmacy*, 3(2): 380-385
- ✓ Wang, J. y Jiang, H. (2010). Comprimidos de bomba osmótica porosa controlada de fármacos de alta permeabilidad y el proceso de preparación de los mismos. Pat. N° 8.703.193 B2.
- ✓ Zhu, J. y col. (2012) Formas de dosificación sólidas de recubrimiento directo utilizando materiales en polvo. Pat. No. 8, 161,904.