



## QUÈ APORTEN A LA TERAPÈUTICA LES NOVES FORMES FARMACÈUTIQUES?

**Eduardo L. Mariño Hernández**

Càtedra de Farmàcia Galènica  
Unitat de Farmàcia Clínica i Farmacoteràpia  
Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica  
Facultat de Farmàcia  
Universitat de Barcelona.

### Resum

En aquest número es descriuen els conceptes generals i es revisen les aportacions terapèutiques dels estereoisòmers i de les noves formes farmacèutiques destinades a l'administració oral, principalment les d'alliberació modificada per a actuació o absorció gastrointestinal. A causa dels costos elevats de producció, que es tradueixen en un increment del preu dels medicaments en el sistema nacional de salut, l'elecció dels estereoisòmers per utilitzar-los en la pràctica clínica s'ha de basar no sols en els avantatges tècnics i experimentals, sinó també en l'evidència clínica. De la mateixa manera, l'ús de les formes farmacèutiques d'alliberació modificada s'hauria de justificar en termes d'efectivitat i eficiència amb estudis que demostrin els avantatges sobre altres formes farmacèutiques convencionals que tenen un cost econòmic menor.

**Paraules clau: estereoisòmers – formes farmacèutiques o formes galèniques d'alliberació modificada**

### Introducció

La recerca incessant de remeis contra les malalties implica una activitat important en la investigació de noves substàncies que puguin ser transformades en medicaments i posades a disposició de la societat per utilitzar-les en terapèutica. En el llarg camí que porta des del descobriment de noves substàncies o principis actius, també anomenats fàrmacs, fins a aconseguir el medicament, hi ha tot d'estudis que es duen a terme dins dels coneguts com a R+D (recerca i desenvolupament) d'un medicament, que inclouen,

indefectiblement, els assaigs clínics. Des de les primeres etapes, en la caracterització química i fisicoquímica de les noves substàncies actives, es comença a recollir informació important per conèixer inicialment quina o quines seran les vies d'administració possibles, en cas d'arribar a assolir la categoria de medicament, cosa que només tindrà lloc en un petit nombre dels candidats inicials. Després de l'acabament de les tres primeres fases dels assaigs clínics (és a dir dels estudis en humans) es conclourà l'obtenció d'informació per concretar no solament la via d'administració sinó també la forma farmacèutica, juntament amb l'esquema posològic (dosi, intervals i durada del tractament). Si és un medicament segur i eficaç pot ser emprat d'una manera efectiva i, en la mesura que es pugui, de manera eficient.

Els aspectes abans comentats es consideren pertinents a l'efecte de remarcar que l'R+D d'un medicament — o com actualment preferim anomenar-ho, l'R+D+I+T (recerca, desenvolupament, innovació i transferència), considera, com no podia ser de cap altra manera, que el medicament no és el producte acabat, sinó que el mateix medicament i per tant la seva pròpia consecució estan absolutament lligats al seu comportament al substrat biològic en què s'aplicarà, en el nostre cas l'espècie humana. Per tant el condicionament del principi actiu en el medicament final amb una forma farmacèutica i dosi definida (no sempre coincident amb la dosi personalitzada a utilitzar i fins i tot tampoc amb l'estàndard), s'ha de fer necessàriament i inexcusablement d'acord amb els resultats obtinguts després de l'administració i l'observació dels efectes farmacològics produïts, dels quals com a mínim un serà el terapèutic.

Des de fa temps les formes farmacèutiques es defineixen com la disposició externa que, després d'un procés tecnològic, es dona als excipients i a les substàncies o principis actius per facilitar-ne l'administració i modificar-ne l'acció, en convertir-los en un medicament. La forma farmacèutica quedarà determinada, doncs, pel tipus d'activitat terapèutica que es busqui i s'adaptarà a la millor o a l'única de les vies d'administració possibles, que permetin una

dosificació senzilla i una administració còmoda. Alhora es buscarà que resulti fàcil d'emmagatzemar i conservar i que la fabricació sigui eficient.

Entre les possibles definicions que podem prendre per a la forma farmacèutica, potser el més operatiu és adoptar la de la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris<sup>1</sup>, publicada recentment:

«**Forma galènica o forma farmacèutica:** la disposició a què s'adapten els principis actius i excipients per a constituir un medicament. Es defineix per la combinació de la forma en què el producte farmacèutic és presentat pel fabricant i la forma en què és administrada.»

Clàssicament considerem la via d'administració oral com la més fisiològica i còmoda per al pacient, que, per als medicaments d'acció sistèmica, presenta la possibilitat d'absorció dels fàrmacs i pas a la circulació sanguínia en alguns dels seus diferents nivells, majoritàriament el gastrointestinal. Si a més considerem aquesta via d'administració molt més desitjable com més gran sigui la durada del tractament, les noves formes farmacèutiques, bàsicament, tindran com a objectius:

- Acomodar nous principis actius, com ara els d'origen biotecnològic amb característiques difícils que fan que en molts casos només s'emprin vies parenterals.
- Acomodar principis actius ja formulats com a medicaments en formes farmacèutiques utilitzades, millorades per la modificació de les propietats químiques i/o fisicoquímiques del fàrmac, cosa que permet fins i tot canviar la via d'administració.
- Acomodar també principis actius ja formulats en noves formes farmacèutiques que facilitin l'administració del medicament ja que milloraran el compliment terapèutic del pacient i disminuiran d'aquesta manera la font més gran de variabilitat interindividual i intraindividual, i s'aconseguirà una major efectivitat.

Aquestes i altres qüestions justifiquen que les noves formes farmacèutiques puguin comportar una aportació positiva i significativa a la terapèutica medicamentosa, cosa que tindrà moltes repercussions en la millora del compliment terapèutic del pacient i les corresponents conseqüències de tot tipus, incloent-hi evidentment les econòmiques<sup>2, 3, 4</sup>.

De vegades, més que parlar estrictament de noves formes farmacèutiques, l'estratègia consisteix a millorar alguna qualitat del fàrmac que posteriorment serà vehiculat en una forma farmacèutica més o menys convencional. Dins d'aquest apartat podríem incloure la formació de sals<sup>5</sup>, complexos, molt especialment amb dextrines<sup>6</sup>, l'ús de polimorfs<sup>7</sup> i la més recent problemàtica en la utilització d'estereoisòmers<sup>8</sup>.

## 1. Estereoisòmers

Els compostos que tenen la mateixa estructura però difereixen en la seva disposició espacial, és a dir tenen

diferents configuracions, presenten estereoisomeria. D'aquesta manera, resulten estructures que no són superposables sinó que l'una és la imatge especular de l'altra i presenten a més asimetria molecular, per la qual cosa desvien el pla de polarització de la llum polaritzada plana bé cap a la dreta, es coneixen inicialment com a dextrogirs, (d) o (+), o cap a l'esquerra, serien llavors els levogirs, (l) o (-). Aquesta terminologia resultava confusa i a mitjan segle passat, coincidint amb el desenvolupament dels compostos quirals, es van començar a utilitzar per als estereoisòmers o enantiòmers els termes actuals de R (rectus) i S (sinister), segons l'orientació en l'espai dels grups químics, i en tots dos casos poden ser (+) o (-) segons cap a on desviïn la llum polaritzada.

La majoria de medicaments tradicionals utilitzats en la pràctica diària són racemats, mescles d'enantiòmers. Malgrat això, els avenços recents sobre tecnologia quiral i la possibilitat de sintetitzar compostos enantiòmers purs han afavorit que la indústria farmacèutica registri medicaments enantiòmers. D'altra banda, s'ha aprofitat també aquesta tecnologia per canviar un racemat aprovat per un enantiòmer simple (canvi quiral)<sup>9</sup>.

Els estereoisòmers o enantiòmers poden tenir algunes propietats farmacocinètiques diferents com ara la biodisponibilitat, el volum de distribució i l'excreció renal i per tant conferir certs atributs que poden constituir un avenç terapèutic com ara un índex terapèutic millorat, menys dosi/dia, disminució de la variabilitat interindividual, menys interaccions, etc.<sup>9</sup>. Dins dels canvis farmacocinètics podem trobar el cas de l'omeprazole racèmic i l'esomeprazole més recentment comercialitzat, amb una eliminació molt més lenta i amb una nova formulació, que facilita l'administració en pacients que han de rebre un inhibidor de la bomba de protons per sonda i en nens i ancians<sup>10</sup>. També poden tenir el mateix tipus d'activitat farmacodinàmica però diferent quantitativament per exemple si presenten més intensitat o més toxicitat entre ells (bupivacaïna, cetamina) o bé fins i tot es pot donar el cas que un enantiòmer antagonitzi l'altre, com és el cas del baclofèn.

De vegades la farmacocinètica i la farmacodinàmica es veuen compromeses, com en el cas del verapamil R, que resulta que té més activitat perquè la forma S és eliminada pel metabolisme d'una manera més ràpida i intensa. Els canvis metabòlics dels estereoisòmers constitueixen un camp molt interessant per investigar amb profunditat, tant pel que fa als processos que experimenten com als processos en què poden participar.

També és possible que diferents enantiòmers tinguin diferents activitats terapèutiques qualitativament parlant. Per exemple, el propoxifè, que en la forma dextro és analgèsic i en la levo, encara que també té propietats analgèsiques, és antitussigen.

Tot i que habitualment s'empren racèmics, cada vegada és més evident que hi ha casos en què per diferents raons pot interessar fabricar el medicament amb un enantiòmer pur, especialment si un dels enantiòmers està desproveït d'eficàcia clínica o aquesta eficàcia és menor i presenta efectes adversos, com és el cas de la dextrotirosina, que és menys eficaç

**Taula 1. Alguns medicaments estereoisòmers registrats a Espanya.**

Medicament	Medicament estereoisòmer
Ibuprofèn (Neobrufen® i altres)	Dexibuprofèn (Atriscal®, Seractil®)
Omeprazol (Losec® i altres)	Esomeprazol (Axiago®, Nexium®)
Citalopram (Seropram® i altres)	Escitalopram (Cipralex®, Esertia®)
Cetirizina (Zyrtec® i altres)	Levocetirizina (Muntel®, Xazal®)
Ketoprofèn (Orudis® i altres)	Dexketoprofèn (Enantyum®, Ketesse® i altres)
Ofloxacina (Surnox® i altres)	Levofloxacina (Tavanic®)

que la levotiroxina i té més efectes adversos a nivell cardíac. També si els dos enantiòmers presenten efectes farmacodinàmics diferents, com per exemple la quinina i la quinidina, i si és l'única manera de disminuir la mida de la forma farmacèutica<sup>11</sup>.

Alguns dels estereoisòmers comercialitzats en el mercat espanyol es mostren en la taula 1.

L'ús dels estereoisòmers purs produirà un increment dels costos de fabricació que en alguns casos com per exemple el dexibuprofèn (Atriscal®, Seractil®), l'esomeprazole (Axiago®, Nexium Mups®), el dexketoprofèn (Enantyum®, Ketesse®, Pysal®, Quiralam®), l'escitalopram (Cipralex®, Esertia®) i levocetirizina (Muntel®, Xazal®) s'ha assenyalat que «no aporten avantatges sobre els racèmics ja existents al mercat, quant a seguretat ni quant a eficàcia davant les seves respectives mescules racèmiques a la dosi adequada, i el seu cost és molt superior. La millor opció, per tant, és no incorporar-los a la pràctica clínica diària» (citació textual)<sup>11</sup>.

Malgrat l'aprovació de les autoritats administratives corresponents, el cost elevat ja esmentat —perquè utilitzen una tecnologia que és cara— fa que, abans d'emprar-los sistemàticament, sigui convenient disposar d'una bona evidència científica d'avantatges clínics que en demostrin la superioritat i que n'afavoreixin l'ús. Tanmateix, aquest ús no només és sovint no recomanat<sup>12, 13, 14 i 15</sup>, sinó que s'ha assenyalat que el canvi quiral s'ha aprofitat com a estratègia de màrqueting exclusivament com a recanvi del racemat un cop ha expirat la patent<sup>15</sup>. Fins i tot s'ha arribat a considerar que algun d'aquests medicaments suposa poca o nul·la millora terapèutica, com ara l'esomeprazole, o que no comporta cap avenç terapèutic, com per exemple l'escitalopram<sup>16</sup>.

## 2. Formes farmacèutiques d'administració per via oral

En aquesta via d'administració, en la qual també es troben noves formes farmacèutiques a nivell bucal<sup>17</sup> i fins i tot per a absorció pulmonar<sup>18</sup>, el tracte gastrointestinal presenta sense cap dubte una importància predominant, i per això ens hi referirem exclusivament. Així, quan es persegueix una acció sistèmica, les formes farmacèutiques sòlides (fonamentalment comprimits i càpsules) s'han d'empassar sense que s'alterin físicament, i l'administració ha d'anar acompanyada amb un volum adequat d'aigua. D'aquesta manera en arribar a l'estómac, òrgan de disgregació i dissolució per

excel·lència, després d'efectuar-se aquest procés, el fàrmac s'allibera de l'embolcall i després de dissoldre's (procés generalment indispensable) passa a l'intestí en produir-se el buidatge gàstric i és on generalment es podrà absorbir i arribarà a la circulació sistèmica. L'efecte que sobre la variabilitat del procés d'absorció té el buidatge gàstric i el fet d'intentar-ne la minimització fent que el medicament romangui més temps a l'estómac han estat motiu d'estudis de diverses formes farmacèutiques per a la permanència gàstrica, com ara les següents.

### 2.1 Formes farmacèutiques per a la permanència gàstrica.

Dins d'aquestes formes galèniques podem, com a mínim, incloure les següents.

**2.1.1 Sistemes bioadhesius o mucoadhesius**, que pretenen que la forma farmacèutica es fixi a la paret de l'estómac per romandre-hi com més temps millor, malgrat que el desenvolupament d'aquestes formes farmacèutiques va unit a nombrosos problemes, com ara la impossibilitat d'accedir directament al lloc on volem que es fixi la forma farmacèutica, al contrari del que passa amb els sistemes bucoadhesius.

**2.1.2 Sistemes de dipòsit o sedimentació**, que intenten que les partícules integrants de la forma farmacèutica viatgin a la part inferior de l'estómac i hi romanguin retingudes, per sota del pílor.

**2.1.3 Sistemes matricials d'inflament per a flotació**, perquè el comprimit en contacte amb el fluid gàstric formi un gel que, a mesura que augmenta la gelificació, vagi avançant cap al nucli on el polímer encara està en estat sòlid, o bé que mitjançant un inflament controlat es produeixi una transició des de l'estat vitri fins a l'estat elàstic o des de l'estat vitri fins a l'amorf.

**2.1.4 Sistemes flotants en el fluid gàstric**, que s'obtenen per mitjà de substàncies que produeixen eferescència i amb això flotabilitat o per la incorporació de substàncies amb capacitat flotant que permeten que el sistema presenti una menor densitat que el fluid gàstric<sup>19</sup>.

La variabilitat en el temps d'inici dels efectes d'un fàrmac ha estat objecte de nombrosos estudis, de manera que molt recentment s'ha trobat el que s'anomena *canal de l'estómac o magenstrasse*, que seria una espècie de via estreta en el centre de

l'estómac en què les partícules que ocupin l'esmentat camí en surten ràpidament, mentre que el material que entra a l'estómac fora de l'autopista hi pot romandre molt de temps, fins i tot hores. Aquest aspecte pot ser d'un gran interès per a noves formes farmacèutiques, ja que si pensem en un fàrmac que s'absorbeix al duodè (és molt habitual), si s'allibera en la *magenstrasse* hi entrarà i s'absorbirà molt ràpidament i donarà elevades concentracions en la sang. Al contrari, els fàrmacs alliberats fora del canal de buidatge gàstric es barrejaran més a fons i entraran al duodè molt més tard, de manera que donaran concentracions més baixes<sup>20</sup>.

## 2.2 Formes orals sòlides convencionals.

Inclou els comprimits solubles i els dispersables, que són formes farmacèutiques no recobertes o de coberta pel·licular destinades a dissoldre's i dispersar-se, respectivament, en aigua com a pas previ a l'administració, tal com se li ha d'indicar clarament al pacient. Aquí també podríem trobar comprimits multicapa, de gran ajuda per salvar incompatibilitats químiques de certs principis actius.

## 2.3 Formes orals sòlides gastroresistents.

Clàssicament ha estat conegut que al llarg del tracte gastrointestinal es produeix una sèrie molt diversa de condicions que, en un alt grau, són les causants de l'alta variabilitat, de vegades, en l'absorció i, com a conseqüència d'això, en el temps d'inici de l'efecte. Dins d'aquestes condicions canviant s'inclouen un gradient de pH des de valors molt àcids en l'estómac fins a clarament alcalins en les porcions més distals de l'intestí, al costat de canvis en la mobilitat, agents enzimàtics, etc. En concret el gradient de pH ha estat la causa de l'existència de formes sòlides com ara càpsules i comprimits, que s'elaboren amb un recobriment gastroresistent. Aquest recobriment pot tenir bàsicament dos objectius: d'una banda, evitar la degradació de fàrmacs sensibles al medi àcid i, de l'altra, protegir la mucosa gàstrica de possibles efectes irritants amb independència o no que aquest efecte irritant tingui un component central. D'altra banda, l'escenari canviant del lloc potencial d'absorció, com a conseqüència de la diversitat de situacions abans esmentades, va ser la causa més determinant per a l'elaboració de *formes farmacèutiques d'alliberació modificada*, que, a més d'intentar millorar les característiques d'absorció i la biodisponibilitat, han permès ampliar els intervals posològics d'administració, aspecte que esdevé més important com més ràpidament es produeixi l'eliminació del fàrmac des de l'organisme.

## 2.4 Comprimits masticables.

Són comprimits que estan destinats a ser fragmentats amb les dents i posteriorment empassats, per experimentar els processos següents de disgregació completa, dissolució i, si es vol una acció sistèmica, absorció. Són una bona

alternativa en pacients amb problemes per ingerir/deglutir comprimits/càpsules senceres, com sol passar en els nens i ancians. Dins aquest grup tenim antihelmíntics com ara el pirantel (Trilombrin®) i antiàcids com ara l'almagato, el trisilicat magnèsic (Instantina®) i l'hidròxid de magnesi (Maalox®).

## 2.5 Formes orals sòlides especials.

Dins d'aquest grup hem inclòs les formes farmacèutiques d'alliberació immediata i d'alliberació regulada o controlada.

### 2.5.1 Formes orals d'alliberació immediata.

Inclouen els que es coneixen com a comprimits de disgregació ràpida (*fast-dissolving tablets*), que tenen com a objectiu facilitar la deglució, després de l'administració de formes sòlides al pacient, amb l'intent de minimitzar tant com sigui possible l'incompliment del tractament i el possible error terapèutic. Aquests comprimits, també coneguts com a *bucodispersables*, inclouen els flas®, liotab<sup>®21</sup>, velotab<sup>®22</sup>, etc. Davant d'altres alternatives presenten certs avantatges, com el fet de no necessitar passos previs per a la dissolució (com és el cas dels comprimits efervescents), amb la qual cosa disminueixen considerablement els problemes de mals sabors pel curt temps de residència, i que no cal mastegar.

Aquestes formes d'alliberació immediata són obtingudes per a) liofilització de la mostra, que és un procés llarg (24-48 h) i de cost elevat i que ens donarà un producte acabat amb baixa resistència física, b) Motlluratge /extrusió, bé per compressió d'una mescla de pòlvores prèviament motllurada amb un dissolvent o bé per motlluratge per calor d'una matriu on el principi actiu està dissolt o dispers, i c) compressió directa basada en l'actuació de desintegrants simples o combinats, amb excipients solubles en aigua i agents efervescents.

Dins d'aquestes formes trobem Qdis™, que pràcticament es fon a la boca i es desintegra en aproximadament 10-20 segons; Lyoc®, en què es liofilitza una emulsió d'oli en aigua que prèviament havia estat col·locada directament en un blíster; Quicksolv®, que és una forma sòlida porosa obtinguda per liofilització d'una dispersió o solució aquosa d'una matriu que conté un principi actiu, on l'extracció de l'aigua es fa utilitzant un excés d'alcohol, és a dir, mitjançant una extracció per dissolvents. Una de les més conegudes és obtinguda pel primer procediment esmentat, és a dir, mitjançant una liofilització i és en concret el cas de Zydys®, el principi actiu del qual està integrat físicament en una matriu (barreja de sacàrids) soluble en aigua, que és liofilitzada i condicionada en un blíster<sup>24</sup>.

### 2.5.2 Formes orals d'alliberació controlada o regulada.

Les formes orals d'alliberació controlada o regulada tenen com a objectius clínics, almenys<sup>23</sup>, els següents:

- Modular el lloc d'alliberació del fàrmac per augmentar-ne l'efectivitat.
- Augmentar l'interval posològic, és a dir, el

temps entre administracions amb l'objectiu de millorar el compliment del tractament prescrit.

- Disminuir la franja d'oscil·lació de les concentracions màxima i mínima del fàrmac, especialment en l'estat d'equilibri d'un règim de dosis múltiples, per disminuir els efectes adversos i augmentar l'efectivitat del medicament.

Si bé a priori tots els fàrmacs es podrien formular en formes d'alliberació controlada o regulada, són ben conegudes les circumstàncies òptimes que s'han de produir i que afecten les característiques fisicoquímiques, biofarmacèutiques, farmacocinètiques i clíniques, i que almenys inclouen les que s'apunten a continuació:

- dosificació baixa per activitat intrínseca alta;
- absorció gastrointestinal bona amb pèrdues escasses per efecte de «primer pas»;
- semivida d'eliminació curta, és a dir, eliminació ràpida;
- risc de toxicitat associat a fortes oscil·lacions de les concentracions sèriques.

Dins d'aquestes formes farmacèutiques trobem els sistemes d'alliberació controlada per cobertes. Així, tenim sistemes que guarden similitud amb el que ja s'ha exposat anteriorment per als comprimits o càpsules entèriques amb recobriment gastroresistent o sensible a pH (Voltaren®, Orudis®, omeprazole) i que també serien molt coincidents amb els coneguts com a MODAS (*multiporous oral drug absorption system*) que són comprimits tradicionals recoberts amb polímers impermeables i insolubles. Dins d'aquests sistemes d'alliberació controlada per cobertes ens referim als coneguts com a IPDAS (*intestinal protective drug absorption system*), comprimits multiparticulars que pretenen evitar l'acció irritant gastrointestinal<sup>25</sup>. També trobem comprimits elaborats amb uns microgrànuls (microcàpsules o microesferes) matricials en què la matriu ha estat impregnada amb el fàrmac i recoberta amb membranes semipermeables. Així, es produirà una alliberació per difusió de forma àmplia al llarg del tracte gastrointestinal, amb la qual cosa s'aconsegueix minimitzar l'efecte irritant. Un exemple d'aquesta formulació és el cas del naproxèn sòdic (Naprelan®). Dins d'aquests sistemes també tenim els anomenats SODAS (*spheroidal oral drug absorption system*), que estan constituïts per grànuls o partícules recoberts amb una primera coberta insoluble i una segona de soluble. Els podem trobar en formes de càpsules dures o comprimits<sup>26</sup>. És el cas del diltiazem d'interval de 12 h (Cardizem SR®) o de 24 h (Cardizem CD®).

Dins de les formes orals d'alliberació regulada o controlada hem d'esmentar els *sistemes osmòtics*, que inclouen les bombes osmòtiques o sistemes terapèutics gastrointestinals (GITS) que poden ser simples i de dos compartiments. Aquestes bombes tenen una membrana externa, de naturalesa semipermeable, i un orifici per on sortirà el principi actiu. Aquest sistema, clàssicament conegut com a sistema OROS (Adalat Oros®, Carduran Neo®,

etc.), està especialment indicat per a fàrmacs amb bona solubilitat que interressi anar cedint lentament al llarg del tracte digestiu. Un exemple ben conegut és el del salbutamol (Volmax®) d'aplicació en el tractament de l'asma nocturna. Les bombes de dos compartiments porten un sistema OROS també, però presenten en l'interior un diafragma que divideix el comprimit en dos compartiments, un d'ells expandible (*sistemes push-pull*). En un dels compartiments hi ha el principi actiu i en l'altre l'agent osmòtic. Aquest, en captar líquid, s'infla i empeny el principi actiu perquè surti de l'altre compartiment. Tenim un exemple de GITS en la nifedipina (Procardia XL®), sobre la qual recentment, després de dur-se a terme l'assaig clínic anomenat ACTION, s'ha indicat la seva utilitat en el tractament de l'angina estable<sup>27</sup>. En aquest tipus de sistema també és possible trobar la variant d'una segona cambra no expandible, que s'utilitza per diluir el principi actiu i minimitzar l'efecte irritant o pel fet de contenir un agent osmòtic actiu o simplement pel fet de ser el resultat de dos sistemes OROS units. El sistema OROS s'utilitza en terapèutica des de fa temps i gràcies al seu bon comportament i a la seva utilitat se'n preveu ampliar l'espectre d'utilització<sup>28</sup>.

Dins d'aquest apartat de formes orals d'alliberació controlada o regulada, hem d'assenyalar que una de les estratègies més conegudes per fabricar aquestes formes farmacèutiques consisteix en la formació de matrius després de la compressió d'un producte que ha estat barrejat, cobert i/o granulat amb una o més substàncies insolubles en els líquids digestius. Aquestes matrius poden ser inertes (de naturalesa mineral o plàstica), hidrofíliques o inflables i biodegradables o erosionables. Concretament en les de naturalesa inerta, poden aparèixer restes de la formulació en els excrements del pacient, cosa que no ha de causar preocupació. Un exemple d'aquest tipus de formulació matricial és l'MST Continus®. Per al cas de fàrmacs amb solubilitat molt baixa, com ara el diltiazem, la nifedipina i el diclofenac sòdic, s'ha utilitzat un comprimit trilaminar, que conté un nucli amb el principi actiu en un nucli matricial hidrofílic, amb una o dues (com és aquest cas) cobertes polimèriques impermeables o semipermeables que s'apliquen en 1-2 bases del nucli.

Per acabar, només volem assenyalar la problemàtica dels medicaments d'origen biotecnològic més recents, paradigma de com en la majoria dels casos encara no hem pogut resoldre els problemes fisicoquímics, tecnològics i biofarmacèutics per aconseguir una forma farmacèutica clínicament adequada<sup>29</sup> i en la recerca de la qual es continuen fent importants esforços, amb la recent i important col·laboració de les emergents nanociència i nanotecnologies<sup>30</sup>.

## Bibliografia

1 LEY 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 178 de 27 de julio de 2006, p. 28128.

2 Hughes DA, Bagust A, Haycox A, Walley T. "The impact of non-compliance on the cost-effectiveness of pharmaceuticals: a review of the literature". *Health Econ* 2001; 10: 601-615.

- 3 Hughes DA, Bagust A, Haycox A, Walley T. "Accounting for noncompliance in pharmaco-economic evaluation". *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 1185-97.
- 4 Hughes DA, Dubois D. "Cost-effectiveness analysis of extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for the management of urge incontinence". *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 1047-59.
- 5 Davies G. "Changing the SALT, changing the drug". *Pharm J* 2001; 266: 322-3
- 6 Stella VJ, Rao MV, Zannou EA, Zia VV. "Mechanism of drug release from cyclodextrin complexes". *Adv Drug Deliv Res* 1999; 36: 3- 16.
- 7 Bernstein J. "Polymorphism in drug design and delivery". *Prog Clin Biol Res* 1989; 289: 203-15.
- 8 Khan AY, Preskorn SH, Wimalasena K. "Single enantiomer drugs: should they be developed?". *Essent Psychopharmacol* 2006; 7: 15-23.
- 9 Tucker GT. "Chiral switches". *Lancet* 2000; 355:1085-7.
- 10 Gentar RM, Rinoli G, Fioccar R. "Effects of 6-12 months of esomeprazol treatment of gastric mucosa". *Am J Gastroenterology* 2003; 98: 1257-65.
- 11 Anónimo. "Formas farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros". *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra* 2005. 13, 1: 1-6.
- 12 Therapeutics Initiative. Evidence Based Drug Therapy, "Do single Stereoisomer Drugs Provide Value". *Ther Letter*. 2002; June-setembre: 45.
- 13 Vergara M, Valve M, Gisbert JP, Calvet X. "Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy of Helicobacter pylori eradication". *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18: 647-54.
- 14 Maslamani S, Ruppelt SC. "Escitalopram (Lexapro) for Depression". *STEPS Am Fam Phys*. 2003; November 15.
- 15 Somogyi A, Bochner F, Foster D. "Incide the isomers: the tale of chiral switches", *Aust Presc*. 2004; 27: 47-49.
- 16 Comitè d'avaluació de nous medicaments. Institut Català de la Salut. "Medicaments avaluats: Esomeprazole. <http://www.gencat.net/ics/professionals/medicaments/esomeprazole.htm> i Escitalopram <http://www.gencat.net/ics/professionals/medicaments/escitalopram.htm> (28/02/2007).
- 17 Ghost TK, Pfister WR. "Drug delivery to the oral cavity". CRC Press. Taylor & Francis Group. Boca Raton. FL. 2005.
- 18 Jani R, Triplitt C, Reasner C, Defronzo RA. "First approved inhaled insulin therapy for diabetes mellitus". *Expert Opin Drug Deliv*. 2007; 41: 63-76.
- 19 Goole J, Vandervorst F, Amighi K. "Development and evaluation of new multiple-unit levodopa sustained release floating dosage forms". *Int J Pharm* 2006. In Press.
- 20 Pal A, Brasseur JG, Abrahamsson B. "A stomach road or "Magenstrasse" for gastric emptying". *J Biomech* 2006. In Press.
- 21 Rasetti-Escargueil C, Grangé V. "Pharmacokinetic profiles of two tablet formulations of piroxicam". *Int J Pharm* 2005; 295: 129-34.
- 22 Johnson D, Rai S, Milne S. "Olanzapine oro-dispersible (Velotab™) - an alternative to depot". *Int J Psychiatry Clin Prac* 2002; 6: 1163-5.
- 23 National Prescribing Centre. "Modified release preparations". *MeReC Bull* 2000; 11: 13-16.
- 24 Seager H. "Drug delivery products and the Zydys fast-dissolving dosage form". *J Pharm Pharmacol* 1998; 50: 375-82.
- 25 Devane JG, Butler J, Mulligan S. "IPDAS: a novel technology brings new benefits when applied to naproxen sodium". *Am J Orthop* 1996; 25 (Suppl. 9): 7-13.
- 26 Patrick KS, Gonzalez MA, Straughn AB, Markowitz JS. "New methylphenidate formulations for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder". *Expert Opin Drug Deliv* 2005; 2: 121-43.
- 27 Poole-Wilson PA, Kirwan BA, Voko Z, de Brouwer S, van Dalen FJ, Lubsen J. Action investigators. "Safety of Nifedipine GITS in stable angina: The ACTION trial". *Cardiovasc Drug Ther*. 2006; 20: 45-54.
- 28 Conley R, Gupta SK, Sathyan G. "Clinical spectrum of the osmotic-controlled release oral delivery system (OROS), and advanced oral delivery form". *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1879-92.
- 29 Del Pozo A, Delgado D, Solinis MA, Gascón AR, Pedraz JL. "Terapia Génica. Concepto, sistemas de administración y aplicaciones". *Industria Farmacéutica* 2006; 128: 86-98.
- 30 Gupta RB, Kompella UB (ed.). "Nanoparticle Technology for Drug Delivery". New York: Taylor & Francis. 2006.

Data de redacció: **gener 2007**

En el proper número: **Fàrmacs per al tractament de l'obesitat**

**Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.**

**Director:** Rafael Manzanera i López. **Subdirector:** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

**Coordinador editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Comitè científic:** Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M<sup>a</sup> José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madríguez, M<sup>a</sup> Antònia Mangués, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

**Avaluació fàrmaco-econòmica:** Lourdes Girona i Brumós

**Secretària tècnica:** Adela Perisé i Piquer

**CedimCat. Coordinador:** Josep Moner i Junyent

**Composició i impressió:** Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

**ISSN** 0213-7801

**El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>