REYES & REYES
A B O G A D O S

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-096685- -00001-0000
Fecha: 2014-06-19 08:59:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 36

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: **EXPEDIENTE 14-096-685**

TÍTULO SOLICITADO: **"FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE NIFEDIPINO O NISOLDIPINO Y UN ANTAGONISTA DE ANGIOTENSINA II"**

PUBLICACIÓN: **Gaceta 638 de 15 de febrero de 2012, Nº de publicación 2107.**

PRIORIDAD: **DT 10 2008 059206.4 27/11/2008 AC**

SOLICITANTE: **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH.**

APODERADO: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS.**

TRÁMITE: **REMISION DE INFORMACION**

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy respetuosamente me permito formular la siguiente

I. PETICIÓN

Sírvase negar el beneficio patentario a la solicitud divisional contenida en el expediente **14-096-685**, por no cumplir con lo dispuesto en la Decisión 486 de 2000, con base en los fundamentos que se expondrán a continuación.

II. FUNDAMENTOS

La solicitud en trámite 14-096-685, referida a composiciones farmacéuticas para la administración de dos principios activos como el nifedipino y/o nilsodipino y un antagonista de angiotensina II, no cumple los requisitos materiales para otorgársele el privilegio de patente de invención, tal como puede determinarse al valorar los siguientes argumentos:

La solicitud divisional reclama la misma materia de la solicitud original denegada:

Se observa que la presente solicitud muestra las mismas características de la patente denegada 11-058-534, no hay características diferentes a las ya reclamadas en dicha solicitud original que le otorguen novedad o nivel inventivo: la materia reclamada en ambos casos es idéntica por lo tanto, a pesar de la radicación de una nueva solicitud, persisten los problemas de claridad, concisión, novedad y nivel inventivo.

La diferencia entre las dos reivindicaciones principales (original y divisional), es que en la patente denegada se especifican los polímeros formadores de película (ver siguiente página (p. 3)) y en la divisional se omite la divulgación de los mismos, así:

Reivindicación principal de la patente denegada 11-058-534

1. Forma de dosificación farmacéutica que comprende una combinación de ingrediente activo de nifedipino o nisoldipino y un antagonista de angiotensina II, caracterizada porque el nifedipino o el nisoldipino está localizado en el núcleo y el antagonista de angiotensina II está localizado en un revestimiento de manto alrededor del núcleo, porque el nifedipino o el nisoldipino se libera en una manera controlada, y el antagonista de angiotensina II se libera rápidamente en el cuerpo y porque el núcleo es un sistema de liberación osmótica, donde el revestimiento del sistema de liberación osmótica está constituido por acetato de celulosa o una mezcla de acetato de celulosa y polietilenglicol y donde el recubrimiento de manto comprende un polímero formador de película, adecuado para la liberación rápida de los ingredientes activos, seleccionado del grupo de los derivados de celulosa que comprende metilcelulosa (MC), hidroximetilpropilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), carboximetilcelulosa-sodio (Na-CMC), hidroxietilcelulosa (HEC) y mezclas de los mismos, o del grupo de los polímeros sintéticos que comprende polivinilpirrolidona (povidona, PVP), copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo (copovidona), alcohol polivinílico (PVA), acetato de polivinilo (PVAc), alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, copolímeros de alcohol polivinílico-polietilenglicol (PVA-co-PEG) y mezclas de los mismos y porque la dosis mínima del nifedipino o nisoldipino es de 5 mg y la dosis máxima es de 90 mg y la dosis mínima del antagonista de angiotensina II es de 2 mg y la dosis máxima es de 500 mg.

4

Reivindicación principal de la solicitud divisional

1. Forma de dosificación farmacéutica que comprende una combinación de ingrediente activo de nifedipino o nisoldipino y un antagonista de angiotensina II, caracterizada porque el nifedipino o el nisoldipino está localizado en el núcleo y el antagonista de angiotensina II está localizado en un revestimiento de manto alrededor del núcleo, porque el nifedipino o el nisoldipino se libera en una manera controlada, y el antagonista de angiotensina II se libera rápidamente en el cuerpo y porque el núcleo es un sistema de liberación osmótica, donde el revestimiento del sistema de liberación osmótica está constituido por acetato de celulosa o una mezcla de acetato de celulosa y polietilenglicol y donde el recubrimiento de manto comprende un polímero formador de película, adecuado para la liberación rápida de los ingredientes activos, y porque la dosis mínima del nifedipino o nisoldipino es de 5 mg y la dosis máxima es de 90 mg y la dosis mínima del antagonista de angiotensina II es de 2 mg y la dosis máxima es de 500 mg.

5. Forma de dosificación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el polímero formador de película está seleccionado del grupo de los derivados de celulosa que comprende metilcelulosa (MC), hidroximetilpropilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), carboximetilcelulosa-sodio (Na-CMC), hidroxietilcelulosa (HEC) y mezclas de los mismos, o del grupo de los polímeros sintéticos que comprende polivinilpirrolidona (povidona, PVP), copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo (copovidona), alcohol polivinílico (PVA), acetato de polivinilo (PVAc),

6. Forma de dosificación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el polímero formador de película está seleccionado del grupo que comprende alcohol polivinílico (PVA), acetato de polivinilo (PVAc), alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, copolímeros de alcohol polivinílico-polietilenglicol (copolímero de PVA-PEG) y mezclas de los mismos.

7. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizada porque el polímero formador de película es alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado.

Sin embargo, como se puede ver en la página 4 de este escrito, las reivindicaciones dependientes 5, 6 y 7 reclaman los mismos polímeros de la reivindicación 1 de la patente denegada, por tanto, se concluye que la presente patente revela las mismas características de la solicitud denegada, en consecuencia, es de esperarse que tampoco cumpla con los requisitos de Patentabilidad.

Carencia de Claridad:

En este aspecto, se observa que la reivindicación 4 presenta aspectos que parecieran referirse a resultados a alcanzar, por lo tanto, no caracterizan de forma clara a la composición de la referencia. Esto puede verse reflejado en el fragmento de dicha reivindicación en la cual se revela un parámetro de las monografías de USP, adicionalmente, las expresiones como "al menos" no son claras y confunden al lector, veamos:

> 4. Forma de dosificación farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque se libera al menos el 85 % del nifedipino o del nisoldipino (en base a la cantidad total declarada del ingrediente activo en cuestión) durante un periodo de al menos 4 y como mucho 24 horas y se libera al menos el 70 % del antagonista de angiotensina II (en base a la cantidad total declarada del ingrediente activo en cuestión) durante un periodo de 30 minutos según el procedimiento de liberación de USP usando el aparato 2 (de palas).

La reivindicación 10 a su vez reclama el grosor del revestimiento, lo cual no es una característica que ayude a la comprensión del SENF:

> 10. Forma de dosificación farmacéutica según una o varias de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el grosor del revestimiento de manto es de 50 a 1500 µm.

Carencia de Concisión:

Se observa que la reivindicación principal se refiere a una composición con una combinación de 2 activos, donde esta composición tiene:

1). Nifedipino/nisoldipino de 5 a 90 mg y

2). Antagonista de angiotensina II de 2 mg a 500 mg.

Como se puede observar, dicha reivindicación no define cuales son los **antagonistas de angiotensina II**; a pesar de lo anterior, una persona versada en la materia sabe que este grupo está conformado por muchas posibilidades, lo cual muestra que posee un amplio alcance de múltiples combinaciones. Así mismo, las reivindicaciones 2, 3 y 4 carecen de concisión al definir uno de los componentes de la combinación reclamada: el antagonista de angiotensina II.

Es así como, i Sol, Josep Bonet., (i Sol, Josep Bonet. "ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES LA ANGIOTENSINA II", Bulletí d'informació terapéutica, vol. 17, núm. 1, 2005), divulgaba que ya se conocían varios ARAII como: candesartán Cilexetilo, Eprosartán, Irbesartán, losartán, Telmisartán, Valsartán y Olmesartán Medoxomilo y también sus características farmacológicas como la biodisponibilidad, el T.máx., entre otros:

Tabla 1: Características farmacológicas de los ARA II

	Candesartán Cilexetilo	Eprosartán	Irbesartán	Losartán	Telmisartán	Valsartán	Olmesartán Medoxomilo
Profármaco	SÍ	NO	NO	NO	NO	NO	SÍ
Biodisponibilidad	42%	15%	60-80%	33%	43%	23%	25%
Semivida (h)	9	5-7	15-17	4-6	24	6-9	14
T.máx. (h)	1,5-3	0,5-3	1,5-2	0,5-2	0,5-1	1-2	1,5-2,5
UPP (%)	99	98	95	99	99	95	99
Metabolito activo	Candesartán	NO	NO	EXP3174	NO	NO	Olmesartán
Eliminación renal	60%	90%	20%	30%	2%	15%	35-50%
Eliminación biliar	40%	10%	80%	70%	98%	85%	50-65%
Índice TP	>80	70-85	70	50-75	>50	65	63
Reducción PA 8 semanas	-(11/7,7)	-(11,5/8)	-(13/9)	-(7,7/4,4)	-(12,6/8)	-(8,3/5,1)	-(13/9,1)
Dosis (mg)	8	600	300	50	80	80	20

T.máx.: Tiempo en horas para concentración máxima en plasma
UPP: Unión a proteínas plasmáticas
Índice TP: Índice bajada (T) máxima presión arterial y pico (P) de ésta
PA: Presión arterial

En vista de que el grupo de ARAII contiene varios compuestos activos, queda demostrado que la reivindicación principal es excesivamente amplia y que puede incluir materia que de ninguna manera representa un salto inesperado frente al

estado de la técnica, así como se pretende en el caso de las Reivindicaciones 2, 3 y 4:

1. Forma de dosificación farmacéutica que comprende una combinación de ingrediente activo de nifedipino o nisoldipino y un antagonista de angiotensina II, caracterizada porque el nifedipino o el nisoldipino está localizado en el núcleo y el antagonista de angiotensina II está localizado en un revestimiento de manto alrededor del núcleo, porque el nifedipino o el nisoldipino se libera en una manera controlada, y el antagonista de angiotensina II se libera rápidamente en el cuerpo y porque el núcleo es un sistema de liberación osmótica, donde el revestimiento del sistema de liberación osmótica está constituido por acetato de celulosa o una mezcla de acetato de celulosa y polietilenglicol y donde el recubrimiento de manto comprende un polímero formador de película, adecuado para la liberación rápida de los ingredientes activos, y porque la dosis mínima del nifedipino o nisoldipino es de 5 mg y la dosis máxima es de 90 mg y la dosis mínima del antagonista de angiotensina II es de 2 mg y la dosis máxima es de 500 mg.

2. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el antagonista de angiotensina II está seleccionado del grupo constituido por candesartán, losartán, telmisartán, irbesartán, embursartán, eprosartán, valsartán u olmesartán o uno de los profármacos de estos antagonistas de angiotensina II.

3. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 2, en la que se usa candesartán en forma de candesartán cilexetil y olmesartán en forma de olmesartán medoxomil.

4. Forma de dosificación farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque se libera al menos el 85 % del nifedipino o del nisoldipino (en base a la cantidad total declarada del ingrediente activo en cuestión) durante un periodo de al menos 4 y como mucho 24 horas y se libera al menos el 70 % del antagonista de angiotensina II (en base a la cantidad total declarada del ingrediente activo en cuestión) durante un periodo de 30 minutos según el procedimiento de liberación de USP usando el aparato 2 (de palas).

Carencia de Nivel inventivo:

Baena et al. (2006), sugiere que el **nifedipino** posee características fisicoquímicas como su solubilidad en agua que impulsaron el diseño formas farmacéuticas alternativas y de liberación modificada para la entrega de este fármaco (Sistemas osmóticos de administración oral, publicado en 2006, por *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm. Vol. 35 (2), 192-211*); también enseña formas farmacéuticas como los comprimidos osmóticos monolíticos y la tableta osmótica tipo sándwich (SOTS):

Comprimido osmótico monolítico

Es un sistema que favorece la liberación de fármacos insolubles en agua hasta por 24 horas. 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. La tableta formada es recubierta por una membrana semipermeable, sobre la que se genera el orificio de liberación. La limitante de este sistema radica en que se puede tener hasta un máximo de 30% de fármaco (3, 20). Se han realizado estudios con nifedipina, fármaco muy insoluble en agua, demostrándose perfiles de liberación que siguen una cinética de orden cero, tanto *in vitro* como *in vivo* (20, 34). Estudios realizados con sistemas monolíticos de naproxeno presentan un comportamiento similar al utilizar como polímero la goma arábiga (35). (...)

Tableta osmótica tipo sandwich (SOTS)

Consta de una cámara osmótica ubicada en medio de dos compartimentos de fármaco, los que a su vez están cubiertos con una membrana semipermeable.

204

Como se indica en la Figura 8, los dos compartimentos interactúan con el medio externo a través de dos orificios de entrega (uno en cada lado de la tableta). Después de que el sistema entra en contacto con el medio acuoso, la cámara de presión osmótica que contiene agentes poliméricos, se hidrata y el fármaco es liberado a través de los orificios de entrega. Este sistema ha sido empleado para nifedipina en el tratamiento de la hipertensión arterial y la angina de pecho (36).

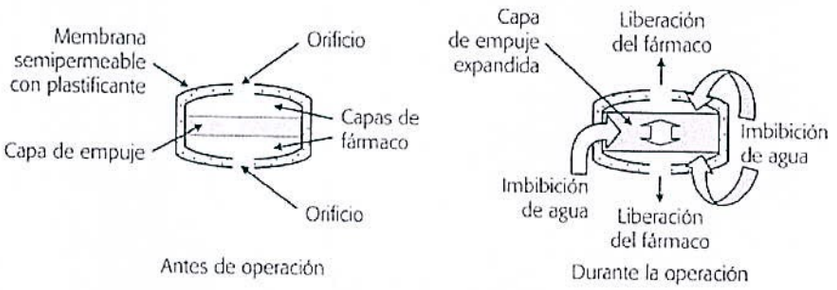


Figura 8. Esquema de una tableta osmótica en forma de sándwich.

(...)

Por lo tanto, se tiene que en fecha anterior a la fecha de prioridad de esta solicitud divisional ya se conocían formas farmacéuticas de liberación modificada como comprimidos y tabletas osmóticas empleadas para la entrega de nifedipino tal y como las que han sido reclamadas en la solicitud divisional en trámite.

También, Liu et al. (Liu Longxiao et al., "Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery", Journal of Controlled Release 67 (2000) 309–322), revela tabletas monolíticas osmóticas que contienen nifedipino, las cuales son recomendables para la liberación de principios activos para medicamentos insolubles (p.1 y 14):

Abstract

The monolithic osmotic tablet system, which is composed of a monolithic tablet coated with cellulose acetate (CA) membrane drilled with two orifices on both side surfaces, has been described. The influences of tablet formulation variables including molecular weight (MW) and amount of polyethylene oxide (PEO), amount of potassium chloride (KCl), and amount of rice starch as well as nifedipine loading have been investigated. The optimal tablet formulation and the osmotic-suspending co-controlled delivery mechanisms have been proposed. Orifice size and membrane variables including nature and amount of plasticizers as well as thickness on drug release have also been studied. The in vitro release profiles of the optimal system have been evaluated in various release media and different agitation rates, and compared with commercialized conventional capsule and push–pull osmotic tablet. It was found that PEO with MW of 300 000 g/mol was suitable to be thickening agent, both amount of KCl and amount of PEO had comparable and profoundly positive effects, while nifedipine loading had a strikingly negative influence on drug release. It could be found that the optimal orifice size was in the range of 0.25–1.41 mm. It has also been observed that hydrophilic plasticizer polyethylene glycol (PEG) improved drug release, whereas hydrophobic plasticizer triacetin depressed drug release when they were incorporated in CA membrane. The monolithic osmotic tablet system was found to be able to deliver nifedipine at the rate of approximate zero-order up to 24 h, independent of both environmental media and agitation rate, and substantially comparable with the push–pull osmotic tablet. The monolithic osmotic tablet system was simple to be prepared as exempting from push layer and simplifying in the orifice drilling compared with the push–pull osmotic tablet. The monolithic osmotic tablet system may be used in drug controlled delivery field, especially suitable for water-insoluble drugs. © 2000 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: Nifedipine; Osmotic pump; Twenty-four-hour delivery; Monolithic osmotic tablet system; Cellulose acetate membrane

De manera tal que una persona medianamente versada en la materia al tener en cuenta las enseñanzas de Liu et al., utilizaría tabletas osmóticas para entregar nifedipino:

> The monolithic osmotic tablet system was simple to prepare, because there is no need for a push compartment, and is simpler with regard to orifice drilling compared with the push–pull osmotic tablet. The monolithic osmotic tablet system may be used in the field of controlled delivery of drugs, and is especially suitable for water-insoluble drugs.

Por otro lado, Derosa et al (Derosa et al., Comparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism, and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a 12-month, randomized, double-blind study, Clinical Therapeutics, Vol. 26, Issue 8, Augusta 2004, p. 1228-1236) sugería la combinación entre nifedipino y un ARAII como el telmisartán con buenos resultados para el tratamiento de la presión arterial, veamos:

Background: Angiotensin receptor blockers (ARBs) provide effective blood pressure control. Whereas none of the ARBs appear to affect glucose homeostasis, some ARBs have been associated with a decrease in cholesterolemia.

Objective: This study was conducted to evaluate blood pressure control, glucose homeostasis, and the plasma lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension during 12 months of treatment with the ARB telmisartan or nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS).

Blood Pressure Control

At the end of 12 months of treatment, both telmisartan and nifedipine GITS had produced significant mean reductions from baseline in seated trough SBP of 7 and 10 mm Hg, respectively (both, $P < 0.01$) (**Figure**). Telmisartan produced a mean (SD) reduction in SBP from 139 (4) mm Hg at baseline to 132 (4) mm Hg at the end of the study, and nifedipine GITS produced a reduction from 140 (4) to 130 (4) mm Hg (**Table I**).

Telmisartan and nifedipine GITS also produced significant mean reductions in DBP of 8 and 9 mm Hg from baseline, respectively (both, $P < 0.01$) (**Figure**). The reductions in DBP with telmisartan (from 95 [3] to 86 [3] mm Hg) were not significantly different from those achieved with nifedipine GITS (from 94 [3] to 84 [5] mm Hg) (**Table I**).

Por lo tanto, queda demostrado ante el Señor Examinador que existen anterioridades en el estado de la técnica que enseñaban a una persona medianamente versada en la materia la combinación entre nifedipino y ARAII tal como se pretende reclamar en la presente solicitud divisional.

Así mismo, existen anterioridades que anticipaban el uso de sistemas osmóticos para mejorar la entrega de nifedipino. De esta manera, es claro que la combinación de las enseñanzas de Baena et al., Lui et al., y Derosa et al., proporcionan a una persona medianamente versada en la técnica la información suficiente para llegar a las formas farmacéuticas reclamadas.

Rogamos se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y en consecuencia se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene.

IV. PRUEBAS

Ruego que se tengan como pruebas de este pronunciamiento, los documentos mencionados en el texto del mismo, y todos ellos aportados por el suscrito obrantes en el expediente de la solicitud originalmente presentada 10-125-889:

- i Sol, Josep Bonet "ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES LA ANGIOTENSINA II", Bulletí d'informació terapéutica, vol. 17, núm. 2005, p. 5.

- Baena et al. (2006) Sistemas osmóticos de administración oral, *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm. Vol. 35 (2), 192-211.*

- Liu Longxiao et al., "Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery", Journal of Controlled Release 67 (2000) 309–322.

- Derosa et al., Comparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism, and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a 12-month, randomized, double-blind study, Clinical Therapeutics, Vol. 26, Issue 8, Augusta 2004, p. 1228-1236 (p. 1 y 8)

Señor Superintendente,

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR
C.C. 79.152.473 de Usaquén
T.P.A. 44.655 de C.S.J.

Rev. Col. Cienc. Quím. Farm. Vol. 35 (2), 192-211 www.farmacia.unal.edu.co

Revisión

Sistemas osmóticos de administración oral

Yolima Baena[1], Marcela Aragón, Plinio A. Sandoval, Jaiver E. Rosas[2] y Luisa F. Ponce D'León[3]

[1] *E-mail: ybaenaa@unal.edu.co*

[2] *Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, A.A. 14490, Bogotá D.C., Colombia.*

[3] *E-mail: lfponced@unal.edu.co*

Recibido para evaluación: octubre 10 de 2006
Aceptado para publicación: diciembre 18 de 2006

Resumen

Considerando que en el ámbito mundial el diseño de nuevos fármacos involucra un costo muy alto, tanto en tiempo como en dinero, la preocupación en los años recientes se ha centrado en diseñar y desarrollar medicamentos que controlen la liberación del activo, de manera que se les pueda dar un valor agregado a moléculas ya existentes, lo que significa una menor inversión en términos de costos. En este sentido, para la presente revisión se seleccionó el sistema de liberación osmótica, uno de los medicamentos de liberación controlada con más participación en el mercado en el mundo. En este escrito se muestran los aspectos fisicoquímicos relacionados con su formulación, las clases de sistemas osmóticos de administración oral existentes y sus aplicaciones, así como el estado del arte en este contexto. Hacia el futuro, estos sistemas osmóticos parecen ser muy promisorios, debido a sus ventajas y gran mercado potencial.

Palabras clave: bomba osmótica, sistema osmótico, presión osmótica, sistema de liberación modificada, administración oral.

Summary

Osmotically controlled oral drug delivery systems

In recent years, the worldwide, the attention has been focused on the development of new drug products with controlled delivery. The reason for this new tendency is relatively low cost and time required to development this kind of product as compared to a new drug. In this sense, the osmotic systems, controlled delivery drug products, have been chosen for the present review to illustrate their physicochemical principles that govern their formulation. Different types of oral osmotic systems and their applications are also discussed. Finally, some studies related to this subject were reviewed. Because of their advantages and strong market potential, the future of osmotic systems seems so good.

Key words: osmotic pump, osmotic system, osmotic pressure, modified release system, oral administration.

Introducción

Desde finales de la década de 1930 se empezó a trabajar en el diseño de sistemas que permitieran modificar la liberación de fármacos. Lipowski obtuvo la primera patente con la elaboración de una forma farmacéutica de administración oral que lograba una liberación lenta y constante del principio activo después de la ingestión. Sin embargo, la primera forma de dosificación de acción sostenida diseñada bajo el principio de Lipowski fue introducida tan solo hacia 1952 (1). Desde esa época a la fecha se continúa investigando en el diseño de diferentes tipos de sistemas que permitan modificar la liberación de fármacos.

En la última década y en parte debido a las nuevas políticas sobre respeto de patentes, la atención se ha centrado en el diseño de formas farmacéuticas de liberación modificada, como una buena posibilidad de darle vida a moléculas cuya patente ya haya expirado. La inversión en este tipo de investigaciones y el tiempo necesario para llevarlas a feliz término, se constituyen en una buena alternativa comparada con el tiempo y dinero requeridos para el desarrollo de medicamentos a partir de la síntesis de nuevas moléculas. Además, este tipo de sistemas de administración oral presenta múltiples ventajas: intervalos de dosificación más amplios, lo que lleva a un menor número de tomas al día; posibilidad de liberación en sitios específicos del tracto gastrointestinal (TGI); sostenimiento de los niveles plasmáticos, sin que se presenten grandes fluctuaciones; entre otros, que le dan un valor agregado a fármacos ya existentes en el mercado (2). De estos sistemas, el mayor porcentaje corresponde a los de administración oral, debido a que sigue siendo la ruta de elección por ser una vía natural. Idealmente estos sistemas deberían liberar el fármaco de manera controlada y reproducible en el sitio blanco por un tiempo prolongado (3, 4).

La mayoría de las formas farmacéuticas de administración peroral y liberación controlada modulan la liberación del fármaco mediante el empleo de diseños del tipo matriz, de reservorio o de presión osmótica. En el primer caso, el fármaco se encuentra embebido en una matriz polimérica y la liberación se da por procesos de disolución, difusión o erosión; en los sistemas de reservorio, se diseña un núcleo en donde el fármaco está rodeado por una membrana que controla la liberación; y en los sistemas osmóticos, se utiliza la presión osmótica como fuerza impulsora para conseguir la liberación del fármaco. En los dos primeros casos actúan factores como el pH, la presencia de alimentos y otros de tipo fisiológico que pueden afectar la liberación, a diferencia de los sistemas osmóticos que presentan una liberación del fármaco independiente de estos factores (2, 5).

El desarrollo del presente trabajo está enfocado en recopilar información relacionada con el diseño de sistemas tipo bomba osmótica para administración oral,

con el fin de conocer el mecanismo de funcionamiento de estos dispositivos, los tipos de bombas osmóticas disponibles, los aspectos relacionados con su formulación, los fármacos que pueden ser entregados a través de estos sistemas y los estudios que se han venido realizando en el tema.

Desarrollo histórico

El primer dispositivo que empleó los principios osmóticos para liberar un fármaco fue desarrollado en 1955 por Rose y Nelson mediante un sistema de inyección que proporcionaba una liberación variante de 0.02mL/día (durante 100 días) a 0.5 mL/día (por 4 días). En 1971 se concedió una patente a Stolzenberg, que describe un inyector de pistón accionado por la presión osmótica (6). Por esa misma época, Higuchi y Leeper propusieron una serie de variaciones de la bomba de Rose y Nelson, y Theeuwes y col. modificaron aún más lo existente hasta diseñar la bomba osmótica elemental (BOE) (3). Esto último dio pie a una serie de otras patentes, provenientes la mayor parte de la firma Alza Corporation (aproximadamente un 90% de las patentes existentes son de su propiedad), de diferentes sistemas de liberación y por otras rutas de administración, que recurren a la presión osmótica como fuente impulsora. Sin embargo, muchas de estas patentes han expirado y otras están próximas a hacerlo, lo que ha incrementando el interés en el desarrollo de bombas osmóticas para liberación controlada. Una revisión completa acerca de esta temática fue realizada por Santus y Baker en 1995 (7).

Conceptos generales

Los comprimidos osmóticos son formas farmacéuticas recubiertas de liberación controlada con unas características de diseño y funcionamiento especiales. En este tipo de sistemas, la presión osmótica controla la liberación de los fármacos, fundamentándose en el aprovechamiento de esta propiedad coligativa de las sustancias no volátiles cuando están en solución. En esencia, todos los sistemas osmóticos se encuentran constituidos por un comprimido (núcleo) que contiene el fármaco, rodeado por una membrana semipermeable. La liberación del principio activo se logra por el empuje de este a través de un orificio en la membrana. De este modo se obtiene una cinética de liberación de orden cero (2, 4, 8). Si se formulan de manera adecuada tanto el núcleo como la membrana, se logra que el proceso de liberación sea independiente del pH del medio y de las condiciones de agitación (5).

Los sistemas osmóticos de administración oral se han clasificado en diferentes tipos, dependiendo de su complejidad, como se muestra a continuación.

Bomba Osmótica Elemental (BOE)

Es el sistema más simple, conocido como OROS® (*Osmotic Release Oral System*) o GITS® (*Gastrointestinal Therapeutic System*), pionero de los sistemas para la entrega de fármaco en forma de bomba osmótica oral. Consta de un núcleo osmótico que contiene el fármaco (con o sin agentes osmóticos) cubierto por una membrana semipermeable, provista de un orificio, (en el centro de una de las caras del comprimido) por donde ocurre la liberación (Figura 1) (9).

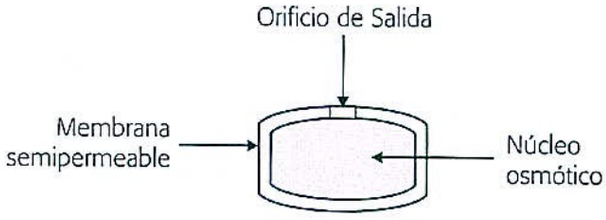


Figura 1. Bomba osmótica elemental.

Este dispositivo utiliza el gradiente osmótico entre el medio gastrointestinal y su interior, como mecanismo de liberación del principio activo. Una vez administrado, el núcleo osmótico al entrar en contacto con los fluidos acuosos, absorbe agua a una velocidad que está determinada por la permeabilidad de la membrana frente al fluido biológico y por la presión osmótica del núcleo, como se presenta en la ecuación 1.

$$\frac{dv}{dt} = \frac{A}{h} Lp(\sigma\Delta\pi - \Delta p) \qquad \text{(E 1)}$$

donde dv/dt es la velocidad de entrada del agua, A y h son el área y el espesor de la membrana, respectivamente; Lp es la permeabilidad mecánica de la membrana; σ es el factor de semipermeabilidad y $\Delta\pi$ y Δp son las diferencias de presión osmótica e hidrostática, respectivamente. La ecuación 1 puede simplificarse, considerando un orificio de liberación suficientemente grande que permita despreciar la presión hidrostática dentro del sistema, $\Delta\pi >>> \Delta p$; una presión osmótica en el núcleo mucho mayor que la externa (pudiéndose despreciar la externa) y remplazando $Lp\sigma$ por K, que es una constante de la membrana, así:

$$\frac{dv}{dt} = \frac{A}{h} K\pi \qquad \text{(E 2)}$$

La liberación del principio activo de los sistemas osmóticos involucra la entrada del medio disolvente al núcleo (discutida anteriormente) a través de la membrana, y la posterior salida de la solución (fármaco + disolvente) a través del orificio presente en la membrana semipermeable. La expresión general que describe el proceso de liberación del soluto, *dM/dt,* está dada por:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{dv}{dt} \bullet C \qquad \text{(E 3)}$$

donde *C* es la concentración del fármaco en solución.

Reemplazando E 2 en E 3:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{A}{h} K\pi C \qquad \text{(E 4)}$$

De la ecuación 4 se deduce que el lograr una velocidad de liberación constante depende de la correcta selección de la membrana y de la formación de una solución saturada del fármaco dentro del núcleo, que permita obtener una concentración en solución constante, siempre y cuando se haya hecho una adecuada selección del diámetro del orificio de liberación. Esto lleva a considerar tres aspectos críticos en el diseño de este tipo de sistemas: la solubilidad del fármaco (que se refleja directamente en la presión osmótica de la solución, para algunos casos), el orificio y la naturaleza de la membrana (2, 5, 6, 10-12).

Solubilidad

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. Si se asume que este último está constituido por fármaco puro, es posible calcular la fracción de fármaco liberado con cinética de orden cero (*F(z)*), así:

$$F(z) = 1 - \frac{S}{\rho} \qquad \text{(E 5)}$$

donde *S* es la solubilidad del fármaco (g/mL) y ρ es la densidad del núcleo de la tableta (g/mL). De acuerdo con esta ecuación, fármacos con una solubilidad menor de 0.05 g/mL deberían ser liberados en más de un 95% con cinética de orden cero, pero considerando la ecuación 4, su velocidad de liberación sería muy baja, debido al bajo gradiente osmótico que se generaría. Por el contrario, fármacos altamente solubles en agua serían liberados en baja proporción,

siguiendo una cinética de orden cero, y de acuerdo a la ecuación 4, a una mayor velocidad de liberación (2, 3, 12). De ahí la importancia de considerar el valor de la solubilidad intrínseca del fármaco para buscar alternativas de formulación, como incluir ingredientes auxiliares que permitan modular su solubilidad en el núcleo. Como ejemplos se pueden citar los siguientes: formación de la sal de un fármaco como la glipizida, contenida en el núcleo, que por modificación del pH del microentorno lleva a un aumento de su solubilidad y por consiguiente a un incremento en la velocidad de liberación (13); incorporación de un polímero que retarde la velocidad de liberación del diltiazem clorhidrato, controlando eficientemente la liberación del fármaco (orden cero), gracias a la modulación de su alta solubilidad (mayor a 590mg/mL a 37 °C) por este medio (14); evaluación de un caso similar al anterior en un estudio con ciclobenzaprina clorhidrato (15); el empleo de bicarbonato de sodio, que en presencia de los componentes ácidos de una droga de la medicina tradicional china forma una mezcla efervescente que incrementa la velocidad de liberación de los activos pobremente solubles en agua (16); la formación de complejos de inclusión con ciclodextrina permite incrementar la velocidad de liberación de fármacos poco solubles en agua (17, 18).

Para el diseño de bombas osmóticas elementales se recomiendan solubilidades intermedias (50-300 mg/mL), ya sean intrínsecas u obtenidas por adición de otros componentes (3). Siendo la solubilidad una de las limitantes para este tipo de diseño, se han realizado múltiples modificaciones para lograr sistemas que liberen fármacos de baja y muy alta hidrosolubilidad, como se muestra más adelante.

Presión osmótica

La liberación de un fármaco de un sistema osmótico es directamente proporcional a la presión osmótica del núcleo, de acuerdo a lo planteado en la ecuación 4. Para garantizar una liberación adecuada, es necesario optimizar el gradiente de presión osmótica entre el núcleo y el exterior, lo que se logra con una solución saturada del fármaco. En el caso de que su solubilidad sea muy baja se debe adicionar un compuesto osmóticamente activo, pero farmacológicamente inerte, hasta alcanzar la concentración de saturación adecuada, consiguiendo de esta manera tener una presión osmótica mayor y constante. Algunos de los compuestos osmóticamente activos más empleados son las sales de ácidos inorgánicos solubles en agua (cloruro o sulfato de magnesio; cloruro de litio, potasio o sodio; entre otros), las sales de ácidos orgánicos solubles en agua (acetato de sodio o potasio, succinato de magnesio, benzoato de sodio, entre otros), los carbohidratos (arabinosa, ribosa, glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa, etc), los aminoácidos solubles en agua (glicina, leucina, alanina, metionina, etc), y los polímeros orgánicos (carboximetilcelulosa sódica, HPMC, carbómeros, etc) (2, 3, 12).

Siendo la presión osmótica la fuerza impulsora de la liberación, es necesario tener en cuenta que la osmolaridad a lo largo del tracto digestivo se considera, para efectos prácticos, constante, con un valor de aproximadamente 300 mOsmol/kg (lo que corresponde a casi 8 atm), que en comparación con una solución saturada de un compuesto dentro del núcleo (por ejemplo 245 atm para el KCl), conlleva a una diferencia neta de presión osmótica de 237 atm, suficiente para dar lugar a la liberación de un fármaco a una velocidad constante, siempre y cuando exista en su interior una solución saturada del mismo (19).

Orificio de liberación

Los sistemas de liberación osmótica contienen por lo menos un orificio en su membrana semipermeable para que se de la liberación del fármaco. El diámetro del orificio debe ser optimizado para garantizar una liberación con cinética de orden cero. Un tamaño menor a 200 μ incrementa la presión hidrostática en el núcleo variando la cinética de liberación y un tamaño mayor a 1000 μ puede permitir la difusión del fármaco a través de él modificando también la cinética (2, 6). Existen cálculos matemáticos que permiten establecer el tamaño óptimo del orificio de liberación, sin embargo el rango adecuado es particular para cada sistema (6). Se ha demostrado, que dentro de ciertos límites, el diámetro del orificio no incide en la cinética de liberación del fármaco. Esto se puso en evidencia en el estudio realizado por Liu y col. para el diseño de una bomba osmótica de nifedipina, en el que no se encontraron diferencias significativas entre los perfiles de liberación del fármaco para diámetros comprendidos entre 0.25-1.41 mm (20). De la misma manera, Ramadan y Tawashi evaluaron la incidencia del tamaño del orificio en la cinética de liberación de una BOE de KCl, encontrando que este factor no tenía incidencia a velocidades de agitación bajas, mientras se tornaba significativo cuando se incrementaba la agitación (21).

Algunos de los métodos empleados para crear el orificio de liberación son el rayo láser, el taladro mecánico, los punzones modificados, el uso de sustancias solubles que permiten la formación del orificio in situ y el de indentación (2, 9, 22). En el diseño de una bomba osmótica monolítica con atenolol, se empleó el método de indentación para crear el orificio de liberación y se encontró que el diámetro adecuado del orificio estaba comprendido entre 1.00 y 1.14 mm para conseguir una liberación del fármaco con cinética de orden cero (23).

Membrana de recubrimiento

Este es uno de los parámetros más críticos en el diseño de 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 resistir las agresiones mecánicas y enzimáticas del TGI, así como las relacionadas con el pH (6, 9). Para asegurar la resistencia mecánica, el grosor de la membrana debe estar entre 200 y 300 µm (2). Entre los principales polímeros utilizados para este fin están ésteres de celulosa (acetato, triacetato, propionato y butirato de celulosa, entre otros), etilcelulosa y copolímeros derivados del ácido metacrílico. En cuanto a los derivados de celulosa, pueden incrementar su permeabilidad al agua con la adición de agentes plastificantes o de agentes hidrofílicos como los PEG. La etilcelulosa pura tiene un uso limitado como membrana de recubrimiento de sistemas osmóticos, debido a su baja permeabilidad al agua, pero combinada con HPMC mejora esta propiedad (3). Con los copolímeros derivados del ácido metacrílico se han realizado estudios empleándolos como película de recubrimiento, en combinación con diferentes tipos y varias composiciones de polímero, comprobando su aplicabilidad en el diseño de este tipo de sistemas y estableciendo la posibilidad de utilización de dispersiones acuosas en vez de las orgánicas, comúnmente empleadas (24, 25).

En otro estudio se evaluó un pseudolátex de acetato de celulosa para el recubrimiento de un GITS® a base de atenolol, demostrando la aplicabilidad de las dispersiones acuosas de polímeros en el recubrimiento de este tipo de sistemas (26). En la literatura se reporta el empleo de un nuevo tipo de membranas, llamadas asimétricas que consisten en un sustrato poroso que tiene como características un flujo elevado y altas velocidades de liberación para fármacos poco solubles en agua. La permeabilidad puede ser ajustada controlando la estructura y porosidad de la membrana (2, 3) y este tipo de membranas puede ser aplicado a tabletas, cápsulas o formulaciones multipartículas (27-29).

Bombas osmóticas multicompartimentales (BOM)

La BOM es un diseño simple y adecuado para fármacos con solubilidades intermedias; sin embargo, existen muchos fármacos con muy bajas y muy altas solubilidades que difícilmente podrían ser incluidos en este tipo de diseños. Esta fue la razón que llevó al desarrollo de bombas osmóticas multicompartimentales (3). Estos dispositivos pueden ser divididos en dos categorías principales, dependiendo si una de las cámaras se expande en la otra (sistema *push-pull*) o si las cámaras son rígidas y mantienen su volumen constante, aun estando en funcionamiento (7).

Bomba osmótica aspirante-impelente

Este sistema es conocido como *push-pull* OROS® y fue desarrollado en la década de los años de 1980 para superar los problemas de formular fármacos insolubles que tiene la BOE. Consiste en dos compartimentos separados por un diafragma elástico, recubiertos por una membrana semipermeable. La capa inferior contie-

ne un polímero hidrófilo (agente polimérico osmótico) capaz de formar un hidrogel expandible que empuja el compartimento superior, que contiene el fármaco (Figura 2). Este comprimido osmótico actúa mediante el efecto combinado de la hidratación de sus dos compartimentos de modo que, inicialmente, el compartimento de principio activo absorbe agua suficiente para formar una suspensión o solución que será expulsada a través del orificio de salida tan pronto como se inicie la formación de un fluido en su interior y se de la expansión y empuje por parte del compartimento inferior, previamente hidratado (3, 7-9).

La expresión matemática de la velocidad de liberación del fármaco para estos sistemas está definida por la ecuación 4 (3). Un estudio realizado con salbutamol y teofilina en un sistema *push-pull*, demostró la factibilidad de diseñar un sistema para la liberación de dos fármacos, con dos solubilidades diferentes, que siguiera una cinética de liberación de orden cero (29).

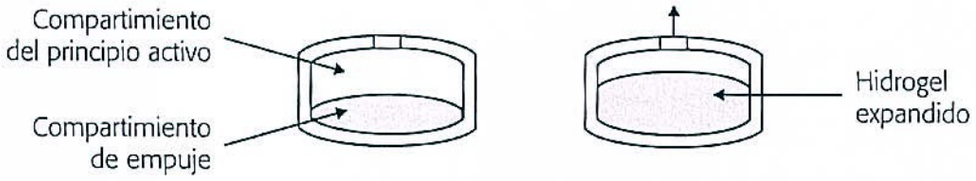


Figura 2. Bomba osmótica bicompartimental *Push-pull*.

Bombas osmóticas con una segunda cámara no expandible

Este grupo puede a su vez subdividirse en dos subgrupos, dependiendo de la función que cumpla la segunda cámara. En el primer subgrupo, en la segunda cámara se logra la dilución de la solución saturada antes de salir del dispositivo. Esto es muy útil para el caso en el que la solución saturada del fármaco al entrar en contacto con el TGI causa una irritación que genera algún riesgo. El segundo grupo consta de dos BOE independientes en una misma tableta. El dispositivo es capaz de liberar el fármaco simultáneamente a partir de cada una de las BOE (7).

Bombas osmóticas con liberación dirigida al colon

Modificaciones realizadas a la tecnología del comprimido osmótico bicompartimental se han aplicado recientemente al desarrollo de sistemas terapéuticos gastrointestinales para la liberación de fármacos a nivel de colon, ya sea para el tratamiento local de la mucosa colónica o para ser absorbido sistémicamente. Estos dispositivos poseen un recubrimiento gastrorresistente externo que bloquea el paso de agua hacia el interior del sistema en el medio ácido del estómago, retrasando la liberación del principio activo hasta que el sistema haya alcanzado el

colon. Una vez allí, el recubrimiento gastrorresistente se disuelve completamente, quedando expuesta la membrana semipermeable y a partir de este instante la liberación del principio activo se produce a velocidad constante (OROS-CT®, *Colon Targeted* (ALZA Corp.)) (9, 22).

Con el fin de mejorar la distribución del principio activo en el colon, pueden fabricarse sistemas con múltiples unidades individuales contenidas en una cápsula de gelatina dura que se disuelve rápidamente en el estómago. De este modo, pueden quedar repartidos varios dispositivos a lo largo del colon al salir del estómago en forma espaciada de acuerdo con el vaciado gástrico, como se ilustra en la Figura 3 (OROS-CTmu®; *Colon Targeted multiple units*) (2, 9).

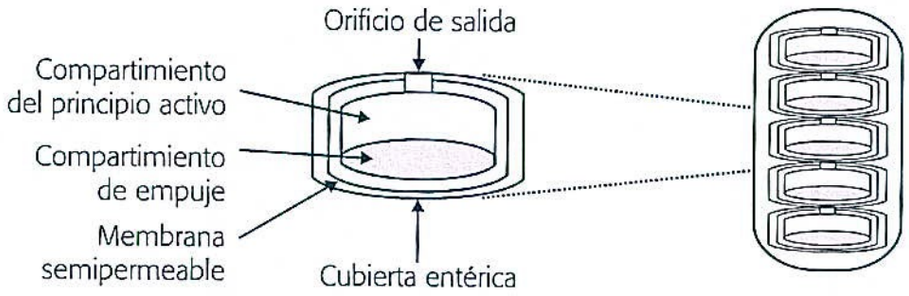


Figura 3. Diagrama de OROS-CTmu®; *Colon Targeted multiple units*.

Bombas osmóticas que contienen formulaciones autoemulsificables

Se ha diseñado el sistema L-OROS™ (ALZA Corp.) para la entrega de fármacos en formulaciones líquidas lipofílicas, mediante el cual se incrementa la biodisponibilidad de compuestos activos insolubles en agua y se proporciona una liberación controlada desde 2 hasta 24 horas. En este sistema se encuentra la tecnología L-OROS™ SOFTCAP™, adecuada para la liberación controlada de formulaciones líquidas lipofílicas autoemulsificables, de forma que cuando el fármaco en solución es liberado en el TGI, forma gotas muy pequeñas (<100 nm - microemulsión), incrementando la solubilidad del fármaco y por tanto su biodisponibilidad. La formulación líquida del principio activo está contenida dentro de una cápsula blanda de gelatina, rodeada en su orden por una película de barrera, una cámara osmótica y una membrana semipermeable que controla la velocidad de liberación. El orificio de entrega es formado a través de las tres capas. Cuando el sistema está en contacto con el ambiente acuoso, el agua permea a través de la membrana externa y activa la película osmótica produciendo su expansión y la compresión de la cápsula de gelatina blanda, generando una presión hidrostática dentro del sistema, que induce a la formulación líquida a salir a través del orificio, como se aprecia en la Figura 4 (2, 30).

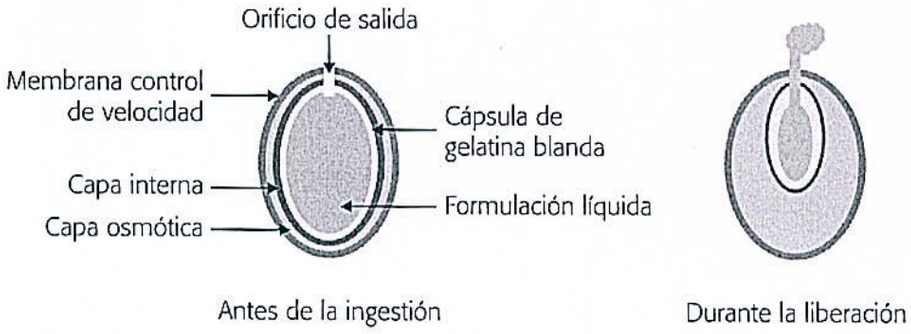


Figura 4. Esquema del sistema L-OROS™ SOFTCAP™.

El sistema L-OROS™ HARDCAP™, similar al anterior, consta de un compartimento líquido de fármaco, una película de barrera y una cámara osmótica, contenidas en una cápsula dura de gelatina, cubierta finalmente con una membrana semipermeable. El orificio para la entrega del compuesto activo va desde la membrana hasta la película que contiene el fármaco en solución o suspensión. Cuando el sistema entra en contacto con el medio acuoso, el agua es embebida a través de la membrana semipermeable, expandiendo la cámara osmótica, la cual ejerce una presión contra la película de barrera, liberando el fármaco a través del orificio de entrega (Figura 5) (2, 22).

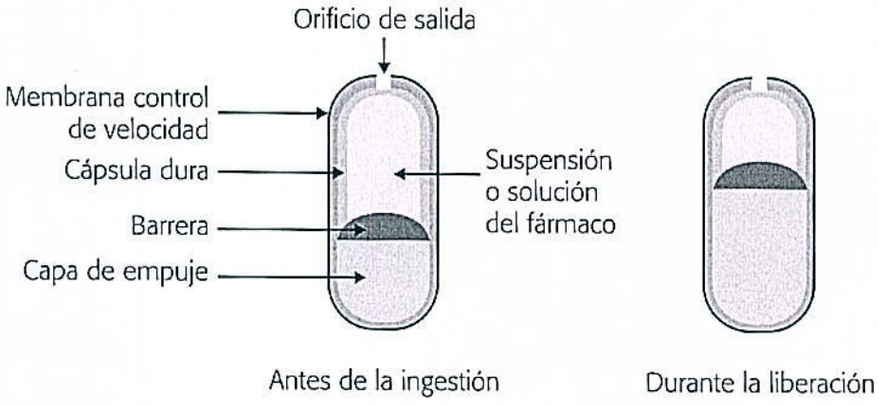


Figura 5. Esquema del sistema L-OROS™ HARDCAP™.

Mientras que los sistemas L-OROS™ SOFTCAP™ y L-OROS™ HARDCAP™ son diseñados para producir una liberación continua de fármaco, el sistema L-OROS™ de liberación retardada permite entregar el fármaco, a partir de formulaciones líquidas, después de transcurrido un determinado tiempo. Este sistema está compuesto de tres compartimentos: uno formado por placebo (ejerce la acción retardante), otro que contiene el compuesto activo y el tercero que corresponde a una cámara osmótica, los cuales están rodeados por una membrana semiper-

meable que controla la velocidad de liberación, como se aprecia en la Figura 6. El orificio se forma a través de la membrana hasta la película de placebo. Cuando la cámara osmótica se expande, el placebo se libera primero, demorando la salida del fármaco. La liberación del principio activo puede ser retardada desde 1 hasta 10 horas, dependiendo de la permeabilidad de la membrana y el tamaño del compartimento de placebo. Esto permite que el sistema se dirija hacia áreas específicas del tracto GI para la entrega del fármaco, así por ejemplo, existen péptidos que se absorben mejor en el colon que en la parte superior del tracto GI (Figura 6) (22).

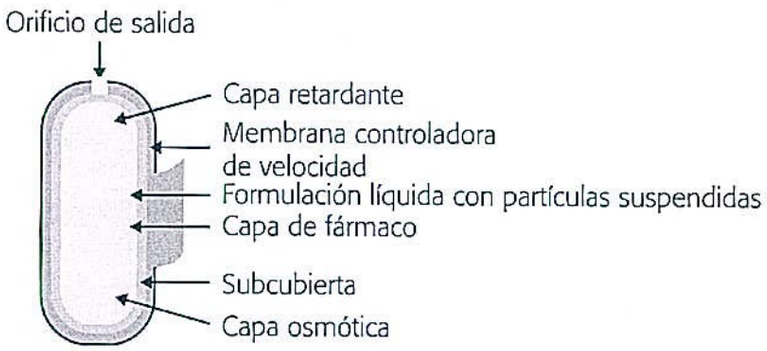


Figura 6. Esquema del sistema L-OROS™ *delayed liquid bolus delivery*.

Bombas osmóticas de porosidad controlada

Este tipo de sistemas contienen aditivos solubles en agua en la membrana de cubrimiento, los que se disuelven en contacto con el agua, formando microporos (Figura 7). Como resultado se obtiene que la membrana se hace permeable al agua y a los solutos disueltos. El mecanismo para la liberación del fármaco a partir de este sistema es principalmente osmótico con una pequeña proporción de liberación por difusión simple (2, 9). De esta manera, al no ser la presión osmótica el único mecanismo para liberar el fármaco, la ecuación 4 puede modificarse, incluyendo un término referente al proceso de difusión pasiva (asumiendo condiciones *sink*), así:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{A}{h} K\pi \bullet S + \frac{PAS}{h} \qquad \text{(E 6)}$$

donde P es el coeficiente de permeabilidad del fármaco para atravesar la membrana, A es el área de la membrana, S es la solubilidad del fármaco y h el espesor de la membrana (31). En un estudio realizado con clorpromazina, formulada como una bomba osmótica de porosidad controlada, se demostró que la cantidad y el tamaño de partícula de la lactosa presente en la membrana de acetato

de celulosa influía en la liberación, incrementándola al aumentar la concentración de lactosa y disminuir su tamaño de partícula (32). Así mismo se evaluó la influencia de diferentes formadores de canales en la membrana de celulosa, sobre la cinética de liberación de orden cero para bombas osmóticas de porosidad controlada de pseudoefedrina (33).

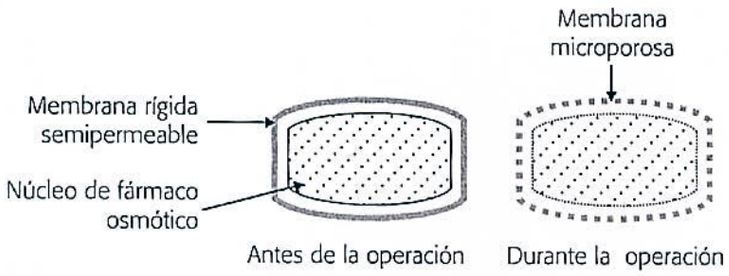


Figura 7. Bombas osmóticas de porosidad controlada.

Existen bombas osmóticas modificadas para fármacos insolubles, que constan de partículas de agentes osmóticos recubiertas con una película elástica semipermeable mezcladas con el fármaco insoluble, y comprimidas posteriormente en forma de tableta. Esta tableta se recubre finalmente con una membrana semipermeable en la que se crea el orificio de liberación. Al entrar en contacto con el fluido biológico, el agua penetra a través de las dos membranas hasta llegar a las partículas del agente osmótico, que se hinchan y empujan el fármaco insoluble hacia el orificio de liberación (3, 9).

Comprimido osmótico monolítico

Es un sistema que favorece la liberación de fármacos insolubles en agua hasta por 24 horas. 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. La tableta formada es recubierta por una membrana semipermeable, sobre la que se genera el orificio de liberación. La limitante de este sistema radica en que se puede tener hasta un máximo de 30% de fármaco (3, 20). Se han realizado estudios con nifedipina, fármaco muy insoluble en agua, demostrándose perfiles de liberación que siguen una cinética de orden cero, tanto *in vitro* como *in vivo* (20, 34). Estudios realizados con sistemas monolíticos de naproxeno presentan un comportamiento similar al utilizar como polímero la goma arábiga (35).

Tableta osmótica tipo sandwich (SOTS)

Consta de una cámara osmótica ubicada en medio de dos compartimentos de fármaco, los que a su vez están cubiertos con una membrana semipermeable.

Como se indica en la Figura 8, los dos compartimentos interactúan con el medio externo a través de dos orificios de entrega (uno en cada lado de la tableta). Después de que el sistema entra en contacto con el medio acuoso, la cámara de presión osmótica que contiene agentes poliméricos, se hidrata y el fármaco es liberado a través de los orificios de entrega. Este sistema ha sido empleado para nifedipina en el tratamiento de la hipertensión arterial y la angina de pecho (36).

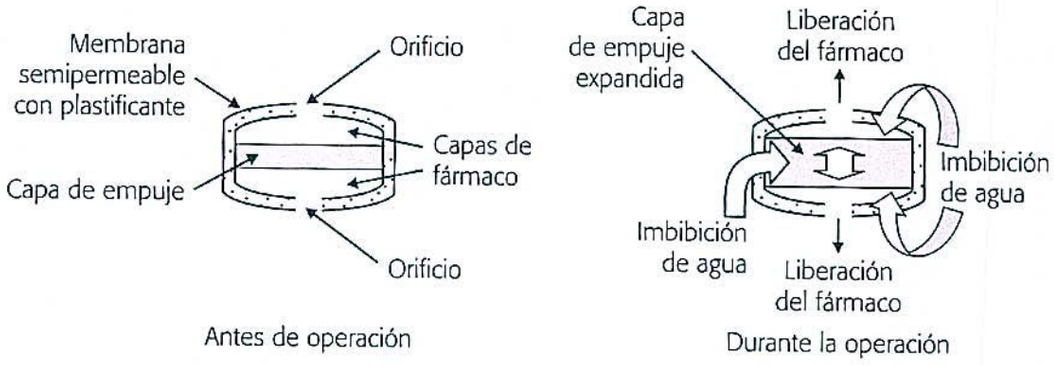


Figura 8. Esquema de una tableta osmótica en forma de sándwich.

Sistemas multiparticulados de liberación retardada

Están compuestos por *pellets* que contienen el fármaco, con o sin agente osmótico, recubiertas con una membrana semipermeable como el acetato de celulosa. Al entrar en contacto con un entorno acuoso, el agua penetra en el núcleo y forma una solución saturada de los componentes solubles. El gradiente de presión osmótico favorece la entrada del agua, originando una rápida expansión de la membrana y dando lugar a la formación de poros en la superficie. El fármaco y el ingrediente osmótico son liberados a través de estos poros, siguiendo una cinética de orden cero (2, 3). Un estudio realizado con acetaminofén en un sistema de este tipo demostró liberación con cinética de orden cero después de un tiempo de latencia determinado (37). En otro estudio realizado con maleato de clorfeniramina, en el que se evaluaron diferentes agentes osmóticos y membranas de recubrimiento, se encontró que el mecanismo de liberación en este tipo de sistemas es complejo, involucrando no sólo la presión osmótica y la difusión pasiva, discutida en la ecuación 6, sino otros fenómenos como la inducción de la presión osmótica, la ruptura de la cubierta y la posible disolución y erosión de la película de HPMC (38).

Ventajas de los sistemas osmóticos y estudios realizados

Como se puede apreciar, la mayor ventaja de este tipo de sistemas es la posibilidad de conseguir cinéticas de orden cero que no se ven afectadas por

condiciones fisiológicas como el pH, la presencia de alimentos, las condiciones hidrodinámicas y enzimáticas del medio, aspectos a los que es indiferente siempre y cuando se haya hecho una correcta elección de la membrana semipermeable. Estos sistemas permiten formular fármacos de una amplia gama de solubilidades debido a su gran versatilidad. Cabe resaltar que las velocidades de liberación para estos sistemas son mayores comparadas con las de aquellos cuyo mecanismo es la difusión convencional, y altamente predecibles y programables, debido a la posibilidad de modulación de los términos en la ecuación 4 lo que lleva a obtener resultados calculados bastante cercanos a los obtenidos experimentalmente (3, 22). En un estudio realizado para la formulación de un sistema osmótico a base de mononitrato de isosorbide, se verificó la independencia del sistema de los factores discutidos anteriormente, así como la utilidad de la predicción de niveles plasmáticos, basados en la información generada *in vitro* (39). De la misma manera, en diferentes estudios realizados se ha encontrado una alta correlación entre los estudios *in vitro* e *in vivo* para este tipo de sistemas (3, 40).

Rani y colaboradores evaluaron, tanto *in vitro* como *in vivo*, la liberación de diclofenaco sódico a partir de una BOE, encontrando que este proceso era dependiente del tipo y espesor de la membrana semipermeable e independiente del tamaño del orificio y de las condiciones de agitación del medio. Concluyeron que este sistema presentaba una liberación más controlada y prolongada que el que se encontraba en el mercado (41). En un estudio similar, en que se compara el desempeño *in vivo* e *in vitro* de tres sistemas de liberación controlada a base de diclofenaco sódico, de los cuales dos de ellos tienen como mecanismo de liberación la presión osmótica (matriz osmótica y bomba osmótica), se demostró que existía control más efectivo de la liberación, efecto más prolongado y mayor independencia de los efectos fisiológicos para los sistemas osmóticos. Se espera que esto ayude en el mejoramiento en la eficacia terapéutica y la confianza del paciente (42).

Los sistemas de liberación osmótica también han sido utilizados para el diseño de productos de aplicación en medicina veterinaria. Es el caso de la ivermectina, formulada como bomba osmótica, garantizando una cinética de liberación de orden cero y un efecto por 135 días (43).

A pesar de las ventajas que estos sistemas evidencian, en la literatura se han reportado estudios que demuestran diferencias en los perfiles de liberación de sistemas osmóticos de nifedipina, fabricados en las mismas condiciones. Mediante imágenes de resonancia magnética se estableció que no existía uniformidad en el recubrimiento de la tableta, dando lugar a diferentes espesores de membrana, causante del comportamiento observado (44).

Además se han manifestado problemas de obstrucción GI en pacientes con úlcera péptica preexistente, así como serias reacciones GI (hemorragia y perforación) asociadas a la liberación de soluciones concentradas de compuestos irritantes de la mucosa gástrica (3, 6).

Conclusiones

La liberación de fármacos que emplean la presión osmótica como fuerza impulsora, considerando un adecuado diseño del sistema, permite garantizar una liberación del activo con cinética de orden cero, lo que ofrece ventajas frente a otras formas de liberación controlada. La solubilidad, asociada a la presión osmótica del núcleo, la naturaleza de la membrana y el diámetro del orificio, son los factores que inciden y controlan su liberación. Existen diferentes tipos de sistemas osmóticos de administración oral en los que resalta su versatilidad. Debido al vencimiento de múltiples patentes relacionadas con este tipo de sistemas, en los últimos años se han incrementado notablemente los estudios en este campo promisorio para desarrollarse aún más en los próximos años.

Bibliografía

1. J. Lazarus and J. Cooper , Oral prolonged action medicaments: their pharmaceutical control and therapeutic aspects, *J. Pharm. Pharmacol.*, 11 (5), 257-290 (1959).

2. R. K. Verma, D. M. Krishna, and S. Garg, Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems, *J. Control. Release*, **79**, 7-27(2002).

3. R. K. Verma, B. Mishra and S. Garg, Osmotically Controlled Oral Drug Delivery, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **26**, 695 (2000).

4. R. K. Verma and S. Garg, Current status of drug delivery technologies and future directions, *Pharm. Technol. On-line*, **25**, 1 (2001).

5. F. Theeuwes, P.S.L. Wong and S.I. Yum, Drug Delivery and Therapeutic Systems, in: "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Edited by Swarbrick, J. and Boyland, J.C., Marcel Dekker, U.S.A., 1991, Vol. 4, pp. 303-316.

6. P. Buri, F. Puisieux, E. Doelker et J.P. Benoit, "Formes Pharmaceutiques Nouvelles: aspects technologique biopharmaceutique et medical", Technique et Documentattion, Paris, 1985, pp. 175-196.

7. G. Santus and R.W. Baker, Osmotic Drug Delivery: A review of the patent literature, *J. Control. Release*, **35**, 1 (1995).

8. H. C. Ansel, N. G. Popovich, and L. V. Allen, "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems", 6th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, U.S.A.,1999, pp. 218-219.

9. J. M. Suñé, "Nuevas Aportaciones Galénicas a las Formas de Administración", Ferrer Grupo, Barcelona, España, 2000, pp. 41-47.

10. A.T. Florence and G.W. Halbert, Drug delivery and targeting, *Phys. Technol.* **16**, 164 (1985).

11. M. George, I.V. Grass and R. Joseph, Sustained and controlled release drug delivery systems, in: "Modern Pharmaceutics", Edited by G.S. Banker and C.T. Rhodes, Marcel Dekker, USA, 1990, pp. 655-657.

12. P.J. Sinko, "Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences", 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, U.S.A., 2006, pp. 333-334.

13. R. K. Verma and S. Garg, Development and evaluation of osmotically controlled oral drug delivery system of glipizide, *Eur. J. Pharm. Biopharm*, **57**, 513 (2004).

14. D. Prabakaran, P. Singh, P. Kanaujia and S. P. Vyas, Effect of hydrophilic polymers on the release of diltiazem hydrochloride from elementary osmotic pumps, *Int. J. Pharm.*, **259**, 173 (2003).

15. A.M Razagui. and J.B. Schwartz, Investigation of cyclobenzaprine hydrochloride release from oral osmotic delivery systems containing a water-swellable polymer, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **28**, 631 (2002).

16. X. Li, W. Pan, S. Nie, L. Wu, Studies on controlled release effervescent osmotic pump tablets from traditional Chinese medicine compound recipe, *J. Control. Release*, **96**, 359 (2004).

17. K. Okimoto, R. A. Rajewski and V. J. Stella, Release of testosterone from an osmotic pump tablet utilizing $(SBE)_{7m}$-β-cyclodextrin as both a solubilizing and an osmotic pump agent, *J. Control. Release*, **58**, 29 (1999).

18. Y. Gan, W. Pan, M. Wei and R. Zhang, Cyclodextrin complex osmotic tablet for glizipide delivery, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **28**, 1015 (2002).

19. J. Urquhart, Controlled drug delivery: therapeutic and pharmacological aspects, *J. Internal Medicine*, **248**, 357 (2000).

20. L. Liu, J. Ku, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery, *J. Control. Release*, **67**, 309 (2000).

21. M.A. Ramadan and R. Tawashi, The effect of hydrodynamic conditions and delivery orifice size on the rate of drug release from the elementary osmotic pump system (EOP), *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **13**, 235 (1987).

22. V. Gupta, S. Verma, A. Nanda and S. Nanda, Osmotically controlled drug delivery, *Drug Delivery Technology*, **5**, 1 (2005). URL: http://www.drugdeliverytech.com.

23. L. Liu and B. Che, Preparation of monolithic osmotic pump system by coating the indented core tablet, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, in press (2006).

24. J.L. Jensen, L.E. Appel, J.H. Clair and G. M. Zentner, Variables that affect the mechanism of drug release from osmotic pumps coated with acrylate/methacrylate copolymer latexes, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 530 (1995).

25. Y. Zhang, Z. Zhang and F. Wu, A novel pulsed-release system based on swelling and osmotic pumping mechanism, *J. Control. Release*, **89**, 47 (2003).

26. S.V. Sastry and M.A. Khan, Aqueous based polymeric dispersion: Plackett-Burman design for screening of formulation variables of atenolol gastrointestinal therapeutic system, *Pharm. Acta Helvetiae*, **73**, 105 (1998).

27. S.M. Herbig, J.R.Cardinal, R.W. Korsmeyer, K.L. Smith, Asymmetric-membrane tablet coatings for osmotic drug delivery, *J. Control. Release*, **35**, 127 (1995).

28. G. Thombre, J.R. Cardinal, A.R. DeNoto, D.C. Gibbes, Asymmetric membrane capsules for osmotic drug delivery II. In vitro and in vivo drug release performance, *J. Control. Release*, **57**, 65 (1999).

29. D. Prabakaran, P. Singh, P. Kanaujia, K.S. Jaganathan, A. Rawat, and S. P. Vyas, Modified push–pull osmotic system for simultaneous delivery of theophylline and salbutamol: development and in vitro characterization, *Int. J. Pharm.*, **284**, 95 (2004).

30. L. Dong, K. Shafi, P. Wong and J. Wan, L-OROS® SOFTCAP™ for Controlled Release of Non-Aqueous Liquid Formulations, *Drug Delivery Technology*, **2**, 1 (2002). URL: http://www.drugdeliverytech.com.

31. N. Özdemir and J. Sahin, Design of a controlled release osmotic pump system of ibuprofen, *Int. J. Pharm.*, **158**, 91 (1997).

32. K. Okimoto, A. Ohike, R. Ibuki, O. Aoki, N. Ohnishi, R. A. Rajewski and V. J. Stella, T. Irie, K. Uekama, Factors affecting membrane-controlled drug release for an osmotic pump tablet (OPT) utilizing $(SBE)_{7m}$-β-CD as both a solubilizer and osmotic agent, *J. Control. Release*, **60**, 311 (1999).

33. S. N. Makhija and P. R. Vavia, Controlled porosity osmotic pump-based controlled release systems of pseudoephedrine. I. Cellulose acetate as a semipermeable membrane, *J. Control. Release*, **89**, 5 (2003).

34. X. Liu, D. Chen and R. Zhang, Evaluation of monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery in vitro and in vivo, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **29**, 813 (2003).

35. E. Lu, Z. Jiang, Q. Zhang, and X. Jiang, A water-insoluble drug monolithic osmotic tablet system utilizing gum arabic as an osmotic, suspending and expanding agent, *J. Control. Release*, **92**, 375 (2003).

36. L. Liu, J. Ku, G. Khang, B. Lee, J. M. Rhee, and H. B. Lee, Nifedipine controlled delivery by sandwiched osmotic tablet system, *J. Control. Release*, **68**, 145 (2000).

37. P.Schultz and Kleinebudde, A new multiparticulate delayed release system. Part I: Dissolution properties and release mechanism, *J. Control. Release*, **47**, 181 (1997).

38. P.W.S. Heng, J. Hao, L.W. Chan and S.H. Chew, Influences of osmotic agents in diffusion layer on drug release from multilayer coated pellets, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **30**, 213 (2004).

39. R. K. Verma, A.M. Kaushal and S. Garg, Development and evaluation of extended release formulations of isosorbide mononitrate based on osmotic technology, *Int. J. Pharm.*, **263**, 9 (2003).

40. A. G. Thombre, L. E. Appel, M. B. Chidlaw, P. D. Daugherity, F. Dumont, L.A.F. Evans, and S.C. Sutton, Osmotic drug delivery using swellable-core technology, *J. Control. Release*, **94**, 75 (2004).

41. M. Rani, R. Surana, C. Sankar and B. Mishra, Development and biopharmaceutical evaluation of osmotic pump tablets for controlled delivery of diclofenac sodium, *Acta Pharm.*, **53,** 263 (2003).

42. M. Rani and B. Mishra, Comparative in vitro and in vivo evaluation of matrix, osmotic matrix and osmotic pump tablets for controlled delivery of diclofenac sodium, *AAPS PharmSci Tech*, **5** (4), article 71 (2004).

43. J. R. Zingerman, J.R. Cardinal, R.T. Chern, J. Holste, J.B. Williams, B. Eckenhoff and J. Wright, The in vitro and in vivo performance of an osmotically controlled delivery system - IVOMEC SR® bolus, *J. Control. Release*, **47**, 1 (1997).

44. M. Shapiro, M.A. Jarema and S. Gravina, Magnetic resonance imaging of an oral gastrointestinal-therapeutic-system (GITS) tablet, *J. Control. Release*, **38**, 123 (1996).

CLINICAL THERAPEUTICS®/VOL. 26, NO. 8, 2004

Comparison of the Effects of Telmisartan and Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System on Blood Pressure Control, Glucose Metabolism, and the Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Mild Hypertension: A 12-Month, Randomized, Double-Blind Study

Giuseppe Derosa, MD, PhD,[1] Arrigo F.G. Cicero, MD,[2] Gianandrea Bertone, MD,[1] Mario N. Piccinni, MD,[1] Elena Fogari, MD,[1] Leonardina Ciccarelli, MD,[1] and Roberto Fogari, MD[1]

[1]*Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia, Pavia, and* [2]*"G. Descovich" Atherosclerosis Study Center, "D. Campanacci" Department of Clinical Medicine and Applied Biotechnology, University of Bologna, Bologna, Italy*

ABSTRACT

Background: Angiotensin receptor blockers (ARBs) provide effective blood pressure control. Whereas none of the ARBs appear to affect glucose homeostasis, some ARBs have been associated with a decrease in cholesterolemia.

Objective: This study was conducted to evaluate blood pressure control, glucose homeostasis, and the plasma lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension during 12 months of treatment with the ARB telmisartan or nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS).

Methods: In this double-blind trial, patients taking oral hypoglycemic agents were randomized to receive telmisartan 40 mg or nifedipine GITS 20 mg once daily for 12 months. At the time of enrollment, patients were given advice on diet (1400–1600 kcal/d) and exercise (stationary bicycle for ≥30 min, 4 d/wk). Assessments of systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure, body mass index (BMI), fasting plasma glucose concentrations, glycosylated hemoglobin, fasting plasma insulin concentrations, the homeostasis model assessment of insulin resistance, and the lipid profile were performed at baseline and after 6 and 12 months of treatment.

Results: One hundred sixteen patients were divided into 2 age- and sex-matched treatment groups (58 men, 58 women; mean [SD] age, 52.5 [5] years). All patients were in good general health at baseline; had achieved adequate glycemic control with diet and oral hypoglycemic agents; were taking antihypercholesterolemic drugs; and had no evidence of macroangiopathy, microalbuminuria, or neuropathy. There were significant reductions from baseline in seated trough SBP after 12 months of treatment with both telmisartan and nifedipine GITS (from 139 [4] to 132 [4] mm Hg and from 140 [4] to 130 [4] mm Hg, respectively; both, $P < 0.01$). No change in BMI or glucose metabolism was observed with either treatment. After 12 months, there were significant improvements in concentrations of total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) with telmisartan (–9% and –11.5%, respectively; both, $P < 0.01$) compared with nifedipine GITS (–2% and –1.5%).

Conclusions: In this selected sample of patients with type 2 diabetes and mild hypertension, both telmisartan and nifedipine GITS produced significant reductions in blood pressure. Telmisartan was associated with a slight but statistically significant improvement in plasma TC and LDL-C concentrations compared with nifedipine GITS. (*Clin Ther.* 2004;26:1228–1236) Copyright © 2004 Excerpta Medica, Inc.

Key words: type 2 diabetes mellitus, telmisartan, nifedipine GITS, lipid profile, glucose metabolism, hypertension.

Accepted for publication June 8, 2004.
Printed in the USA. Reproduction in whole or part is not permitted.
0149-2918/04/$19.00

Copyright © 2004 Excerpta Medica, Inc.

INTRODUCTION

Coronary artery disease (CAD) is responsible for much of the morbidity and mortality seen in patients with diabetes mellitus, who have a 2- to 4-fold increased risk of CAD.[1] Hypertension, hypercholesterolemia, and low concentrations of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) exponentially increase the cardiovascular risk profile in patients with type 2 diabetes, among whom these risk factors are highly prevalent. Intensive treatment of all modifiable risk factors significantly improves the prognosis in these patients.[2] The most important intervention is control of blood pressure, which limits the occurrence of cardiovascular events far more effectively than tight glycemic control.[1] However, it appears that not all antihypertensive treatments have the same impact on metabolic control in diabetes.[3]

Patients with diabetes exhibit a number of atherogenic changes in plasma lipoprotein concentrations—including elevations in triglycerides (TG) and reductions in HDL-C—that significantly increase their risk for cardiovascular disease.[4] Several classes of antihypertensive drugs are known to have potential detrimental effects on lipid metabolism.[5] Thiazide diuretics[6] and beta-blockers, which lack intrinsic sympathomimetic activity,[7] can cause potentially detrimental increases in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and TG concentrations. The reductions in HDL-C concentrations induced by some antihypertensive agents also may be harmful.[8]

On the other hand, certain metabolic abnormalities of diabetes that are frequently associated with hypertension (eg, insulin resistance, impairment of the lipid profile) can be improved through the use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors.[9] Furthermore, ACE inhibitors have been shown to have no adverse effects on glycemic control or the lipid profile,[10] and may have protective properties against the vascular and renal toxic effects of the metabolic abnormalities of diabetes.[11]

Compared with ACE inhibitors, the angiotensin receptor blockers (ARBs) offer more complete blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS),[12] specifically inhibiting the actions of angiotensin II at the angiotensin II type 1 (AT_1) receptor. The ARBs as a class provide effective blood pressure control[13] and do not appear to induce cough, an adverse effect seen relatively frequently in patients receiving ACE inhibitors.[14] Whereas none of the ARBs appear to affect glucose homeostasis, some ARBs have been associated with a decrease in cholesterolemia.[15–17] However, this does not appear to be a class effect, as other molecules in the class have not shown such an effect.[18]

Telmisartan is an ARB that is highly selective for the AT_1 receptor.[19] It has a long duration of action as a result of its long terminal elimination half-life (~24 hours).[20] Nifedipine is a calcium channel antagonist that is known to be metabolically neutral (ie, has no effect on glucose homeostasis or lipid metabolism[21]), to mildly slow the development of atherosclerosis in hypertensive subjects,[22] and to significantly decrease cardiovascular risk in diabetic patients ($P < 0.05$).[23]

The objective of this study was to evaluate the effects of 12 months of treatment with telmisartan or nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS) on blood pressure control, glucose homeostasis, and the plasma lipid profile in patients with type 2 diabetes and mild hypertension.

PATIENTS AND METHODS

Inclusion and Exclusion Criteria

Nonsmoking patients with type 2 diabetes, diagnosed according to American Diabetes Association criteria,[24] who had achieved adequate glycemic control (glycosylated hemoglobin [HbA_{1c}] <7.0%) were eligible for inclusion in the study. Patients were required to have been diagnosed with diabetes for ≥2 years and to have mild hypertension based on World Health Organization–International Society of Hypertension criteria (ie, diastolic blood pressure [DBP] 90–99 mm Hg on repeated measurements).[25] Moreover, their antihyperglycemic treatment and any antihypercholesterolemic treatment must have been stable for ≥2 months.

Patients with secondary hypertension, malignant hypertension, unstable angina, myocardial infarction within the preceding 6 months, abnormalities of liver or renal function, or contraindications to or current use of ARBs or ACE inhibitors were excluded from participation.

Eligible patients were fully informed of the nature of the study, and their written informed consent was obtained. The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee.

Study Design

This 12-month, randomized, double-blind trial was conducted at the Department of Internal Medicine and Therapeutics of the University of Pavia in Italy. After an initial 4-week placebo washout period of previous antihypertensive therapy, patients were randomized to receive telmisartan 40 mg or nifedipine GITS 20 mg once daily for 12 months. The lowest dose of each drug recommended for the treatment of hypertension was used to examine whether these agents might have some metabolic action beyond their antihypertensive effect.

Randomization was accomplished by the drawing of envelopes containing randomization codes prepared by a statistician. A copy of the code was provided only to the individual responsible for performing the statistical analysis. The code was broken only after locking of the database, although it could be broken for an individual patient in the case of an emergency.

Patients were instructed to take their medication in the morning after breakfast, except on the days of clinic visits. On these occasions, the assigned drug was taken after blood pressure had been measured at the clinic. This was to ensure recording of trough blood pressure.

Clinic visits took place once during each quarter of the 12-month study period. On the first day of the new quarter, participants were given a bottle containing their study medication for the next treatment period. All unused medication was retrieved for inventory at this time. Medication compliance was assessed by counts of returned pills. All medications were provided free of charge.

At the time of enrollment, all patients received advice on diet (1400–1600 kcal/d: 54% carbohydrates, 24% proteins, 22% lipids [6% saturated], 108 mg cholesterol, 35 g fiber). Patients were instructed to maintain the same diet throughout the study, to avoid or limit alcohol consumption, and to take no dietary supplements. They recorded their dietary intake in a diary. Every 3 months, as part of a behavior modification program, dietitians reviewed the diaries with patients. Participants also received advice on exercise and were required to perform an aerobic activity 4 days per week (≥30 minutes on a stationary bicycle). Clinic visits included counseling to ensure dietary and exercise compliance throughout the study period. Patients were instructed not to modify their antihyperglycemic and/or antihypercholesterolemic therapy until the end of the study, and to indicate any change in therapy to a study investigator.

At the end of the placebo washout phase (baseline) and after 6 and 12 months of randomized treatment, trough systolic blood pressure (SBP) and DBP were measured using a standard mercury sphygmomanometer (Korotkoff I and V) with a cuff of the appropriate size on the right arm and the patient in the seated position. All measurements were taken by the same investigator in the morning before drug intake, after the patient had rested in a quiet room for 10 minutes. The mean of 3 successive blood pressure readings taken at 1-minute intervals was recorded. At each clinical visit, heart rate was measured after the patient had been seated for ≥10 minutes.

The body mass index (BMI), fasting plasma glucose (FPG) concentration, HbA_{1c}, fasting plasma insulin (FPI) concentration, the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), SBP, DBP, and the lipid profile (plasma total cholesterol [TC], LDL-C, HDL-C, and TG concentrations) were assessed at baseline and after 6 and 12 months of treatment. At the baseline visit, patients also were examined for evidence of macroangiopathy (assessed by electrocardiography and Doppler ultrasound), microalbuminuria (albumin excretion rate <30 mg/24 h on overnight urine collection[26]), and neuropathy (vibration perception threshold).

Adverse events, intercurrent diseases, and compliance were monitored at 12-week intervals during the active-treatment phase. Safety monitoring included physical examinations, assessment of vital signs, measurement of body weight and height, questioning about adverse events, and laboratory tests. Adverse events were recorded using the pharmacovigilance questionnaire of the Italian Health Ministry. All study staff were blinded to treatment assignment.

Laboratory Evaluations

At each clinic visit, patients entered the research unit between 8 and 9 AM after a 12-hour overnight fast. A total of 15 mL blood was collected: 3 mL for HbA_{1c}, 2 mL for FPG, 5 mL for FPI, and 5 mL for the lipid profile. All samples were transferred to a central hospital laboratory within 4 hours. After the addition of Na_2-EDTA 1 mg/mL, plasma was centrifuged at 3000*g* for 15 minutes at 4°C. Plasma samples were analyzed immediately after centrifugation.

Plasma glucose was assayed using the GOD/PAP glucose oxidase method (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), with intra-assay and interassay coefficients of variation (CVs) of <2%.[27] Plasma insulin was assayed using the Phadiaseph insulin radioimmunoassay (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Sweden) and a second antibody to separate the free and antibody-bound ^{125}I-insulin (intra-assay and interassay CVs: 4.6% and 7.3%, respectively).[28] The HbA_{1c} value was obtained using the DIAMAT high-performance liquid chromatography method (Bio-Rad Laboratories, Hercules, California; normal HbA_{1c} values, 4.2%–6.2%), with intra-assay and interassay CVs of <2%.[29] TC and TG concentrations were determined using fully enzymatic techniques[30,31] on the Hitachi 737 clinical chemistry analyzer (Hitachi Ltd., Tokyo, Japan); intra-assay and interassay CVs were a respective 1.0 and 2.1 for TC, and 0.9 and 2.4 for TG. HDL-C concentrations were measured after precipitation of plasma apolipoprotein B–containing lipoproteins with phosphotungstic acid[32]; the intra-assay and interassay CVs were a respective 1.0 and 1.9. LDL-C concentrations were calculated using the Friedewald formula (LDL-C = TC − HDL-C − TG/5).[33] BMI was calculated by dividing the weight in kilograms by the square of the height in meters. Insulin resistance was calculated by the HOMA-IR using the formula described by Matthews et al[34]: HOMA-IR = FPI (μU/mL) × FPG (mmol/L)/22.5.

Statistical Analysis

No formal power calculations were made for specific end points, although participants were allocated to treatment groups in such a way that there were an equal number of patients and equal proportions of men and women in the telmisartan and nifedipine GITS groups.

Statistical analysis was performed using SPSS for Windows version 9.0 (SPSS, Chicago, Illinois). The results were expressed as mean (SD). Baseline data were compared using 1-way analysis of variance (ANOVA). Change in a parameter was calculated as the value obtained at the end of treatment subtracted from the value obtained at the beginning of the intervention (baseline). ANOVA also was used to assess within- and between-group significance when a P value was significant; a 1-sample Student t test was used to compare values before and after treatment, and 2-sample t tests were used for between-group comparisons. The Bonferroni correction for multiple comparisons was applied. A P value <0.05 was considered significant for all tests.

RESULTS

One hundred sixteen patients were randomized to receive treatment with telmisartan 40 mg (n = 58) or nifedipine GITS 20 mg (n = 58) once daily for 12 months. The baseline characteristics of the 2 treatment groups were comparable (**Table I**). All patients were in good general health at baseline and had achieved adequate glycemic control with diet and the use of oral hypoglycemic agents (**Table II**); were taking antihypercholesterolemic drugs (**Table III**); and had no evidence of macroangiopathy, microalbuminuria, or neuropathy.

More than 40% of patients had newly diagnosed hypertension; 3 to 6 months of nonpharmacologic treatment had failed to lower blood pressure effectively. Among participants who had previously received antihypertensive therapy, treatments consisted predominantly of beta-blockers, antiadrenergic agents, and diuretics (**Table IV**). There was no between-group difference in the previous use of specific antihypertensive medications.

Blood Pressure Control

At the end of 12 months of treatment, both telmisartan and nifedipine GITS had produced significant mean reductions from baseline in seated trough SBP of 7 and 10 mm Hg, respectively (both, $P < 0.01$) (**Figure**). Telmisartan produced a mean (SD) reduction in SBP from 139 (4) mm Hg at baseline to 132 (4) mm Hg at the end of the study, and nifedipine GITS produced a reduction from 140 (4) to 130 (4) mm Hg (**Table I**).

Telmisartan and nifedipine GITS also produced significant mean reductions in DBP of 8 and 9 mm Hg from baseline, respectively (both, $P < 0.01$) (**Figure**). The reductions in DBP with telmisartan (from 95 [3] to 86 [3] mm Hg) were not significantly different from those achieved with nifedipine GITS (from 94 [3] to 84 [5] mm Hg) (**Table I**).

Glucose Metabolism

After 12 months of therapy with telmisartan or nifedipine GITS, there were no significant changes from baseline in BMI, HbA_{1c}, FPG, FPI, or HOMA-IR, and there were no significant differences in any of these parameters between treatments (**Table I**).

Table I. Demographic and baseline characteristics, and poststudy data for patients with type 2 diabetes and mild hypertension randomized to receive telmisartan 40 mg or nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS) 20 mg once daily for 12 months. With the exception of the numbers of men and women, all values are mean (SD).

	Telmisartan		Nifedipine GITS	
	Baseline	12 Months	Baseline	12 Months
Sex, no.				
Male	29	29	29	29
Female	29	29	29	29
Body weight, kg	75.4 (4.3)	73.9 (3.5)	75.9 (4.8)	73.7 (3.7)
Age, y	52 (5)	–	53 (4)	–
Duration of diabetes, y	4 (2)	–	4 (1)	–
SBP, mm Hg	139 (4)	132 (4)*	140 (4)*	130 (4)*
DBP, mm Hg	95 (3)	86 (3)*	94 (3)*	84 (5)*
BMI, kg/m^2	26.6 (1.4)	26.1 (1.2)	26.9 (1.2)	26.3 (1.0)
HbA_{1c}, %	6.2 (0.2)	6.3 (0.2)	6.1 (0.2)	6.2 (0.3)
FPG, mg/dL	125 (15)	121 (10)	128 (10)	123 (10)
FPI, µU/mL	18.3 (4.2)	17.1 (3.7)	18.7 (3.9)	18.4 (3.8)
HOMA-IR	4.9 (3.4)	4.7 (3.2)	4.8 (3.2)	4.6 (3.0)

SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; BMI = body mass index; HbA_{1c} = glycosylated hemoglobin; FPG = fasting plasma glucose; FPI = fasting plasma insulin; HOMA-IR = homeostasis model assessment of insulin resistance.
*$P < 0.01$ versus baseline.

Lipid Profile

Telmisartan was associated with significant reductions from baseline in plasma concentrations of TC (–9%) and LDL-C (–11.5%) (both, $P < 0.01$). In contrast, there were no significant changes from baseline in the lipid profiles of patients who had received nifedipine GITS for 12 months (TC, –2%; LDL-C, –1.5%). The reductions in TC and LDL-C with telmisartan were significantly greater than those with nifedipine GITS ($P < 0.05$) (Table V). Telmisartan and nifedipine GITS were associated with respective mean 8.0% and 6.5% decreases from baseline in plasma TG levels, but these decreases were not statistically significant. No significant changes in HDL-C concentrations were observed with either treatment.

Tolerability and Compliance

During the 4-week placebo washout period, 3 patients reported mild symptoms: fatigue in 2 and headache in 1. During the 12-month treatment peri-

Table II. Concomitant oral hypoglycemic therapy received during the study.*

	Telmisartan (n = 58)	Nifedipine GITS (n = 58)
Sulfonylureas	20	19
Glyburide	6	6
Gliclazide	5	5
Glimepiride	9	8
Biguanides		
Metformin	16	18
Alpha-glucosidase inhibitors		
Acarbose	10	9
Meglitinide analogues		
Repaglinide	11	13

GITS = gastrointestinal therapeutic system.
*Patients may have received >1 hypoglycemic agent.

Table III. Concomitant antihypercholesterolemic therapy received during the study.

	Telmisartan (n = 58)	Nifedipine GITS (n = 58)
Atorvastatin	16	15
Pravastatin	16	16
Simvastatin	15	16
Fluvastatin	11	11

GITS = gastrointestinal therapeutic system.

Table IV. Antihypertensive therapy received by patients before study enrollment.*

	Telmisartan (n = 33)	Nifedipine GITS (n = 35)
Beta-blockers	12	10
Atenolol	7	5
Metoprolol	5	5
Antiadrenergic agents		
Doxazosin	14	13
Diuretics		
Hydrochlorothiazide	12	14

GITS = gastrointestinal therapeutic system.
*Patients may have received >1 antihypertensive agent.

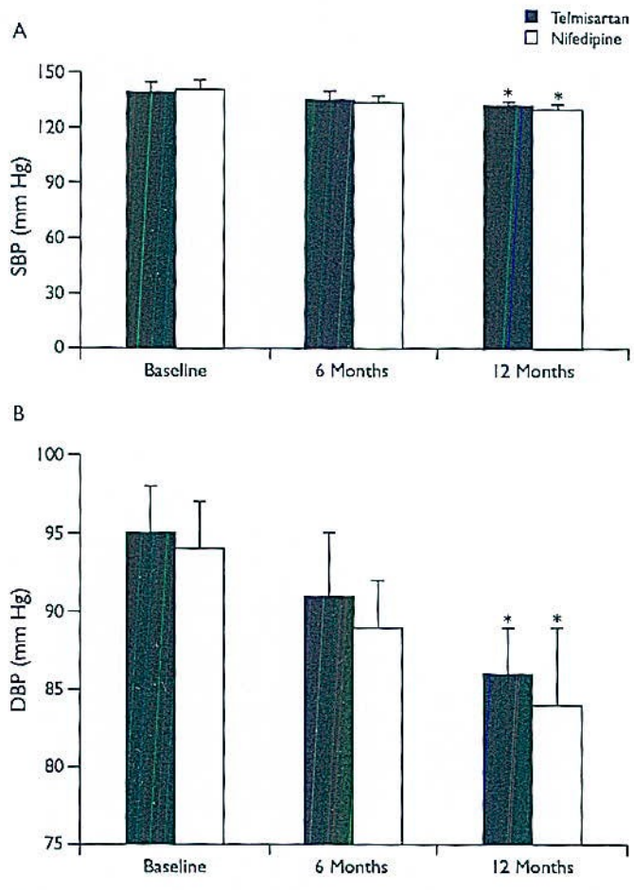


Figure. Effects of telmisartan 40 mg and nifedipine gastrointestinal therapeutic system 20 mg once daily for 12 months on (A) systolic blood pressure (SBP) and (B) diastolic blood pressure (DBP) in patients with type 2 diabetes and mild hypertension. *$P < 0.01$ versus baseline.

Table V. Effect on the lipid profile of telmisartan 40 mg and nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS) 20 mg once daily for 12 months in patients with type 2 diabetes and mild hypertension. Values are mean (SD).

	Telmisartan			Nifedipine GITS		
Lipid, mg/dL	Baseline	6 Months	12 Months	Baseline	6 Months	12 Months
TC	210 (25)	200 (22)*†	191 (20)†‡	207 (21)	205 (19)	203 (18)
LDL-C	139 (21)	132 (20)*	123 (18)†‡	134 (20)	133 (20)	132 (19)
HDL-C	43 (4)	42 (3)	41 (4)	42 (5)	41 (4)	40 (5)
TG	141 (45)	136 (40)	132 (38)	154 (48)	148 (42)	144 (40)

TC = total cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TG = triglycerides.
*$P < 0.05$ versus baseline.
†$P < 0.05$ versus nifedipine GITS.
‡$P < 0.01$ versus baseline.

od, 8 patients reported mild symptoms, including fatigue in 3 (1 telmisartan, 2 nifedipine GITS), dizziness in 2 (1 telmisartan, 1 nifedipine GITS), and headache in 3 (all nifedipine GITS). No severe or serious adverse effects or events resulting in withdrawal from the study occurred in either treatment group during the placebo washout period or treatment period. No clinically relevant negative changes in laboratory parameters were observed in either group during the observation period.

Compliance was similar in both treatment groups. The telmisartan group took 97% of the assigned pills, and the nifedipine GITS group took 95%.

DISCUSSION

In patients with impaired glucose tolerance, the main goals of treatment are to prevent the emergence of insulin resistance, maintain a favorable lipid profile, and adequately control hypertension to minimize the development of cardiovascular complications and improve the prognosis.[2,4] The relevance of angiotensin II in the pathophysiology of cardiovascular disease is well known, and there is some evidence that overactivity of the RAAS may impair the intracellular response to insulin signaling.[35]

Some clinical trials have found that the reductions in blood pressure achieved with ARBs are comparable to those achieved with ACE inhibitors.[4,12] In studies of up to 12 weeks' duration, treatment with the ARBs losartan[36] and candesartan cilexetil[37] did not affect glucose homeostasis, and 12 weeks of treatment with candesartan did not adversely affect the lipid profile of diabetic patients with hypertension.[37] Until publication of the results of the Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril study,[38] which is expected in 2005, few data are available concerning the metabolic effects of long-term treatment with telmisartan in patients with diabetes and hypertension. Moreover, a thorough search of MEDLINE, EMBASE, and Micromedex identified no comparative prospective clinical trials of telmisartan and nifedipine GITS in this population at high risk for cardiovascular disease.

In the present study, seated SBP and DBP were significantly reduced from baseline after 12 months of treatment with telmisartan or nifedipine GITS (both, $P < 0.01$). No changes in BMI or glucose metabolism were observed with either treatment. However, 12 months of telmisartan treatment was associated with significant improvements in plasma concentrations of TC and LDL-C (reductions of 9.0% and 11.5%, respectively; both, $P < 0.01$). There were no significant improvements in lipid concentrations with nifedipine GITS.

The serum lipid profile is of particular importance in patients with diabetes, given the high incidence of atherosclerosis in this population. The recommended LDL-C goals for this population in the latest National Cholesterol Education Program guidelines[4] are hardly achievable without specific therapy. No evidence-based data are yet available on the relationship between angiotensin II–receptor blockade and lipid metabolism. It is possible that by producing improvements in insulin sensitivity,[39] telmisartan could have a positive modulatory effect on lipid metabolism that was not detected clinically in the present study.

Telmisartan is known to be effective in reducing arterial stiffness in hypertensive patients with type 2 diabetes,[40] reflecting a reduction in plasma cholesterolemia. This reduction in cholesterolemia, together with telmisartan's long duration of action, may contribute to improved prevention of cardiovascular events, which follow a circadian pattern, increasing in association with the early morning surge in blood pressure.[41]

Although the patient sample in the present study was too small for any inferences to be drawn, the high rate of compliance with both treatments suggests that telmisartan was well tolerated. Of interest is the incidence of headache, which was greater in the nifedipine GITS group.

CONCLUSIONS

In this selected sample of patients with type 2 diabetes and mild hypertension, 12 months of treatment with telmisartan conferred a slight but statistically significant advantage in terms of plasma lipid control compared with nifedipine GITS. Long-term clinical studies in hypercholesterolemic patients at higher risk for CAD than those in the present study are needed to help determine whether the metabolic effect observed in this study has a clinically relevant influence on the prognosis of patients with hypertension.

REFERENCES

1. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287:2570–2581.
2. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2002. *Diabetes Care*. 2002;25(Suppl 1): S1–S147.
3. Derosa G, Cicero AF, Ciccarelli L, Fogari R. A randomized, double-blind, controlled, parallel-group comparison of perindopril and candesartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2003; 25:2006–2021.
4. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486–2497.
5. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, Louis TA. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med*. 1995;122:133–141.
6. Ames RP. A comparison of blood lipid and blood pressure responses during the treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. *Am J Cardiol*. 1996;77:12b–16b.
7. Schmitz G, Stumpe KO, Herrmann W, Weidinger G. Effects of bunazosin and atenolol on serum lipids and apolipoproteins in a randomised trial. *Blood Press*. 1996; 5:354–359.
8. Krone W, Nagele H. Effects of antihypertensives on plasma lipids and lipoprotein metabolism. *Am Heart J*. 1988;116:1729–1734.
9. Feldman R. ACE inhibitors versus AT_1 blockers in the treatment of hypertension and syndrome X. *Can J Cardiol*. 2000;16(Suppl E):41E–44E.
10. Sowers JR, Epstein M. Diabetes mellitus and hypertension: Emerging therapeutic perspectives. *Cardiovasc Drug Rev*. 1995;13:149–210.
11. Lee AF, Struthers AD. The impact of angiotensin converting enzyme inhibitors on the arterial wall. *Vasc Med*. 1996;1:109–113.
12. Weber MA. Comparison of type 1 angiotensin II receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *J Hypertens Suppl*. 1997;15:S31–S36.
13. Hernandez-Hernandez R, Sosa-Canache B, Velasco M, et al. Angiotensin II receptor antagonists role in arterial hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002;16(Suppl 1):S93–S99.
14. Pylypchuk GB. ACE inhibitor– versus angiotensin II blocker–induced cough and angioedema. *Ann Pharmacother*. 1998;32:1060–1066.
15. Lerch M, Teuscher AU, Beissner P, et al. Effects of angiotensin II–receptor blockade with losartan on insulin sensitivity, lipid profile, and endothelin in normotensive offspring of hypertensive parents. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;31:576–580.
16. Appel GB, Radhakrishnan J, Avram MM, et al, for the RENAAL Study Group. Analysis of metabolic parameters as predictors of risk in the RENAAL study. *Diabetes Care*. 2003;26:1402–1407.
17. Cheung R, Lewanczuk RZ, Rodger NW, et al. The effect of valsartan and captopril on lipid parameters in patients with type II diabetes mellitus and nephropathy. *Int J Clin Pract*. 1999;53:584–592.
18. Derosa G, Cicero AF, Mugellini A, et al. Perindopril and candesartan comparative efficacy and safety in type II diabetic hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2003; 17:433–435.

19. Wienen W, Entzeroth M, van Meel JC, et al. A review on telmisartan: A novel, long-acting angiotensin II–receptor antagonist. *Cardiovasc Drug Rev.* 2000;18:127–156.
20. Sharpe M, Jarvis B, Goa KL. Telmisartan: A review of its use in hypertension. *Drugs.* 2001;61:1501–1529.
21. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Metabolic effects of long-term treatments with nifedipine-retard and captopril in young hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 1997;10:600–610.
22. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, et al. Effects of nifedipine on carotid and femoral arterial wall thickness in previously untreated hypertensive patients. *Blood Press Suppl.* 2003;Suppl 1:22–29.
23. Mancia G, Brown M, Castaigne A, et al, for the INSIGHT Study Group. Outcomes with nifedipine GITS or co-amilozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in intervention as a goal in hypertension (INSIGHT). *Hypertension.* 2003;41:431–436.
24. Screening for diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(Suppl 1): S21–S24.
25. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization–International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens.* 1999;17:151–183.
26. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet.* 1995;346:1080–1084.
27. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med.* 1999; 16:716–730.
28. Heding LG. Determination of total serum insulin (IRI) in insulin-treated diabetic patients. *Diabetologia.* 1972; 8:260–266.
29. Bunn HF, Gabbay KH, Gallop PM. The glycosylation of hemoglobin: Relevance to diabetes mellitus. *Science.* 1978;200:21–27.
30. Borner K, Klose S. Enzymatic determination of total cholesterol with the Greiner Selective Analyzer (GSA II) [author's translation]. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1978; 15:121–130.
31. Wahlefeld AW. Triglycerides determination after enzymatic hydrolysis. In: Bermeyer HU, ed. *Methods of Enzymatic Analysis.* 2nd ed. New York: Academic Press; 1974:18–31.
32. Havel RJ, Eder HA, Bragdon JH. The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest.* 1955;34: 1345–1353.
33. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499–502.
34. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412–419.
35. Bernobich E, de Angelis L, Lerin C, Bellini G. The role of the angiotensin system in cardiac glucose homeostasis: Therapeutic implications. *Drugs.* 2002;62:1295–1314.
36. Moan A, Hoieggen A, Seljeflot I, et al. The effect of angiotensin II receptor antagonism with losartan on glucose metabolism and insulin sensitivity. *J Hypertens.* 1996;14:1093–1097.
37. Trenkwalder P, Lehtovirta M, Dahl K. Long-term treatment with candesartan cilexetil does not affect glucose homeostasis or serum lipid profile in mild hypertensives with type II diabetes. *J Hum Hypertens.* 1997;11 (Suppl 2):S81–S83.
38. Rippin J, Bain SC, Barnett AH, for the DETAIL Study Group. Rationale and design of Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril (DETAIL) study. *J Diabetes Complications.* 2002;16:195–200.
39. Sharma AM, Janke J, Gorzelniak K, et al. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension.* 2002;40:609–611.
40. Asmar R. Effect of telmisartan on arterial distensibility and central blood pressure in patients with mild to moderate hypertension and type 2 diabetes mellitus. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2001;2(Suppl 2):S8–S11.
41. Weber MA. The 24-hour blood pressure pattern: Does it have implications for morbidity and mortality? *Am J Cardiol.* 2002;89:27A–33A.

Address correspondence to: Giuseppe Derosa, MD, PhD, Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia, P. le C. Golgi, 2, 27100 Pavia, Italy. E-mail: giuderosa@tin.it

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 17, núm. 1. 2005. ISSN 0213-7801
ISSN 1579-9441 (Internet)

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II

Josep Bonet i Sol
Unitat d'Hipertensió. Servei de Nefrologia
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona

Resumen

El sistema de renina angiotensina en situaciones fisiopatológicas está implicado en mecanismos favorecedores de una mayor lesión vascular a través de la angiotensina II. Desde mediados de los 90 han aparecido los antagonistas de la angiotensina II (ARA II), aprobados para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) y otras indicaciones clínicas, como la nefropatía diabética y la insuficiencia cardiaca.

En este número se presenta esta revisión de los ARA II, incluyendo los mecanismos de actuación, la tolerabilidad y los resultados de los principales estudios en la HTA, la insuficiencia cardiaca y la insuficiencia renal. El objetivo principal de esta revisión es mejorar los criterios de selección de un ARA II en las diferentes situaciones clínicas.

Palabras clave: antagonistas receptores angiotensina II. Hipertensión arterial. Insuficiencia cardiaca. Insuficiencia renal.

El sistema renina angiotensina

Desde el descubrimiento de la renina en el 1898 por parte del profesor sueco Tigerstedt –pasando por la década de los años 70, cuando se demostró el papel de la angiotensina II en la lesión vascular y renal- hasta nuestros días, no ha parado de crecer el conocimiento de las múltiples funciones del sistema renina angiotensina (SRA) y su importancia en el mantenimiento del sistema vascular y de su envejecimiento, la arteriosclerosis.

El sistema se inicia a nivel renal con la secreción de la renina por las células yuxtaglomerulares localizadas a nivel de la mácula densa de la nefrona. Una vez secretada en el torrente sanguíneo, la renina actúa a nivel de un polipéptido llamado **angiotensinógeno** que produce angiotensina I. Sobre ésta actúa el enzima convertidor de la angiotensina (ECA) al que le elimina dos aminoácidos terminales, histidina y lisina y da lugar a un polipéptido de 8 aminoácidos, la **angiotensina II** (AII), producto final del SRA.

La AII actúa sobre el músculo liso vascular del corazón y los riñones, el sistema nervioso central y autónomo, y también sobre el córtex suprarrenal, favoreciendo la retención hidrosalina y la vasoconstricción, los cuales provocan un aumento del gasto cardiaco y de las resistencias periféricas; mecanismos fundamentales que repercuten sobre el incremento de la presión arterial. Pero, además, la AII también induce el crecimiento y la hipertrofia celular, y parece provocar una respuesta antiinflamatoria en las células del músculo liso vascular en la activación del factor nuclear k-B y la expresión de las moléculas de adhesión-1, que son mecanismos directos de la **arteriosclerosis.**

De forma similar a otras hormonas peptídicas, la acción de la AII se desencadena por su interacción con los receptores de la membrana celular plasmática en los tejidos en los que responden. Los receptores clonados más importantes son los receptores AII tipo I (R.AT1), de máxima importancia por sus implicaciones fisiológicas, y los receptores AII tipo II (R.AT2), que tienen efectos opuestos al R.AT1 (ver la figura 1).

De aquí el interés de los últimos 30 años en conocer mejor el SRA y desarrollar fármacos que lo bloqueen, como son los antagonistas de los receptores de la AII (ARA II), los últimos que han demostrado ser efectivos [1,2].

Características farmacológicas de los antagonistas de los receptores AII (ARA II)

Los ARA II bloquean directamente los efectos de la interacción de la AII en sus receptores (AT1) de una forma selectiva, es decir, inhibiendo el efecto

vasoconstrictor y la liberación de aldosterona. **Actualmente se dispone de siete ARA II**: losartán, irbesartán, candesartán, valsartán, telmisartán, eprosartán y olmesartán, todos con estructura química diferente. Así, vemos que losartán, candesartán e irbesartán son bifeniltetrasólicos y valsartán es el único no heterocíclico. **Una de las diferencias entre los ARA II** es el grado de antagonismo que ejercen sobre los receptores AT1. Así, losartán, irbesartán, eprosartán y telmisartán presentan un antagonismo reversible, el valsartán intermedio y el candesartán irreversible.

La biodisponibilidad por vía oral es inferior al 45%, excepto el irbesartán, que es entre un 60% y un 80%. La presencia de alimentos podría reducir la absorción gastrointestinal de valsartán y eprosartán en un 40% y un 25% respectivamente. Su unión a proteínas es en todos ellos superior al 90%. Todos los ARA II utilizan el metabolismo hepático a través del citocromo P450, excepto el eprosartán, y algunos presentan metabolitos activos como el losartán (con el E3174 veinte veces más potente), el candesartán y el olmesartán. El candesartán, el losartán y el irbesartán presentan eliminación renal en un 33%, un 35% y un 20%, respectivamente y, por tanto, se tendrán que ajustar las dosis en presencia de insuficiencia renal avanzada. Su semivida plasmática también varía de las 24 horas del telmisartán a las seis horas que presenta el losartán (ver la tabla 1).

Las dosis habituales son: candesartán de 8 a 16 mg/día, eprosartán 600 mg/día, irbesartán de 150 a 300 mg/día, losartán de 50 a 150 mg/día, telmisartán de 80 a 160 mg/día, valsartán de 160 a 320 mg/día, y olmesartán de 20 a 40 mg/día. Todos son administrados en una única dosis diaria, excepto el losartán y el eprosartán, que pueden requerir dos dosis al día ya que tienen una semivida inferior a siete horas. A las dosis habituales todos tienen un índice de disminución de la presión arterial durante 24 horas (índice T/P), igual o superior al 50%. **A pesar de las diferencias evidentes de composición y de algunas de sus propiedades farmacológicas, no hay diferencias significativas entre los ARA II en su aplicación en la práctica clínica.**

La tolerabilidad de los ARA II es una de las características más favorables de este grupo de hipotensores. De este modo, la tos seca que se presenta al tomar IECA es muy poco frecuente al tomar ARA II, y la probabilidad de angioedema también es significativamente menor. Todo esto posiblemente venga dado por el hecho que, a diferencia de los IECA, los ARA II no aumentan los niveles de bradiquininas (implicadas en la aparición de estos fenómenos). Pero, como contrapartida, los ARA II pueden producir hipotensión en la primera dosis, sobretodo si existe deplección hidrosalina, y/o también pueden provocar disfunción renal si existe estenosis bilateral de arterias renales. Asimismo, los ARA II pueden favorecer la hiperpotasemia si el paciente está recibiendo diuréticos ahorradores de potasio o suplementos y/o fármacos que puedan aumentarlo. Una de las interacciones clínicas más importantes de los ARA II es la necesidad de ajustar la dosis de digoxina al tomar telmisartán, ya que este puede aumentar en un 50% los niveles plasmáticos. Los efectos secundarios no suelen incrementarse de forma significativa con la dosis y, como los IECA, los ARA II están contraindicados durante el embarazo, ya que son teratogénicos.

Para finalizar, hay que resaltar que en todos los estudios realizados con ARA II se ha objetivado una disminución de la diabetes tipo 2 de nueva aparición (como también pasa con los IECA) cuando se comparan con las otras familias de fármacos hipotensores [3,4,5,6] (ver la tabla 2).

Los ARA II en la hipertensión arterial

Todos los ARA II son tan efectivos como las otras familias de fármacos hipotensores utilizados en monoterapia para el tratamiento de la hipertensión arterial: diuréticos, betabloqueantes, antagonistas del canal del calcio (ACC) e IECA.

La respuesta hipotensora, tanto sistólica como diastólica, ha sido comprobada en diferentes edades y en diferentes grupos raciales, aunque en la raza negra tienen un efecto más débil.

La actividad hipotensora máxima de los ARA II se produce tres o cuatro semanas después de haberse iniciado el tratamiento, y su efecto hipotensor aumenta al asociarlo con diuréticos, aunque son posibles también otras combinaciones, como los ACC, beta y alfabloqueantes e IECA.

A causa del efecto hipotensor demostrado y de los efectos beneficiosos de protección vascular obtenidos en la experimentación animal, se han realizado diferentes estudios clínicos en más de 29.000 pacientes hipertensos, en los que los estudios LIFE, SCOPE y VALUE son los más relevantes (ver la tabla 2).

En el estudio LIFE, al comparar losartán con atenolol se observó que en la variable principal combinada de mortalidad cardiovascular el grupo de losartán presentaba una disminución del riesgo del orden del 13% en el total de pacientes (24% en el subgrupo de diabéticos) en comparación con el grupo de atenolol, pero si del grupo de mortalidad cardiovascular se excluían los ictus estas diferencias desaparecían.

En el estudio SCOPE, efectuado en pacientes de edades iguales o superiores a 70 años, comparando candesartán con placebo resultó que el grupo que recibía candesartán tenía mejores cifras de presión arterial, pero no hubo diferencias significativas respecto a la mortalidad cardiovascular. Lo que sí

mejoró fue la incidencia de ictus no fatal en un 27,8%.

En el estudio VALUE, comparando valsartán con amlodipino no se observaron diferencias significativas respecto a la mortalidad cardiovascular entre los dos grupos.

Así pues, los mejores resultados obtenidos han sido la disminución de accidentes vasculocerebrales, pero no se ha encontrado nada significativo con relación al infarto de miocardio y/o disminución de muerte cardiaca [7,8,9].

Los ARA II en la insuficiencia cardiaca

El corazón es rico en receptores AT 1, y el AII en este órgano provoca hipertrofia, contracción, remodelaje y apoptosis de las células cardiacas, circunstancia que favorece la insuficiencia cardiaca. Esta es la patología cardiaca que ha aumentado más en incidencia y prevalencia en las sociedades desarrolladas (probablemente por el envejecimiento de estas poblaciones).

Independientemente de la etiología de la lesión miocárdica, el corazón desarrolla mecanismos para compensar el deterioro de la función ventricular dentro del remodelaje ventricular que produce la hipertrofia y la dilatación. Además, la hipoperfusión tisular producida por un bajo gasto cardiaco estimula la activación de sistemas neurohormonales. En un principio estos sistemas pueden favorecer el gasto cardiaco y mejorar la perfusión tisular, pero posteriormente producen aumento de la post-carga, edema periférico y/o pulmonar, hiponatremia y remodelaje ventricular desfavorable. Por todo esto, dentro del tratamiento crónico de la insuficiencia cardiaca, además del tratamiento convencional con diuréticos, vasodilatadores y agentes inotrópicos, se están estudiando los ARA II, como ya se hizo con los IECA.

Se han realizado los siguientes estudios: ELITE II, VAL-HeFT y CHARM, OPTIMAAL y VALIANT. Los ARA II implicados en los estudios han sido losartán, candesartán y valsartán, incluyendo un total de más de 40.000 pacientes (ver la tabla 2).

En el estudio ELITE II, comparando losartán con captoprilo no se encontraron diferencias significativas respecto al objetivo de la mortalidad total.

El estudio VAL-HeFT, al comparar los resultados del tratamiento clásico –diuréticos, digoxina, IECA y betabloqueantes- con los obtenidos al añadir valsartán en pacientes con una fracción de eyección cardiaca < 40%, demostró que el valsartán disminuía la morbi-mortalidad en los pacientes no tratados con betabloqueantes, mientras que la aumentaba con éstos.

El estudio CHARM estaba subdividido en diversos grupos. En el CHARM alternativo se incluían pacientes que no podían recibir IECA, en el CHARM añadido se incluían aquellos que tomaban IECA más candesartán y en el CHARM preservado, los pacientes que tenían fracción de eyección cardiaca >40%. El análisis del CHARM global sólo demostró una disminución del 1,6% de la mortalidad total en el grupo que tomaba candesartán.

El estudio OPTIMAAL se realizó en pacientes con post-infarto de miocardio que presentaban disfunción ventricular y comparó losartán con captoprilo. Por lo que se refiere a la variable principal de mortalidad no hubo diferencias significativas. Lo mismo pasó en el estudio VALIANT, que sobre el mismo tipo de pacientes comparó valsartán frente a captoprilo. En este caso, en el grupo de valsartán más captoprilo hubieron más efectos secundarios y abandonos del tratamiento por parte de los pacientes.

Por todo esto, aunque los ARA II han demostrado una eficacia en relación con la mejoría de la insuficiencia cardiaca cuando se han comparado con los IECA, las diferencias no han sido tan importantes como se esperaba. Por esto en las diferentes guías de práctica clínica del tratamiento de la insuficiencia cardiaca, los ARA II sólo están indicados cuando no se toleran los IECA [10,11,12,13].

Los ARA II en la insuficiencia renal

El SRA tiene un papel fundamental en la homeostasis renal, ya que la AII modula el filtraje glomerular y provoca vasoconstricción en las arterias del glomérulo. Esto podría aumentar la presión intraglomerular y producir la permeabilidad de las proteínas, la retención de sodio y contribuir al crecimiento y a la diferenciación celular. Las células mesangiales del túbulo proximal y del aparato yuxtaglomerular son ricas en receptores AT1. De esta forma, cuando hay lesión renal, la AII lo agrava y por esto el bloqueo de los ARA II en estas situaciones tiene un efecto moderador y/o protector renal. La primera causa etiológica para necesitar tratamiento dialítico en los países desarrollados es la nefropatía diabética, y la más frecuente es la que se debe a la diabetes mellitus tipo 2 (la prevalente en la población general).

En el año 2001 se publicaron los tres estudios más amplios hechos con ARA II en diabetes tipo 2: RENAAL, IDNT e IRMA II. Los dos primeros se realizaron sobre diabetes tipo 2 con proteinuria e insuficiencia renal leve-moderada; y el último, en pacientes que sólo presentaban microalbuminuria. En total, se incluyeron 2.818 pacientes con un tiempo de seguimiento entre dos y tres años y medio.

En los estudios RENAAL e IDNT se observó que

se reducía la evolución de la insuficiencia renal y la proteinuria entre un 33% a un 28%, donde se usó losartán e irbesartán, respectivamente. Pero en la variable principal de mortalidad el cambio fue poco significativo en comparación con el grupo que utilizaba amlodipino.

En el estudio IRMA II se demostró que el efecto más favorecedor y moderador del paso de microalbuminuria a proteinuria se da con una dosis de irbesartán de 300 mg al día. [14,15,16] (ver la tabla 2).

Estamos pendientes de conocer en el 2007 los resultados del estudio ONTARGET en pacientes diabéticos respecto a la protección cardiovascular y renoprotección entre un IECA (ramiprilo), un ARA II (telmisartán) y/o su asociación. Con este estudio esperamos poder conocer si hay diferencias significativas entre los IECA y los ARA II en este tipo de pacientes.

¿Cuándo hay que utilizar los ARA II?

Según los datos de que se dispone, los ARA II presentan unas indicaciones muy concretas. Para los **hipertensos** no complicados estos fármacos no han demostrado una disminución de la morbi-mortalidad respecto a los otros fármacos hipotensores. En la **insuficiencia cardiaca** los estudios no han demostrado una mejoría significativa en la mortalidad de los ARA II en relación con los IECA y su indicación sólo se tiene que hacer si hay intolerancia a los IECA. Tampoco se puede recomendar de forma concreta una utilización de IECA, betabloqueantes y ARA II (un bloqueo completo del SRA y simpático), ya que los datos obtenidos con esta asociación son contradictorios respecto a la variable principal de mortalidad. En relación a la indicación de los ARA II en la **nefropatía diabética**, los resultados demuestran que introducen una buena protección en la evolución hacia la insuficiencia renal y una disminución de la proteinuria en la diabetes tipo 2, pero no se ha demostrado que ésta sea mejor que la introducida con IECA (los estudios finalizados hasta ahora sólo han comparado resultados entre los ARA II y otros hipotensores que no bloquean el SRA).

Por tanto, se aconseja seguir las recomendaciones de las guías americanas Seven Report of the Joint National Committee, las guías europeas de la sociedad de hipertensión y la guía de práctica clínica en hipertensión arterial del Institut Català de la Salut, publicadas en el año 2003. Todas aconsejan una utilización de los ARA II no generalizada, muy individualizada y centrada en el uso de los ARA II como alternativa cuando se produce una intolerancia a los IECA [17,18,19,20].

Bibliografía

[1] Maggioni, A.; Letimi, R.: "The Angiotensin-receptor Blockers: From Antihypertensives to Cardiovascular all-round Medications in 10 years?". Blood Press 2002;11:328-38.

[2] Brasier, A.R.; Recinos, A.; Eladrisi, M.S.: "Vascular inflammation and the reninangiotensin system". Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002;22:1257-66.

[3] Burnier, M.; Brunner, H.R.: "New drug classes. Angiotensin II receptor antagonists", Lancet, 2000;355:637-45.

[4] Burnier, M.: "Angiotensin II type receptor blockers. Circulation, 2001;103:904-12.

[5] Neutel, J.M.; Smith David, H.G.: "Evaluation of Angiotensin II receptor Blockers for 24-Hour Blood Pressure Control: Meta-Analysis of a Clinical Database". J Clin Hypert, 2003; 5(1):58-63.

[6] Smith, D.H.: "Strategies to meet lower blood pressure goals with new standard in angiotensin II receptor blockade". Am J Hypertens, 2002;15:109-114.

[7] Dahlöf, B.; Devereux, R.B.; Kjeldsen, S.E. et alt.: "Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol". Lancet, 2002;359:995-1003.

[8] Hansson, L.; Lithell, H.; Skoog, I. et alt.: "Study and prognosis in the elderly (SCOPE). Blood Press, 1999;8:177-183.

[9] Julius, S.; Kjeldsen, S.E.; Weber, M. et alt.: "For the Value Trial Group. Outcome in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimes based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial". Lancet, 2004; 363:2022-32

[10] Pitt, B.; Poole-Wilson, P.A.; Segal, R. et alt.: "Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Randomised Trial: The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II". Lancet, 2000;355-1582-87.

[11] Cohn, J.N.; Tognoni, G.: "Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N. Engl.J.Med. 2001;345:1667-75.

[12] Dickstein, K.; Kjekshus, J.: "For the optimaal study group: Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction". Lancet, 2002;360:752-60.

[13] White, D.H.: "Candesartan and Heart failure: the allure of CHARM (editorial). Lancet, 2003;362:754-55.

[14] Brenner, B.M.; Cooper, M.E.; Zeeuw, D.; Kane, W.F.; Mitch, W.E.: "Parving HH et all. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcome in patients with type 2 diabetes and nephropathy". N. Engl. J. Med. 2001;345:861-9.

[15] Lewis, E.; Hunsicker, L.G.; Clarke, W.R.; Berl, T.; Pohl, M.A.; Lewis, J.B. et alt.: "Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes". N. Engl. J. Med. 2001;345:851-60.

[16] Parving, H.H.; Lehnert, H.; Brochner-Mortensen, J., Gomis, R.; Andersen, S.; Arner, P.: "The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes". N. Engl. J. Med. 2001; 345:870-8.

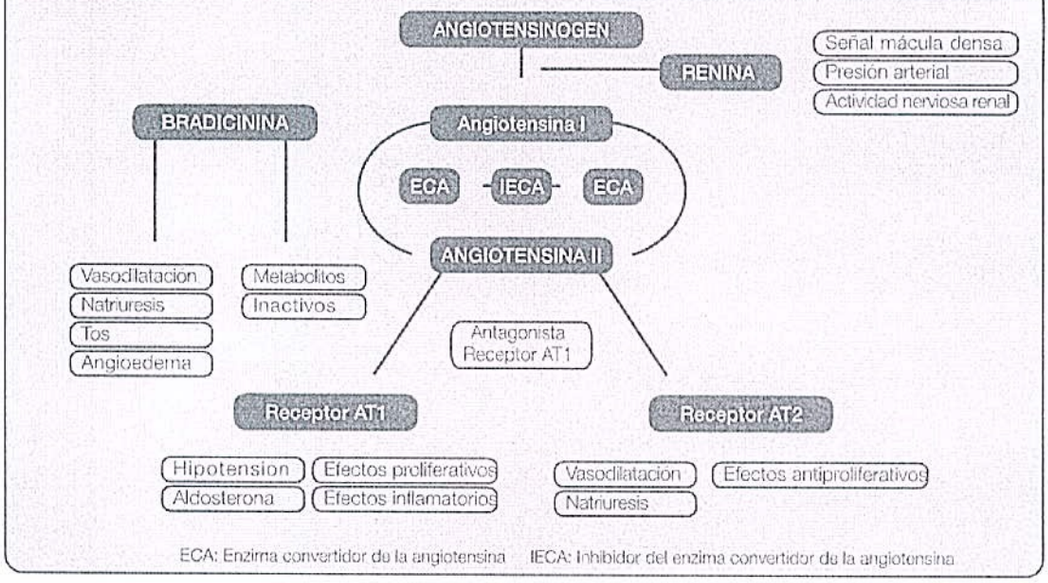
[17] "The Seven Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure". The JNC Report JAMA. 2003;289: 2560-72.

[18] European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension, 2003; 21:1011-53.

[19] Amado, E.; Biotons, C.; Dalfó, A.; Gibert, E.; Pepió, J. Mª.; Salleras, N. (2003): Guia de pràctica clínica. Hipertensió arterial. Institut Català de la Salut.

[20] Massie, B.M.: "Neurohormonal blockade in chronic Heart failure: How much is enough? Can there be too much? J. Am. Coll. Cardiol. 2002;39:79-82.

Figura 1: SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA



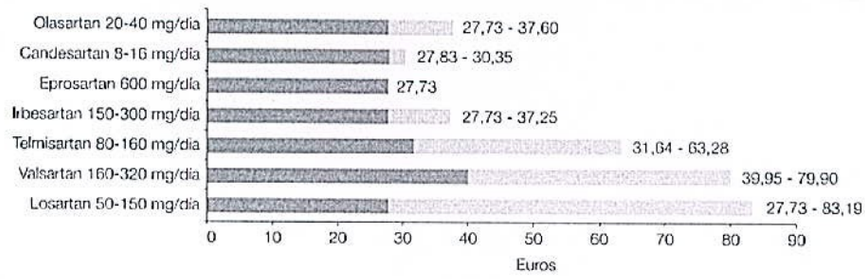
ECA: Enzima convertidor de la angiotensina IECA: Inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina

Tabla 1: Características farmacológicas de los ARA II

	Candesartán Cilexetilo	Eprosartán	Irbesartán	Losartán	Telmisartán	Valsartán	Olmesartán Medoxomilo
Profármaco	SÍ	NO	NO	NO	NO	NO	SÍ
Biodisponibilidad	42%	15%	60-80%	33%	43%	23%	25%
Semivida (h)	9	5-7	15-17	4-6	24	6-9	14
T.máx. (h)	1,5-3	0,5-3	1,5-2	0,5-2	0,5-1	1-2	1,5-2,5
UPP (%)	99	98	95	99	99	95	99
Metabolito activo	Candesartán	NO	NO	EXP3174	NO	NO	Olmesartán
Eliminación renal	60%	90%	20%	30%	2%	15%	35-50%
Eliminación biliar	40%	10%	80%	70%	98%	85%	50-65%
Índice TP	>80	70-85	70	50-75	>50	65	63
Reducción PA 8 semanas	– (11/7,7)	-(11,5/8)	-(13/9)	-(7,7/4,4)	-(12,6/8)	-(8,3/5,1)	-(13/9,1)
Dosis (mg)	8	600	300	50	80	80	20

T.máx.: Tiempo en horas para concentración máxima en plasma
UPP: Unión a proteínas plasmáticas
Índice TP: Índice bajada (T) máxima presión arterial y pico (P) de ésta
PA: Presión arterial

Coste de adquisición de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II a las dosis recomendadas



Para el cálculo de los costes se ha considerado el PVP medio (IVA incluido) de los ARA II a las dosis máximas y mínimas, según criterio del autor, y para una duración de tratamiento de 30 días.

Tabla 2: Estudios clínicos más importantes con ARA II

ESTUDIO	POBLACIÓN	Nº	FÁRMACOS	RESULTADOS
Hipertensión				
LIFE	PAS 160-200 mm Hg PAD 95-115 mm Hg HVE, 55-80 años	9.193	Losartán 50-100 mg versus Atenolol 50-100 mg/día	No diferencias mortalidad total
SCOPE	PAS 160-179 mm Hg PAD 90-99 mm Hg 70-89 años	4.964	Candesartán cilexetilo 8-16 mg	No diferencias mortalidad Frente placebo reducción 27,8% AVC no fatal
VALUE	Hipertenso alto riesgo morbimortalidad total > 50 años	5.245	Valsartan 80-160 mg/día Amlodipino 5-10 mg	No diferencias
Insuficiencia cardiaca				
ELITE II	Clase II-IV NYHA FEVE <40% > 60 años	3.152	Losartán 50 mg día Captoprilo 50-150 mg	No diferencias mortalidad total
Val-HeFT	Clase II-IV NYHA FEVE<40% > 18 años	5.010	Valsartán 160 mg dos veces día versus placebo (obierto IECA)	Valsartán disminuía 13% morbimortalidad cardiaca pero con B-bloc. No
CHARM	> 18 años I FEVE <40% (IECA) II FEVE<40% (int. IECA) III FEVE>40% (no IECA)	 2.600 2.000 3.000	Candesartán cilexetilo 4-32 mg día versus placebo	Disminuía mortalidad 1,6% en el CHARM global
IAM e Insuficiencia cardiaca				
OPTIMAAL	Post IAM Disf. vent. >50 años	5.477	Losartán 50 mg/día versus 50-150 mg captoprilo	No diferencias mortalidad total
VALIANT	Post. IAM Insf. Card. o disf. vent. > 18 años	14.500	Valsartán 320 mg/día versus 150 mg captoprilo Valsartán 160 mg/día versus 150 mg captoprilo	No diferencias mortalidad total, pero más efectos secundarios en captoprilo + valsartán
Diabetes Mellitus				
RENAAL	Diabetes tipo II con nefropatía 30-70 años	1.513	Losartán 50-100 mg día versus placebo	Disminuía 33% doblar Crs. IRCT. No diferencias mortalidad cardiovascular
IDNT	Diabetes tipo II con nefropatia 30-70 años	1.715	Irbesartán 75-300 mg/día versus amlodipino 2,5-10 mg día versus placebo	Disminuía 28% doblar Crs, IRCT. No diferencias mortalidad cardiovascular
IRMA II	Diabetes tipo II mAlb(+).PAS>135 >85 mm/hg PAD 30-70 años	590	Irbesartán 150 mg día versus 300 mg día versus placebo	Disminuía 30% aparición proteinuria. 300 mg Irbesartán

PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. HVE: hipertròfia ventricular izquierda. NYHA: New York Heart Association. FEVE: fracción eyección ventrículo izquierdo. Disf. vent: disfunción ventricular. Crs: creatinina sérica. IRCT: insuficiencia renal crónica terminal. mAlb: microalbuminuria.

Fecha de redacción: **enero 2005**

En el próximo número: Medicamentos y embarazo (1)

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, Mª José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madridejos, Mª Antònia Mangues, 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 Monterde 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

30

ELSEVIER

Journal of Controlled Release 67 (2000) 309–322

journal of controlled release

www.elsevier.com/locate/jconrel

Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery

Longxiao ~~Liu~~[a], Gilson Khang[a], John M. Rhee[a], Hai Bang Lee[b,*]

[a]*Department of Polymer Science and Technology, Chonbuk National University, 664-14 Dukjin Dong, Dukjin Ku, Chonju 561-756, South Korea*

[b]*Biomaterials Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology, P.O. Box 107, Yusung, Taejon 305-606, South Korea*

Received 14 July 1999; accepted 28 January 2000

Abstract

The monolithic osmotic tablet system, which is composed of a monolithic tablet coated with cellulose acetate (CA) membrane drilled with two orifices on both side surfaces, has been described. The influences of tablet formulation variables including molecular weight (MW) and amount of polyethylene oxide (PEO), amount of potassium chloride (KCl), and amount of rice starch as well as nifedipine loading have been investigated. The optimal tablet formulation and the osmotic-suspending co-controlled delivery mechanisms have been proposed. Orifice size and membrane variables including nature and amount of plasticizers as well as thickness on drug release have also been studied. The in vitro release profiles of the optimal system have been evaluated in various release media and different agitation rates, and compared with commercialized conventional capsule and push–pull osmotic tablet. It was found that PEO with MW of 300 000 g/mol was suitable to be thickening agent, both amount of KCl and amount of PEO had comparable and profoundly positive effects, while nifedipine loading had a strikingly negative influence on drug release. It could be found that the optimal orifice size was in the range of 0.25–1.41 mm. It has also been observed that hydrophilic plasticizer polyethylene glycol (PEG) improved drug release, whereas hydrophobic plasticizer triacetin depressed drug release when they were incorporated in CA membrane. The monolithic osmotic tablet system was found to be able to deliver nifedipine at the rate of approximate zero-order up to 24 h, independent of both environmental media and agitation rate, and substantially comparable with the push–pull osmotic tablet. The monolithic osmotic tablet system was simple to be prepared as exempting from push layer and simplifying in the orifice drilling compared with the push–pull osmotic tablet. The monolithic osmotic tablet system may be used in drug controlled delivery field, especially suitable for water-insoluble drugs. © 2000 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: Nifedipine; Osmotic pump; Twenty-four-hour delivery; Monolithic osmotic tablet system; Cellulose acetate membrane

1. Introduction

Osmotic pressure was first employed as an energy source to deliver active ingredients in the 1950s [1]. Because pharmaceutical agents can be delivered in a controlled pattern over a long period by osmotic pressure, there has been increasing interest in the development of osmotic devices in the past two decades. Various types of osmotic pump were reviewed by Santus and Baker [2].

The elementary osmotic pump (EOP) was introduced by Theeuwes in the 1970s. The EOP consists

*Corresponding author. Tel.: +82-42-860-7220; fax: +82-42-861-4151.

E-mail address: hblee@pado.kriet.re.kr (H.B. Lee)

0168-3659/00/$ – see front matter © 2000 Elsevier Science B.V. All rights reserved.
PII: S0168-3659(00)00222-4

of an osmotic core, with the drug surrounded by a semipermeable membrane drilled with a delivery orifice. In operation, the osmotic core acts by imbibing water from the surrounding medium via the semipermeable membrane. Subsequently, drug solution was generated within the device and delivered out of the device via the orifice. The EOP is very simple to prepare and releases drug at an approximate zero-order rate [3–4]. However, the generic EOP is only suitable for the delivery of water-soluble drugs.

To overcome the limit of EOP, a push–pull osmotic tablet was developed in the 1980s. Adalat® nifedipine tablet is a commercialized push–pull osmotic tablet product made by Pfizer. The push–pull osmotic tablet consists of two compartments, one containing drug and the other an osmotic agent and an expandable agent. A semipermeable membrane that regulates water influx into both compartments surrounds the system. An orifice was drilled into the surface of the drug compartment to allow drug release [5–8]. While the push–pull osmotic tablet succeeds in delivering water-insoluble drug, it has two disadvantages: (1) the tablet core is prepared by compressing two kinds of compartments together, a complex technology as compared with that of monolithic tablets; and (2) after coating, a complicated laser-drilling technology should be employed to drill the orifice next to the drug compartment [9].

Monolithic osmotic tablet systems for nifedipine delivery were reported in the patent literature [10,11]. Some preliminary results on monolithic osmotic tablet cores were reported in one of our previous works [12]. The information regarding the effect of tablet formulation variables, orifice size and membrane variables on drug release of this system is less well known. Therefore, the aims of this work were: (1) to study the influences of tablet formulation variables, such as MW and amount of polyethylene oxide (PEO), amount of potassium chloride (KCl) and amount of rice starch, as well as the loading of nifedipine on drug release, and to propose a delivery mechanism and optimal tablet formulation for this system; (2) to study the influences of orifice size and membrane variables, including the nature and amount of plasticizer as well as thickness on drug release; (3) to evaluate the in vitro release profile of the optimal monolithic osmotic tablet system in various media and agitation rates; and (4) to compare the in vitro release pattern of the monolithic osmotic tablet system with two commercialized products, i.e., a conventional capsule and a push–pull osmotic tablet.

Nifedipine was chosen as the model drug, practically insoluble in water with solubility less than 10 μg/ml [13–15], a well known and most widely used coronary vasodilator from the group of dehydropyrine derivatives [16]. As nifedipine was light sensitive [16,17], all samples were kept in an amber-colored container, wrapped in aluminium foil or covered by a black blanket during whole experimental process.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Nifedipine powder (Sigma, St. Louis, MO, USA) which was used as the model drug was micronized by freezer mill (SPEX 6700 freezer/mill, Metuchen, USA) before use. KCl (Junsei, Japan) as osmotic agent, PEO ($\overline{M}_w$, 300 000 g/mol, Aldrich, MI, USA) as thickening agent, microcrystalline cellulose (MC, Aldrich) as solid binder, magnesium stearate (Kokusan, Japan) as lubricant, rice starch (Sigma) as both disintegrant and extender were used in this study. Cellulose acetate (CA) with 39.8 wt.% acetyl content ($\overline{M}_n$, 30 000 g/mol, Aldrich) was used as a semipermeable membrane. Polyethylene glycol (PEG, M_w, 200 g/mol, Hayashi Pure, Osaka, Japan) and triacetin (Yakuri Pure, Osaka, Japan) were employed as plasticizers for controlling membrane porosity. A nifedipine conventional capsule, of 10 mg strength (Bayer Korea, South Korea), and an osmotic tablet form, of 30 mg strength, with 10% average which was claimed to be unreleased (Adalat®, Pfizer, USA) were used as references for comparison.

2.2. Tabletting

The basic tablet formulation and the varying range of all chemicals are listed in Table 1, unless otherwise noted. In each formulation, the effect of rice starch on drug release was assumed to be minor.

Table 1
The basic tablet formulation and varying range of all chemicals

Chemicals	Basic amount (mg)	Varying range (mg)
Nifedipine (micronized)	20	10–30
PEO (M_w 300 000 g/mol)	200	100–445
KCl	373	0–373
Rice starch	100	70–450
Microcrystalline cellulose	7	7
Magnesium stearate	Trace	Trace

Thus, the amount of starch was variable to maintain the total weight of each tablet fixed at 700 mg, in order to maintain the volume and surface area relatively constant. The tablets were prepared by the following procedures. All weighed chemicals were mixed manually. The resultant powder mixture was compressed using a laboratory press under a pressure of 5×10^6 Pa, using two concave punches of 8.0 mm diameter.

2.3. Coating and drilling

Tablets were coated by using a pan coater. Cellulose acetate (CA; 2.5%, w/v) in acetone containing known levels of plasticizer was used as coating solution. The types and amount of plasticizer together with membrane thickness from formulations C0 to C6 are listed in Table 2. The membrane thickness was 170±5 μm with good reproducibility unless otherwise noted. The coating conditions were outlined as follows: pan specification, stainless steel, spherical, 230-mm diameter; pan rotating rate, 40 rpm; spray rate, 3 ml/min; drying, using a heat gun.

Table 2
Coating formulation and membrane thickness

Coating formulation no.	Amount of plasticizer (CA; w/w, %)		Thickness (μm)
	PEG	Triacetin	
C0	35	5	170
C1	40	0	170
C2	0	0	170
C3	0	40	170
C4	20	0	170
C5	40	0	85
C6	40	0	340

The surface morphology of the coated tablet had a smooth and uniform appearance. After coating the tablets were dried overnight at 60°C to remove residual solvent.

In the case of one orifice of either the EOP or push–pull osmotic tablet system, once the sole orifice was blocked in any way, drug could not be delivered. To improve this, two orifices were drilled on both side surfaces of the monolithic osmotic tablet system. In addition, as the system delivers drug from two opposite orifices, it may decrease the potential local irritation of drug. The orifices, with diameters of 0.5 mm were drilled manually using sharp needles unless otherwise noted. Fig. 1 shows a schematic diagram of the monolithic osmotic tablet system.

2.4. In vitro release test

An octanol/water two-phase dissolution test method was employed to study the in vitro release profile [18]. During the release studies, a 1-ml sample of octanol phase with replacement was pipetted out and kept in an amber autosample vial for 1, 4, 8, 12, 16 and 24 h, respectively, following the initiation of the release test. All samples were analyzed by high-performance liquid chromatography (HPLC) within 1 day.

2.5. HPLC analysis

The HPLC system consisted of a Rainin solvent delivery pump (Dynamax®, model SD-200), a UV detector (Dynamax®, model UV-1), an automatic sample injector (Dynamax®, model AI-3) and a Power macintosh 7200/120 computer for data analysis. The UV detector wavelength was set at 235 nm. Separation was achieved using a Microsorb-MVTM column (C_{18}, 5 μm 100A, Rainin Instruments, USA). The mobile phase consisted of methanol, acetonitrile and deionized water (DIW) in a ratio of 1:1:1 in volume. A mobile phase flow rate of 1.0 ml/min was used. The HPLC analytical method for nifedipine refers to that discussed in USP 23 [19].

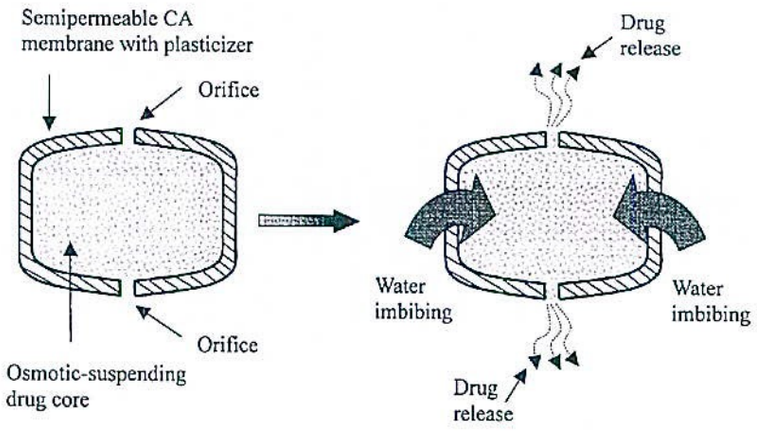


Fig. 1. Schematic diagram of the monolithic osmotic tablet system composed of a monolithic tablet surrounded by a CA membrane drilled with two orifices.

3. Results and discussion

3.1. Influences of tablet formulation variables on drug release

To study the influences of tablet formulation variables on drug release, tablets with various formulations were prepared, subsequently coated with the same coating formulation, C0, and a circular orifice, with a diameter of 0.5 mm, was drilled on each side of the surface.

3.1.1. Influence of MW of PEO

To study the influence of M_w of PEO on nifedipine release profile, PEOs with molecular weights of 100 000, 300 000 and 900 000 g/mol were incorporated into the tablets. Fig. 2 showed that PEO with M_w of 300 000 give the highest release rate. It is well known that, for a water-soluble polymer, the higher the molecular weight, the higher the viscosity of the polymer solution and the slower the swell and dissolution rate. In the case of 100 000 g/mol, PEO swelled and dissolved quickly, but gave a solution with low viscosity, which could not suspend nifedipine powder stably. The nifedipine tended to aggregate and precipitate toward the bottom of the tablet. We could observe the yellow precipitated nifedipine in the osmotic tablet membrane after 24-h release by the naked eye. As a result, the release rate was slow. On the other hand, in the case of 900 000 g/mol, PEO gave a solution with high viscosity, which suspended nifedipine stably; however, PEO swelled and dissolved slowly. Therefore, the liquification of the tablet core and the release of nifedipine into the suspension solution were depressed. Since only liquefied suspension was possible to be delivered, the release rate was still slow. The highest release rate of 300 000 g/mol may be due to not too high or too low viscosity of solution.

3.1.2. Influence of amount of KCl

Based on above result, the PEO with M_w of 300 000 g/mol was adopted in the following studies. The data on the relationship between percent cumulative release at 24 h and tablet formulation are summarized in Table 3.

The release profiles of F1 to F3 were used to study the influence of amount KCl. Fig. 3 shows that the amount of KCl had a marked influence on nifedipine release. The release rate increased as the amount of KCl increased. The more KCl incorporated into tablet, the more water was imbibed and the more

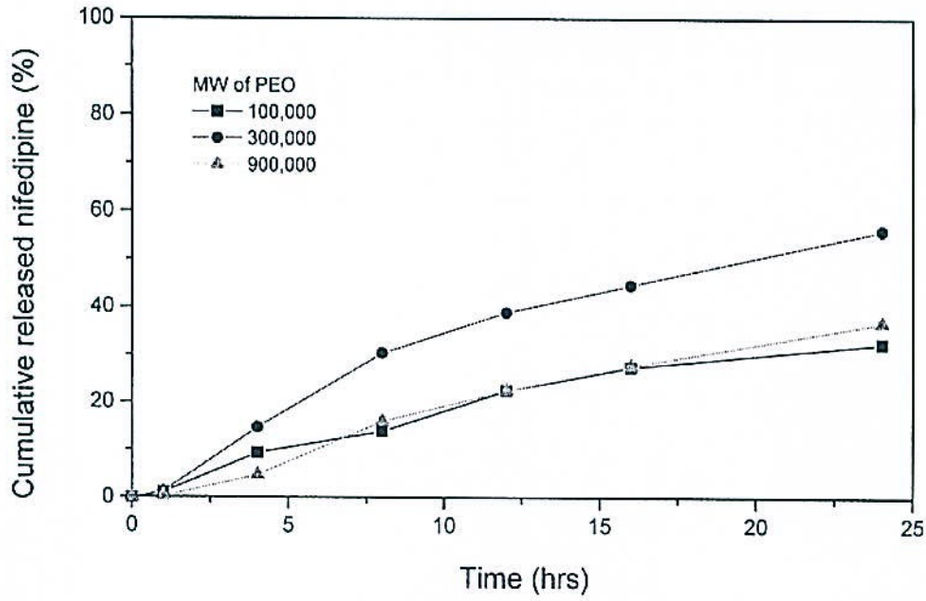


Fig. 2. Influence of M_w of PEO on release profile.

core formulation could be liquefied and, as a consequence, more nifedipine was released.

3.1.3. Influence of amount of PEO

Only little of the drug was released in the case of 0 mg PEO. Fig. 4 shows the release profiles of F3 and F4 to study the influence of amount of PEO. It can be observed that amount of PEO also had a pronounced influence on release profile. PEO played the role of thickening agent, and elevated the viscosi-

Table 3
The relationship between percent cumulative release at 24 h and tablet formulation

Formulation no.	Independent variables (mg)				Dependent variable (%)
	KCl (x_1)	PEO (x_2)	Nifedipine (x_3)	Starch (x_4)	y^a
F1[b]	0.0	200.0	20.0	445.0	25.3
F2[b]	253.0	200.0	20.0	192.0	50.9
F3	373.0	200.0	20.0	100.0	56.2
F4[b]	373.0	100.0	20.0	172.0	43.0
F5	373.0	200.0	10.0	110.0	63.3
F6	373.0	200.0	30.0	90.0	48.7
F7	253.0	350.0	20.0	70.0	56.6
F8	153.0	400.0	20.0	120.0	56.3
F9	153.0	450.0	20.0	70.0	57.3
F10	103.0	500.0	20.0	70.0	55.5
F11	253.0	300.0	30.0	110.0	57.4
F12	303.0	300.0	20.0	70.0	58.7

[a] y, cumulative release percent at 24 h.
[b] As a lot of starch was incorporated, 35 mg of binder were used to assure non-disintegration during the coating period.

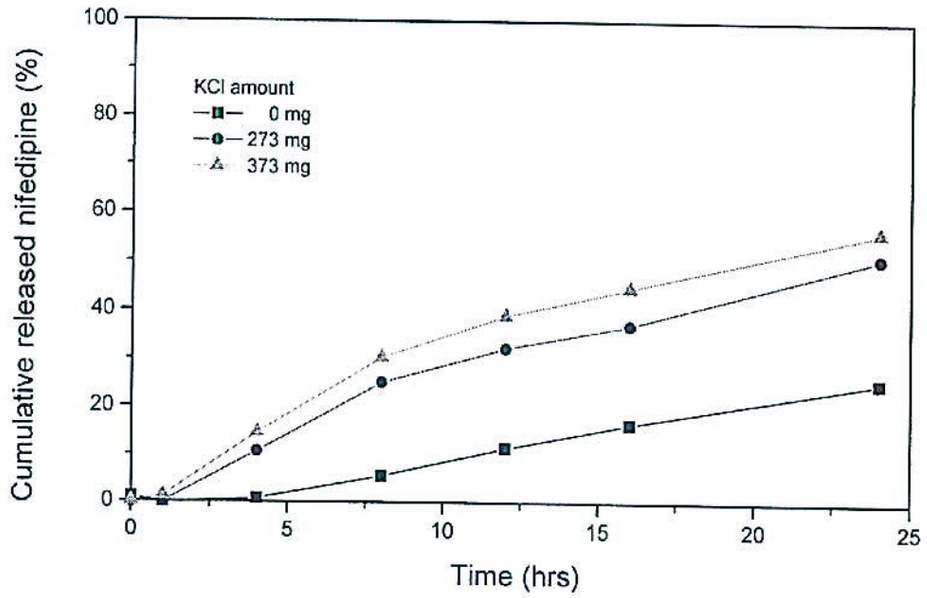


Fig. 3. Influence of amount of KCl on release profile.

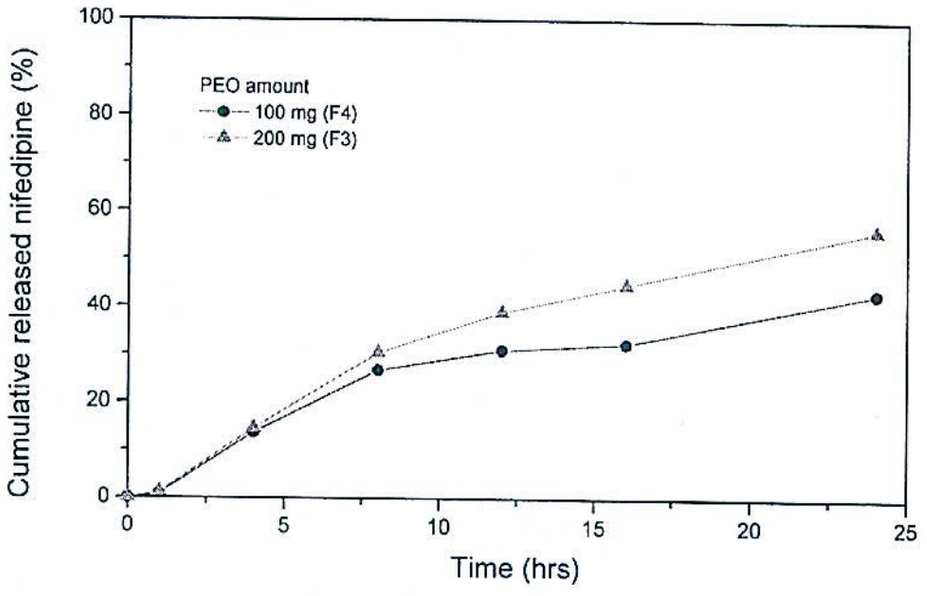


Fig. 4. Influence of amount of PEO on release profile.

ty of the suspension and, subsequently, prevented precipitation of nifedipine. The larger the amount of PEO used, the higher the viscosity of the suspension formed and the higher the stability of the nifedipine powder. As a consequence, the release rate increased as the amount of PEO increased.

3.1.4. Influence of nifedipine loading

Fig. 5 shows the profiles of F3, F5 and F6 to observe the effect of nifedipine loading on drug release. It is clear that nifedipine loading had a striking influence on release profile. The release rate decreased as the loading increased. This seems due to the higher degree of aggregation of nifedipine powder in condensed circumstance, and subsequently higher tendency to precipitation.

3.1.5. Multivariable linear regression analysis

As variables were interlinked, variable changes made to improve on drug release resulted in a shift in the amount of MC. To study the complexity of tablet formulation, all data from Table 3, including those of F1 to F6 and additional random formulated experiments of F7 to F12 were processed by multivariable linear regression analysis [20].

A multivariable linear function, in the form $y = f(x_i)$ was as the fitting equation. Where x_i is independent variable ($i = 1, 2, 3, 4$) representing amount of KCl, amount of PEO, nifedipine loading and amount of rice starch, respectively, and y is the dependent variable representing the cumulative percent release of nifedipine at 24 h. The regression equation was obtained as follows:

$$y = -46.2 + 0.174x_1 + 0.171x_2 - 0.308x_3 + 0.101x_4$$

Standard deviation, 4.27; $R = 0.940$.

The calculated value by fitting equation and the experimental value of the cumulative percent release at 24 h was fairly close, as shown in Fig. 6. The correlation coefficient of 0.940 proved that the regression was fine. Assigning the relative coefficient of KCl to be +1.00, then the relative coefficients of PEO, nifedipine and rice starch were +0.98, −1.77 and +0.58, respectively. These coefficients refer to the relative degrees of influence of the four formulation variables on the cumulative percent release at 24 h. From the regression results, the following conclusions could be reached: (1) a factor with a positive coefficient (x_1, x_2 and x_4) increased y, whereas a factor with a negative coefficient (x_3) decreased y when the factor level was increased. (2) A factor

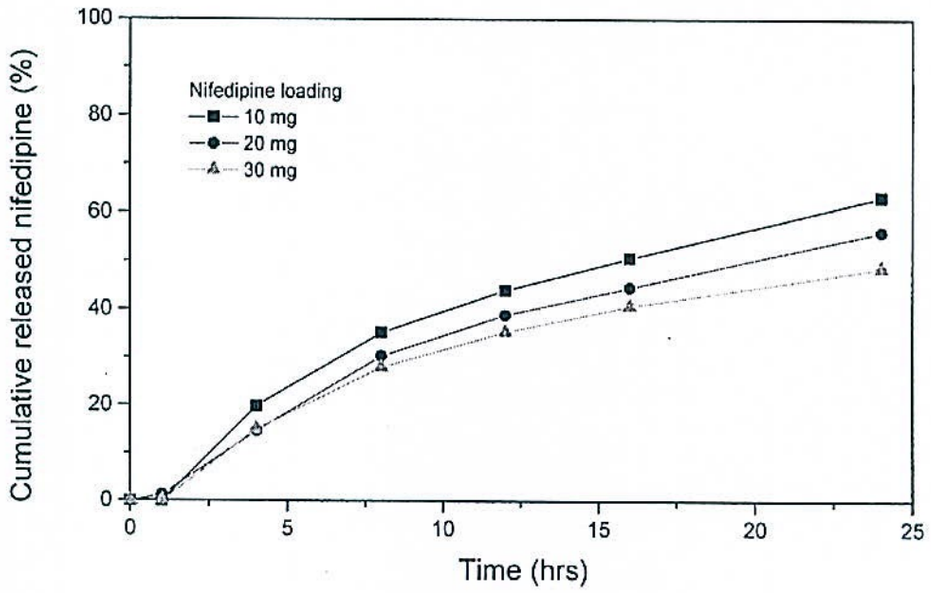


Fig. 5. Influence of nifedipine loading on release profile.

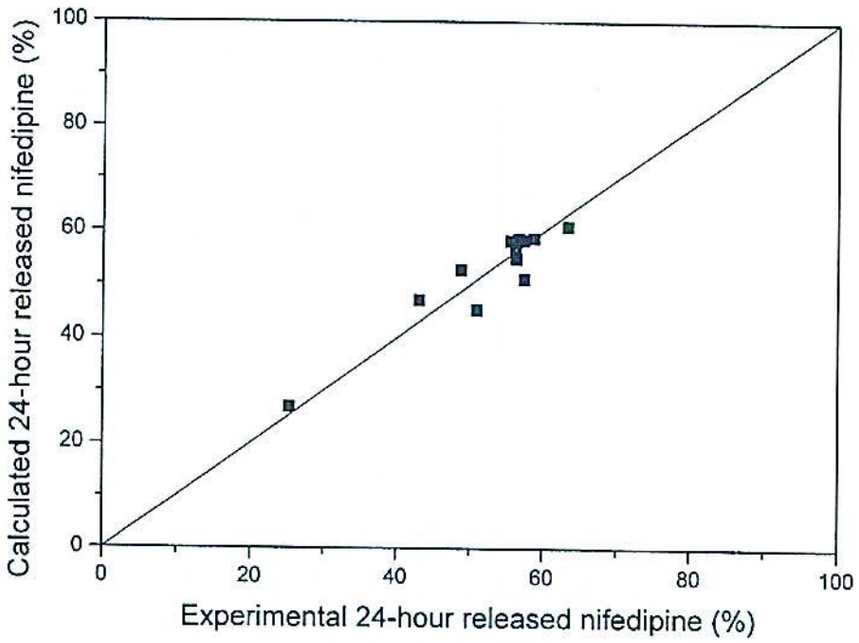


Fig. 6. Comparison of calculated and experimental amounts of nifedipine released in 24 h.

with a large absolute coefficient had a profound effect on y (in decreasing order, 1.77, 1.00, 0.98 and 0.58, i.e., the absolute values of the relative coefficients of x_3, x_1, x_2 and x_4, respectively). Also, the coefficient of amount of rice starch was the smallest, which supported the original assumption.

3.1.6. Discussion of an osmotic-suspension delivery mechanism and optimization of the formulations

Based on the above release profiles it was found that the monolithic tablet system was able to deliver nifedipine up to 24 h. However, the system was operated by a somewhat different mechanism from either the generic EOP or the push–pull osmotic tablet. An osmotic-suspension co-controlled delivery mechanism is proposed below. First, the pump was covered in an osmotic mechanism with KCl as the osmotic agent, because the osmotic pressure difference between the internal system and the external environment was the energy source to imbibe water, which is the basis of all osmotic delivery systems. Meanwhile, the action of another agent, the thickening agent PEO, causes the nifedipine powder to be stable in suspension. In operation, water was imbibed from the environment by the osmotic pressure difference between the inside of the tablet and the environment where the tablet is located, which was contributed by the osmotic agent KCl. Then, a viscous drug suspension was created in situ inside the coated tablet, which resulted from thickening agent PEO and the imbibed water. The suspension was subsequently pumped out through the orifices. The drug release was co-controlled by both osmotic and suspension mechanisms. It should be pointed out that the stable suspension of drug by use of a thickening agent was equally important as that of the osmotic action.

To optimize tablet formulation, some principles should be obtained. First of all, to make suspension easy, the original drug powder should be micronized and the optimal PEO M_w of 300 000 g/mol should be chosen. As nifedipine loading has a striking negative influence on release, it should be limited to a relatively low level to depress its influence. Again, as amounts of both KCl and PEO have profound and comparable influence, the amounts of KCl and PEO used should be as large as possible, and comparable. Also, a reasonable amount of the disintegrant, rice

starch, should be used to increase soluble area. Again, a trace amount of the lubricant, magnesium stearate, should be used to make tablet detach easily from the mold. A relatively high ratio of drug loading/tablet weight was economically favored. All chemicals were used concurrently for the purpose of delivering the water-insoluble drug nifedipine at a higher rate up to 24 h. Based on these principles, F12 might be chosen as the optimal formulation for 20 mg nifedipine loading.

Once the tablet formulation is decided, the drug release of the system will be affected by orifice size and membrane variables. Therefore, The following studies were carried out to investigate the influences of orifice size and membrane variables on drug release profile.

3.2. Influence of orifice size on drug release profile

It was reported that there was an appropriate range of orifice sizes for EOP; these must be smaller than the maximum limit to minimize the contribution to the delivery rate made by diffusion through the orifice. Also, they must be larger than a minimum limit, to minimize hydrostatic pressure inside the system [3,21]. The optimal tablets were coated with C1 (Table 2), and subsequently a circular orifice with same diameter was drilled on each side of the surface. Fig. 7 shows the influence of orifice size on release profile. The results were in accordance with those of EOP. No significant difference existed in the release profiles for orifice diameters ranging from 0.25 to 1.41 mm. However, the release was somewhat rapid with an orifice diameter of 2.0 mm. This may be due to the influence of diffusion from the bigger orifice. On the other hand, a longer lag time and a lower release rate were exhibited at an orifice diameter of 0 mm (i.e., without an orifice). The continuous water influx into the system without an orifice produced an increase in the volume of drug suspension inside the system, therefore leading to an increase in the hydrostatic pressure inside the system. The pressure formed would cause membrane disruption and crack formation on the membrane. Subsequently, drug release was initiated via the crack. As the moment of formation and the size of the crack could not be controlled or predicted, the system without an orifice was uncontrollable. In the

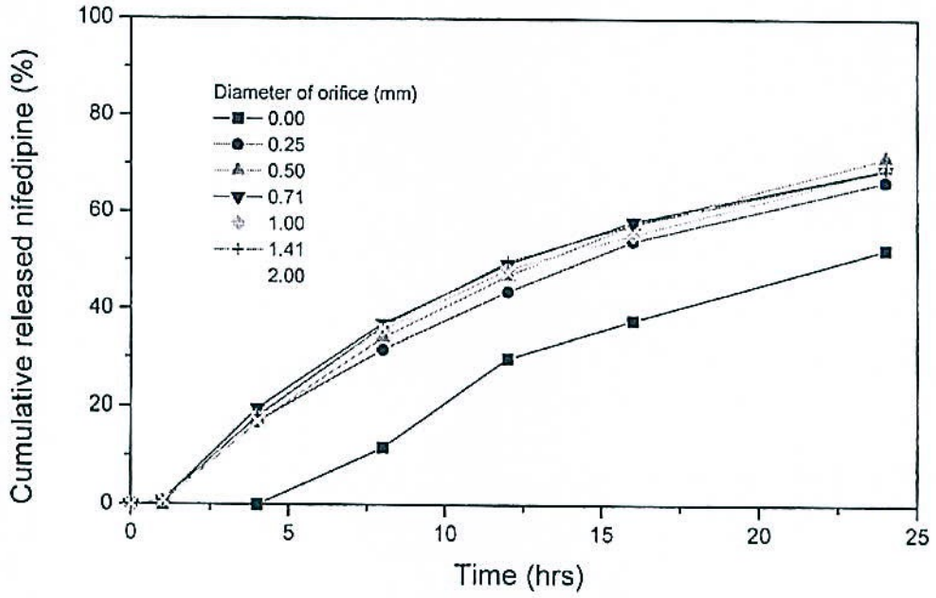


Fig. 7. Influence of orifice size on release profile.

following studies, an orifice diameter of 0.5 mm, which was within the optimal range, was adopted.

3.3. Influence of membrane variables on drug release profile

Once the tablet formulation and orifice size were decided, the membrane will be a key factor with relation to release profile of the monolithic osmotic tablet system. The release profiles of the optimal tablet coated by a CA membrane without plasticizer (C2), with 40% (CA, %, w/w) of PEG (C1) and 40% (CA, %, w/w) of triacetin (C3) are compared in Fig. 8 to study the influence of the nature of the plasticizer on drug release profile. It was observed that PEG increased release rate, whereas triacetin decreased release rate, when they were incorporated into the CA membrane. This may be explained by the difference in hydrophilicity and hydrophobicity of the two plasticizers. As PEG is a hydrophilic plasticizer, it could be leached easily and left behind wholly porous structure, which increases membrane permeability and drug release rate. In contrast, as triacetin is a hydrophobic plasticizer, with a low solubility of 1 part in 14 parts of water [22], it was difficult to leach. Because of its hydrophobic character, the residual triacetin would resist water diffusion and, as a consequence, the drug release was depressed.

To study the influence of amount of PEG on drug release profiles, the CA membranes were plasticized with levels of PEG of 0 (C2), 20 (C4) and 40% (C1), respectively. Fig. 9 shows that the increase of PEG level led to an increase of drug release rate. The more PEG incorporated into the CA membrane, the more void space formed after leaching and, in turn, the higher the permeability of the membrane, the higher the drug release rate obtained.

To study the influence of membrane thickness on drug release profiles, the optimal tablets were coated to thicknesses of 85 (C5), 170 (C1) and 340 μm (C6), respectively, using a coating solution with a PEG level of 40%. Fig. 10 shows that release rate decreased as the membrane thickness increased. As the thickness increased, the resistance of the membrane to water diffusion increased and the rate of imbibing water decreased and, in turn, the liquification rate of the tablet core decreased, resulting in the drug release rate decreasing. It was found that an approximate zero-order release pattern and appropriate release rate up to 24 h were obtained in the case of the 170-μm coating. Coating formulation C1,

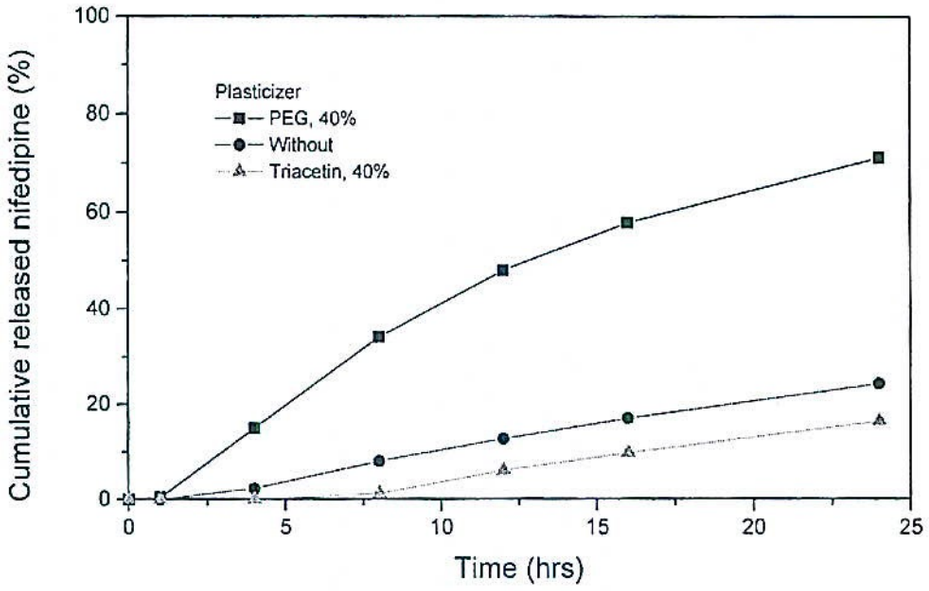


Fig. 8. Influence of different plasticizers on release profile.

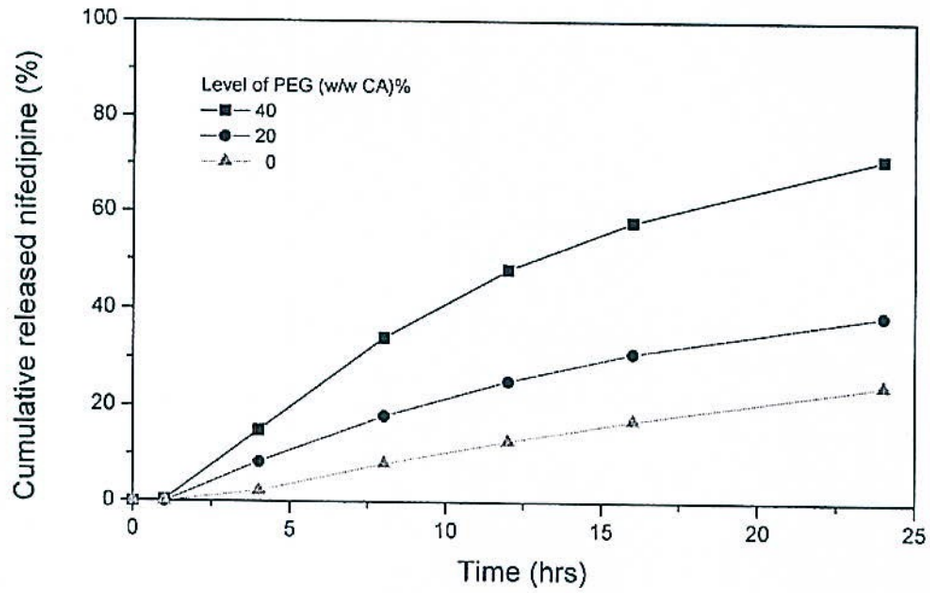


Fig. 9. Influence of PEG level on release profile.

together with optimal tablet formulation F12 and an orifice size of 0.5 mm were adopted in the following studies to evaluate the monolithic osmotic tablet system.

3.4. Evaluation of the monolithic osmotic tablet system

To investigate the influence of release media on

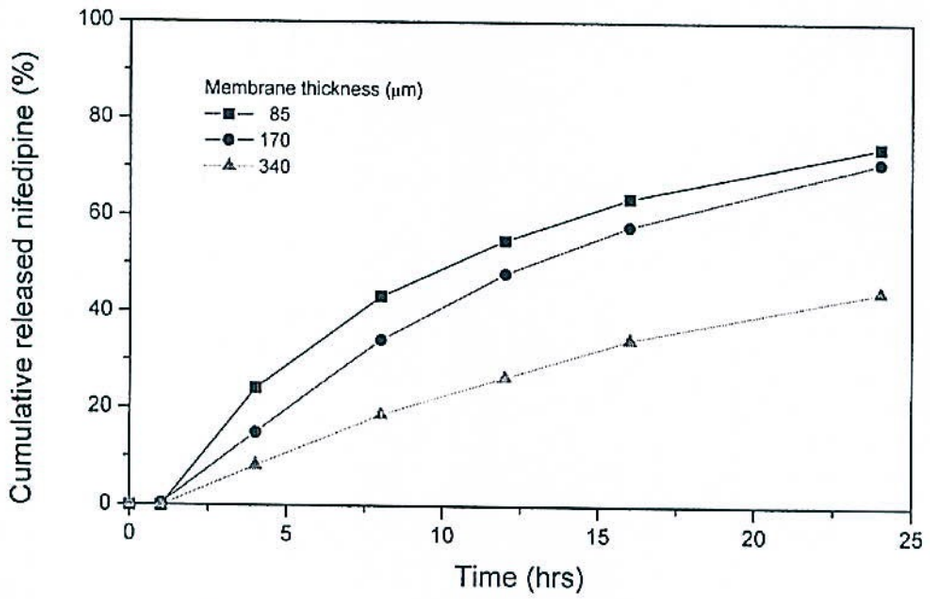


Fig. 10. Influence of membrane thickness on release profile.

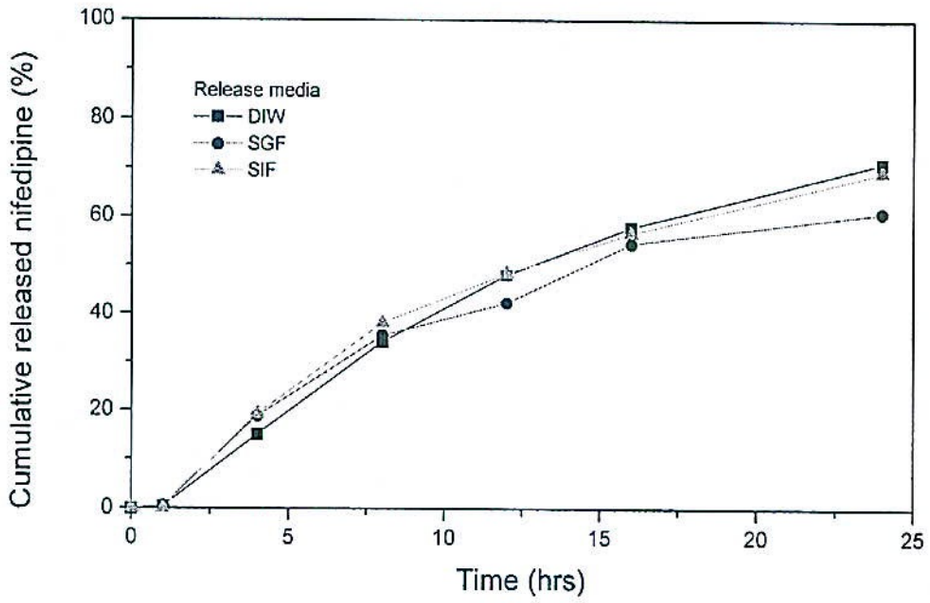


Fig. 11. Influence of environmental media on release profile.

drug release, the release test was conducted in DIW, simulated gastric fluid (SGF) and simulated intestinal fluid (SIF), respectively. Fig. 11 shows the release profiles of the system in these release media. No significant difference in release profile could be found. In other words, the monolithic osmotic tablet system exhibited a media-independent release. Thus, it may be expected that the fluid in different parts of the gastrointestinal tract scarcely affect drug release of the monolithic osmotic tablet system.

To investigate the agitation rate on drug release profile, release tests were carried out at agitation rates of 100 and 150 rpm, respectively [23]. Fig. 12 showed that there was no significant difference in release profiles under different agitation rates. Therefore, it might be expected that the mobility of the gastrointestinal tract hardly affects the drug release of the monolithic osmotic tablet system. As drug release was independent of both release media and agitation rate, the monolithic osmotic tablet system might exhibit a comparable in vitro/in vivo release profile.

3.5. Comparison with conventional capsules and push–pull osmotic tablets

The release rates of conventional capsules, push–pull osmotic tablets and the monolithic osmotic tablet system were obtained from their release profiles by numeric differential processing and are plotted in Fig. 13. It was found that in the case of conventional capsules, the release rate was very high initially, and then decreased toward zero. However, in the case of push–pull osmotic tablets, an approximately constant rate was observed up to 24 h. Although there was a little deviation, the release rate curve of the monolithic osmotic tablet system in this study was found to be substantially comparable with that of the push–pull osmotic tablets.

4. Conclusion

The monolithic osmotic tablet system, which is composed of a monolithic tablet coated with a CA membrane with two orifices drilled on both side surfaces, has been studied. The optimal tablet formulation and an osmotic-suspension co-controlled delivery mechanism have been proposed. It was found that both KCl and PEO had comparable and profoundly positive effects, while the loading of nifedipine had a strikingly negative influence on drug release. It could be observed that the optimal orifice size was in the range of 0.25–1.41 mm. It has also

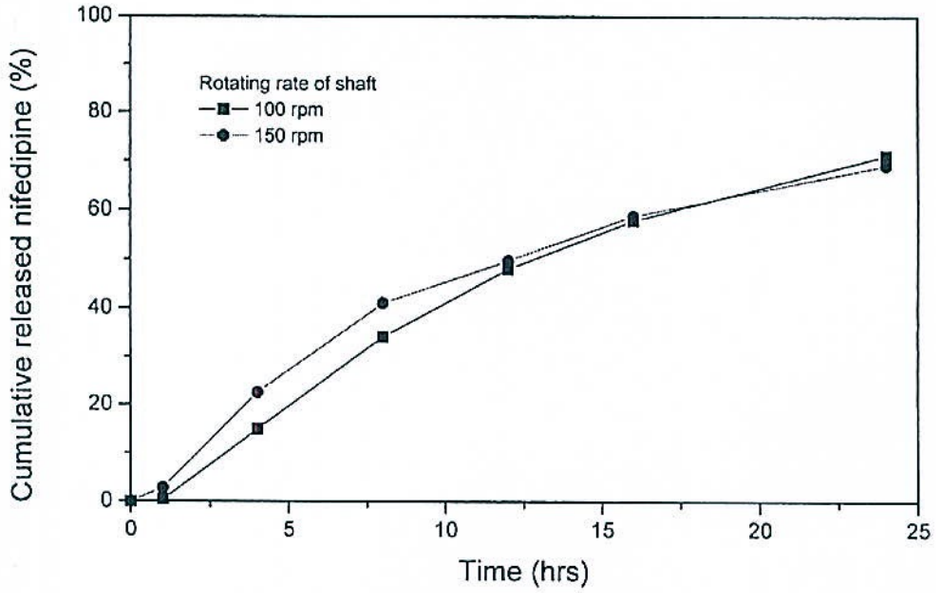


Fig. 12. Influence of agitation rate on release profile.

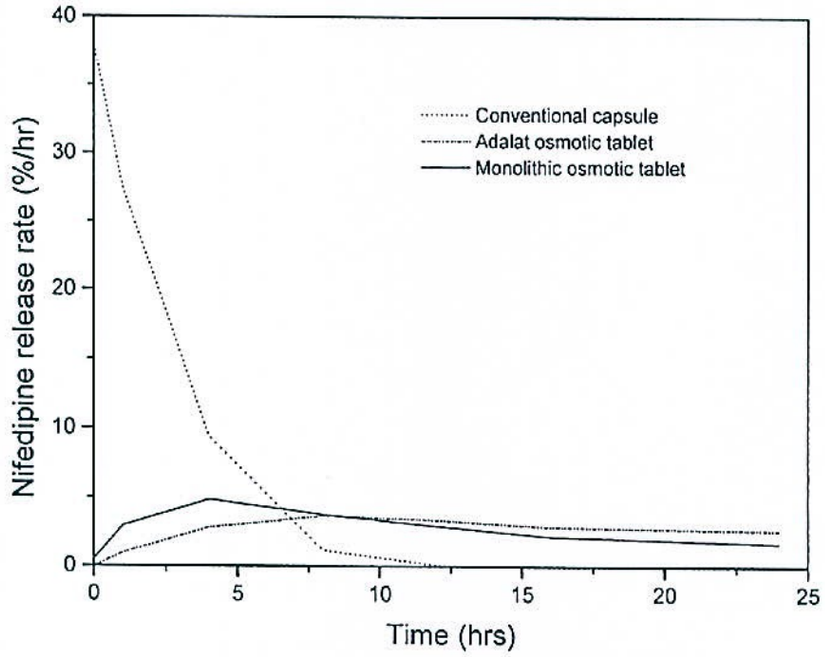


Fig. 13. Release rate comparison of the monolithic osmotic tablet system with conventional capsules and push–pull osmotic tablets.

been found that the hydrophilic plasticizer, PEG, improved drug release, whereas the hydrophobic plasticizer, triacetin, depressed drug release when they were incorporated in the CA membrane. The monolithic osmotic tablet system was found to be able to deliver nifedipine at a rate of approximately zero-order up to 24 h, independent of both environmental media and agitation rate, and substantially comparable with the push–pull osmotic tablets. The monolithic osmotic tablet system was simple to prepare, because there is no need for a push compartment, and is simpler with regard to orifice drilling compared with the push–pull osmotic tablet. The monolithic osmotic tablet system may be used in the field of controlled delivery of drugs, and is especially suitable for water-insoluble drugs.

Acknowledgements

This work was supported by grant from the Korea Ministry of Health and Welfare and KOSEF (1999-308-00-002-1). Special thanks also give to Mr Jin Cheol Cho and Mr Jeong Ku for their kind help.

References

[1] S. Rose, J.F. Nelson, A continuous long-term injector, Aust. J. Exp. Biol. 33 (1955) 415–420.
[2] G. Santus, R.W. Baker, Osmotic drug delivery: a review of the patent literature, J. Control. Release 35 (1995) 1–21.
[3] F. Theeuwes, Elementary osmotic pump, J. Pharm. Sci. 64 (1975) 1987–1991.
[4] F. Theeuwes, T. Higuchi, Osmotic dispensing device for releasing beneficial agent, US Patent 3,845,770, June 5, 1972.
[5] F. Theeuwes, Oral dosage form design: status and goals of oral osmotic systems technology, Pharm. Int. 5 (1984) 293–296.
[6] F. Theeuwes, Novel drug delivery systems, in: L.F. Prescott, W.S. Nimmo (Eds.), Drug Absorption, ADIS Press, Balgowlah, 1981, pp. 157–176.
[7] P.S.L. Wong, B.L. Barclay, J.C. Deters, F. Theeuwes, Osmotic device for administering certain drugs, US Patent 4,765,989, Sept. 2, 1986.
[8] D.R. Swanson, B.L. Barclay, P.S.L. Wong, F. Theeuwes, Nifedipine gastrointestinal therapeutic system, Am. J. Med. 83 (Suppl. 6B) (1987) 3–9.
[9] J.H. Geerke, Method and apparatus for forming dispenser delivery ports, US Patent 5,658,474, Aug. 19, 1997.
[10] C.M. Chen, D.Y. Lee, J. Xie, Controlled release formulation for water insoluble drugs in which a passageway is formed in situ, US Patent 5,736,159, April 7, 1998.
[11] C.M. Chen, J.C.H. Chou, Once daily pharmaceutical tablet having a unitary core, US Patent 5,837,379, Nov. 17, 1998.
[12] L. Liu, G. Khang, J.M. Rhee, H.B. Lee, Osmotic-suspending delivery of monolithic tablet for nifedipine, Biomater. Res. 3 (1999) 47–53.
[13] S.L. Ali, Nifedipine, in: K. Florey (Ed.), Analytical Profiles of Drug Substances, Vol. 18, Academic Press, New York, 1989, pp. 221–288.
[14] J.S. Grundy, R.T. Foster, The nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS): evaluation of pharmaceutical, pharmacokinetic and pharmacological properties, Clin. Pharmacokinet. 30 (1996) 28–51.
[15] M. Takahashi, M. Mochizuki, T. Itoh, M. Ohta, Studies on dissolution tests for soft gelatin capsules. IV. Dissolution test of nifedipine soft gelatin capsule containing water-soluble vehicles by the rotating dialysis cell method, Chem. Pharm. Bull. 42 (1994) 333–336.
[16] C.S. Shim, A.N. Pae, Mechanistic studies on the photochemical degradation of nifedipine, Bull. Korean Chem. Soc. 9 (1988) 271–274.
[17] N. Hayase, Y.I. Itagaki, S. Ogawa, S. Akutsu, S. Inagaki, Y. Abiko, Newly discovered photodegradation products of nifedipine in hospital prescriptions, J. Pharm. Sci. 83 (1994) 532–538.
[18] J.S. Grundy, K.E. Anderson, J.A. Rogers, R.T. Foster, I. Studies on dissolution testing of the nifedipine gastrointestinal therapeutic system, Description of a two-phase in vitro dissolution test, J. Control. Release 48 (1997) 1–8.
[19] N. Mark, The United States Pharmacopeia (USP) 23, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 1995, 1083 pp.
[20] S.L. Xu, in: Fortran Program for Common Algorithm, Qinhua University Press, Beijing, 1992.
[21] F. Theeuwes, T. Higuchi, Osmotic dispensing device with maximum and minimum sizes for the passageway, US Patent 3,916,899, Nov. 4, 1975.
[22] S. Budavari, in: The Merck Index, 11th Edition, Merck, Rahway, NJ, 1989.
[23] N.K. Ozdemir, S. Ordu, Effect of membrane composition, delivery orifice size and hydrodynamic conditions on release of active material from osmotic pumps, Il Farmaco 45 (1990) 1119–1126.