



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**TÍTULO: SISTEMAS OSMÓTICOS PARA LA  
LIBERACIÓN SOSTENIDA DE FÁRMACOS**

Autor: Adolfo García Gutiérrez

D.N.I.: 51478738T

Tutor: Dra. M<sup>a</sup> Elvira Franco Gil

Convocatoria: Junio 2016

## ÍNDICE

I. RESUMEN	pág. 3
II. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	pág. 4
III. OBJETIVOS	pág. 5
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	pág. 5
V. RESULTADOS:	
1. Mecanismo impulsor de la liberación: presión osmótica	pág. 6
2. Posibles vías de administración de sistemas osmóticos	pág. 6
3. Estructura:	pág. 7
a. Sistemas monocompartimentales	
b. Sistemas bicompartimentales	
4. Composición:	pág. 7
a. Sistemas monocompartimentales	
b. Sistemas bicompartimentales	
5. Principios activos que se pueden incluir	pág. 8
6. Funcionamiento de los sistemas	pág. 9
7. Factores moduladores de la liberación:	pág. 10
a. Solubilidad del principio activo	
b. Diámetro	
c. Fuerza osmótica	
d. Naturaleza y espesor de la membrana	
e. Flexibilidad de la membrana	
8. Cinética	pág. 11
9. Ejemplos de sistemas osmóticos:	pág. 13
a. OROS <sup>®</sup>	
b. OROS PUSH-PULL <sup>®</sup>	
c. Bomba osmótica ALZET <sup>®</sup>	
d. Bomba de pistón	
VI. DISCUSIÓN	pág. 15
VII. CONCLUSIONES	pág. 17
VIII. BIBLIOGRAFÍA	pág. 19

## RESUMEN

Los sistemas de liberación modificada (SLM) suponen un beneficio en el tratamiento de ciertas patologías debido a sus ventajas con respecto a los sistemas convencionales. Los SLM constan de una serie de elementos que los caracterizan, y pueden clasificarse en función del mecanismo impulsor de la liberación.

El objetivo de este trabajo es estudiar los sistemas osmóticos para la liberación sostenida de fármacos, así como su estructura, funcionamiento, cinética, principales vías de administración; y establecer sus ventajas.

Los sistemas osmóticos pueden ser monocompartimentales o bicompartimentales. A pesar de diferir en su estructura y mecanismo de funcionamiento, ambos tipos proporcionan una cinética de liberación de orden cero, de manera que la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica es constante. Además, existen factores moduladores de la liberación que permiten fijar la velocidad de liberación deseada. Dentro de estos sistemas osmóticos destacan los comprimidos constituidos por un solo compartimento (Oros<sup>®</sup>), por dos compartimentos (Oros Push-Pull<sup>®</sup>); y las bombas de membrana (Alzet<sup>®</sup>) y de pistón (Duros<sup>®</sup>).

Los sistemas de liberación impulsada por presión osmótica permiten aumentar el intervalo posológico y la duración del efecto terapéutico, entre otras ventajas.

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

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

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

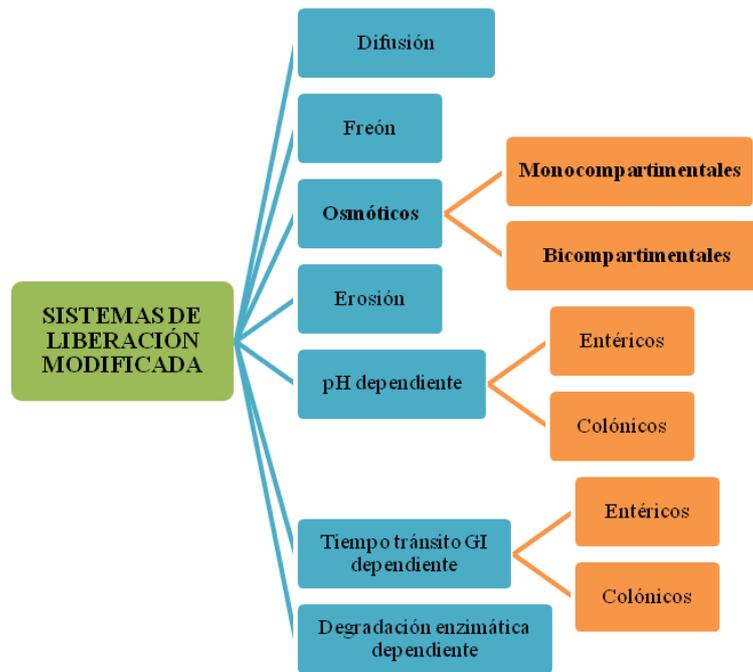
A diferencia de los sistemas de liberación convencional, desde los SLM, la velocidad de liberación del fármaco es menor que la velocidad de absorción de dicho fármaco por el organismo ( $V_{lib} < V_{abs}$ ), permitiendo así que la liberación sea el proceso limitante y no la absorción (2).

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

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

- Vía de administración

Podemos clasificar los sistemas de liberación modificada según el mecanismo impulsor de la liberación (**esquema 1**):



**Esquema 1: clasificación de los SLM según el mecanismo impulsor.**

## OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es conocer algunos de los posibles sistemas osmóticos para la liberación sostenida de fármacos, centrándonos en:

- Posibles vías de administración.
- Estructura y funcionamiento.
- Principios activos que pueden incluir.
- Factores moduladores de la cinética de liberación.
- Ventajas concretas frente a los sistemas de liberación convencional.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Para realizar dicho trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica mediante el uso de libros y bases de datos como PubMed o Scopus con el fin de seleccionar artículos científicos

y publicaciones relacionadas con algunos de los sistemas osmóticos utilizados para la administración de fármacos.

Así pues, se han estudiado tanto las características físicas como químicas de estos sistemas. En primer lugar se ha estudiado el mecanismo impulsor de la liberación y las posibles vías de administración para estas fórmulas. A continuación, se ha centrado la atención sobre la estructura, composición, los principios activos que pueden incluir dichos sistemas osmóticos, y su cinética de liberación.

Para finalizar, se ha llevado a cabo una comparación de toda la información recogida para cada uno de los sistemas a tratar, se ha elaborado una discusión y se han establecido las ventajas.

## **RESULTADOS**

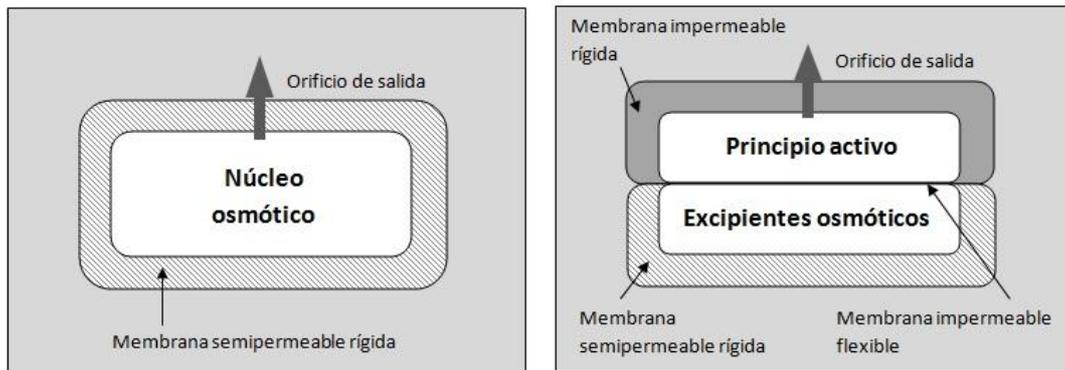
### **Mecanismo impulsor de la liberación: presión osmótica**

La ósmosis es un proceso físico que se define como una difusión pasiva caracterizada por el paso de agua desde la solución más diluida a la más concentrada a través de una membrana semipermeable.

En cuanto a la presión osmótica, esta es una propiedad coligativa (sólo depende de la concentración) que se define como la presión que hay que ejercer para detener el flujo de agua a través de la membrana semipermeable. Dicho de otra manera, la presión osmótica es la diferencia de presiones a ambos lados de la membrana semipermeable que rige el paso de agua de la solución hipotónica a la hipertónica (3).

### **Posibles vías de administración de sistemas osmóticos**

Los sistemas osmóticos de liberación sostenida son sistemas muy versátiles que pueden administrarse a través de diferentes vías con el fin de tratar diversas patologías. En este trabajo vamos a centrarnos en su administración a través de dos vías muy importantes: oral y parenteral.

**Estructura (4)****Figura 1: estructura de sistemas mono y bicompartimentales**➤ Sistemas monocompartimentales

Los sistemas osmóticos monocompartimentales están formados por un solo compartimento o cámara que consta de un orificio de salida y que contiene, a su vez, tanto el principio activo como los excipientes con capacidad osmótica. Este compartimento está constituido por una membrana semipermeable rígida, la cual permite el paso de agua desde el exterior hasta el interior del compartimento.

➤ Sistemas bicompartimentales

De forma general, aunque con pequeñas diferencias, los sistemas osmóticos bicompartimentales están formados por dos cámaras o compartimentos separados entre sí por una membrana flexible impermeable. Uno de los compartimentos contiene los excipientes osmóticos, y el otro, el cual consta de un orificio de salida, los principios activos. A su vez, el compartimento osmótico posee una membrana rígida semipermeable, la cual permite el paso de agua.

**Composición (4)(5)**➤ Sistemas monocompartimentales

- Núcleo osmótico: incluye el principio activo, agentes osmóticos y otros excipientes:

- Principio activo
  - Agentes osmóticos como manitol y cloruro sódico o potásico.
  - Excipientes: diluyentes, aglutinantes, lubricantes, etc.
- Membrana semipermeable: constituida por un polímero de alcohol polivinílico, derivados celulósicos (sobre todo acetato de celulosa), poliésteres, plastificantes y estabilizadores, entre otros.

➤ Sistemas bicompartimentales

- Principio activo, en el compartimento reservorio.
- Núcleo osmótico: incluye agentes osmóticos y excipientes.
- Membrana impermeable flexible, situada entre los dos compartimentos: formada por polímeros hidrófobos y plastificantes que proporcionan elasticidad.
- Membrana semipermeable, externa del compartimento osmótico: posee la misma composición que la de los sistemas monocompartimentales.
- Membrana impermeable rígida, externa del compartimento reservorio: compuesta por polímeros hidrófobos y con menor proporción de plastificantes que la membrana flexible.

### **Principios activos que se pueden incluir**

De manera general, los sistemas osmóticos monocompartimentales son útiles para la administración de principios activos hidrorresistentes pero no son adecuados para principios activos hidrolábiles ya que serían hidrolizados, antes de su liberación, por el agua entrante en el único compartimento existente. Ante este inconveniente surgen los sistemas osmóticos bicompartimentales, los cuales solventan el problema de los anteriores ya que, al aislar al principio activo en un compartimento impermeable, se impide que entre en contacto con el agua antes de su liberación del sistema.

Algunos de los principios activos más empleados en el desarrollo de estos sistemas son (**tabla 1**) (6):

Principio activo	Tipo osmótico	Vía administración	Uso clínico	Nombre comercial
Fenilpropanolamina	MC	Oral	DRE	Acutrim <sup>®</sup>
Albuterol	MC	Oral	DRE	Volmax <sup>®</sup>
Nifedipino	BC	Oral	DC	Adalat oros <sup>®</sup>
Dosazoxina	BC	Oral	HPB	Carduran neo <sup>®</sup>
Metilfenidato	BC	Oral	TDAH	Concerta <sup>®</sup>
Insulina	BC	Parenteral	DM	-
Vinblastina	BC	Parenteral	Tumores	-

Tabla 1: MC (monocompartimental); BC (bicompartimental); DRE (desorden respiratorio y estacional); DC (desorden cardiovascular); HPB (hiperplasia prostática benigna); TDAH (trastorno con déficit de atención e hiperactividad); DM (diabetes mellitus).

### Funcionamiento o mecanismo de acción (2)

En los sistemas osmóticos, el mecanismo de acción se basa en el paso de agua a través de la membrana semipermeable hacia el interior del compartimento. La entrada de agua hacia el interior viene regida por la actividad osmótica de los excipientes osmóticos. Una vez ha penetrado el agua en el interior del compartimento se produce la disolución del principio activo contenido y su expulsión a través del orificio de salida (**figura 2**).

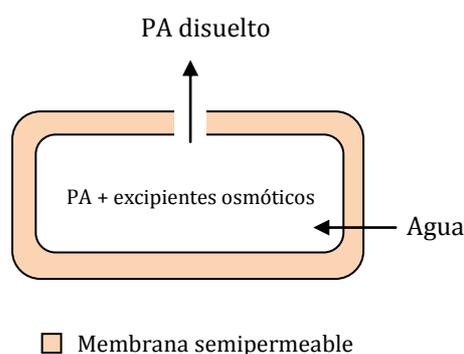
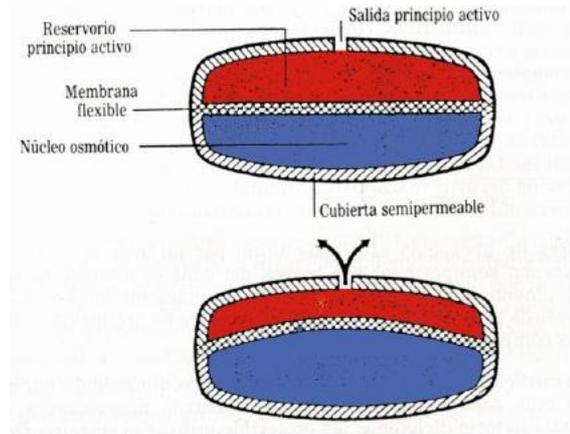


Figura 2: mecanismo de un sistema monocompartimental

En el caso de los sistemas osmóticos bicompartimentales el mecanismo de acción es ligeramente más complejo. El agua entra al interior del compartimento osmótico a través de la membrana semipermeable rígida, se produce un incremento del volumen de la cámara osmótica, lo cual produce una deformación de la membrana impermeable flexible hacia el interior del compartimento activo. La disminución del volumen del compartimento activo

provoca un aumento de la presión en el interior de dicha cámara produciéndose la expulsión de los principios activos a través del orificio de salida. De esta manera, los principios activos no se encuentran en contacto con el agua hasta su liberación, lo cual permite que principios activos hidrolábiles no se hidrolícen de forma previa a su liberación (**figura 3**).



**Figura 3: mecanismo de un sistema bicompartimental**

### **Factores moduladores de la liberación**

➤ Solubilidad del principio activo (3)(7)

La solubilidad del principio activo es uno de los factores moduladores más importantes en el caso de los sistemas monocompartimentales. Puesto que en este tipo de sistemas el principio activo entra en contacto con el agua de forma previa a su liberación, la solubilidad en este medio condicionará su salida desde la forma farmacéutica. Así pues, en el caso de los fármacos poco solubles, la liberación será más lenta, mientras que si la solubilidad del principio activo es muy alta, la liberación del fármaco a velocidad constante ocurrirá en un periodo de tiempo muy breve. Para solventar estos problemas se requiere, en el caso de fármacos poco solubles, excipientes osmóticos en una proporción adecuada para que la entrada de agua al interior del núcleo sea mayor; y en el caso de fármacos muy solubles, se emplean las sales del principio activo que tengan una adecuada solubilidad.

➤ Diámetro del orificio (7)

Existe un intervalo de diámetro de orificio dentro del cual el proceso de liberación del principio activo desde la forma farmacéutica se produce de forma constante una vez que se ha

alcanzado un estado de equilibrio, y que depende, a su vez, tanto de las características de solubilidad del principio activo (en el caso de los sistemas monocompartimentales) como de la naturaleza de los componentes osmóticos.

➤ Fuerza osmótica (3)

La fuerza osmótica es otro de los factores que modulan la velocidad de liberación, tanto en los sistemas mono como en los bicompartimentales. Así pues, excipientes con una elevada fuerza osmótica aumentarán la velocidad de liberación del fármaco mientras que excipientes con una fuerza osmótica débil darán lugar a liberaciones más lentas.

➤ Naturaleza y espesor de la membrana (3)(7)

La membrana semipermeable externa debe permitir la entrada de agua desde el exterior hacia el interior del compartimento osmótico. La velocidad a la que se realiza este proceso depende de factores como la naturaleza del polímero que constituye la membrana o el espesor de esta, lo cual condicionará la velocidad de salida del fármaco desde el sistema. Así pues, membranas más semipermeables permitirán un mayor paso de agua al interior del comprimido. A su vez, un menor espesor de la membrana facilita el paso de agua, mientras que un mayor espesor lo dificulta.

➤ Flexibilidad de la membrana (3)

Se trata de un factor de modulación exclusivo de los sistemas bicompartimentales, de manera que, un grado alto de flexibilidad de la membrana flexible permite una mayor deformación de esta y, por tanto, una mayor velocidad de liberación del fármaco; mientras que un grado bajo de flexibilidad provoca una baja velocidad de liberación.

## **Cinética**

A diferencia de los sistemas convencionales que suelen seguir cinéticas de liberación de orden uno y en los cuales la velocidad de liberación viene condicionada por la cantidad de fármaco remanente en la forma de dosificación (**ecuación 1**), los sistemas osmóticos de liberación

condicionada siguen una cinética de liberación de orden cero, es decir, la velocidad de liberación del fármaco desde el sistema es constante (**ecuación 2**).

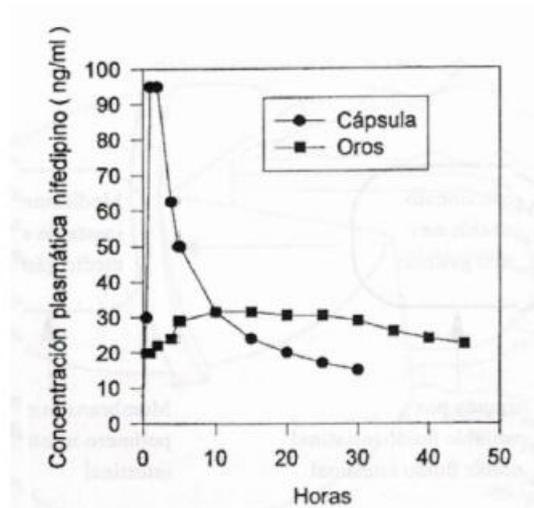
**Ec.1**  $dQ/dt = k*Q$

**Ec. 2**  $dQ/dt = k$

Algunos ejemplos de perfiles plasmáticos proporcionados por SLM osmóticos son:

- 48 horas de niveles plasmáticos terapéuticos estables de Nifedipino tras la administración de Adalat oros<sup>®</sup> (7)

Se trata de un antagonista de calcio utilizado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Destaca por la constancia de los niveles plasmáticos tras la administración de 1 comprimido osmótico al día frente a 1 cápsula convencional (**figura 4**). Así pues, la administración de un comprimido de *Adalat oros<sup>®</sup>* proporciona niveles plasmáticos estables que, de otra manera, sólo podrían conseguirse mediante la administración de 3 cápsulas convencionales.



**Figura 4:** perfil plasmático de Adalat oros<sup>®</sup>

- 24 horas de niveles plasmáticos terapéuticos estables de Doxazosina tras la administración de Carduran Neo<sup>®</sup> (7)

Se trata de un vasodilatador antagonista de los receptores  $\alpha$ -1 postsinápticos utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial y de la hiperplasia prostática benigna (HPB). Se

presenta en forma de sistema osmótico bicompartimental y el perfil plasmático al que da lugar, a pesar de tener el mismo tiempo de duración que los comprimidos convencionales, muestra unas concentraciones mucho más estables dentro de las 24 primeras horas con respecto al comprimido convencional, evitando picos de concentraciones plasmáticas y, como consecuencia, efectos secundarios como la hipotensión ortostática (**figura 5**).

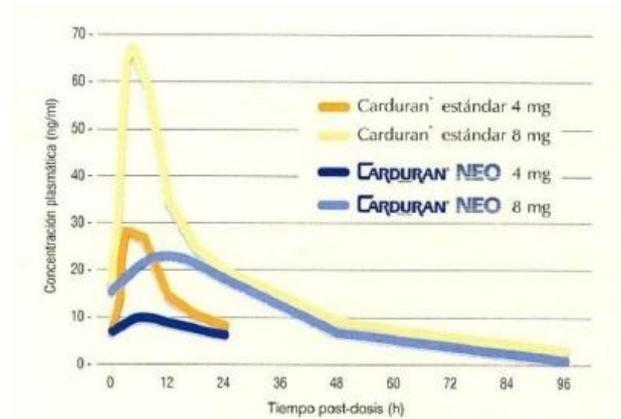


Figura 5: perfil plasmático de Carduran Neo®

### Ejemplos de sistemas osmóticos

#### ➤ *Oros simple*® (2)(7)

Se trata de un sistema osmótico monocompartimental de administración oral que se presenta en forma de comprimido. Consta de un único compartimento o núcleo osmótico que contiene tanto el principio activo como los excipientes osmóticos. Dicho compartimento se encuentra rodeado por una membrana rígida semipermeable a la cual se le ha realizado un orificio con láser para permitir la salida del principio activo (**figura 6**).

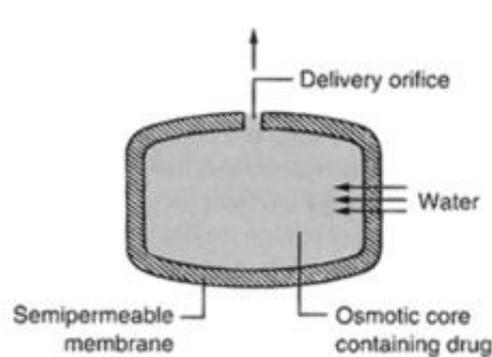
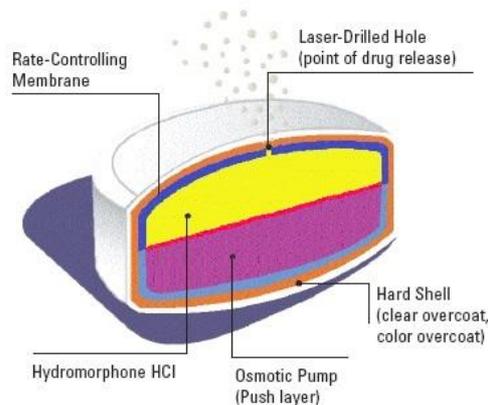


Figura 6: estructura comprimido Oros simple®

➤ Oros push-pull<sup>®</sup> (2)(8)

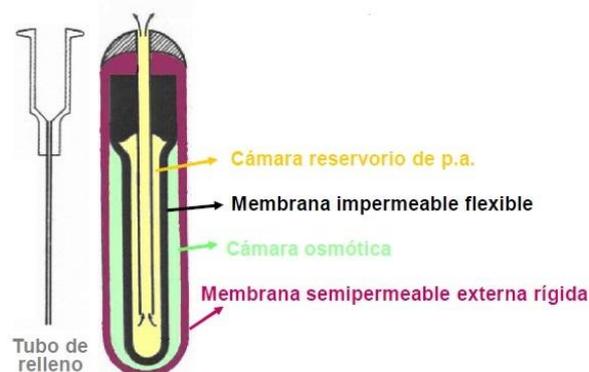
Consiste en un sistema osmótico bicompartimental de administración oral que se presenta en forma de comprimido. Está constituido por dos compartimentos (osmótico y activo) separados por una membrana flexible impermeable. El compartimento activo está aislado del medio externo a través de una membrana rígida impermeable y posee un orificio de salida realizado con láser. El compartimento osmótico se encuentra separado del exterior a través de una membrana rígida semipermeable (**figura 7**).



**Figura 7: estructura comprimido Oros Push-Pull**<sup>®</sup>

➤ Bomba osmótica Alzet<sup>®</sup> (9)

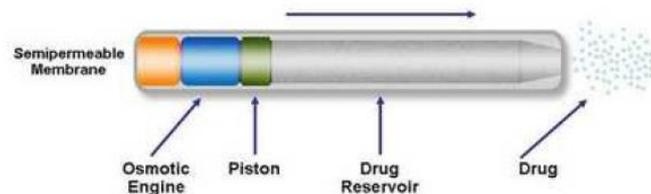
Se trata de un sistema osmótico bicompartimental de administración parenteral. Posee una cánula o regulador que comunica el compartimento reservorio con el exterior permitiendo la liberación del fármaco. El diámetro del regulador es un factor modulador de la liberación, además, permite rellenar la cámara reservorio de principio activo. El principio activo no influye en su liberación (**figura 8**).



**Figura 8: estructura bomba Alzet**<sup>®</sup>

➤ Bomba de pistón Duros® (10)

Consiste en un sistema osmótico bicompartimental para administración parenteral. Posee una morfología alargada y en uno de los extremos de la bomba hay una membrana semipermeable. Dicha membrana permite el paso de agua hacia el interior siguiendo un gradiente osmótico creado por un compartimento osmótico. Con la entrada de agua, el motor osmótico va aumentando su volumen desplazando el pistón y permitiendo la liberación del fármaco por el otro extremo de la bomba (**figura 9**).



**Figura 9: estructura bomba de pistón**

## DISCUSIÓN

Tras estudiar sus cinéticas de liberación y los perfiles plasmáticos a los que dan lugar, en contraposición con los sistemas convencionales, observamos que los sistemas osmóticos son más eficaces que los sistemas convencionales a la hora de llevar a cabo el tratamiento de una determinada patología. Así pues, los niveles plasmáticos permanecen más constantes que en el caso de los sistemas convencionales, lo cual es muy útil en tratamientos con fármacos que se caracterizan por poseer una ventana terapéutica estrecha, y la duración de los efectos terapéuticos es más prolongada. Como consecuencia observamos una disminución de los efectos secundarios derivados de las fluctuaciones plasmáticas y una posología más sencilla que permite un aumento del intervalo terapéutico y, como consecuencia, una disminución del número de administraciones diarias, derivando en una mejora en el cumplimiento del tratamiento.

Existen otros sistemas de liberación modificada que siguen otros mecanismos impulsores de la liberación con el fin de conseguir también cinéticas de liberación de orden 0. Estos mecanismos pueden ser físicos, como la disolución o la difusión; químicos, como la ruptura

química de enlaces covalentes o la ionización pH dependiente; o biológicos, como la biodegradación o la ruptura biológica de enlaces covalentes.

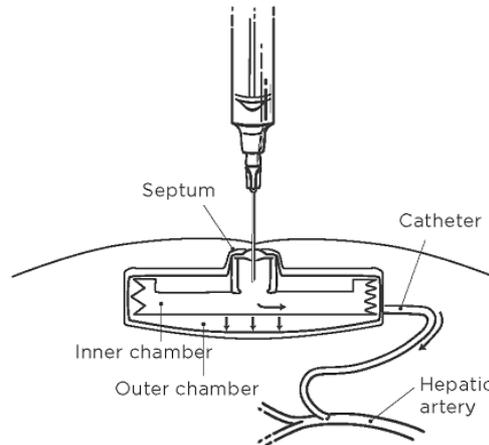
Si comparamos los sistemas osmóticos que hemos puesto de ejemplos, observamos que el sistema Oros<sup>®</sup> es el único sistema monocompartimental, y que se emplea para la administración de fármacos por vía oral. Se presenta en forma de comprimido y se utiliza para administrar fármacos hidrorresistentes. Consta de una membrana semipermeable rígida y los factores que regulan la liberación del fármaco son el diámetro del orificio, el poder osmótico, la naturaleza y solubilidad del fármaco, y la permeabilidad y el grosor de la membrana.

Por otro lado, los sistemas Oros Push-Pull<sup>®</sup>, Alzet<sup>®</sup> y de pistón, son sistemas bicompartimentales destinados a su administración oral, parenteral y parenteral, respectivamente. El sistema Oros Push-Pull<sup>®</sup> se presenta en forma de comprimido al igual que el Oros<sup>®</sup>, mientras que los sistemas Alzet<sup>®</sup> y de pistón se presentan en forma de bombas. El comprimido Oros Push-Pull<sup>®</sup> consta de una membrana rígida impermeable, otra rígida semipermeable y una flexible impermeable; la bomba Alzet<sup>®</sup>, posee una membrana flexible impermeable y una rígida semipermeable; y la bomba de pistón, a diferencia de los 2 anteriores, consta de un pistón en vez de membrana flexible, y una membrana semipermeable en uno de los extremos del cartucho. Algunos de los factores reguladores de la liberación que tienen en común estos 3 sistemas son: el poder osmótico; la permeabilidad de la membrana semipermeable y el grosor; y el diámetro del orificio de salida, de manera que ninguna depende de la naturaleza o la solubilidad del fármaco.

La bomba Alzet<sup>®</sup>, a diferencia de los otros sistemas bicompartimentales, es la única que puede volver a utilizarse una vez se ha agotado el compartimento reservorio, ya que se puede rellenar.

De la misma manera, observamos que estos sistemas osmóticos bicompartimentales poseen características comunes con otro sistema de liberación modificada como es la bomba Infusaid<sup>®</sup> (**figura 10**). A diferencia de los anteriores, la bomba de freón no es un sistema osmótico. Se trata de un sistema para la administración parenteral de fármacos que consta de dos compartimentos, un compartimento contiene gas propelente y el otro, el cual consta de una cánula que se introduce directamente en los vasos, los principios activos. Ambas cámaras están separadas por una membrana flexible impermeable. Su mecanismo de acción se basa en un cambio de estado del gas propelente (clorofluorocarburo) desde su estado líquido a su

estado gaseoso. Así pues, cuando el gas licuado pasa a su estado gaseoso, aumenta el volumen que ocupa en la cámara produciendo una deformación de la membrana flexible hacia el interior del compartimento reservorio produciendo la expulsión de los principios activos hacia el torrente sanguíneo (2)(11).



**Figura 10: estructura bomba Infusaid®**

## CONCLUSIONES

Existen distintos tipos de sistemas de liberación modificada de fármacos dentro de los cuales destacan los sistemas osmóticos.

Los sistemas osmóticos permiten tratar diversas patologías ya que se pueden administrar por distintas vías, siendo algunas de las más importantes la vía oral y la parenteral.

En cuanto a su estructura, los sistemas osmóticos pueden ser monocompartimentales, los cuales son útiles para la administración de fármacos hidrorresistentes; o bicompartimentales, que permiten administrar fármacos hidrolábiles.

Su mecanismo de acción se basa en la entrada de agua por ósmosis a través de una membrana semipermeable al interior de un compartimento, lo cual provoca un aumento de la presión osmótica y permite la liberación del fármaco desde el sistema.

De esta manera, el fármaco se libera de manera constante con una cinética de orden cero, pudiendo regularse a través de diversos factores como los agentes osmóticos, el grosor y la permeabilidad de la membrana, el tamaño del orificio de salida y, en el caso de los sistemas monocompartimentales, la naturaleza y solubilidad del fármaco.

Todo esto nos lleva a establecer una serie de ventajas con respecto a los sistemas convencionales:

- Prolongan la duración del efecto terapéutico.
- Aumentan el intervalo de dosificación.
- Disminuyen el número de dosis necesarias.
- Mantienen las concentraciones plasmáticas más estables.
- Reducen los efectos secundarios.
- Mejoran el cumplimiento del tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Banerjee, A; Verma, PRP; Gore, S. Controlled porosity solubility modulated osmotic pumps tablets of gliclazide. *PharmSciTech*. 2015. 16 (3): 554-568.
2. Suñé Negre JM. Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración [en línea]. Barcelona: Fundación PROMEDIC. [fecha de acceso 19 de marzo de 2016]. URL disponible en: <http://www.ub.edu/legmh/capitols/sunyenegre.pdf>.
3. R.K. Verma, D.M. Krishna, S. Garg. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*. 2002. 79: 7-27.
4. Lastres García, JL. Nuevos sistemas orales de liberación modificada. *Schironia (Madr)*. 2002. (1): 63-71.
5. V. Malaterre, J. Ogorka, N. Loggia, R. Gurny, Approach to design push–pull osmotic pumps, *Int. J. Pharm.* 2009. 376: 56–62.
6. Macedo HA, Hernández Baltazar E. ¿Qué sabe usted acerca de... sistemas de bomba osmótica? *Rev. mex. cienc. farm.* 2011. 42 (4): 72-77.
7. Rius Alarcó F. Innovaciones farmacéuticas para la administración de medicamentos. En: discurso de recepción como Académico Correspondiente en la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana. Valencia: Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana; 2012.
8. V. Malaterre, H. Metz, J. Ogorka, R. Gurny, N. Loggia, K. Mäder, Benchtopmagnetic resonance imaging (BT-MRI) characterization of push–pull osmotic controlled release system, *J. Control. Rel.* 2009. 133 (1): 31–36.
9. Wise, D. *Handbook of pharmaceutical controlled release technology*. Nueva York: Marcel Dekker Inc. 2000.

10. Hillery AM, Lloyd AW, Swarbrick J. Drug delivery and targeting for pharmacists and pharmaceutical scientists. Londres: Taylor and Francis. 2001.
  
11. Santos, B; Guerrero, M<sup>a</sup> Dolores. Administración de medicamentos: teoría y práctica. Madrid: Díaz de Santos. 1994.