



BOLETÍN



DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO

ATENCIÓN PRIMARIA. CANTABRIA

AÑO XIV

NÚMERO 2 (Trimestral)

JUNIO 2006

Autores: González Celis S* Herrería Porras M* Gutiérrez I**
Revisores: Parra Alonso E ***

SUMARIO

ESTEREOISÓMEROS y NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS (FF) ORALES

- Estereoisómeros o enantiómeros:** pág 1
- FF de liberación modificada:** pág 5
- Comprimidos bucodispersables:** pág 7
- Formas orales de administración
semanal:** pág 7

Tras la comercialización de los enantiómeros puros, que se han registrado en los últimos años cuando ya existía el racémico; se plantea el análisis de las diferencias en cuanto a su seguridad o eficacia frente a sus respectivas mezclas racémicas a las dosis bioequivalentes.

¿Están comercializados con la finalidad de sustituir al racémico una vez caducada su patente o realmente presentan un mejor perfil farmacoterapéutico?

En este boletín se va a revisar la "evidencia científica" de estos medicamentos así como de las nuevas formas farmacéuticas tipo "liotabs", FF de liberación modificada (OROS, retard...), FF de administración semanal de liberación inmediata... etc

ESTEREOISÓMEROS y NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS ORALES

ESTEREOISÓMEROS O ENANTIÓMEROS

Los **estereoisómeros** son aquellas moléculas con uno o más centros quirales, que teniendo la misma fórmula química pueden poseer diferentes posiciones espaciales.

Los **enantiómeros** son un tipo de estereoisómeros. Según la disposición espacial se denominan "S" o "R" y según su actividad óptica (plano hacia el cual desvían la luz polarizada) dextrógiros (d) o levógiros (l). Se caracterizan por presentar imágenes especulares no superponibles.

La mayoría de los medicamentos disponibles son **mezclas racémicas**, conteniendo la misma proporción de cada enantiómero (R y S). (1)

En la Tabla 1 se recogen las comparaciones de enantiómeros y mezclas racémicas. (2-19)

Ventajas "teóricas" que presentan los enantiómeros

- § El enantiómero simple presenta mayor eficacia y menos efectos adversos que la mezcla racémica.
- § La acción que desempeña la forma activa no estaría interferida por el componente indeseable de la mezcla racémica.
- § Se precisan menos dosis para conseguir el efecto terapéutico requerido.
- § Se reducen las posibilidades de interacción con otros medicamentos, al tratarse de un solo componente.

* Farmacéuticas en prácticas. Hospital Sierrallana

** Farmacéutica de Área. Atención Primaria Torrelavega

*** Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Sierrallana

TABLA 1. COMPARATIVA DE ENANTIÓMEROS Y RACÉMICOS (2-19)

Esomeprazol	Indicaciones (2)	Esomeprazol vs. Omeprazol			
<p>Enantiómero "S" del Omeprazol (racémico).</p> <p>Inhibidor de la bomba de protones.</p> <p>NEXIUM® Comprimidos 20mg, 40mg Viales 40 mg/5ml (Uso Hospitalario)</p> <p>AXIAGO® Comprimidos 20mg, 40mg</p>	<p>- Enfermedad por reflujo gastroesofágico.</p> <p>- Infección por Helicobacter Pylori.</p>	<p>En ensayos clínicos (EC) realizados con la misma dosis de ambos medicamentos, han presentado la misma eficacia para sus indicaciones.</p> <p>El perfil de efectos adversos es similar en ambos.</p> <p>Para pacientes con dificultad para tragar el esomeprazol está indicado para su dispersión en agua o bien para su administración por Sonda Nasogástrica (SNG).</p> <p>El coste de la Dosis Diaria Definida (DDD) de esomeprazol es casi 6 veces mayor a la del omeprazol. (9-10)</p>			
		Principio Activo	DDD (mg)	COSTE/DDD (€) (18)	
		ESOMEPRAZOL OMEPRAZOL	30 20	1,70 0,29	
Dexibuprofeno	Indicaciones (3)	Dexibuprofeno vs. Ibuprofeno			
<p>Enantiómero "d" (dextro) del Ibuprofeno (racémico).</p> <p>Antiinflamatorio Analgésico Antipirético</p> <p>ATRISCAL® Comprimidos 300 y 400mg</p> <p>SERACTIL® Comprimidos 400mg</p>	<p>- Tratamiento del dolor sintomático del dolor e inflamación en la osteoartritis.</p> <p>- Dolor en patología musculoesquelética.</p> <p>- Dolor agudo dental y menstrual.</p>	<p>Se han realizado pocos EC, los cuales presentan deficiencias metodológicas (son de pequeño tamaño de muestra y corta duración), de ellos se concluye que el dexibuprofeno es igual de eficaz que ibuprofeno a menor dosis, pero no presenta ningún tipo de ventaja añadida frente a él.</p> <p>Respecto a los efectos adversos, tienen un perfil similar.</p> <p>El coste de la DDD del ibuprofeno es dos terceras partes de la del dexibuprofeno. (11)</p>			
		Principio Activo	DDD (g)	COSTE/DDD (€)	
		DEXIBUPROFENO IBUPROFENO	0,8 1,2	0,60 0,42	
Escitalopram	Indicaciones (4)	Escitalopram vs. Citalopram			
<p>Enantiómero "S" del Citalopram (racémico).</p> <p>Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.</p> <p>CIPRALEX® Comprimidos 10mg, 15mg, 20mg</p> <p>ENTACT® Comprimidos 5mg, 10mg, 15mg</p> <p>ESERTIA® Comprimidos 5mg, 10mg, 15mg Gotas 10mg/ml</p>	<p>- Episodios depresivos mayores.</p> <p>- Angustia con /sin agorafobia.</p> <p>- Ansiedad social (fobia social).</p> <p>- Trastorno de ansiedad generalizada.</p>	<p>Según diversos ensayos clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Escitalopram presenta un inicio de acción más rápido, pero no hay EC que demuestren la relevancia clínica de este hecho. - Los EC realizados son a corto plazo. No se ha estudiado el porcentaje de recidivas a largo plazo. - Respecto a los efectos adversos, tiene un perfil similar. - El coste de la DDD del citalopram es dos terceras partes de la DDD del escitalopram. (12) 			
		Principio Activo	DDD (mg)	COSTE/DDD (€)	
		ESCITALOPRAM CITALOPRAM	10 20	0,86 0,64	

Levocetirizina	Indicaciones ⁽⁵⁾	Levocetirizina vs. Cetirizina			
<p>Enantiómero "R" de Cetirizina (racémico).</p> <p>Antagonista de segunda generación de los receptores H1.</p> <p>XAZAL® Comprimidos 5mg</p> <p>SOPRAS® Comprimidos 5mg</p> <p>MUNTEL® Comprimidos 5mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Rinitis alérgica estacional. - Rinitis alérgica perenne. - Urticaria crónica idiopática. 	<ul style="list-style-type: none"> - Levocetirizina y cetirizina presentan una eficacia similar pese a su diferencia de dosis; por lo tanto no supone ningún beneficio. - Respecto a los efectos adversos, tienen un perfil similar. - En la rinitis alérgica perenne la levocetirizina a una dosis de 5 mg es más eficaz que cetirizina en cuanto a la reducción de la congestión nasal. Pese a esto, no presenta ninguna mejora respecto a ella en eficacia, seguridad o posología. - El coste de la DDD del levocetirizina duplica al de la cetirizina. ⁽¹³⁻¹⁴⁾ 			
		Principio Activo	DDD (mg)	COSTE/DDD (€)	
		LEVOCETIRIZINA CETIRIZINA	5 10	0,51 0,24	
Levosulpirida	Indicaciones ⁽⁶⁾	Levosulpirida vs. Sulpirida			
<p>Enantiómero "l" (levo) de la Sulpirida (racémico).</p> <p>Antagonista de receptores dopaminérgicos D2 de la pared del tracto gastrointestinal.</p> <p>PAUSEDAL® Comprimidos 25mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de la dispepsia funcional de tipo dismotilidad (levosulpirida). - Sulpirida: aunque presenta eficacia en la dispepsia no tiene esta indicación en España. 	<ul style="list-style-type: none"> - Se han realizado pocos EC comparativos para el tratamiento de la dispepsia, y éstos presentan deficiencias metodológicas (pequeño tamaño de muestra y corta duración). - Eficacia de ambos es similar, así como la incidencia de efectos adversos. - De ellos, levosulpirida, es el único medicamento con la indicación para el tratamiento de dispepsia aprobada. - El coste de la DDD del levosulpirida casi cuadruplica al de sulpirida. ^(6,15) 			
		Principio Activo	DDD (g)	COSTE/DDD (€)	
		LEVOSULPIRIDA SULPIRIDA	0,4 0,8	3,24 0,87	
Levofloxacino	Indicaciones ⁽⁷⁾	Levofloxacino vs. Ofloxacino			
<p>Enantiómero "S" de Ofloxacino (racémico).</p> <p>Inhibidor de la ADN-girasa, con lo que bloquea el proceso de replicación bacteriana.</p> <p>TAVANIC® Comprimidos 500mg Vial de 500mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sinusitis. - Bronquitis crónica. - Neumonía. - Infecciones cutáneas y del tracto urinario. 	<ul style="list-style-type: none"> - Estudios clínicos muestran que a dosis equivalentes ambos poseen la misma eficacia. - La incidencia de efectos adversos es similar, destacando únicamente los casos de torsades de pointes que únicamente aparecen con el levofloxacino. - El coste de la DDD del levofloxacino es superior en más de un 50% al de ofloxacino. ^(7,15) 			
		Principio Activo	DDD (g)	COSTE/DDD (€)	
		LEVOFLOXACINO OFLOXACINO	0,5 0,4	4,03 1,64	

Dexketoprofeno	Indicaciones ⁽⁸⁾	Dexketoprofeno vs. Ketoprofeno			
<p>Enantiómero "S" del ketoprofeno (racémico).</p> <p>Es un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas (ciclooxigenasa). Analgésico, antiinflamatorio y antipirético.</p> <p>ADOLQUIR® Comprimidos 25mg</p> <p>ENANTYUM® Comprimidos 12,5mg, 25mg Sobre granulado 12,5mg, 25mg Ampollas 50mg/2ml</p> <p>KETESSE® Comprimidos 12,5mg, 25mg Sobre granulado 12,5, 25mg Ampollas 50mg/2ml</p> <p>PYRSAL® Sobre granulado 12,5mg, 25mg Ampollas 50mg/2ml</p> <p>QUIRALAM® Comprimidos 12,5mg, 25mg Sobre granulado 12,5, 25mg Ampollas 50mg/2ml</p>	<p>- Dolor de intensidad leve o moderada.</p> <p>- Dolor agudo de moderado a intenso cuando la administración oral no es adecuada, tal como dolor postoperatorio, dolor lumbar y cólico renal de intensidad moderada a severa.</p>	<p>-Las ventajas propuestas son de tipo cuantitativo y se sustentan en fundamentos teóricos y experimentales, aunque no se puede concluir que presente alguna ventaja a nivel clínico . Tras la administración oral en humanos del dexketoprofeno trometamol, la Cmax se alcanza a los 30 minutos (rango 15 a 60 minutos), ligeramente más rápida que la del Ketoprofeno, aunque el inicio del alivio del dolor a dosis equivalentes es similar.</p> <p>-Sus supuestas ventajas requieren confirmación mediante estudios de mayor tamaño.</p> <p>-El coste de la DDD del dexketoprofeno cuadruplica al del ketoprofeno. (16-17)</p>			
		Principio Activo	DDD (mg)	COSTE/DDD (€)	
		DEXKETOPROFENO KETOPROFENO	75 150	1,17 0,25	

Coste/DDD: calculada con el PVP de todas las especialidades registradas
Nomenclator SIFARCAN. Mayo 2006

ESTEREOISÓMEROS O ENANTIÓMEROS: Conclusiones

- No suponen ventajas clínicas reales: En la actualidad, con los datos disponibles, no se observan beneficios respecto a la eficacia y a la incidencia de efectos adversos, entre enantiómeros y mezclas racémicas.
- El coste del tratamiento con estos fármacos (medido en Coste/DDD en la tabla) es mayor.
- Antes de la utilización de un enantiómero ha de confirmarse la existencia de "evidencia" clínica y el respaldo con ensayos clínicos de sus beneficios en la terapéutica.
- Cabe pensar que estas presentaciones podrían ser una estrategia comercial de los laboratorios al acercarse la fecha del fin de la patente del racémico.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Las formas farmacéuticas de liberación modificada (FLM) son formulaciones en las que el proceso tecnológico y la forma farmacéutica garantizan un perfil de liberación del principio previamente establecido (control de la velocidad y lugar de liberación). (20)

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA (FLM) (21)

FORMAS DE LIBERACIÓN RETARDADA

- **Cubierta entérica o sensible a Ph :**
Comprimidos de Voltaren®, Orudis®, Omeprazol®....

FORMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

Formas de liberación prolongada

- **Matrices inertes lipídicas o hidrófilas :**
MST Continus®
- **Microcápsulas, microgránulos o microesferas :**
Beloken Retard®, Skenan®
- **FF obtenidas por modificación farmacéutica :**
Adalat Retard®

Formas de liberación sostenida

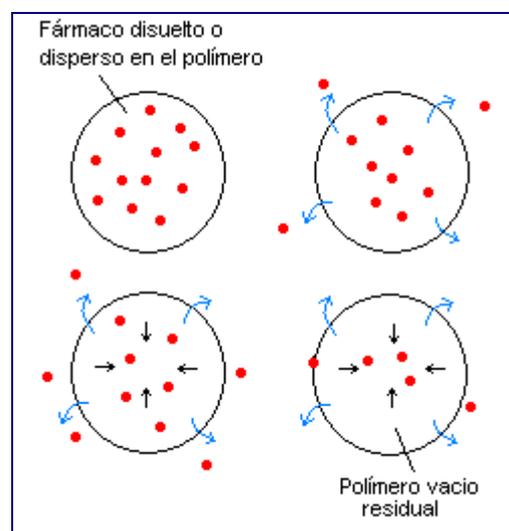
- **Bombas osmóticas (GITS) :**
Adalat Oros®, Carduran Neo®

2.FORMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

2.1. FORMAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Se libera de forma inmediata una dosis de choque seguida de la liberación lenta de cantidades que aseguran niveles terapéuticos durante 6-8 horas. (20-21)

- **Matrices inertes lipídicas o hidrófilas:** consiste en una matriz polimérica, donde está embebido el fármaco. Su difusión está determinada por las características fisicoquímicas del principio activo y de la matriz. (20-21)



Ej: MST Continus®

El Sistema Oral de Absorción Controlada, (OCAS), es un hidrogel no iónico semipermeable tipo matriz.

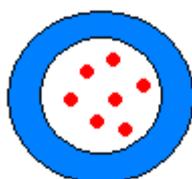
Estos comprimidos de liberación prolongada proporciona una liberación del principio activo lenta y constante. (22)

- **Microcápsulas, microgramos o microesferas:** constituidas por un núcleo ó reservorio de naturaleza sólida ó líquida rodeado de material de recubrimiento, con forma esférica regular. (20-21)

1.FORMAS DE LIBERACIÓN RETARDADA

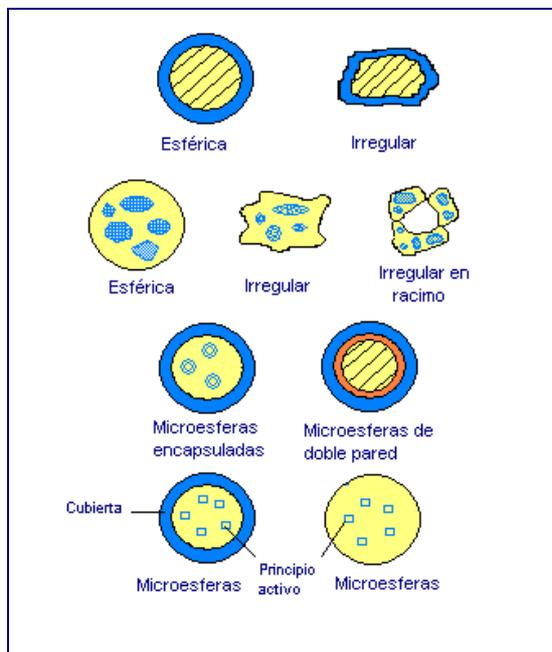
El principio activo se libera de forma masiva pero no de forma inmediata sino al cabo de un tiempo preestablecido(control del periodo de latencia). (20-23)

- **Cubierta entérica o sensible a pH:** constituido por una cubierta sensible al pH del lugar de liberación deseado.



Polímero parcialmente soluble en agua

Ej: Comprimidos de Voltaren®, Orudis®, Omeprazol®



Ej: Beloken Retard®, Skenan®

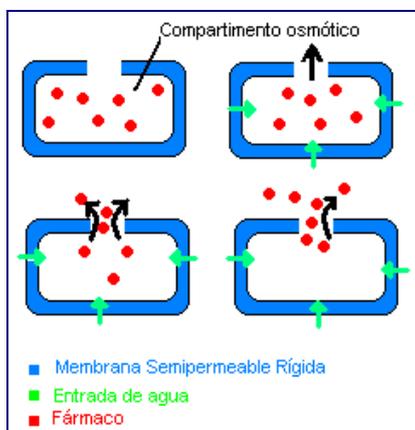
- **Formas Farmacéuticas obtenidas por modificación farmacéutica:** consisten en la modificación del tamaño de partícula o formación de cristales insolubles para variar la velocidad de liberación. (11)

Ej: Adalat Retard®

2.2. FORMAS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

Las formas de liberación sostenida son análogas a las anteriores pero con un periodo de liberación lenta más largo. (24-27)

- **Bombas osmóticas (GITS):** constituidas por un núcleo donde se encuentra el fármaco y excipientes osmóticos. Este núcleo está recubierto de una membrana semipermeable y rígida que controla el paso del agua, en la que se encuentra un microrifugio por el cual sale el principio activo.



Ej: Adalat Oros®, Carduran Neo®...

Ventajas teóricas de las FLM

§ Simplificación de las pautas de administración:

-Se consigue un mejor cumplimiento del tratamiento al aumentar los intervalos de dosificación, y resulta más cómodo y fácil para el paciente.

§ Incremento de la efectividad, por reducción de las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas del fármaco.

§ Control del lugar de liberación.

Desventajas de las FLM (20,23,24,25)

§ Sobredosificación por repetición de la dosis o infradosificación.

§ Intoxicación por efecto "dose dumping", consistente en la absorción rápida del fármaco, por rotura o por fallo del sistema de liberación sostenida.

§ Influencia de la velocidad del tracto gastrointestinal.

§ Manipulación incorrecta del paciente: fraccionamiento, masticación, etc.

§ Mayor coste.

Características teóricas de las FLM que justifican su comercialización (20,23,24,25)

1. Para principios activos que se absorben rápidamente. Ej: penicilina.
2. Para aquellos principios activos que son eliminados rápidamente por el torrente sanguíneo. Ej: Beta lactámicos, péptidos y proteínas.
3. Medicamentos que son administrados a dosis bajas. Ej: antineoplásicos.
4. Medicamentos que poseen estrecho margen terapéutico. Ej: antineoplásicos, inmunosupresores, antiretrovirales.
5. Aquellos principios activos que presentan un lugar de acción restringido y específico. Ej: antineoplásicos, antibióticos, antifúngicos, péptidos y proteínas.
6. Medicamentos que se utilizan en patologías crónicas. Ej: antihipertensivos, hipoglucemiantes, hormonas, inmunomoduladores, etc.
7. Medicamentos que se degradan en medio ácido. Ej: Inhibidores de la bomba de protones.

Características teóricas de las FLM que no justifican su comercialización ^(20,23,24,25)

- § Medicamentos con una duración de acción prolongada. Ej: Fenofibrato, Fluoxetina, Indapamida...
- § Medicamentos en los que se requiere un inicio de acción inmediato. Ej: analgésicos o AINEs.

COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES

Los comprimidos bucodispersables (liotab, velotab, flas...) se disgregan y disuelven rápidamente en la boca. En ellos la liberación del principio activo no es limitante en el proceso de absorción. Normalmente son bioequivalente a los comprimidos recubiertos del mismo principio activo, con tasa y grado de absorción similares.

Ventajas de los comprimidos bucodispersables

- § Presentan un inicio de acción rápido.
- § Mayor comodidad para el paciente.
- § Mejora del cumplimiento, por ejemplo en pacientes psiquiátricos.
- § Reduce los problemas de deglución al disgregarse inmediatamente en la boca.

Inconvenientes

- § Al ser estos comprimidos frágiles hay que tomarlo inmediatamente una vez abierto el blister.
- § Dificultad a la hora de seguir las instrucciones de abrir los blister. *Ej: Para evitar que el comprimido se aplaste, no presione el alveolo. Cada blister contiene 6 alveolos, separados por líneas perforadas. Doble el blister y separe un alveolo siguiendo las líneas perforadas. Separe cuidadosamente la lámina del alveolo por la esquina indicada con una flecha. Saque el comprimido de su alveolo con las manos secas y póngaselo en la lengua.* ⁽²⁸⁾
- § Puede originarse cierta confusión entre los comprimidos bucodispersables y las formas de administración sublingual. Estos comprimidos se absorben vía gastrointestinal como cualquier otro comprimido de administración oral.
- § Su elevado coste.

FORMAS FARMACÉUTICAS ORALES DE ADMINISTRACIÓN SEMANAL

Son formas farmacéuticas de liberación modificada de administración semanal.

Ventajas

- § Reducción de la frecuencia de administración: en algunos pacientes esto puede mejorar la adherencia al tratamiento.

Algunos estudios no concluyen que existan diferencias significativas en el cumplimiento entre pautas de 1 ó 2 administraciones diarias. La administración de una única dosis/día o a la semana no puede ser considerada como la solución a todos los problemas de cumplimiento. Al considerar la posibilidad de seleccionar esta pauta ha de tenerse en cuenta: la duración de acción del fármaco, el efecto de la forma de administración, y las consecuencias que se pueden derivar de la omisión de una o varias dosis. ⁽²⁹⁾

Inconvenientes ^(11,20)

- § Sobredosificación, por repetición de la administración.
- § Pérdida de dosis que, en estos casos puede ser especialmente problemática ya que se pueden dar niveles infraterapéuticos de manera prolongada.
- § Habría que valorar si la mejora del cumplimiento obtenida por la reducción del nº de dosis puede no ser suficiente para compensar los riesgos de sobreconsumo o las pérdidas de dosis administradas. ⁽²⁸⁾
- § Problemas en caso de manipulación incorrecta: originando una liberación de cantidades del medicamento puntualmente que pueden originar mayores efectos adversos.
- § En algunos casos (Ej: fluoxetina semanal) sólo está indicada en dosis de mantenimiento, no habiendo demostrado la misma eficacia que la dosis diaria.
- § Existe pocos ensayos clínicos que demuestren un perfil beneficio/riesgo superior a las formas de liberación inmediata.
- § Mayor coste en algunas presentaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tucker GT. Chiral switches. *Lancet* 2000; 355 (9209) : 1085-7.
2. Ficha técnica de Esomeprazol. Ministerio de Sanidad y Consumo. <http://www.agemed.es/>
3. Ficha técnica de Dexibuprofeno. Ministerio de Sanidad y Consumo. <http://www.agemed.es/>
4. Ficha técnica de Escitalopram. Ministerio de Sanidad y Consumo. <http://www.agemed.es/>
5. Ficha técnica de Levocetirizina. Ministerio de Sanidad y Consumo. <http://www.agemed.es/>
6. Ficha técnica de Levosulpirida. Ministerio de Sanidad y Consumo. <http://www.agemed.es/>
7. Ficha técnica de Levofloxacino. Ministerio de Sanidad y Consumo. <http://www.agemed.es/>
8. Ficha técnica de Dexketoprofeno. Ministerio de Sanidad y Consumo. <http://www.agemed.es/>
9. de Korwin JD, Ducrotte P, Vallot T. [New-generation proton pump inhibitors: progress in the treatment of peptic acid diseases?]. *Service de medecine interne H, Hospital Central, CHU de Nancy. Presse Med.* 2004 Jun 19;33(11):746-54.
10. Rohss K, Lind T, Wilder-Smith C., Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004 Oct;60(8):531-9. Epub 2004 Sep 2.
11. Boletín de información farmacoterapéutica del País Vasco. Volumen 11, Nº8, Septiembre del 2003.
12. Malin P., Wengel SP., Burke WJ. Escitalopram: better treatment for depression is through the looking glass. Department of Psychiatry, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198 5580, USA. *Expert Rev Neurother.* 2004 Sep;4(5):769-79
13. Holgate S, Powell R, Jenkins M, Ali O. A treatment for allergic rhinitis: a view on the role of levocetirizine. Southampton General Hospital, and University of Southampton, Southampton, UK. *Curr Med Res Opin.* 2005 Jul;21(7):1099-106
14. Day JH, Ellis AK, Rafeiro E., Levocetirizine: a new selective H1 receptor antagonist for use in allergic disorders. Division of Allergy and Immunology, Kingston General Hospital, Kingston, Ontario, Canada. *Drugs Today (Barc).* 2004 May;40(5):415-21.
15. Carracedo E. enantiómeros puros partiendo de sus racémicos ¿realmente se beneficia el paciente? *Farmacia de Atención Primaria* 2005;3:6-10.
16. Jiménez-Martínez E, Gasco-García C, Arrieta-Blanco JJ, Gómez del Torno J, Bartolomé Villar B., Study of the analgesic efficacy of Dexketoprofen Trometamol 25mg. vs. Ibuprofen 600mg. after their administration in patients subjected to oral surgery. *Servicio de Estomatología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain. Med Oral.* 2004 Mar-Apr;9(2):143-8, 138-43.
17. Hanna MH, Elliott KM, Stuart-Taylor ME, Roberts DR, Buggy D, Arthurs GJ., Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. King's College Hospital, Pain Research Unit, London, UK. : *Br J Clin Pharmacol.* 2003 Feb;55(2):126-33.
18. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Classification <http://www.whocc.no/atcddd/indexdatabase/index.php>
19. Do single stereoisomer drug provide value?, *Therapeutics Letter*, June-September 2002
20. "Modified-release preparations". *Merec Bulletin* 2000;11 (4):13-14.
21. Formas farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra* 2005; 13(1):1-9.
22. Ficha técnica de Omnic Ocas[®]. Ministerio de Sanidad y Consumo. <http://www.agemed.es/>
23. Kaushal AM, Gupta P, Bansal AK. Amorphous drug delivery systems: molecular aspects, design, and performance. Department of Pharmaceutical Technology (Formulations), National Institute of Pharmaceutical Education and Research (NIPER), S.A.S. Nagar, Punjab, India. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2004;21(3):133-93.
24. Mizumoto T, Masuda Y, Yamamoto T, Yonemochi E, Terada K., Formulation design of a novel fast-disintegrating tablet. *Pharmaceutical Research and Development Labs., Astellas Pharma Inc., 180 Ozumi, Yaizu, Shizuoka 425-0072, Japan. Int J Pharm.* 2005 Dec 8;306(1-2):83-90. Epub 2005 Oct 27
25. Vila Jato, JI., "Tecnología Farmacéutica, Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos operaciones básicas, Volumen I, Madrid: Editorial Síntesis;1997.
26. Vila Jato, J. L. "Tecnología Farmacéutica. Formas Farmacéuticas." Volumen II, Madrid: Editorial Síntesis;1997.
27. Ibáñez S, Morales C, Mas, Calleja MA, Moreno PJ, Gálvez R. "Formación continuada para farmacéuticos de hospital". 2002;3 (2):29-65.
28. Ficha técnica de Vastat Flas[®]. Ministerio de Sanidad y Consumo. <http://www.agemed.es/>
29. Mejorar el cumplimiento terapéutico. *INFAC* 2000;8(4):19-22 http://www.osanet.euskadi.net/r85-2905/es/contenidos/informacion/infac/es_1223/adjuntos/infac_v8n4.pdf

SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD

COMITÉ DE REDACCIÓN :
SERVICIOS DE FARMACIA DE ATENCIÓN PRIMARIA
DE LOS SECTORES:
TORRELAVEGA-REINOSA
SANTANDER-LAREDO

REDACCIÓN

Avenida del Besaya s/n
Teléfono: 83 50 50 Fax: 89 81 80
39300 TORRELAVEGA
Avda. Cardenal Herrera Oria s/n
Edificio anexo a la Residencia Cantabria
Teléfono: 942 20 27 00 Fax : 942 20 34 04
39011 SANTANDER

ISSN: 1576-8295

Dep Legal: SA 165-2000

<http://www.scsalud.es/publicaciones/>

INDICE ANUAL:

Boletín Nº 1: Tratamiento no farmacológico y farmacológico de la artrosis

