



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: RECURSOS TECNOLÓGICOS EN
COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN
SOSTENIDA.**

Autora: Marta Alonso García-Mauriño

Tutor: Santiago Torrado Durán

Convocatoria: Junio 2017

1. Resumen.

Los sistemas matriciales se caracterizan por retardar y regular la liberación del principio activo. Su desarrollo supone un avance terapéutico notable, ya que con ellos se consigue rebajar las responsabilidades de médico y paciente para que el tratamiento sea efectivo, responsabilidad que de ahora en adelante recae, en mayor parte, en el propio sistema. Se describen dos sistemas matriciales, los hidrófilos y los inertes.

Se toman el Olmesartán y el Tramadol como principios activos representantes de los sistemas matriciales hidrófilos, sobre los que se lleva a cabo su estudio y clasificación, así como la selección de sus excipientes más representativos, de los que destacamos la hipromelosa o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como polímeros hidrófilos, junto con una serie de excipientes con diversas funciones, como facilitadores de la compresión, diluyentes, disgregantes o lubricantes.

La tamsulosina es la sustancia activa cuyas formulaciones se utilizan como representantes de los sistemas matriciales inertes, sobre los que se llevó a cabo su estudio y clasificación, así como la selección de sus excipientes más representativos, de los que se destaca el copolímero del ácido metacrílico y acrilato de etilo como polímero inerte; además de ciertos excipientes cuyas funciones son la de plastificantes, lubricantes, surfactantes o diluyentes.

2. Introducción y antecedentes.

A la hora de tratar diversas enfermedades, el régimen posológico más apropiado sería aquel con el que se alcanzase inmediatamente una concentración terapéutica aceptable de fármaco en el lugar o lugares de acción, y ésta pudiese mantenerse constante a lo largo del tiempo durante el tratamiento deseado^{1,2}.

Este régimen posológico no podía conseguirse con las formas farmacéuticas existentes en el mercado, a las que nos referiremos como formas farmacéuticas de liberación “convencional”, debido a las limitaciones que éstas representaban, se estimuló la investigación de preparados de liberación “extendida” para así disminuir el control que tiene el paciente sobre la medicación, y en parte también el del médico, y otorgárselo al propio sistema de administración del fármaco^{1,2}.

A lo largo de los años, se han invertido tiempo y dinero en la creación de sistemas de administración farmacológica que sean capaces de eliminar o reducir las variaciones de la concentración en el plasma que se observaban tras la administración del fármaco con estos sistemas^{1,2}.

3. Objetivos.

Estudio y clasificación de los sistemas de liberación sostenida de Olmesartán y Tramadol mediante matrices hidrófilas.

- Selección de sus excipientes según las formulaciones registradas en España.

Estudio y clasificación de sistemas de liberación sostenida de Tamsulosina Hidrocloruro mediante matrices inertes.

- Selección de sus excipientes según las formulaciones registradas en España.

4. Metodología.

Mediante una revisión bibliográfica de la web de información on-line de medicamentos de la AEMPS, se pretende realizar una clasificación de los sistemas de liberación modificada controlada por matrices hidrófilas e inertes, haciendo hincapié en los recursos tecnológicos utilizados para el desarrollo de los mismos.

Este estudio se centra concretamente en 3 principios activos, divididos en los dos sistemas de liberación; por un lado, el olmesartán y el tramadol incluidos en sistemas de matrices hidrófilas; y en los sistemas de matriz inerte, en los que se introduce la tamsulosina hidrocloruro.

Esta revisión se llevó a cabo utilizando libros generales de Tecnología Farmacéutica, de autores como Vila Jato o Aulton; combinado con la consulta de artículos de divulgación científica obtenidos de bibliotecas electrónicas como Scielo. También se revisaron bases de datos como Pubmed, Sciencedirect o Google Académico, donde se utilizaron las palabras clave “Olmesartan Dissolution”, “Tramadol Dissolution” o “Tamsulosina Dissolution”. Así mismo se consultaron diferentes páginas web de organismos oficiales como la EMA o la AEMPS (CIMA).

5. Resultados y discusión.

Las formas farmacéuticas de liberación sostenida son sistemas diseñados principalmente para incrementar la seguridad y eficacia del tratamiento, bien prolongando el efecto terapéutico, o bien disminuyendo los picos de concentración característicos de las formas convencionales administrados en dosis múltiples^{1, 2}.

La liberación de la sustancia activa se produce más paulatinamente, o a una velocidad constante y/o en una localización determinada, en función de las necesidades del paciente, durante un período de tiempo específico^{1, 2}.

Las ventajas más importantes de las formas farmacéuticas de liberación sostenida son:

- Gracias a su uso, la adherencia al tratamiento por parte del paciente mejora notablemente, gracias a la disminución del número de dosis que éste recibe al día^{1,2,3,6}.
- Se aumenta la seguridad en el uso del fármaco, ya que se utilizan dosis menores y por tanto, el fármaco se distribuye menos a órganos o tejidos que no estén involucrados en la respuesta farmacológica, disminuyendo por lo cual los efectos secundarios^{1,2,3,6}.
- Mayor rentabilidad económica. A pesar de que el dispositivo sea más caro, al conseguir un mayor control de la enfermedad y una mejora del tratamiento, estos sistemas usados a largo plazo suponen un gasto menor¹.
- Conseguir evitar las fluctuaciones plasmáticas, lo que conlleva a una mejora en el control del tratamiento, principalmente en enfermedades que se reactivan cuando la concentración plasmática del fármaco cae por debajo de la concentración mínima¹.
- Posibilidad de reducir la formación de metabolitos tóxicos².
- Podemos conseguir que la acción terapéutica de un fármaco se mantenga durante el periodo nocturno².
- Se mejoran las características de liberación de principios activos que se hayan obtenido por biotecnología².
- Disminuye tanto la incidencia como la gravedad de los trastornos asociados con la intolerancia gástrica a principios activos irritantes^{1,2}.

Frente a estas ventajas, existen una serie de limitaciones:

- Existen muchos factores que van a influir en la liberación y absorción del principio activo, factores fisiológicos individuales de cada paciente y difícilmente controlables. Estos factores son tales como el pH, la actividad enzimática, la cantidad y el tipo de alimentos ingeridos... La acción del fármaco y su mantenimiento va a depender del control de estos factores².
- Existe la posibilidad de que se produzca una sobredosificación por alteración del sistema de liberación, por esta razón quedarían descartados los principios activos muy potentes para este tipo de formulaciones^{1,2}.
- No todos los principios activos son candidatos a ser incluidos en este tipo de formulaciones, quedarían descartados, por ejemplo, sustancias activas cuyas semividas biológicas fuesen de una hora o menos, ya que la cantidad que debería incluirse en la formulación para la obtención del efecto a largo plazo sería muy

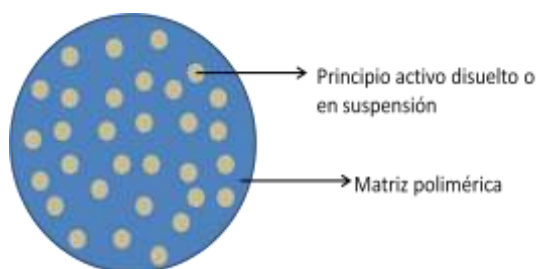
elevada, suponiendo un riesgo en caso de fallar el dispositivo, y haciendo además de este un sistema demasiado grande².

- Riesgo de que se dé un fenómeno de tolerancia, esto puede ocurrir cuando un medicamento se administra de forma continua durante un largo período de tiempo¹.

Vamos a centrar la revisión en los sistemas matriciales, concretamente en 2 tipos, las matrices hidrófilas y las matrices plásticas o inertes.

Sistemas matriciales: en estos sistemas, el fármaco se encuentra disperso (disuelto o en suspensión), de forma uniforme, en el seno de una matriz polimérica que resiste la disgregación y controla la cesión de éste¹. Los procesos encargados de la cesión del principio activo son la difusión y/o erosión, es decir, a medida que va erosionándose, la matriz va perdiendo partículas^{3,6}.

Este tipo de sistema no es adecuado para la liberación de compuestos insolubles o de baja solubilidad.



Según la naturaleza del polímero que forma la matriz, dividimos los sistemas matriciales en:

A. Matrices hidrófilas o tipo Swelling:

Estos sistemas son los más populares para la modulación de la liberación de fármacos³. En general, se componen de una mezcla de fármaco y un polímero hidrófilo que puede hincharse con el agua^{2,6}.

Fundamento. El sistema se compone de una mezcla de principio activo, coloide hidrófilo, un modificador de la liberación y un lubricante/deslizante¹. En general, las matrices son activadas por el agua, y la liberación de fármaco a partir de los sistemas farmacéuticos de este tipo es controlada por interacciones entre el agua, los polímeros y la sustancia activa³.

Estos sistemas se hinchan al entrar en contacto con el agua, formando una capa de matriz hidratada el coloide hidrófilo. La difusión del fármaco a través de la capa de matriz hidratada controla su velocidad de liberación. La capa de matriz hidratada

termina erosionándose y disolviéndose, y esta erosión dependerá de la naturaleza del coloide¹.

La liberación del principio activo se produce por dos procesos simultáneos: erosión de las capas más externas del gel y disolución del principio activo inmerso en la matriz que, a continuación, difunde al exterior a través de la barrera de difusión¹.

El principio activo de mayor solubilidad se liberará, principalmente, por el fenómeno de difusión; mientras que la erosión será la forma de liberación predominante si la sustancia activa es menos soluble (Fig 1.).

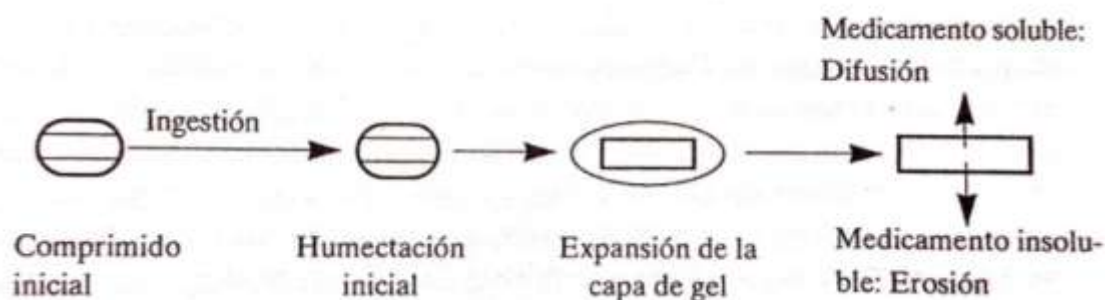


Figura 1. Liberación de una sustancia activa inmersa en una matriz hidrófila.

Considerando los tres mecanismos que son partícipes en la liberación de la sustancia activa (difusión, hinchamiento y erosión), podemos reconocer tres zonas en un sistema matricial hidrófilo después de llevar cierto tiempo expuesto al medio acuoso³. (Fig 2).

La zona 1 plasma los estados sólidos de todos los componentes del comprimido, donde se incluyen principio activo y polímero. La zona 1 termina con el frente de hinchamiento, que es donde empieza a hidratarse el polímero. Aquí es donde se da por primera vez la interacción polímero-agua⁴.

La zona 2 representa el estado hinchado del polímero y el estado sólido de la sustancia activa. Aquí no se produce el fenómeno de difusión porque el principio activo aún no se encuentra en su estado molecular⁴.

La zona 3 refleja el polímero hidratado y en estado de gel y representa el momento en el que el activo se disuelve, por ello tanto la zona 2 como la zona 3 están determinadas por el frente de difusión. Ya que el principio activo se disuelve, se produce el gradiente de concentración que impulsa la difusión del

activo, a través del gel, hacia el exterior del dispositivo. El último frente es el de erosión, en el que se produce la disolución del polímero⁴.

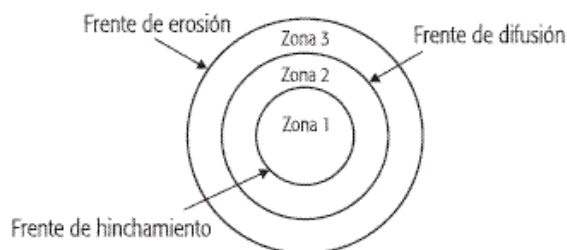


Figura 2. Representación esquemática de una matriz hidrofílica después de un determinado tiempo de exposición en agua, en donde se señalan los diferentes fenómenos discutidos para la liberación del activo. 4

Componentes del sistema:

- Sustancia activa.
- Polímero hidrófilo:
 - ~ Polímeros naturales: agar-agar, alginatos...¹
 - ~ Polímeros semisintéticos: almidones semisintéticos, chitosanos...¹
 - ~ Ésteres de celulosa: grupo de mayor importancia¹. La celulosa es un polímero lineal compuesto por unidades de β -anhidro glucosa, y cada una posee a su vez por 3 grupos hidroxilo. Sus ésteres son derivados que se obtienen por esterificación de esos grupos hidroxilo disponibles. Los más destacados son la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), carboximetilcelulosa sódica...
Son tan utilizados porque son biológicamente compatibles y no tóxicos, entre otras ventajas. Además, se comprimen con facilidad, se hidratan rápidamente cuando se encuentran a la temperatura del cuerpo humano y pueden presentarse en bajas cantidades como agentes formadores de matriz^{2, 4}.
 - ~ Polímeros del ácido acrílico: se encuentran integrados en el grupo de los carbomer y se comercializan bajo el nombre de Carbopol®¹.

Estos componentes suelen suponer entre el 20 y el 80% de la masa total del sistema¹.

- Facilitador de la compresión: lactosa monohidratada, lactosa anhidra, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina...¹
- Lubricante: tienen distintas funciones, entre las que destacan, disminuir la fricción entre partículas tanto durante la compresión como durante la compactación; disminuir la fricción con el troquel; eludir la adherencia al mismo; y mejorar el recorrido de la preparación por la máquina y por la troqueladora. Algunos de estos lubricantes son el estearato de magnesio o de calcio, el ácido esteárico o el dióxido de sílice coloidal.^{1,2}
- Otros (como puede ser un modificador de la matriz, un solubilizante o modificador del pH o un deslizante).

Ventajas vs. Inconvenientes en este tipo de sistemas ²	
Ventajas	Inconvenientes
Concepto relativamente sencillo	Para que se produzca la liberación del fármaco deben acontecer 2 procesos, que el agua penetre a través de la matriz y que el fármaco disuelto difunda a través de ésta.
Excipientes generalmente baratos y seguros	El perfil de liberación será más complejo si la capa más externa de la matriz hidratada sufre alguna erosión.
Posibilidad de incluir gran cantidad de fármaco	La producción a gran escala puede dar problemas.
Son erosionables (disminuye la presencia de restos de matriz en heces)	Según el principio activo, se necesitarán distintos polímeros para controlar correctamente la velocidad de liberación.
Fácil fabricación Tecnología bien definida	No es un sistema adecuado para fármacos líquidos.
Uso de equipos de fabricación farmacéutica de fácil acceso	
Posibilidad de obtención de distintos perfiles de liberación	

Ejemplos en el mercado.

Formas tratamiento hipertensión arterial.

- Principio activo: **olmesartán medoxomilo**. El olmesartán medoxomilo es un antagonista selectivo de elevada potencia de los receptores de la angiotensina II (tipo AT₁) que presenta actividad vía oral. Debido al bloqueo de estos receptores, se impide toda acción mediada por éstos, independientemente del origen o la ruta de síntesis de la angiotensina II. Este bloqueo selectivo da lugar a un aumento de la concentración plasmática de la angiotensina I y II, así como una disminución de los niveles plasmáticos de aldosterona⁸.

La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona y juega un papel crucial en la fisiopatología de la hipertensión vía receptores AT1.⁸

Según el registro de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, podemos encontrar el principio activo en diferentes presentaciones: formando comprimidos convencionales; y en forma de comprimidos de liberación prolongada que contienen una matriz hidrófila de liberación sostenida intestinal.⁷

- a) Comprimidos convencionales: de los 22 fármacos que contienen como principio activo el olmesartán encontrados en la web online de la AEMPs, 11 de ellos son comprimidos que liberan el principio activo de manera convencional.⁷
- b) Comprimidos de liberación prolongada que contienen una matriz hidrófila de liberación sostenida intestinal:

Suponen el resto de fármacos que contienen el olmesartán como principio activo. De entre ellos destacamos algunos como **Ixia**⁹, **Olmetec**¹⁰ u **Openvas**¹¹.

Todos ellos tienen una estructura común en la que podemos encontrar: el núcleo compuesto por algún polímero hidrófilo, como la hipromelosa o la HPMC; además de acompañar a este polímero algunos excipientes, tales como ciertos facilitadores de la compresión (como puede ser la lactosa monohidrato); diluyentes (como la celulosa microcristalina, que mejora el aspecto del granulado y permite la dosificación en cápsulas mediante un

proceso de granulación); disgregantes (como la croscarmelosa o la hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución); o lubricantes (como el estearato de magnesio)^{9,10,11}.

Por otro lado, el recubrimiento está formado, generalmente, por un polímero como la hipromelosa, que no va a modular la cesión del fármaco; un antiadherente como el talco y dióxido de titanio para el revestimiento y la tinta de impresión^{9,10,11}.

Existe una excepción en este grupo en cuanto a la composición de la cubierta, se trata de Olmesartán Premiumpharma¹², este fármaco tiene una diferencia con los otros 10 de este grupo, y es que en el recubrimiento de este comprimido encontramos macrogol en vez de hipromelosa, lo que nos confirma que tanto éste como la hipromelosa que encontramos en la cubierta del resto de comprimidos no participan en la cesión del principio activo.

Normalmente, este tipo de sistemas se formulan para disminuir la velocidad de disolución del principio activo, sin embargo, en los últimos años se han usado para conseguir una liberación más rápida en el tracto gastrointestinal, es decir, para aumentar esa velocidad de disolución. Existen estudios para mejorar la absorción de fármacos de mala solubilidad mediante surfactantes, nanoemulsiones, formulaciones lipídicas o mediante la inclusión de polímeros hidrófilos en el núcleo que mejoren la interacción fármaco-medio. Es el caso del olmesartán, que al ser perteneciente al grupo de fármacos de tipo II, se recurre a la inclusión de polímeros hidrófilos en el núcleo junto al principio activo para conseguir esa mejora de interacción entre el fármaco y el medio.

Formas tratamiento del dolor.

- Principio activo: **tramadol hidrocloreuro**. Se trata de un analgésico de acción central. Debe su efecto a su acción como agonista puro, no selectivo de diferentes tipos de receptores opioides: μ , κ y δ , aunque es por los receptores μ por quien muestra mayor afinidad. Además, la acción analgésica se ve incrementada por el bloqueo de la recaptación de noradrenalina y el aumento de liberación de serotonina⁸.

Tras su administración oral, el tramadol se absorbe de forma rápida y casi en su totalidad. Debe administrarse repetidamente cada 6 horas y su estado de

equilibrio se alcanza sobre las 36 horas, momento en el que aumenta su biodisponibilidad. Su concentración plasmática máxima se alcanza tras 2 horas desde la administración⁷.

El tramadol sería el ejemplo del tipo de fármaco candidato a ser incluido en un sistema de liberación prolongada con el fin de disminuir la velocidad de disolución, para conseguir las ventajas de este tipo de formulaciones.

Tras la revisión de todas las presentaciones en forma de comprimidos o cápsulas de tramadol que existen en el centro de información online de la Agencia Española del Medicamento, se comprueba que existen 114 productos, tras descartar las presentaciones en las que el tramadol se encontrara en combinación con cualquier otra sustancia activa, obtenemos un total de 29 productos, de los cuales, 16 son de liberación prolongada, pero sólo 7 presentan la estructura típica de una matriz hidrófila. De entre éstos, podemos destacar algunos como Adolonta Retard® o Tioner Retard®⁷.

En su estructura contienen algún polímero hidrófilo en el núcleo, como pueden ser la hidroxipropilmetilcelulosa o la hipromelosa, encargados de modular la liberación del principio activo; combinado con otros excipientes, como la celulosa microcristalina, que se trata de un diluyente que mejora el aspecto del granulado y permite la dosificación en cápsulas mediante un proceso de granulación; la lactosa monohidrato, que es un facilitador de la compresión; la croscarmelosa que es un disgregante; o el estearato de calcio, cuya función es la de lubricante⁷.

Mientras que en su recubrimiento encontramos un polímero, como la hipromelosa o el macrogol, que interviene en el proceso de cesión del principio activo; antiadherentes como el talco; y dióxido de titanio.

Es decir, se trata de 2 mecanismos conjuntos, el polímero presente en el núcleo, y el revestimiento con hipromelosa o macrogol.

Encontramos tres fármacos, Tramadol Retard Ratiopharm¹⁵, Tramadol Retard Stada¹⁶ y Tramadol Retard Teva¹⁷ que poseen la matriz de hidroxipropilcelulosa, pero que no tienen película, por lo que faltaría el segundo mecanismo.

Además, Tramadol Retard Normon¹⁸ posee un núcleo de povidona que proporcionará liberación sostenida pero como matriz inerte, y un recubrimiento con macrogol. Por lo que varía en el tipo de matriz respecto al resto de fármacos del grupo.

Es interesante la fabricación de estos fármacos por varias razones, para empezar, porque reducir el número de tomas diarias que tiene que hacer el paciente está estrechamente ligado con el éxito del tratamiento. En segundo lugar, se evita el empleo de etapas previas gracias al empleo de excipientes como la hipromelosa o HPMC, ya que se trata un excipiente de compresión directa. En tercer lugar, estos sistemas de liberación sostenida no emplean disgregantes. Estos procesos permitirán la fabricación de comprimidos de liberación sostenida mediante procesos de compresión directa y recubrimiento pelicular.

B. Matrices inertes.

Fundamento. En estos sistemas, encontramos la sustancia activa embebida dentro de un polímero inerte e insoluble en el medio gastrointestinal.⁶

El tamaño de partícula de los diversos integrantes del sistema influirá sobre la velocidad de liberación: a mayor tamaño, mayor velocidad, ya que si los componentes son más gruesos, producen poros de mayor tamaño.²

La matriz permanece intacta durante todo el proceso de liberación.

Podemos encontrar el fármaco disperso como una suspensión o disuelto en el polímero, dándose hasta cuatro posibles liberaciones⁶:

- Fármaco disuelto a nivel molecular en la matriz produciéndose su difusión mediante un mecanismo de solución-difusión.^{2,6}
- Fármaco disperso en la matriz, sufre la disolución y posteriormente se difunde por el fenómeno solución-difusión.^{2,6}
- Fármaco disuelto en la matriz, produciéndose la difusión a través de los poros de la matriz llenos de agua.^{2,6}
- Fármaco disperso en la matriz, que difunde a través de poros llenos de agua después de haberse disuelto.

El mecanismo de liberación que gobierna en este tipo de sistemas recibe el nombre de "Fickniano". La velocidad de liberación disminuye en función del tiempo, debido a que la longitud del trayecto de difusión para las moléculas de principio activo aumenta a medida que el frente del disolvente avanza hacia el centro del comprimido o matriz.⁷

Componentes.

- Principio activo.

- Polímero formador de la matriz: debe cumplir una serie de características, no puede ser digerible, debe ser insoluble en los líquidos digestivos, debe dar lugar a una matriz porosa coherente tras la compresión y no puede ser tóxico⁶:
 - o Derivados de la celulosa: etilcelulosa.¹
 - o Polímeros derivados del ácido metacrílico: incluyen copolímeros aniónicos, catiónicos y neutros derivados del ácido metacrílico y de los ésteres del metacrilato/acrilato o de sus derivados, vendidos bajo la marca Eduragit®. Las variedades que se emplean son la RL y la RS, que contienen amonio cuaternario en su estructura, culpable de que estas estructuras sean insolubles en agua pero permeables en el medio. Las RL poseen mayor permeabilidad que las RS, por lo que según las características del fármaco que queramos introducir y el tipo de liberación que busquemos obtener, podremos elegir una u otra variedad⁸.
 - o Otros: polietileno, fosfato cálcico dibásico, acetato de polivinilo, poliamida¹.
- Lubrificantes y antiadherentes, como el estearato de magnesio o el talco, aglutinantes... Utilizados en el proceso de compresión¹.
- Promotores de la solubilidad: canalizantes; modificadores del pH: si la solubilidad del principio activo fuera baja¹.
- Agentes formadores de poros: cloruro sódico, manitol, polioles y lactosa¹.

Ventajas ¹	Desventajas ¹
Velocidad de liberación determinada por la estructura de los poros	Dificultad para obtener liberación de orden 0 durante periodos amplios
Elaboración simple y económica <ul style="list-style-type: none"> - Compresión directa - Compresión previa granulación 	Se expulsa la matriz con las heces. Habrá que advertir a los pacientes de este hecho, para evitar un posible efecto placebo.
Bajo riesgo de descarga brusca de la dosis	

Ejemplos en el mercado.

Formas tratamiento de Hiperplasia Benigna de próstata.

- Principio activo: **tamsulosina hidrocloreuro**. Se trata de un antagonista de los receptores adrenérgicos α_1 postsinápticos, a los que se fija de manera selectiva y competitiva, particularmente a los subtipos α_{1A} y α_{1D} , produciéndose la relajación del músculo liso de la próstata y la uretra. Este fármaco aumenta el flujo urinario máximo, aliviando la obstrucción mediante la relajación del músculo liso y la uretra, mejorando así los síntomas de vaciado⁸.

También mejora los síntomas de llenado, en los que la inestabilidad de la vejiga juega un importante papel⁸.

Según el registro de la Agencia Española del Medicamento, podemos encontrar la tamsulosina hidrocloreuro en diferentes presentaciones: como cápsulas gastroresistentes que contienen gránulos de liberación prolongada; como comprimidos de liberación prolongada que contienen una matriz de liberación sostenida intestinal; y como comprimidos de liberación prolongada OCAS recubiertos con película, que contienen 0,4 mg de tamsulosina hidrocloreuro presentada como una matriz de liberación sostenida⁷.

- a) Cápsulas gastroresistentes que contienen gránulos de liberación prolongada: este grupo lo forman dos fármacos, Urolosin y Omnic.

Como podemos deducir de los excipientes que forman el núcleo de ambos fármacos, comprobamos que se tratan de un sistema compuesto por una matriz inerte, en forma de gránulos gastroresistentes que se ceden en el medio intestinal ($\text{pH} < 4.5$) debido a la presencia del copolímero del ácido metacrílico y acrilato de etilo, que es un polímero gastroresistente con una liberación a partir de estos pHs intestinales. Además, la triacetina, que es un plastificante, junto con los surfactantes como el laurilsulfato de sodio o el polisorbato, tienen una acción humectante y plastificante de la película gastroresistente, mejorando la compactibilidad del granulado; como lubricantes se emplean el estearato de calcio y el talco; mientras que la celulosa microcristalina es un diluyente que mejora el aspecto del granulado y permite la dosificación en las cápsulas mediante un proceso de granulación^{19,20}.

Composición de Urolosin ¹⁹ y Omnic ²⁰	
Contenido de la cápsula	Celulosa microcristalina
	Copolímero del ácido metacrílico y acrilato de etilo
	Polisorbato
	Laurilsulfato sódico
	Triacetina
	Estearato de magnesio/calcio
	Talco
Cubierta de la cápsula	Gelatina dura
	Indigotina
	Dióxido de titanio
	Óxido de hierro amarillo
	Óxido de hierro rojo

b) Comprimidos de liberación prolongada mediante una matriz inerte de liberación sostenida intestinal:

- **Inreq²¹**: comprimidos de liberación prolongada 0,4 mg.

Contenido del núcleo del comprimido	Hipromelosa
	Carbómero
	Celulosa microcristalina
	Sílice coloidal anhidra
	Óxido de hierro rojo
	Estearato de magnesio
Cubierta del comprimido	Hipromelosa
	Carbómero
	Celulosa microcristalina
	Sílice coloidal anhidra
	Estearato de magnesio

La formulación de tamsulosina en comprimidos de liberación prolongada proporciona una liberación de tamsulosina lenta y consistente, proporcionando niveles adecuados con poca fluctuación durante 24 horas. De los excipientes del núcleo, la hipromelosa y el carbómero proporcionan una liberación sostenida en el tracto intestinal. Además, el carácter pH dependiente del carbómero, posiblemente retrase su liberación hasta el

perfil de liberación de la tamsulosina. Después de una dosis de tamsulosina en esta presentación, las concentraciones plasmáticas se alcanzan en un tiempo medio de 6 horas. Como resultado de las características de liberación prolongada de tamsulosina, la concentración valle de tamsulosina en plasma supone el 40% de la concentración plasmática máxima.

c) Comprimidos de liberación prolongada OCAS recubiertos con película:

En este apartado se incluyen dos medicamentos, Urolosin ocas y Omnic Ocas. Ambos son comprimidos de liberación prolongada en los que el macrogol, al entrar en contacto con el medio gastrointestinal, forma un gel no-iónico de tipo matriz, desde donde se produce la liberación lenta de tamsulosina, proporcionándose niveles adecuados durante 24 horas con pocas fluctuaciones^{22, 23}.

Composición Urolosin Ocas²² y Omnic Ocas²³
Macrogol 7.000.000
Macrogol 8.000
Estearato de magnesio
Butilhidroxitolueno
Sílice coloidal anhidra
Hipromelosa
Óxido de hierro amarillo

Como podemos observar, tanto urolosin como omnic son gránulos de liberación prolongada con un derivado de copolímeros del ácido acrílico. Inreq son comprimidos de liberación prolongada con matrices hidrófilas (hipromelosa y carbómero); y Urolosin OCAS y Omnic OCAS son comprimidos de liberación prolongada que modulan la cesión de su principio activo a través de una matriz inerte derivada de macrogol de elevado peso molecular.

6. Conclusión.

Tanto las formulaciones de Olmesartán como las de Tramadol son matrices hidrófilas que incorporan en el núcleo como agente modulador de la liberación la hipromelosa o HPMC. Estos comprimidos necesitan incorporar diluyentes como la lactosa o la celulosa microcristalina o pequeñas cantidades de disgregantes que faciliten el proceso de hinchamiento que modula su cesión en el medio gastrointestinal.

Los sistemas matriciales de Tamsulosina se caracterizan por presentar distintos mecanismos para alcanzar una liberación controlada en el tracto gastrointestinal. Los gránulos con polímeros gastrorresistentes de copolímeros del ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) permiten la administración de cápsulas gastrorresistentes. Carbómeros dependientes del pH gastrointestinal como el carbopol unido a polímeros hidrófilos, como la hipromelosa, consiguen una liberación sostenida. Finalmente los polímeros inertes de macrogol de alto peso molecular permiten la elaboración de comprimidos OCAS de liberación sostenida.

7. Bibliografía.

1. Vila Jato JL. Tecnología Farmacéutica. Volumen II: Formas Farmacéuticas. 1ª ed. España: Síntesis; 1997.
2. Aulton ME. Farmacia, La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2ª ed. España: Elsevier; 2004.
3. Lozano MC, Córdoba D, Córdoba M. Manual de tecnología farmacéutica. 1ª ed. España: Elsevier; 2012
4. Sandoval PA, Baena Y, Aragón M, Rosas JE, Ponce D'León LF. Mecanismos generales de cesión de principios activos a partir de matrices monolíticas hidrofílicas preparadas con éteres de celulosa. Rev colomb cienc quim farm. 2008;37(2):105-121.
5. Sandoval PA, Baena Y, Aragón M, Rosas JE, Ponce LF. Mecanismos generales de cesión de principios activos a partir de matrices monolíticas hidrofílicas preparadas con éteres de celulosa. Rev. colomb. cienc. quim. farm. [Internet]. 2008 June [cited 2017 May 25] ; 37(2): 105-121. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182008000200001&lng=en
6. Suñé Negre, JM. Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. [Internet]. Disponible en: <http://www.ub.edu/legmh/capitols/sunyenegre.pdf>
7. Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS. [Internet]. Disponible en : <http://www.aemps.gob.es/cima>
8. Lüllmann H.; Mohr K.; Hein L. Farmacología: Texto y Atlas. 6ª ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2010.
9. Ixia®. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Ixia®. Consultado el 20/04/2017. <http://www.aemps.gob.es/cima>
10. Olmetec®. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Olmetec®. Consultado el 20/04/2017. <http://www.aemps.gob.es/cima>

11. Openvas®. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Openvas®. Consultado el 20/04/2017. <http://www.aemps.gob.es/cima>
12. Olmesartán Premiumpharma. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Olmesartán Premiumpharma. Consultado el 20/04/2017. <http://www.aemps.gob.es/cima>
13. Adolonta Retard® comprimidos de liberación prolongada. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Adolonta Retard®. Consultado el 28/04/2017. <http://www.aemps.gob.es/cima>
14. Tioner Retard®, comprimidos de liberación prolongada. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Tioner Retard®. Consultado el 28/04/2017. <http://www.aemps.gob.es/cima>
15. Tramadol Retard Ratiopharm, comprimidos de liberación prolongada. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Tramadol Retard Ratiopharm. Consultado el 28/04/2017. <http://www.aemps.gob.es/cima>
16. Tramadol Retard Stada, comprimidos de liberación prolongada. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Tramadol Retard Stada. Consultado el 28/04/2017. <http://www.aemps.gob.es/cima>
17. Tramadol Retard Teva, comprimidos de liberación prolongada. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y

Productos Sanitarios (AEMPS): Tramadol Retard Teva. Consultado el 28/04/2017. <http://www.aemps.gob.es/cima>

18. Tramadol Retard Normon, comprimidos de liberación prolongada. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Tramadol Retard Normon. Consultado el 28/04/2017. <http://www.aemps.gob.es/cima>
19. Urolosin®. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Urolosin®. Consultado el 18/04/2017. <http://www.aemps.gob.es/cima>
20. Omnic®. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Omnic®. Consultado el 18/04/2017. <http://www.aemps.gob.es/cima>
21. Inreq®. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Inreq®. Consultado el 18/04/2017. <http://www.aemps.gob.es/cima>
22. Urolosin.Ocas®. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Urolosin Ocas®. Consultado el 18/04/2017. <http://www.aemps.gob.es/cima>
23. Omnic Ocas®. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Omnic Ocas®. Consultado el 18/04/2017. <http://www.aemps.gob.es/cima>