



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

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

Autor: Marta Lucas Valero

D.N.I.: 47472942-E

Tutor: Santiago Torrado Durán

Convocatoria: Febrero 2016

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. ABSTRACT .....	3
3. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
4. OBJETIVOS.....	4
5. METODOLOGÍA.....	4
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	4
6.1. SISTEMAS MATRICIALES .....	5
6.1.1. Matriz soluble.....	5
Sistemas de matriz coloidal hidrófila .....	5
6.1.2 Matriz insoluble.....	8
Sistemas de matriz lipídica .....	8
Sistemas de matriz de polímeros insolubles .....	9
6.2. SISTEMAS OSMÓTICOS .....	13
6.2.1. Sistema OROS.....	13
6.2.2. Sistema OROS Push-Pull .....	15
6.2.3. Medicamentos incluidos en sistemas osmóticos: .....	17
7. CONCLUSIONES.....	18
8. BIBLIOGRAFÍA .....	19

# RECURSOS TECNOLÓGICOS EN COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

## 1. RESUMEN

Los sistemas matriciales y los sistemas osmóticos son unas de las formas farmacéuticas orales de liberación sostenida más empleadas actualmente en la industria farmacéutica. Su desarrollo ha permitido mejorar enormemente el tratamiento de gran variedad de patologías debido a su capacidad para proporcionar niveles plasmáticos de fármaco casi constantes, disminuyendo la aparición de efectos adversos y mejorando el cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Algunas enfermedades en las que se emplean este tipo de sistemas son la diabetes, al comercializarse medicamentos como el Diamicron MR® basado en un sistema matricial, o la hiperplasia benigna de próstata con el Carduran Neo®, el cual está basado en un sistema osmótico.

*Palabras clave:* “liberación sostenida”, “matriz hidrófoba”, “matriz hidrófila”, “sistema osmótico”, “glicazida”, “diamicron”, “oxicodona”, “targin”, “eudragit”, “OROS”.

## 2. ABSTRACT

Matrix and osmotic systems are one of the most used controlled drug delivery systems in the industry nowadays. Its development has allowed the improvement in treatments of a great variety of illnesses due to their capacity to maintain almost sustained plasma drug levels, thus decreasing the risk of side-effects and improving the medication adherence from the patients' point of view. Some of the diseases that are already being treated by these type of systems are diabetes, with the commercialization of drugs such as matrix-based Diamicron MR®, or benign prostatic hyperplasia, with the osmotic-based Carduran Neo®.

*Keywords:* “controlled release”, “hydrofobic matrix”, “hydrophilic matrix”, “osmotic system”, “gliclazide”, “diamicron”, “oxycodone”, “targin”, “eudragit”, “OROS”.

## 3. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El régimen posológico óptimo en el tratamiento de muchas enfermedades es aquel en el que se consigue una concentración de fármaco constante en el lugar de acción, manteniendo unos niveles plasmáticos eficaces enmarcados dentro del intervalo terapéutico<sup>1</sup>. El intervalo de dosificación de las formas convencionales dependerá de la semivida biológica del fármaco, por lo que fármacos con semivida corta requerirán ser

administrados a intervalos de tiempo muy cortos (cada 4 o 6 horas), lo que determinará que, en tratamientos de larga duración, se vea comprometida la adherencia terapéutica desencadenando en un fracaso terapéutico<sup>1,2</sup>. Ante estas limitaciones propias de las formas farmacéuticas convencionales se estimuló la investigación a partir de los años sesenta de nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada con el fin de incrementar la duración del proceso de liberación de fármaco y conseguir niveles plasmáticos eficaces mantenidos en el tiempo<sup>2</sup>. El desarrollo de estos nuevos sistemas de liberación sostenida ha permitido mejorar el tratamiento de muchas enfermedades crónicas que se reactivan cuando la concentración de fármaco cae por debajo de la concentración mínima<sup>1,3</sup>. Al conseguir mantener una concentración eficaz constante se disminuye la cantidad total de fármaco administrada a lo largo del tratamiento, lo que contribuye a reducir la incidencia y la gravedad de efectos secundarios relacionados con concentraciones plasmáticas excesivamente elevadas<sup>1,3</sup>. Ya que la acción terapéutica se mantiene durante más tiempo, el número y la frecuencia de las dosis se reduce, de modo que se mejora el cumplimiento terapéutico<sup>2,3</sup>. Ante estas ventajas, las formas farmacéuticas de liberación sostenida suponen un notable avance respecto a las formas convencionales en el tratamiento de muchas enfermedades.

#### **4. OBJETIVOS**

Realizar una revisión sistemática de los diferentes comprimidos matriciales y sistemas osmóticos existentes en el mercado farmacéutico, clasificándolos en función del modo en que se produce la liberación del fármaco en cada uno de ellos, así como, su estructura y los excipientes que los constituyen.

#### **5. METODOLOGÍA**

Se realizó una revisión bibliográfica empleando libros generales de tecnología farmacéutica tales como “Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas” de Michael E. Aulton y “Tecnología Farmacéutica, Volumen II: Formas Farmacéuticas” de José Luis Vila Jato. Además se han empleado bases de datos científicas como PubMed® o el buscador BUCea de la Biblioteca Complutense con el fin de consultar artículos y revistas de divulgación científica.

#### **6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

La liberación de fármaco desde un comprimido de liberación sostenida está controlada básicamente por dos mecanismos, la disolución y la difusión, estableciéndose cuatro

procesos fundamentales: hidratación del vehículo, difusión del medio acuoso hacia el interior del vehículo, disolución del fármaco activo y difusión del fármaco disuelto fuera del vehículo. Los sistemas de liberación sostenida orales pueden clasificarse en: sistemas matriciales, sistemas osmóticos, comprimidos recubiertos y comprimidos multicapa. Aunque cada sistema emplea un mecanismo distinto para liberar el fármaco todos ellos seguirán un principio fundamental, el fármaco disuelto siempre difundirá desde una zona de alta concentración a una de baja concentración, aprovechando esta fuerza generada por la diferencia osmótica para impulsar el fármaco fuera del sistema. De igual manera, el sistema deberá permitir que el agua del medio gástrico difunda hacia el interior del sistema con el fin de disolver el fármaco. La elección de un sistema de liberación u otro dependerá de las propiedades fisicoquímicas y biológicas del fármaco, así como del diseño de la forma farmacéutica y el mecanismo de liberación del fármaco<sup>1</sup>.

## 6.1. SISTEMAS MATRICIALES

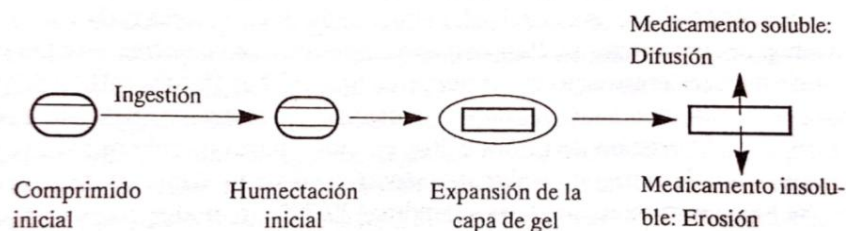
El fármaco se encuentra disperso de forma uniforme en el seno de una matriz polimérica, ya sea disuelto o en suspensión<sup>2</sup>. Estos sistemas pueden dividirse en dos grupos según la matriz sea soluble o insoluble<sup>1</sup>:

**6.1.1. Matriz soluble:** la matriz se disuelve lentamente permitiendo que el fármaco se vaya liberando de manera sostenida. Dentro de este sistema se engloban los sistemas de matriz coloidal hidrófila<sup>1</sup>:

**Sistemas de matriz coloidal hidrófila:** también reciben el nombre de matrices hinchables o solubles ya que la matriz está compuesta por un polímero hidrófilo capaz de hincharse con el agua<sup>1</sup>.

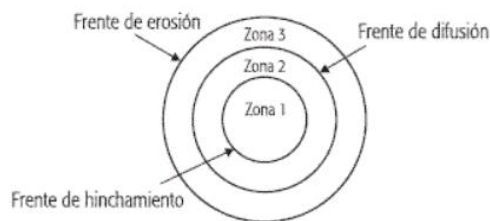
*Fundamento:* son comprimidos que al entrar en contacto con el agua se hinchan rápidamente debido a la hidratación del coloide hidrófilo, el cual forma una capa de gel que actúa como barrera de difusión, controlando la entrada de agua hacia la matriz y la salida del fármaco disuelto<sup>4</sup>. La liberación 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 difusión<sup>2</sup> (Fig. 1).

Fig. 1.  
Liberación de un principio activo a partir de una matriz hidrófila<sup>2</sup>.



Según la hidrosolubilidad del principio activo predominará un mecanismo u otro. De este modo, un fármaco poco soluble se liberará casi exclusivamente por la erosión de la matriz, mientras que, si el fármaco es soluble, predominará el proceso de difusión ya que todo el fármaco se habrá liberado antes de que la erosión del polímero se convierta en un factor limitante<sup>2,5</sup>.

Teniendo en cuenta los tres mecanismos implicados en el proceso de liberación (difusión, hinchamiento y erosión), pueden distinguirse tres zonas en un comprimido matricial hidrófilo tras un tiempo de ser expuesto al medio acuoso<sup>5</sup> (Fig. 2):



*Fig. 2. Representación esquemática de una matriz hidrófila después de un determinado tiempo exposición en agua, en donde se señalan los diferentes fenómenos discutidos para la liberación del principio activo<sup>5</sup>.*

La Zona 1 incluye todos los componentes del comprimido en estado sólido, incluyendo el principio activo y el polímero. A continuación se encuentra el frente de hinchamiento, momento en que el polímero comienza a hidratarse. La Zona 2 se conforma por el polímero hinchado y el principio activo aún en estado sólido. En esta zona, el agua comienza a disolver el principio activo que por la diferencia de concentración difundirá al exterior del comprimido constituyéndose así el frente de difusión. En la zona más externa, la Zona 3, predomina el fenómeno de erosión del polímero<sup>5</sup>.

*Componentes:*

- Principio activo.
- Agente formador de la matriz: Polímero hidrófilo:
  - Polímeros naturales: productos de origen vegetal (agar-agar, alginatos) o microbiano (goma xantán)<sup>2</sup>.
  - Polímeros semisintéticos: transformados mediante procesos físicos o de semisíntesis (chitosanos, almidones modificados)<sup>2</sup>.
  - Éteres de celulosa: productos obtenidos por esterificación a partir de la celulosa. Los éteres de celulosa más conocidos son la hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), carboximetil celulosa sódica (CMC Na), metil celulosa (MC), etil celulosa (EC) y celulosa acetato ftalato. Son los polímeros hidrófilos más utilizados ya que presentan una

alta compatibilidad biológica y no son tóxicos. Son compuestos muy compresibles capaces de contener grandes cantidades de principio activo<sup>5</sup>. La HPMC es el más usado, ya que proporciona un adecuado mecanismo de liberación y permite elegir distintos grados de viscosidad<sup>6</sup>.

○ Polímeros del ácido acrílico: comercializados como Carbopol®<sup>2</sup>.

- Agentes modificadores de la matriz: algunos de los materiales empleados son azúcares, polioles y sales solubles como el cloruro sódico, los cuales actúan como agentes formadores de poros favoreciendo la hidratación de la matriz y acelerando el proceso de liberación<sup>1</sup>.
- Mejoradores de la solubilidad: se incluyen para aumentar la solubilidad de principios activos poco solubles. Algunos agentes solubilizantes son los tensoactivos (como el laurilsulfato sódico), azúcares o polioles<sup>1</sup>.
- Lubrificantes y antiadherentes: reducen la fricción entre las partículas durante la compresión. Algunos ejemplos de lubricantes son el estearato magnésico, el estearil fumarato sódico o el talco<sup>1</sup>.
- Excipientes facilitadores de la compresión: aglutinantes, deslizantes, etc.

#### *Tipos de matrices hidrófilas:*

- Geles verdaderos: en presencia de agua la matriz forma una estructura polimérica entrelazada dejando agua atrapada en los intersticios de la red, confiriendo estructura de gel. Un ejemplo de este tipo de matriz es la de gelatina<sup>1</sup>.
- Matrices viscosas: no se forma un gel, sino que se genera un entrecruzamiento de las cadenas poliméricas sin que se formen enlaces entre ellas. Este tipo de matriz está formada por ejemplo por HPMC y alginato sódico en agua<sup>1</sup>.

#### *Ventajas:*

- Se fabrican por compresión directa, con equipos fácilmente accesibles<sup>1</sup>.
- Se emplean excipientes baratos y seguros<sup>1</sup>.
- Pueden incorporar grandes cargas de fármaco<sup>1</sup>.
- Son erosionables por lo que se disminuye el efecto *ghost* o placebo<sup>1</sup>.
- Su elaboración industrial es sencilla.

#### *Inconvenientes:*

- No son adecuadas para vehiculizar fármacos con baja solubilidad<sup>1</sup>.

- La liberación del principio activo depende de dos procesos de difusión, el de entrada de agua hacia el núcleo de la matriz y el de salida del fármaco disuelto<sup>1</sup>.
- La cinética es difícilmente reproducible ya que el proceso de erosión de la matriz hace que el perfil de liberación sea más complejo<sup>1</sup>.
- Se requiere una repetitividad entre los lotes de fabricación<sup>1</sup>.
- Según el principio activo es necesaria la asociación de distintos polímeros para controlar bien la velocidad de liberación<sup>1</sup>.

**6.1.2. Matriz insoluble:** la liberación del fármaco se consigue cuando penetra el medio acuoso en la matriz para disolver el principio activo que difundirá a través de los poros de la matriz. Ya que es requisito indispensable que el fármaco se disuelva para poder ser liberado, este tipo de sistema no será adecuado para administrar fármacos con baja solubilidad acuosa. En este grupo se engloban los sistemas de matriz lipídica y los sistemas de matriz de polímeros insolubles<sup>1</sup>:

**Sistemas de matriz lipídica:** también reciben el nombre de matrices ceras o hidrófobas ya que la matriz está compuesta por un lípido sólido en el que se encuentra disperso el principio activo<sup>4</sup>.

*Fundamento:* la liberación del fármaco puede llevarse a cabo mediante dos mecanismos: difusión del principio activo a través de los poros de la matriz, y erosión de la superficie matricial<sup>4</sup>. Al entrar en contacto con el medio acuoso se disuelve el agente formador de canales contenido en la matriz haciendo que se formen poros que permiten la entrada de agua para disolver el principio activo. Una vez disuelto, el fármaco difundirá a través de estos poros al medio externo<sup>1</sup>. A su vez, la matriz es erosionada poco a poco debido a procesos de lipólisis enzimática, hidrólisis o solubilización por ionización. El predominio de un mecanismo u otro dependerá de la solubilidad del principio activo y de las características del propio excipiente lipídico<sup>2</sup>.

*Componentes:*

- Principio activo.
- Agente formador de la matriz: Excipientes lipídicos:
  - Ácidos y alcoholes grasos<sup>7</sup>.
  - Ésteres de ácidos y alcoholes de bajo peso molecular como el alcohol cetílico<sup>7</sup>.
  - Aceites: aceite de semilla de algodón, aceite de soja y otros aceites vegetales hidrogenados<sup>1</sup>.



- Ceras: constituidas principalmente por ésteres de alcoholes y ácidos grasos superiores<sup>7</sup>.
- Glicéridos principalmente saturados (mono-, di- y triglicéridos)<sup>7</sup>.
- Glicéridos saturados poliglicólicos: Gelucire®: son los excipientes más utilizados en la elaboración de este tipo de matrices. Se basan en la combinación de mezclas de monoésteres, diésteres y triésteres de glicerol y monoésteres y diésteres de polietilenglicoles que permite obtener excipientes con diferentes propiedades. Se obtienen por esterificación de los ácidos grasos que constituyen los glicéridos con los grupos alcoholes terminales del polietilenglicol<sup>7</sup>.
- Agentes formadores de poros: deben ser solubles en el medio gástrico para disolverse en contacto con el agua y formar canales a través de los que difundirá el fármaco disuelto. Algunos de estos agentes son el cloruro sódico, la lactosa, el manitol y los polioles<sup>1</sup>.
- Mejoradores de la solubilidad: incluidos para aumentar la solubilidad de principios activos poco solubles. Algunos agentes solubilizantes son los tensoactivos (como el laurilsulfato sódico), azúcares o polioles<sup>1</sup>.
- Lubrificantes y antiadherentes: indispensables para que el proceso de compresión se lleve a cabo correctamente. Algunos ejemplos de lubricantes son el estearato magnésico, el estearil fumarato sódico o el talco<sup>1</sup>.
- Excipientes facilitadores de la compresión: aglutinantes, deslizantes, etc.

*Ventajas:*

- Son fáciles de elaborar mediante compresión directa, compactación con rodillos o granulación en caliente<sup>1</sup>.
- La aparición de nuevos excipientes como los denominados Gelucire® ha permitido mejorar el control del perfil de liberación<sup>7</sup>.

*Inconvenientes:*

- Es difícil controlar el perfil de liberación, ya que influyen en él las variaciones de pH y el contenido gástrico<sup>2</sup>.
- Pueden presentar problemas de estabilidad<sup>2</sup>.

**Sistemas de matriz de polímeros insolubles:** también llamadas matrices plásticas o inertes, debido a que están formadas por un polímero inerte insoluble en los líquidos gastrointestinales. La matriz permanece intacta durante todo el proceso de liberación<sup>4</sup>.

*Fundamento:* en el proceso de liberación es fundamental la porosidad y tortuosidad de los canales que forman la matriz. El fármaco disuelto difunde a través de la red capilar formada por los espacios vacíos entre las partículas del polímero a medida que el medio de disolución penetra en la matriz. La matriz polimérica constituye un esqueleto poroso indeformable e insoluble en el medio gastrointestinal, que una vez ha liberado todo el principio activo se elimina con las heces<sup>4</sup>. Es importante advertir al paciente de que se eliminan restos de la matriz a través de las heces con el fin de evitar que se produzca efecto placebo.

*Componentes:*

- Principio activo.
- Polímero formador de la matriz:
  - Derivados celulósicos: etilcelulosa<sup>1</sup>.
  - Polímeros derivados del ácido metacrílico: copolímeros de metacrilato que reciben el nombre de Eudragit®. Son polímeros no biodegradables, no absorbibles y no tóxicos. Se emplean las variedades de Eudragit RL y RS ya que, contienen en su estructura amonios cuaternarios que hacen que sean insolubles en agua pero permeables al medio. Las variedades RL presentan una permeabilidad mayor que las RS, por lo que la elección de un polímero u otro dependerá de las características del fármaco y del perfil de liberación buscado<sup>8</sup>.
  - Otros excipientes poliméricos: polietileno, fosfato cálcico dibásico, acetato de polivinilo (PVA), poliamida<sup>1</sup>.
- Agentes formadores de poros: su adición es opcional, empleándose entre otros cloruro sódico, lactosa, manitol y polioles<sup>1</sup>.
- Mejoradores de la solubilidad: utilizados en caso de que el principio activo a administrar sea poco soluble. Pueden emplearse tensoactivos (como el laurilsulfato sódico), azúcares o polioles<sup>1</sup>.
- Excipientes necesarios en el proceso de compresión: lubricantes y antiadherentes (estearato magnésico, talco), aglutinantes, deslizantes, etc<sup>1</sup>.

*Factores que controlan la liberación:*

- Tamaño de partícula de los componentes<sup>7</sup>. Cuanto mayor sean las partículas mayor será la velocidad de liberación ya que se formarán matrices con poros mayores<sup>1</sup>.

- Porosidad y tortuosidad propias de la matriz. Una matriz muy porosa hará que la liberación del fármaco sea más rápida permitiendo que el agua penetre más fácilmente y el fármaco difunda más rápido<sup>1</sup>.
- Fuerza de compresión empleada en la elaboración del comprimido<sup>7</sup>. La fuerza de compresión determina la porosidad de la matriz, cuanto más rígida y menos porosa sea una matriz más lenta será la liberación del fármaco<sup>1</sup>.
- Adición de sales o solutos hidrófilos formadores de poros<sup>1</sup>.
- La adición de excipientes suele influir sobre la liberación del principio activo. Los excipientes hidrosolubles favorecen la humectación de la matriz y aumentan su porosidad, mientras que, los excipientes hidrosolubles, tienden a reducir la humectabilidad de la matriz y la penetración del medio<sup>1</sup>.

*Ventajas:*

- Se puede controlar la velocidad de liberación definiendo la porosidad de la matriz<sup>1</sup>.
- Elaboración económica y simple por compresión directa o compresión previa granulación<sup>4</sup>.
- Existe bajo riesgo de que se produzca una descarga abrupta de la dosis.

*Inconvenientes:*

- Dificultad para obtener liberación de orden cero durante largos periodos de tiempo<sup>1</sup>.

**6.1.3. Medicamentos incluidos en sistemas matriciales:**

Actualmente existen multitud de medicamentos que emplean un sistema matricial como método para conseguir una liberación sostenida, un ejemplo de ello es el Diamicon MR® que contiene como principio activo Gliclazida<sup>3</sup>. Es un fármaco hipoglucemiante empleado en el tratamiento de la Diabetes Mellitus no insulino dependiente o Diabetes Mellitus tipo 2. La Gliclazida es una sulfonilurea de segunda generación que ejerce su acción hipoglucemiante al estimular la secreción de insulina inhibiendo los canales de potasio sensibles a ATP en las células  $\beta$ -pancreáticas<sup>9</sup>. Para conseguir que el fármaco sea liberado de manera sostenida se emplea una matriz hidrófila constituida por Hipromelosa (HPMC)<sup>10</sup>. Se administra una vez al día con el desayuno ajustando la dosis en función de la respuesta metabólica de cada paciente. Se detectan niveles cuantificables en plasma tras 30 minutos de ser administrado, alcanzándose la concentración máxima a las 12 horas<sup>11</sup>. El comprimido

debe tragarse entero, ya que una alteración en la estructura del comprimido puede variar el perfil de liberación impidiendo que se obtenga el perfil de liberación sostenida buscado<sup>9</sup>. La administración de Gliclazida de liberación modificada a dosis entre 30-120 mg/día frente a Gliclazida de liberación inmediata a dosis de 80-320 mg/día ha demostrado tener una eficacia similar en pacientes con Diabetes tipo 2 durante un periodo de 10 meses, reduciendo la hemoglobina glicosilada y la glucosa plasmática en ayunas en un grado similar. La Gliclazida de liberación modificada presenta mayor eficacia en pacientes tratados previamente sólo mediante dieta, reduciendo significativamente los niveles de hemoglobina glicosilada. Ambos fármacos presentan una tolerancia similar<sup>10</sup>. Estudios internacionales han demostrado la eficacia y seguridad del tratamiento con Gliclazida de liberación sostenida en varios estados de diabetes<sup>12</sup>.

- Lista de excipientes de Diamicon MR®: Hidrogenofosfato de calcio dihidratado<sup>9</sup> (aglutinante<sup>13</sup>), Maltodextrina<sup>9</sup> (aglutinante<sup>13</sup>), Hipromelosa<sup>9</sup> (polímero formador de la matriz<sup>10</sup>), Estearato de magnesio<sup>9</sup> (lubrificante y antiadherente<sup>13</sup>), Sílice coloidal anhidra<sup>9</sup> (lubrificante y antiadherente<sup>13</sup>).

Otro ejemplo lo encontramos en el medicamento comercializado con el nombre Targin® (Oxicodona/Naloxona), que, en este caso, emplea como vehículo una matriz inerte<sup>3</sup>. Es un analgésico opioide utilizado en el tratamiento del dolor intenso que sólo se puede tratar mediante analgésicos opioides<sup>14</sup>. Se indica también como tratamiento de segunda línea del síndrome idiopático de piernas inquietas grave tras fracaso con terapia dopaminérgica<sup>15</sup>. La Naloxona se incluye en la formulación con el fin de contrarrestar el estreñimiento inducido por opioides ya que también actúa sobre los receptores opioides del intestino<sup>14</sup>. Se administra cada 12 horas ajustando la dosis según la intensidad del dolor y la sensibilidad del paciente. Puede administrarse con o sin alimentos pero siempre debe tragarse entero sin romperlo, masticarlo ni tritularlo para que no se altere el perfil de liberación<sup>15</sup>. Se consigue una liberación sostenida del fármaco utilizando una matriz inerte formulada a base de etilcelulosa reforzada con alcohol estearílico<sup>3</sup>. En el medio gástrico se disolverá permitiendo que se libere una dosis inicial de los principios activos situados en la superficie de la matriz. El medio acuoso penetra por los canales de la matriz para disolver los principios activos y permitir que la solución comience a difundir hacia el exterior de la matriz (Fig. 3).

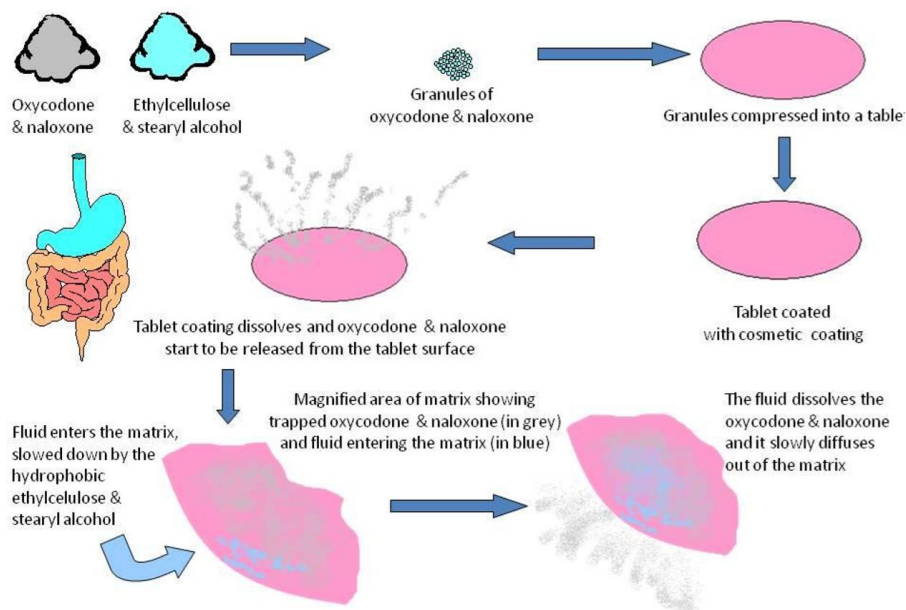


Fig. 3. Mecanismo de liberación de los comprimidos de Oxycodona/Naloxona<sup>3</sup>

- Lista de excipientes de Targin®: Etilcelulosa<sup>15</sup> (polímero formador de la matriz<sup>3</sup>), Alcohol estearílico<sup>15</sup> (agente de refuerzo en la formación de la matriz<sup>13</sup>), Lactosa monohidrato<sup>15</sup> (agente formador de poros<sup>13</sup>), Talco<sup>15</sup>: (lubrificante y antiadherente<sup>13</sup>), Estearato de magnesio<sup>15</sup> (lubrificante y antiadherente<sup>13</sup>).

## 6.2. SISTEMAS OSMÓTICOS

Se denominan también sistemas de bomba osmótica, ya que se consigue una velocidad de liberación constante aprovechando la fuerza generada por el gradiente osmótico entre el medio gastrointestinal y el interior del comprimido. Todos los sistemas osmóticos están constituidos por un núcleo de tipo comprimido recubierto por una membrana semipermeable con un orificio a través del cual es liberado el principio activo<sup>4</sup>. Pueden clasificarse en función del número de membranas y compartimentos que presente<sup>3</sup>.

**6.2.1. Sistema OROS (Oral Release Osmotic System):** es el sistema osmótico elemental o simple, ya que está constituido por un único núcleo osmótico recubierto por una membrana semipermeable<sup>4</sup> (Fig. 4).

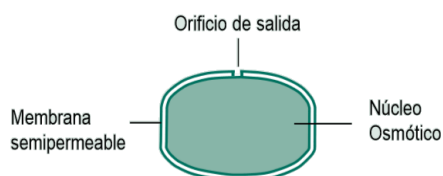


Fig. 4. Comprimido osmótico elemental<sup>4</sup>

*Fundamento:* el principio activo se encuentra en el núcleo osmótico, formulado en forma de comprimido junto a agentes osmóticos como el cloruro sódico y excipientes

de compresión como diluyentes y aglutinantes<sup>2</sup>. Una vez administrado, el agua del medio gastrointestinal penetra hacia el núcleo a través de la membrana semipermeable y provoca la disolución del principio activo generando una presión hidrostática que empuja la disolución saturada a través del orificio de la membrana<sup>1, 4</sup>. La membrana permite únicamente la entrada de agua, por lo que la salida del fármaco disuelto se producirá exclusivamente a través del orificio de salida<sup>1</sup>. El fármaco es liberado según una cinética de orden cero hasta que se agota la mayor parte del principio activo sin disolver, momento en que la velocidad de liberación decrece siguiendo una cinética de primer orden debido a la disminución de la presión osmótica dentro del dispositivo<sup>4</sup>.

*Componentes:*

- Núcleo:
  - Principio activo.
  - Agentes osmóticos: incluidos para generar la presión osmótica suficiente para que el fármaco sea bombeado al exterior<sup>1</sup>. Algunos agentes osmóticos utilizados son el cloruro sódico, el cloruro potásico y el manitol<sup>2, 3</sup>.
  - Excipientes de compresión como diluyentes, aglutinantes y lubricantes<sup>3</sup>.
- Cubierta:
  - Polímero de membrana: constituye la membrana semipermeable encargada de controlar la entrada de agua. Debe ser permeable al agua e impermeable al principio activo y los agentes osmóticos y debe resistir las agresiones mecánicas y enzimáticas del tracto gastrointestinal. Puede estar constituida a base de alcohol polivinílico, acetato de celulosa o poliésteres<sup>2</sup>.
  - Plastificantes.
  - Opacificantes o colorantes.
- Orificio de salida del fármaco: practicado en la membrana por medios mecánicos o mediante un rayo láser incorporado a la máquina de comprimir<sup>4</sup>.

*Factores que controlan la velocidad de liberación:*

- Solubilidad del principio activo: en el caso de principios activos poco solubles habrá que adicionar agentes osmóticos para aumentar la presión osmótica dentro del sistema con el consiguiente aumento del flujo de penetración de agua. Por el contrario, en caso de incluir principios activos muy solubles, la liberación transcurrirá durante un período de tiempo muy corto por lo que será necesario utilizar sales del principio activo que sean menos solubles<sup>2, 3, 4</sup>.

- Naturaleza de la cubierta: determina la velocidad con la que el agua entra al interior del comprimido osmótico según el espesor de la cubierta, el tipo de polímero empleado, el método utilizado en su formación, la presencia de agentes plastificantes, etc.<sup>2,3</sup>
- Diámetro del orificio de salida: debe ser lo suficientemente pequeño para que el fármaco no sea liberado por difusión<sup>4</sup>. La solubilidad del principio activo y la naturaleza del resto de componentes condicionan el tamaño de orificio para alcanzar una difusión constante<sup>2,3</sup>.

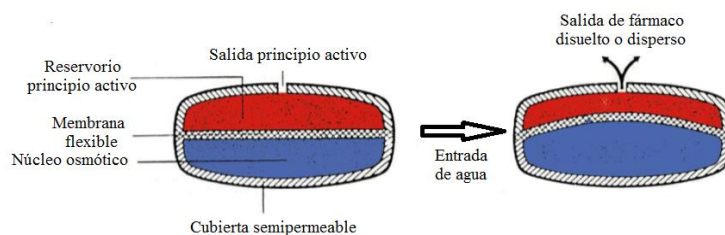
*Ventajas:*

- Solo difunde el agua, ya que la membrana es permeable a ésta pero impermeable al principio activo y los agentes osmóticos<sup>1,4</sup>.
- Es sencillo modular la velocidad de difusión del agua controlando las características de la membrana<sup>1</sup>.
- El mecanismo de liberación es independiente del fármaco por lo que pueden emplearse multitud de principios activos<sup>1</sup>.
- Proporciona un perfil de liberación de orden cero<sup>1</sup>.

*Inconvenientes:*

- Posible obstrucción del orificio de salida, su diámetro es crucial<sup>1,4</sup>.
- Es esencial la integridad y consistencia de la cubierta, ya que un defecto en el revestimiento puede provocar una liberación brusca del fármaco<sup>1</sup>.
- No es aplicable para principios activos muy hidrosolubles o poco solubles<sup>2</sup>.

**6.2.2. Sistema OROS Push-Pull:** también recibe el nombre de comprimido osmótico bicompartimental<sup>4</sup>. Consta de un reservorio superior que contiene el principio activo y uno inferior con el núcleo osmótico. Ambas cámaras están separadas por una membrana flexible<sup>2</sup>. El núcleo está rodeado por una membrana semipermeable que permite la entrada de agua<sup>4</sup> (Fig. 5).



*Fig. 5. Sistema OROS Push-Pull<sup>3</sup>*

*Fundamento:* la entrada de agua a través de la membrana semipermeable provoca que el principio activo situado en el reservorio superior se disuelva o disperse, mientras

que, en el compartimento inferior, crea una presión osmótica que empuja la membrana flexible provocando la salida del principio activo.

*Componentes:*

- Núcleo:
  - Cámara superior:
    - Principio activo.
    - Pueden incluirse agentes osmóticos para generar presión osmótica en la cámara superior acelerando el proceso de liberación. Puede emplearse cloruro sódico, cloruro potásico y manitol<sup>2,3</sup>.
    - Excipientes de compresión (diluyentes, aglutinantes y lubricantes)<sup>3</sup>.
  - Cámara inferior:
    - Polímero formador de hidrogel: se emplean polímeros hidrófilos capaces de formar un hidrogel expandible. El polímero utilizado debe expandirse lo suficiente para expulsar la totalidad del principio activo sin romper la membrana semipermeable. Entre los polímeros formadores de hidrogeles más utilizados se encuentran los polímeros carboxivinílicos, la carboximetilcelulosa sódica y la pectina<sup>4</sup>.
- Cubierta:
  - Polímero de membrana: al igual que en el caso de los comprimidos osmóticos simples, el polímero más utilizado es el acetato de celulosa además del alcohol polivinílico o los poliésteres<sup>2,4</sup>.
  - Plastificantes, opacificantes y colorantes.
- Orificio de salida del fármaco practicado en la membrana semipermeable.

*Ventajas:*

- Permite obtener un perfil de liberación de orden cero<sup>4</sup>.
- Constituyen una alternativa al sistema OROS simple al permitir utilizar principios activos con solubilidad en agua escasa o excesivamente alta<sup>2,4</sup>.
- Puede ser fácilmente fabricado utilizando una máquina de comprimir especial para elaborar este tipo de comprimidos<sup>4</sup>.

*Inconvenientes:*

- Es importante definir el diámetro del orificio de salida para evitar obstrucciones<sup>1,4</sup>.
- El hidrogel utilizado en la formulación debe tener unas características bien

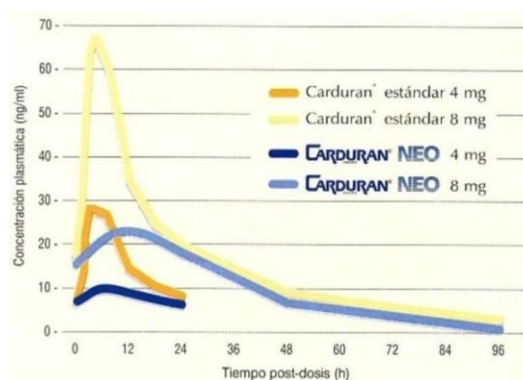


definidas para evitar que se hinche en exceso y dañe la cubierta<sup>1,4</sup>.

### 6.2.3. Medicamentos incluidos en sistemas osmóticos:

Uno de los medicamentos más destacados que emplean la tecnología OROS es el Carduran Neo®, el cual contiene como principio activo Doxazosina<sup>3</sup>. Este fármaco es un bloqueante  $\alpha$ -adrenérgico indicado en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata<sup>16</sup>, produciendo una mejoría en la urodinámica y los síntomas de los pacientes y reduciendo además la presión arterial de pacientes con hipertensión al disminuir la resistencia vascular sistémica<sup>3</sup>. Se incluye en un sistema OROS Push-Pull diseñado especialmente para conseguir una liberación de orden cero. La concentración plasmática máxima se alcanza de 8 a 9 horas tras la administración. Los niveles máximos en plasma son un tercio de los alcanzados con la misma dosis de Doxazosina de liberación inmediata, aunque los niveles valle a las 24 horas son similares. El Carduran Neo consigue un perfil plasmático más uniforme que la Doxazosina de liberación inmediata, obteniendo un índice pico/valle de menos de la mitad<sup>17</sup> (Fig. 6).

*Fig. 6. Curvas de nivel plasmático de Doxazosina formulada en una forma convencional y en forma de liberación modificada<sup>3</sup>.*



En ensayos clínicos en pacientes con hiperplasia benigna de próstata la incidencia de efectos adversos tras el tratamiento con Carduran Neo fue de un 41% frente al 54% de la Doxazosina de liberación inmediata<sup>17</sup>. Al evitar picos de concentración plasmática se reduce el riesgo de episodios de hipotensión ortostática<sup>3</sup>.

En los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios en referencia a modificaciones tecnológicas en los comprimidos osmóticos elemental y simple<sup>3</sup>, de este modo, han surgido nuevos sistemas como los comprimidos osmóticos multicompartimentales. Un ejemplo de ello es el medicamento comercializado como Invega®, el cual contiene como principio activo Paliperidona<sup>3</sup>, un metabolito activo de la Risperidona, que actúa como bloqueante selectivo de los efectos de las monoaminas uniéndose a los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> y dopaminérgicos D<sub>2</sub>. Por tanto, es un medicamento antipsicótico indicado en el tratamiento de la

esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo<sup>18</sup>. Está formulado dentro de un sistema OROS con tres compartimentos separados entre sí por membranas flexibles. El compartimento inferior contiene el agente osmótico, mientras que los otros dos compartimentos actúan como reservorio de la Paliperidona<sup>3</sup> (Fig. 7).

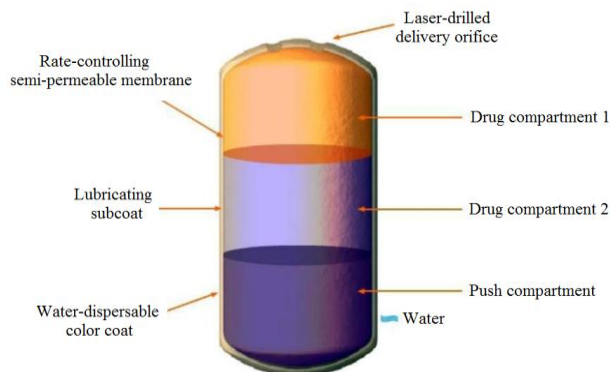


Fig. 7. Sistema osmótico multicompartimental<sup>3</sup>.

La administración de una dosis única de Invega provoca una liberación gradual que permite que la concentración plasmática de Paliperidona aumente de manera constante hasta alcanzar la concentración máxima 24 horas después de ser administrado. Si se administra una vez al día se consigue alcanzar un estado estacionario tras 4 ó 5 días de tratamiento. Se observan mínimas fluctuaciones entre la concentración máxima y mínima en comparación con las concentraciones conseguidas con Risperidona de liberación inmediata<sup>18</sup> (Fig. 8).

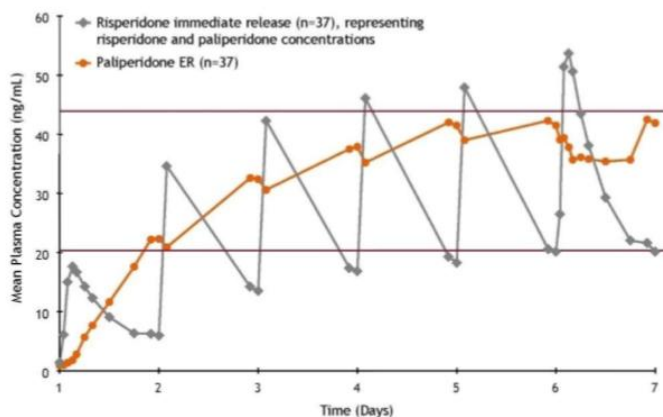


Fig. 8. Curva de niveles plasmáticos tras dosis sucesivas de Invega (Paliperidona) y Risperidona de liberación inmediata<sup>3</sup>.

## 7. CONCLUSIONES

Los sistemas matriciales y osmóticos son una herramienta terapéutica de primera magnitud gracias a su versatilidad y su capacidad para vehicular gran variedad de principios activos. El amplio conocimiento sobre las propiedades de cada uno de los sistemas y la aparición de nuevos excipientes y materiales como los Gelucire® o los Eudragit®, permite adecuar estos sistemas según las características del principio activo a administrar y el perfil de liberación buscado. De este modo, los sistemas matriciales serán

más adecuados para administrar fármacos con una solubilidad en agua mayor, ya que el proceso de liberación en estos sistemas se basa en la difusión del fármaco disuelto a través de los intersticios de la matriz; mientras que, la liberación a partir de sistemas osmóticos no dependerá tanto de la solubilidad como de que se genere una presión osmótica suficiente para que el principio activo disuelto sea impulsado al exterior del sistema. Medicamentos como el Diamicron MR® o el Targin® demuestran la eficacia con la que los sistemas matriciales están siendo aplicados actualmente en la industria farmacéutica, mostrando una clara efectividad y disminuyendo la aparición de efectos adversos con respecto a los mismos fármacos administrados bajo una forma convencional. Del mismo modo, el Carduran Neo® y el Invega®, son claros ejemplos de comprimidos osmóticos que han representado un gran avance en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata y la esquizofrenia respectivamente. Son muchas las alternativas y oportunidades que los sistemas orales de liberación sostenida ofrecen a la industria farmacéutica, por ello, las nuevas tendencias de innovación en la industria se basan en el desarrollo de este tipo de sistemas.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

- 1) Aulton ME. Farmacia, La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2ª ed. España: Elsevier; 2004.
- 2) Vila Jato JL. Tecnología Farmacéutica. Volumen II: Formas Farmacéuticas. 1ª ed. España: Síntesis; 1997.
- 3) Frigols JL. Innovaciones farmacéuticas en la administración de medicamentos. Anales (Reial Acadèmia de Medicina de la Comunitat Valenciana). 2012(13):6-161.
- 4) Suñé Negre JM. Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. [Internet]. Curso de formación continuada para farmacéuticos de hospital. Barcelona: Fundación Promoción Médica; 2002. [citado 25 ene 2016] Disponible en: <http://www.ub.edu/legmh/capitols/sunyenegre.pdf>
- 5) 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.
- 6) Nokhodchi A, Raja S, Patel P, Asare-Addo K. The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. BioImpacts. 2012;2(4):175-187.
- 7) Costa E, Arancibia A, Aïache JM. Sistemas Matriciales. Acta Farm Bonaerense. 2004;23(2):259 -265.

- 8) Thakral S, Thakral NK, Majumdar DK. Eudragit: a technology evaluation. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013;10(1):131-149.
- 9) Diamicon®. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Diamicon®. <http://www.aemps.gob.es/cima>
- 10) McGavin JK, Perry CM, Goa KL. Gliclazide modified release. *Drugs.* 2002;62(9):1357-1364.
- 11) Cohen Sabban H, González Yibirín M. Ensayo clínico cruzado y randomizado de biodisponibilidad relativa de dos formulaciones de Gliclazida, comprimidos de 30 mg de liberación sostenida, administrados en dosis única a voluntarios sanos. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica.* 2011;30(2):28-32.
- 12) Leiter LA, Shestakova MV, Trubitsyna NP, Piletič M, Satman I. Implementing an optimized glucose-lowering strategy with a novel once daily modified release gliclazide formulation. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2015 [citado 25 ene 2016]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016882271500457X>
- 13) Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* 6th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
- 14) Burness C, Keating G. Oxycodone/Naloxone prolonged-release: A review of its use in the management of chronic pain while counteracting opioid-induced constipation. *Drugs.* 2014;74(3):353-375.
- 15) Targin®. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Targin®. <http://www.aemps.gob.es/cima>
- 16) Conley R, Gupta SK, Sathyan G. Clinical spectrum of the osmotic-controlled release oral delivery system (OROS), an advanced oral delivery form. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(10):1879-1892.
- 17) Carduran Neo®. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Carduran Neo®. <http://www.aemps.gob.es/cima>
- 18) Invega®. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Invega®. <http://www.aemps.gob.es/cima>