



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: SISTEMAS DE LIBERACIÓN
MODIFICADA COLÓNICA PARA EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
INFLAMATORIAS CRÓNICAS**

Autor: Marta Rodríguez Ortiz

Tutor: Dra. M^a Elvira Franco Gil

Convocatoria: Junio 2016

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
OBJETIVOS	6
METODOLOGÍA	6
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	6
1. Mecanismos de liberación modificada colónica	6
1.1. Liberación pH-dependiente	6
1.2. Liberación dependiente del tiempo de tránsito gastrointestinal	7
1.3. Liberación por degradación enzimática microbiana	7
2. Ejemplos de sistemas de liberación modificada colónica	9
2.1. Comprimido de lactulosa CODES™	10
2.2. Sistemas basados en polisacáridos	11
2.2.a) Microcápsulas de quitosano	11
2.2.b) Comprimidos de quitosano-condroitín sulfato	12
2.2.c) Sistemas matriciales de goma xantana	12
2.2.d) Pellets E-CDS®	13
2.3. Nanopartículas de Eudragit® FS30D/RS100	13
2.4. Microesponjas y microesferas	14
2.5. SLM de inulina multipulso	14
2.6. Sistemas dependientes de la presión	15
2.7. Sistema OROS-CT®	15
2.8. Sistema CTDT®	16
2.9. Sistema Pulsincap®	17
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFÍA	19

RESUMEN

En este trabajo se exploran las estrategias que ha desarrollado la Tecnología Farmacéutica para la liberación modificada colónica de principios activos (p.a.) en el tratamiento de tres enfermedades inflamatorias crónicas: la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la artritis reumatoide. La modificación de la liberación es útil para el tratamiento de estas dolencias, que requieren tratamiento farmacológico de por vida. Además permiten evitar la inactivación precolónica del principio activo, incrementar la eficacia del tratamiento, reducir el número de administraciones y evitar efectos secundarios e intoxicaciones; lo que en última instancia mejora el cumplimiento del tratamiento, lo optimiza y aumenta la calidad de vida del paciente. Se estudiarán tres mecanismos de liberación de principio activo a nivel colónico, los sistemas de liberación modificada más relevantes y se verán algunos ejemplos de sistemas comercializados en España.

ABSTRACT

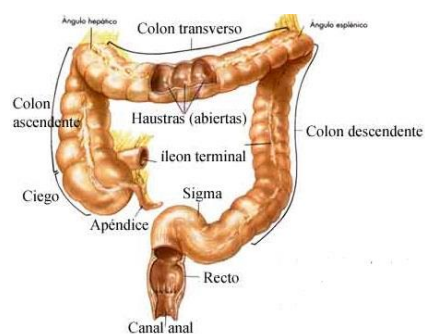
In this project, strategies to deliver drugs directly into the colon were explored to treat three chronic, inflammatory diseases: Crohn's disease, ulcerative colitis and reumathoid arthritis. Delivering drugs into the colon is useful in chronic illnesses that require life-long treatments. Colonic drug-delivery systems avoid the loss of drug in pre-colonic areas, increase the treatment's effectiveness and reduce the number of doses the patient needs to take, thus decreasing the incidence of side effects/intoxications. As a consequence, patient compliance, treatment optimization and quality of life are increased. Three mechanisms for the delivery of drugs specifically to the colon are studied, along with the most important colonic drug-delivery systems and examples of marketed colonic systems in Spain.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La mayoría de medicamentos son formas galénicas sólidas de liberación convencional para la vía oral. Estas formas galénicas sólidas se disuelven en el fluido del tracto gastrointestinal y el principio activo (p.a.) se absorbe principalmente por difusión pasiva proporcionando un efecto sistémico tras su distribución. La magnitud de dicha absorción depende de las características físico-químicas del p.a. y se convierte en un parámetro crítico cuando el p.a. es sensible al pH agresivo, a las enzimas gastrointestinales o cuando se requiere que el p.a. se libere en zonas concretas, por ejemplo el colon, y que ejerza un efecto local. La liberación convencional de p.a. es responsable de numerosos efectos secundarios y de la necesidad de

incrementar la dosis o la frecuencia de administración para asegurar el efecto terapéutico en el paciente crónico; lo cual produce intoxicaciones o disminuye el cumplimiento [4, 23].

El colon es la zona distal del tubo digestivo encargada de la absorción de agua y minerales tras la digestión de los alimentos y la absorción de los macronutrientes (**Figura 1**). Posee menor diversidad y cantidad de enzimas digestivas que el intestino delgado predominando la actividad enzimática de la flora microbiana [16]. El tiempo de residencia en el colon suele ser alto (hasta 5 días) pero se puede reducir con incrementadores de la absorción (p.e. quitosano) [19] lo cual origina biodisponibilidades muy altas durante periodos largos de tiempo. Las partes del colon más favorables para la absorción de p.a. son el ciego y el colon ascendente, más ricos en líquidos [9, 13, 22].



Los sistemas de liberación modificada colónica son un tipo de sistemas de liberación modificada (SLM) vía oral que se caracterizan por retardar la liberación del p.a. hasta llegar al colon, de modo que recorren todo el tracto gastrointestinal sin verse alterados [5]. Esta liberación modificada colónica tiene varias ventajas, ya que permite:

Figura 1-. Colon

- La liberación local del p.a. durante largos periodos de tiempo y la posibilidad de reducir la dosis y la frecuencia de administración, lo cual reduce la incidencia de efectos secundarios y garantiza un mejor cumplimiento del tratamiento.
- Que p.a. que sufren un importante efecto de primer paso hepático o que se degradan en estómago e intestino delgado (p. e. péptidos, vacunas y proteínas) puedan alcanzar los últimos tramos del tracto gastrointestinal inalterados [5, 16, 22].

Los sistemas de liberación modificada colónica se administran mayoritariamente vía oral tanto en sistemas monolíticos como en sistemas multiparticulados.

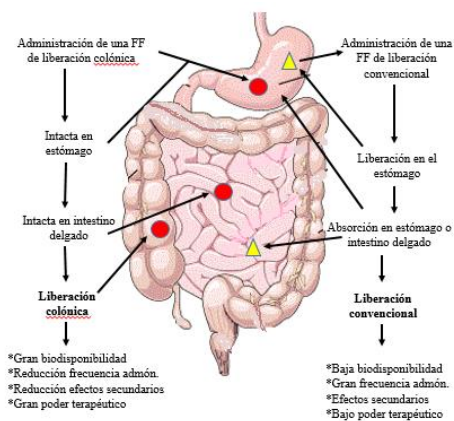
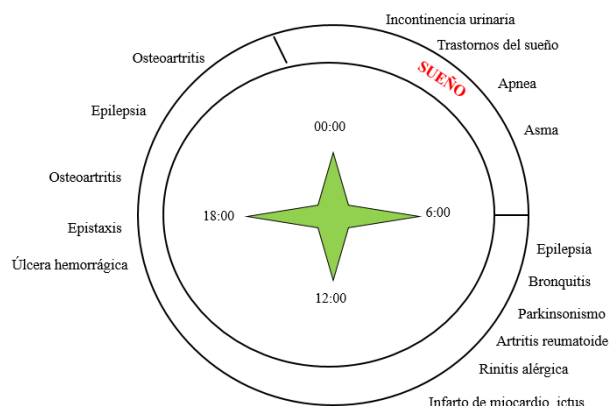


Figura 2-. Liberación convencional vs. colónica

La liberación modificada colónica atrae el interés de la comunidad científica porque permite tratar localmente enfermedades colónicas como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn pero también enfermedades no colónicas como la artritis reumatoide o el asma, caracterizadas por tener un pico sintomatológico coordinado con los ritmos circadianos del paciente (**Figura 3**). Por tanto, una ventaja adicional sería la posibilidad de sincronizar el tratamiento farmacológico con los picos de síntomas del paciente, concepto que se conoce con el nombre de ‘cronofarmacología’ [17, 18].



La solubilidad del p.a. es un aspecto importante dado que el colon es una región con contenidos viscosos, lo cual entorpece la disolución del p.a. y por tanto su liberación [9]. En el caso de los p.a. hidrófilos estos se pre-solubilizan y se intenta que la liberación ocurra en el ciego

Figura 3- Cronofarmacología

y/o colon ascendente. Los p.a. hidrófobos de acción sistémica sufren absorción errática por lo que se puede facilitar la liberación por erosión [5, 9]. El funcionamiento óptimo se obtiene por combinación de distintos mecanismos de liberación y de distintos excipientes [4, 5, 13]. Un sistema que combine dos mecanismos de liberación y/o dos excipientes distintos será un sistema de funcionamiento más efectivo que aquellos que no hagan dichas combinaciones.

La enfermedad de Crohn [10] es un trastorno de origen autoinmune, genético y ambiental caracterizado por la aparición de brotes inflamatorios seguidos de periodos de remisión. El tratamiento incluye corticoides, inmunosupresores y terapia biológica.

La colitis ulcerosa [10, 13] es un trastorno de origen autoinmune, ambiental y genético caracterizado por la inflamación de colon y recto. El tratamiento incluye antiinflamatorios, corticoides, inmunosupresores y terapia biológica.

La artritis reumatoide [10, 17, 19] es un trastorno de origen autoinmune, genético y ambiental en el que las articulaciones de manos y pies se inflaman produciendo dolor y destrucción paulatina que desemboca en deformidad e incapacidad funcional de la articulación. En el tratamiento destacan los FAMES, que ralentizan el desarrollo de la enfermedad, y los AINEs, los corticoides y la terapia biológica, que alivian los síntomas.

OBJETIVOS

El presente trabajo tiene como objetivo revisar las tendencias clásicas y nuevas de la liberación modificada colónica de fármacos, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas de notable prevalencia en la población española. Se estudiará:

1. Qué recursos tecnológicos pueden:

* Evitar la liberación y absorción prematura del p.a. antes de su llegada al colon.

* Impulsar dicha liberación únicamente en el colon (de modo específico).

2. Los p.a. que se pueden incluir en sistemas de liberación colónica.

3. Qué enfermedades, colónicas y no colónicas, se pueden tratar con estos sistemas colónicos.

4. Ejemplos de sistemas colónicos comercializados en España.

5. La importancia de la modificación de la liberación, no sólo porque supone una optimización del tratamiento farmacológico de la enfermedad, sino también por su contribución a la buena práctica clínica.

METODOLOGÍA

Para la elaboración de este trabajo se recurrió a la **revisión bibliográfica** de dos bases de datos en Internet: PubMed (<https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), de libre acceso, y Scopus (<https://www.scopus.com>), de acceso vía correo institucional de la UCM.

Se realizaron búsquedas con las palabras clave ‘*colon-specific drug delivery system*’ y ‘*chronopharmacology*’ y se descargaron en formato PDF los artículos y resúmenes más relevantes, citados en la bibliografía. Aparte, se consultaron **manuales de texto**.

Algunas de las **figuras y tablas** del trabajo fueron **elaboradas por la autora** del mismo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El tratamiento de las enfermedades crónicas inflamatorias con sistemas de liberación convencional obliga al paciente a medicarse más de una vez al día, promoviendo el abandono del tratamiento e incrementando la incidencia de efectos secundarios y/o intoxicaciones. Una liberación temprana de p.a. sensibles al pH o a las enzimas del tubo digestivo provoca su degradación y reduce la biodisponibilidad llevando al fracaso terapéutico [15].

1. MECANISMOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA COLÓNICA

1.1) Liberación pH-dependiente. El tracto digestivo presenta un amplio rango de valores de pH en su extensión, siendo el estómago el sitio donde el pH es más ácido e incrementándose

estos valores a medida que se avanza por el intestino delgado. Sin embargo el pH tiende a descender en el ciego y en el colon, especialmente en las porciones proximal y transversal (**Figura 4**) [2, 5, 14]. Para ello las formulaciones se recubren de co-polímeros de ácido metacrílico y metilmetacrílico (p.e. Eudragit® solos o combinados), solubles a $\text{pH} > 5$ por desprotonación de los grupos carboxílicos.

La liberación pH-dependiente tiene varias desventajas. La variedad de valores de pH reduce la especificidad de acción ya que los polímeros empiezan a disolverse en porciones distales del intestino delgado (antes de llegar al colon) y la liberación comienza demasiado pronto [2, 16]. Otros problemas incluyen la variabilidad inter- e intraindividual en los valores de pH.

1.2) Liberación dependiente del tiempo de tránsito gastrointestinal. Se basa en el tiempo que tarda el sistema en llegar al colon propulsado por el peristaltismo del tubo digestivo (tiempo de latencia). El tiempo de latencia presenta gran variabilidad inter- e intraindividual, según los alimentos ingeridos y la enfermedad en curso: la diarrea lo acorta y el estreñimiento lo prolonga [2, 16]. Si el sistema es monolítico es posible que al no mezclarse de forma homogénea con los fluidos gástricos no sea capaz de avanzar y por lo tanto el tiempo de tránsito se incrementa, lo cual puede retrasar el efecto terapéutico. En ese sentido los sistemas multiparticulados son más ventajosos. En la **Figura 4** se resumen los valores de pH y tiempos de tránsito habituales en tubo digestivo.

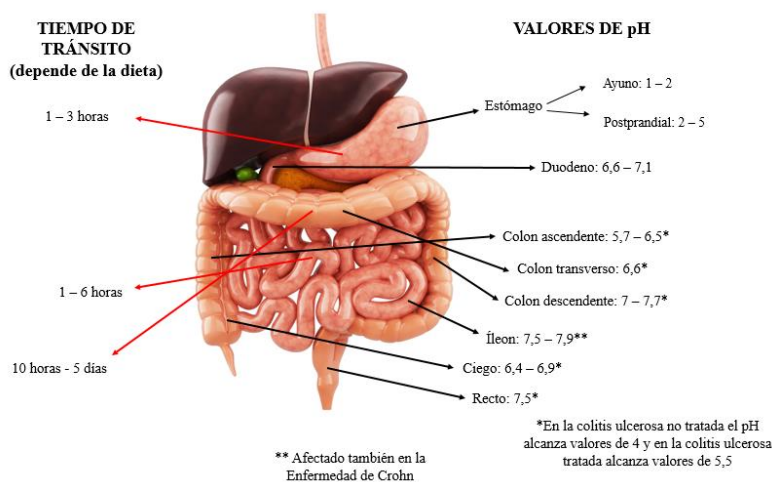


Figura 4.- Valores de pH y tiempo de tránsito [5, 16]

1.3) Liberación por degradación enzimática microbiana. La degradación enzimática microbiana parece ser el mecanismo de liberación más prometedor para los sistemas de liberación modificada colónica [20]. Se basa en la existencia de una microflora colónica

anaerobia cuyas enzimas producen energía por fermentación de los compuestos no digeridos de la dieta [2, 16]. La especificidad de sitio y seguridad son sus dos mayores ventajas.

Los materiales gastrorresistentes degradables por estas enzimas son polímeros de origen natural o sintético. Los materiales de origen natural son abundantes, baratos y se pueden modificar químicamente, no son tóxicos y son biodegradables [3, 16] (**Tabla 1**).

Polímero natural	Origen	Características
Quitosano	Animal	Soluble en medio ácido, hinchable, degradable por quitinasas
Condroitín-sulfato	Animal	Soluble en medio acuoso, hinchable, degradable por enzimas microbianas
Inulina	Vegetal	Forma geles estables en medio acuoso, se degrada por enzimas microbianas
Goma xantana	Microbiano	Hinchable, retardo por mecanismo tiempo-dependiente, liberación por difusión

Tabla 1- Polisacáridos naturales comunes en SLM colónicos [2 – 5, 9, 14, 16, 17, 18]

Estos polímeros conforman matrices o recubrimientos tanto solos como combinados y es posible reticularlos para retardar la liberación [3]. Los polímeros naturales son una buena opción ya que cuentan con la ventaja de haber sido autorizados como excipientes [5, 21] pero algunos de ellos tienen propiedades plásticas deficientes y tienden al hinchamiento favoreciendo su disolución. Para evitarlo se añaden polímeros semisintéticos hidrófobos (**Tabla 2**) en una proporción adecuada que se determina experimentalmente [5 – 6, 14, 20]. El grosor del film es un parámetro crítico en la liberación; a mayor grosor mayor retardo pero también mayor coste en excipientes y más tiempo de manufacturación.

Polímero semisintético	Origen (materia prima)	Características
Etilcelulosa	Vegetal	Hidrófoba, retarda la liberación
Hipromelosa (HPMC)	Vegetal	Hinchable y soluble, retarda la liberación

Tabla 2- Polisacáridos semisintéticos comunes en SLM colónicos [5, 16]

Los derivados del ácido metacrílico y metilmetacrílico son los polímeros sintéticos más empleados (**Tabla 3**). A pH ácido (grupo –COOH) estos polímeros son insolubles en medio

acuoso, pero a pH básico (grupo $-\text{COO}^-$) se vuelven solubles [5, 9, 16, 22]. A mayor número de grupos ácidos, mayor pH de disolución del polímero [18].

Polímero sintético	Tipo	Características / pH al que se disuelven
Eudragit®	E	Permeable, soluble en medio ácido / < 5
	L100	Incremento solubilidad ciertos p.a., se degrada formando poros / 6,0
	S100	Permeable, aporta rigidez y plasticidad / 7,0
	RS100	Degradación tiempo-dependiente
	FS30D	Sensible al pH / ≥ 7
	P4135F	Sensible al pH / 7,2

Tabla 3- Polímeros sintéticos comunes en SLM colónicos [1 – 2, 4 – 5, 9, 12, 16]

La degradación enzimática colónica es un recurso útil en las siguientes situaciones:

- a) *Activación colónica de profármacos*, como la budesonida- β -D-glucurónido y la sulfasalazina [2, 5, 16]. La **budesonida- β -D-glucurónido** resiste al paso precolónico y por su gran peso molecular no puede ser absorbido. Una vez llega al colon la β -glucuronidasa microbiana hidroliza el compuesto liberando budesonida [7]. La **sulfasalazina** es metabolizada por azorreductasas bacterianas dando ácido 5-aminosalicílico (**5-ASA**).
- b) *Degradación de ciclodextrinas* (oligosacáridos cíclicos de 6-8 unidades de glucosa) portadoras de p.a. en el interior de la estructura o esterificados con los grupos $-\text{OH}$ externos de las unidades de glucosa. Se han hecho ensayos con **5-ASA** como p.a. modelo [5, 24].
- c) *Degradación de transportadores azo-conjugados de 5-ASA* (grupo azo-: $-\text{N}=\text{N}-$). La hidrólisis de los grupos $-\text{azo}$ separa las cadenas y disminuye la viscosidad del transportador permitiendo la difusión del fármaco. Los azo-conjugados son hidrófobos y se degradan lentamente. Al contener el grupo $-\text{azo}$ pueden dar lugar por degradación a especies nitrogenadas tóxicas [5, 16, 22].

2. EJEMPLOS DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA COLÓNICA

Atendiendo a su estructura física se pueden distinguir dos tipos de sistemas: los monolíticos (p.e. comprimidos, cápsulas de contenido pulverulento) y los multiparticulados (p.e. pellets, microcápsulas, nanopartículas y microesponjas). Los estudios apuntan a los sistemas multiparticulados como óptimos, ya que su pequeño tamaño permite su movimiento fluido y

mezcla homogénea. Por ende, se reducen los efectos secundarios locales y al acumularse en las zonas de tejido inflamado o ser ingeridos por los macrófagos se produce un alcance muy específico de la enfermedad; tienen una mayor superficie específica por lo que liberan el p.a. con más rapidez y los defectos de fabricación son imperceptibles [2, 11, 13 – 14, 19].

2.1. **Comprimido CODES® (pH – tiempo - microbiano – pH).** El sistema consta de:

- *Una capa externa de polímero entérico. Evita la disolución del Eudragit® E en estómago.
- *Una capa de Eudragit® E. Polímero permeable y soluble en medio ácido.
- *Un núcleo monolítico de lactulosa (azúcar hidrófilo) + p.a. (normalmente hidrófobo).

El sistema transita intacto por el estómago hasta el intestino delgado, donde a $\text{pH} > 5$ el material entérico comienza a solubilizarse. Eliminada la cubierta entérica, el agua va entrando a través del Eudragit® E y disuelve la lactulosa pero no el fármaco. La disolución de lactulosa sale a través del Eudragit® E al entorno colónico. La lactulosa es degradada por la flora colónica y los productos de degradación, que son ácidos, facilitan la disolución del Eudragit® E dejando el p.a. libre. El p.a. actúa localmente en el colon pues al ser hidrófobo y haber poco agua en la luz colónica no puede disolverse para absorberse, distribuirse y dar un efecto sistémico. El sistema está diseñado para que los p.a. hidrófobos no puedan salir antes de que la lactulosa haya sido degradada, lo cual no sucede hasta la llegada del sistema al colon [8, 16] (**Figura 5**).

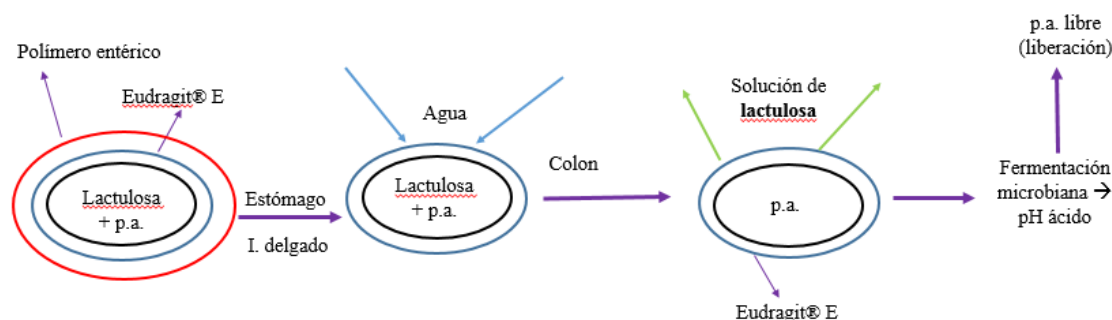


Figura 5 – CODES®

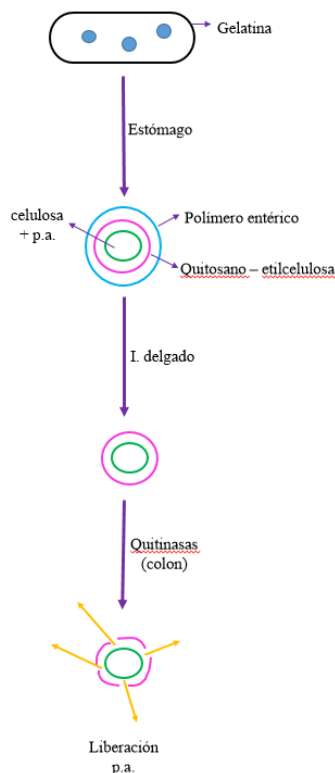
La lactulosa es esencial en el funcionamiento del sistema pero es un azúcar reductor que puede reaccionar con p.a. que contengan grupos amino primarios o secundarios para formar aductos con potencial carcinogénico vía reacción de Maillard. Aunque el riesgo es bajo existen estudios que han sustituido la lactulosa por isomaltosa, un azúcar de idénticas propiedades pero incapaz de formar dichos aductos por no tener poder reductor [8].

Este sistema es ideal para transportar p.a. lipófilos como la **budenosida** y el **5-ASA**, de uso en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa. El 5-ASA es inestable en medio gástrico y además se absorbe en intestino delgado provocando efectos secundarios [6].

2.2 Sistemas basados en polisacáridos. Estos sistemas son los más empleados. La combinación polímero natural – Eudragit® es ampliamente utilizada en los sistemas de liberación modificada colónica, con polímeros naturales como el quitosano, la goma xantana, la pectina o los derivados celulósicos [1, 21]; que utilizan tanto la degradación microbiana por erosión como el hinchamiento como mecanismos de liberación del p.a. en el colon. Se pueden fabricar sistemas recubiertos, matrices y sistemas multiparticulados. A continuación se detallan los más habituales:

2.2.a. Microcápsulas de quitosano (pH – tiempo - microbiano). Las microcápsulas se dosifican en una cápsula de gelatina de liberación convencional y se componen de:

- *Una cubierta externa entérica (protege al quitosano del medio ácido estomacal).
- *Una mezcla quitosano - látex de etilcelulosa. El quitosano es un compuesto hidrófilo que gelifica y es degradable por las enzimas de la microflora colónica y la etilcelulosa es un compuesto hidrófobo que modula su hinchamiento e incrementa su plasticidad.
- *Un núcleo de p.a. + excipientes.



La cápsula de gelatina se disuelve en el estómago y se liberan las microcápsulas, que alcanzan íntegras el intestino delgado. A $\text{pH} > 5$ la cubierta entérica se disuelve. El quitosano transita por el intestino delgado captando agua y gelificándose. En el colon los enlaces reticulantes del quitosano gelificado, que ha perdido viscosidad y separado sus cadenas, son degradados por las quitinasas microbianas abriéndose poros por los que el p.a. se libera (**Figura 6**).

Figura 6.- Microcápsulas de quitosano

Como recurso tecnológico destaca una estrategia para incrementar la resistencia del quitosano al medio ácido, que

consiste en formularlo como sales de quitosano (laureato y palmitato de quitosano), de modo que los grupos amino ($-\text{NH}_2$) son menos susceptibles a la protonación que causa su disolución prematura [14, 23]. Los estudios demuestran que el grosor de las cubiertas es crítico: cubiertas gruesas y bajas proporciones de quitosano retrasan la liberación del fármaco, mientras que cubiertas más finas y proporciones mayores la incrementan [6, 14] aunque incrementar demasiado el grosor de la capa puede conllevar un aumento del tiempo y coste de fabricación [23].

2.2.b. Comprimidos de quitosano – condroitín sulfato (pH – tiempo- microbiano). Es posible reticular el quitosano con otros polisacáridos como el condroitín sulfato, de similares características [3]. Cuando el quitosano se reticula se consigue mitigar su erosión en medio ácido y al mismo tiempo se incrementa la degradación microbiana colónica. Por lo general cuanto mayor es el grado de reticulación del polímero y cuanto mayor es la concentración, mayor es el retardo en la liberación [3].

La hidratación del condroitín sulfato provoca hinchamiento y coalescencia a medida que el sistema avanza por intestino delgado, formándose una matriz viscoelástica continua que evita que más cantidad de agua contacte y disuelva el quitosano. Cuando el sistema llega al colon las enzimas degradan el condroitín-sulfato por fermentación. El p.a. se liberará por erosión microbiana y por difusión. Un ejemplo de sistema sería el siguiente [17]:

*Recubrimiento entérico con una mezcla de Eudragit® L-100 y S-100.

*Matriz de condroitín-sulfato/quitosano, ambos polímeros naturales. El condroitín sulfato tiene cierta función de modulación del hinchamiento del quitosano.

*Núcleo de p.a. + excipientes.

Estos sistemas de quitosano – condroitín sulfato se han estudiado utilizando como principios activos modelo la **indometacina** y el **aceclofenaco**, ambos antiinflamatorios indicados en el tratamiento de la artritis reumatoide, caracterizados por su corta vida media y porque pueden causar efectos secundarios gástricos lesivos [4, 17].

2.2.c. Sistemas matriciales de goma xantana (pH – tiempo). El sistema consta de una matriz compuesta de goma xantana y una mezcla de polímeros pH-sensibles (Eudragit® L100 y S100). El hinchamiento de la matriz empezaría en el intestino delgado y alcanzaría su cenit en el colon, donde se daría la difusión del p.a. de forma mayoritaria. En el caso de vehicular

fármacos hidrófobos (p.e. **indometacina**) la liberación ocurrirá por erosión microbiana de la matriz al verse dificultada la disolución [4].

Una ventaja de este diseño matricial es que puede superar las desventajas de los sistemas recubiertos, en los que existe la posibilidad de que la cubierta permanezca íntegra durante su paso por el colon de modo que el efecto terapéutico sería nulo [4, 9].

2.2.d. Pellets E-CDS (pH – tiempo de tránsito - microbiano). El sistema se compone de:

- *Una cápsula de gelatina de liberación convencional que contiene pellets.
- *Pellets: una capa de polímero entérico, una capa de mezcla de quitosano/polímero hidrófobo y un núcleo de fármaco + excipientes.

La cápsula libera los pellets en el estómago, por donde transitan inalterados. En intestino delgado el recubrimiento entérico se disuelve y las partículas de quitosano comienzan a captar agua, hinchándose y gelificándose, formando una cubierta de quitosano/polímero hidrófobo. Con esta nueva cubierta generada *in situ* el sistema transita hasta el colon donde la microflora colónica degrada el quitosano y se libera el fármaco [2, 19].

2.3. Nanopartículas de Eudragit® FS30D y Eudragit® RS100 (pH – tiempo). Las nanopartículas son pequeñas esferas de mezcla de Eudragit® en cuyo interior se aloja el p.a. micronizado [13]. El tamaño de partícula es crítico pues afecta a la acumulación de las nanopartículas en las zonas más inflamadas del colon. Interesa que el tamaño sea homogéneo, entre los 225 – 250 nm de diámetro (**Figura 8**).

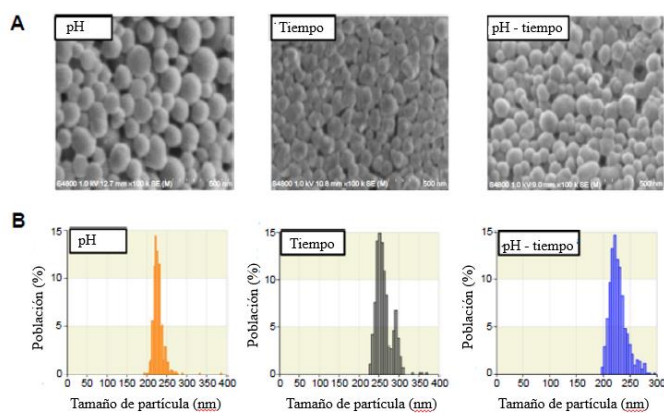


Figura 8- Nanopartículas [13]

Eudragit® FS30D es un polímero sintético soluble a $\text{pH} > 7$ mientras que Eudragit® RS100 es un polímero sintético de liberación tiempo-dependiente insoluble, de hinchamiento independiente del pH y baja permeabilidad [26]. La combinación de ambos polímeros evita el ‘efecto *burst*’ de p.a. en las primeras porciones del intestino delgado, donde el pH empieza a incrementarse y hay potencial liberación indeseable. Este hecho es interesante para una liberación colónica enfocada al tratamiento de la colitis ulcerosa.

La **budenosida** es un corticoide que sufre un intenso efecto de primer paso hepático aun siendo un p.a. muy efectivo administrado vía tópica y siendo un fármaco con un perfil toxicológico seguro que justifica su uso en la enfermedad de Crohn [13, 21].

2.4. Microesponjas y microesferas. Las **microesponjas** son sistemas esféricos porosos basados en polímeros solos o en mezclas que se pueden reticular o no. Las microesponjas pueden tanto absorber como adsorber toda clase de fármacos. *Sareen y col. (2014)* elaboraron microesponjas de tamaño entre 5 y 150 μm de diámetro estables, no irritantes y que no causan toxicidad, mutagénesis ni alergias [17].

Dichas microesponjas novedosas se cargaron de curcumina, un polifenol obtenido de las raíces de la cúrcuma (*Curcuma longa*), que tiene cierto poder antiinflamatorio por regulación de la expresión de la enzima COX [17].

Las **microesferas** se componen de una cubierta de polímero pH dependiente (p.e. Eudragit® S100) y una matriz de polímero natural en la que se dispersa el p.a. (p.e. **mesalamina**). Al igual que las microesponjas, tienen un tamaño de entre 10 y 100 micras [11].

Se han diseñado también micropartículas de **tacrolimus** (inmunosupresor) empleando Eudragit® P-4135F, un polímero cuya disolución ocurre a pH 7,2; lo cual podría tener interés en la colitis ulcerosa, que afecta fundamentalmente a las partes distales del colon [12].

2.5. SLM de inulina multipulso (pH – microbiano). El sistema fue diseñado para conseguir la liberación ajustada a los ciclos circadianos de los síntomas del paciente con artritis reumatoide [18]. Es un comprimido de **aceclofenaco**, un AINE, que se incluye en una cápsula para el tratamiento del dolor nocturno y la rigidez matutina y consta de:

*Una cápsula de gelatina cubierta de una capa entérica (Eudragit® S100).

*Gránulos ‘first-pulse’ para tratar el dolor nocturno. Este primer pulso de p.a. se libera de forma convencional por disolución retardada del gránulo en el intestino delgado.

*Comprimido matricial ‘slow-pulse’ de liberación modificada colónica fabricado de inulina – Eudragit® RS100 para tratar la rigidez matutina.

La inulina es un polímero vegetal fermentable por la flora colónica. Cuanto mayor es la cantidad de inulina, mayor es la cantidad liberada de p.a. porque las enzimas microbianas tienen más sitios de acción sobre la inulina [18]. La liberación se da por mecanismos de erosión y disolución (**Figura 9**).

El efecto antiinflamatorio del primer pulso de liberación ocurriría 2 h tras la administración del sistema (paliando los dolores nocturnos) y el efecto del segundo pulso podría notarse en las primeras horas de la mañana, 12 horas después de la administración. Con ello se conseguiría evitar la administración continuada de aceclofenaco y los efectos secundarios gástricos derivados además de evitar la administración de la segunda dosis a horas intempestivas [18].

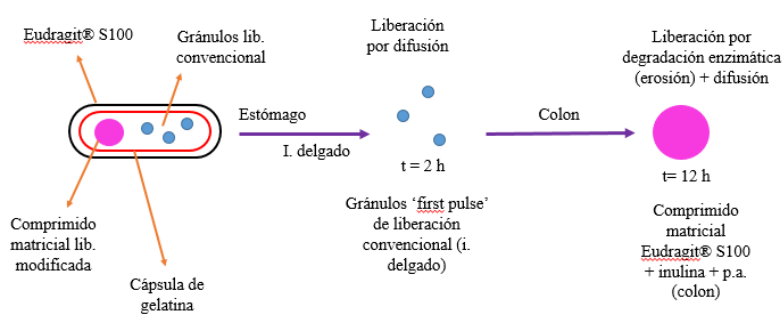


Figura 9- Sistema de inulina multipulso [18]

2.6. Sistemas dependientes de la presión. Se basan en la presión superior de los contenidos en el lumen colónico comparado con las primeras porciones del tubo digestivo debido al peristaltismo colónico [16]. La poca exactitud y la variabilidad inter- e intraindividual en los datos de presión colónica, que afectan a la efectividad del sistema, empujan a la comunidad científica a seguir investigando sobre estos sistemas [15].

2.7. Sistema OROS-CT®. Este sistema se utiliza especialmente con p.a. hidrolábiles. Consta de una cápsula de liberación convencional de gelatina en cuyo interior hay 3 unidades de OROS® Push-Pull, recubiertas individualmente por polímero gastrorresistente [16].

Cada unidad OROS® Push-Pull consta de:

*Un compartimento osmótico, limitado por una membrana rígida semipermeable.

*Un compartimento reservorio para el p.a. micronizado, revestido de una membrana rígida impermeable y dotado con un orificio de salida.

*Una membrana flexible impermeable, que separa ambos compartimentos.

El excipiente osmótico toma agua del medio intestinal, aumentando su tamaño y empujando la membrana flexible, de modo que el p.a. sale por el orificio como sustancia pulverulenta (**Figura 11**). El grado de semipermeabilidad, el diámetro del orificio, la actividad osmótica o la flexibilidad marcan una velocidad de liberación mayor o menor.

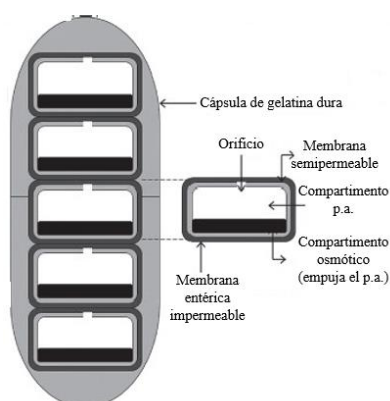


Figura 12- OROS-CT® [15]

2.8. Sistema CTD®. Es un sistema complejo en forma de cápsula compuesto de:

- * Polímero entérico gastrorresistente (ej. Eudragit® L).
- * Polímero hinchable soluble (ej./ HPMC).
- * Polímero permeable soluble en medio ácido (ej./ Eudragit® E).
- * Núcleo de p.a. + ácido orgánico débil.

La cápsula llega intacta a duodeno, donde el pH intestinal permite que el Eudragit® L se disuelva. La capa de HPMC contacta con el medio acuoso y se hincha, permitiendo que el agua contacte con el Eudragit® E, quien permite que el agua llegue al núcleo y forme una solución ácida del fármaco. La capa de HPMC se disuelve y desaparece mientras que la capa de Eudragit® E también desaparece por acción de la solución ácida, quedando el p.a. libre en el colon (sin continente).

Este sistema recurre dos veces al mecanismo impulsor dependiente del pH [15]:

- 1º en duodeno, disolución (de fuera hacia dentro) del polímero gastrorresistente
- 2º en colon, disolución ácida (de dentro hacia fuera), del Eudragit® E, mecanismo generado *in situ* por el propio sistema.

2.9. Sistema Pulsincap®. El sistema consta de una cápsula con una tapa de polímero entérico y un cuerpo de polímero hidrófobo. En el interior del cuerpo se encuentra el fármaco y un tapón de hidrogel que bloquea su salida.

En el duodeno el polímero entérico de la tapa se disuelve permitiendo que el hidrogel contacte con el fluido gástrico y gelifique, reduciendo su viscosidad hasta que el cuerpo finalmente se abre, permitiendo la salida del p.a. [22].

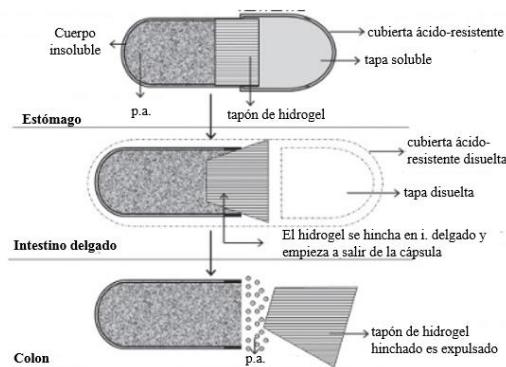


Figura 13.- Pulsincap® [15]

En España existen sistemas de liberación modificada colónica autorizados por la AEMPS para el tratamiento de estas tres enfermedades. Aunque la forma farmacéutica mayoritaria son los comprimidos y las cápsulas, algunos de ellos (p.e. Intestifalk®) se presentan también en sobres de granulados. Estas tres formas son las predominantes en el mercado porque son baratas y fáciles de producir [15]. Un resumen se encuentra en las **Tablas 4 y 5**.

Principio activo	Nombre comercial	Transportadores	Dosis (mg)
Mesalazina	Claversal®	Eudragit® L	500
	Lixacol® / Asacol®	Eudragit® S	400 / 800
	Pentasa®	Microgránulos etilcelulosa	1000 / 2000
	Salofalk®	Eudragit® L con matriz granular	500 - 3000
Sulfasalazina	Salazopyrina®	Eudragit® S con sistema multimatricial	1200
Budesonida	Entocord®	Eudragit®	3000
	Intestifalk®	Eudragit® RL – RS	3000
		Eudragit® L100 – S100	

Tabla 4.- SLM colónica comercializados para el tratamiento de las EII [2, 5, 10]

Principio activo	Nombre comercial	Transportadores	Dosis (mg)
Diclofenaco	Dolotren® retard	Eudragit®	100
	Luase®	Polietilacrilatometacrilato	50
	Retard (Alter)	Eudragit® L30D	50
	Retard (Bexal)	HPMC, poliésteres acrílicos	50

Tabla 5- SLM colónica comercializados para el tratamiento de la artritis reumatoide

CONCLUSIONES

En el presente trabajo se han **revisado** las tendencias clásicas y actuales de los sistemas de liberación modificada colónica de fármacos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas colónicas y no colónicas de notable prevalencia en la población española: la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la artritis reumatoide.

Se ha **estudiado** con detalle la utilización del **pH**, del **tiempo de tránsito** y de la **acción enzimática microbiana** como:

- * **Recursos tecnológicos** que evitan/retardan la liberación de los p.a. hasta la llegada del sistema al colon.

- * **Mecanismos** por los cuales el p.a. se libera en el colon y no en otras porciones del tracto digestivo.

Se han pormenorizado **ejemplos** de:

- * **Principios activos**, ya formulados (budesonida, diclofenaco, mesalazina) y candidatos a serlo (5-ASA, aceclofenaco, indometacina, tacrolimus, mesalamina) en este tipo de sistemas de liberación modificada.

- * **Enfermedades** colónicas (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa) y no colónicas (artritis reumatoide) que se pueden tratar mediante el uso de sistemas colónicos.

- * **Sistemas colónicos** (comprimidos, cápsulas, granulados, microesferas, microesponjas, microcápsulas, pellets, nanopartículas), de mayor o menor complejidad galénica, algunos de ellos autorizados en España por la AEMPS (granulados, comprimidos y cápsulas gastroresistentes).

En este trabajo se ha resaltado la **importancia de la modificación** de la liberación para conseguir terapias especializadas y eficaces en enfermedades de curso crónico, lo cual en última instancia garantiza el cumplimiento óptimo del tratamiento por parte del paciente y un mejor control de la enfermedad, signos ambos de una buena práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- 1-. Akhgari A, Abbaspour M, Moradkhanizadeh M. Combination of pectin and Eudragit RS and Eudragit RL in the matrix of pellets prepared by extrusion-spheronization for possible colonic delivery of 5-aminosalicylic acid. *Jundishapur J. Nat. Pharm. Prod.* 2013; 8(2): 86 – 92.
- 2-. Ali Ashgar L, Chandran S. Multiparticulate formulation approach to colon specific drug delivery: current perspectives. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2006; 9(3): 327 – 338.
- 3-. Amrutkhar J, Surendra G. Chitosan-chondroitin sulphate based matrix tablets for colon specific delivery of indomethacin. *AAPS PharmSciTech* 2009; 10(2): 670 – 677.
- 4-. Asghar L, Chure B. C., Chandran, S. Colon specific delivery of indomethacin: effect of incorporating pH sensitive polymers in xanthan gum matrix bases. *AAPS PharmSciTech* 2009; 10(2): 418 – 429.
- 5-. Bansal V, Malviya R, Malaviya T, Kumar Sharma K. Novel prospective in colon specific drug delivery system. *Polim. Med.* 2014; 44(2): 109 – 118.
- 6-. Cheng G, An F, Zou M, Sun J, Hao X, He Y. Time- and pH-dependent colon-specific drug delivery for orally administered diclofenac sodium and 5-aminosalicylic acid. *World J. Gastroenterol.* 2004; 10(12): 1769 – 1774.
- 7-. Cui N, Friend R, Fedorak R. A budenoside prodrug accelerates treatment of colitis in rats. *Gut* 1994; 35: 1439 – 1446.
- 8-. Dehghan M, Mohan V, Mohammed S, Darwis Y, Rizwan M, Mundada V. Assessment of isomalt for colon-specific drug delivery system and its comparison with lactulose. *AAPS PharmSciTech* 2013; 14(1): 54 – 59.
- 9-. Elkhodairy K, Elsaghir H, Al-Subayiel A. Formulation of indomethacin colon targeted delivery systems using polysaccharides as carriers by applying liquisolid technique. *BioMed Research International* 2014; 1 – 17.
- 10-. Hinojosa J, Nos P et al. *Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal: manual práctico.* Adalia (Valencia), 2014.
- 11-. Jain V, Prasad D, Jain D, Kumar Mishra S, Singh R. Factorial design-based development of mesalamine microspheres for colonic delivery. *Biomatter* 2011; 1(2): 182 – 188.
- 12-. Lamprecht A, Yamamoto H, Takeuchi H, Kawashima Y. A pH-sensitive microsphere system for the colon delivery of tacrolimus containing nanoparticles. *Journal of Controlled Release* 2005; 104(2): 337 – 346.
- 13-. Naeem M, Choi M, Cao J, Lee Y, Ikram M, Yoon S et al. Colon-targeted delivery of budenoside using dual pH- and time-dependent polymeric nanoparticles for colitis therapy. *Drug design, development and therapy* 2015; 9: 3789 – 3799.
- 14-. Omwancha W, Mallipeddi R, Valle B, Neau S. Chitosan as a pore former in coated beads for colon specific drug delivery of 5-ASA. *Int. J. Pharm.* 2013; 441(1-2): 343 – 351.
- 15-. Patel, M. Colon: a gateway for chronotherapeutic drug delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery* 2015; 12(9): 1389 – 1395.
- 16-. Philip A, Philip B. Colon targeted drug delivery systems. A review on primary and novel approaches. *OMJ* 2010; 25(2): 70 -78.

- 17-. Ramasamy R, Khandasamy U, Shanmugam S, Ruttala H. Formulation and evaluation of chondroitin sulphate tablets of aceclofenac for colon targeted drug delivery. Iranian Journal of Pharmaceutical Research 2012; 11(2): 465 – 479.
- 18-. Sareen R, Nath K, Jain N, Dhar K. Curcumin loaded microsponges for colon targeting in inflammatory bowel disease: fabrication, optimization and in vitro and pharmacodynamic evaluation. BioMed Research International 2014; 1 – 7.
- 19-. Sharma P, Pathak K. Inulin-based tablet in capsule device for variable multipulse delivery of aceclofenac: optimization and in vivo roentgenography. AAPS PharmaSciTech 2013; 14(2): 736 – 747.
- 20-. Shimono N, Takatori T, Ueda M, Mori M, Nakamura Y. Multiparticulate chitosan-dispersed system for drug delivery. Chem. Pharm. Bull. 2003; 51(6): 620 – 624.
- 21-. Siew L, Basit A, Newton J. The potential of organic-based amylose-ethylcellulose film coatings as oral colon-specific drug delivery systems. AAPS PharmSciTech 2000; 1(3): 1 – 9.
- 22-. Varshosaz J, Emami J, Tavakoli N, Minaiyan M, Rahmani M, Dorkoosh F et al. Pectin film coated pellets for colon-targeted delivery of budesonide: in vitro/in vivo evaluation in induced ulcerative colitis in rat. Iranian Journal of Pharmaceutical Research 2012; 11(3): 733 – 745.
- 23-. Vila Jato, J. Tecnología Farmacéutica II, vol II: formas farmacéuticas. Síntesis (Madrid), 1997: 410 – 416.
- 24-. Yamada K, Iwao Y, Bani-Jaber A, Noguchi S, Itai S. Preparation and evaluation of newly developed chitosan salt coating dispersions for colon delivery without requiring overcoating. Chem. Pharm. Bull. 2015; 63: 799 – 806.
- 25-. Zou M, Cheng G, Okamoto H, Hao X, An F. Colon-specific drug delivery systems based on cyclodextrin prodrugs: in vivo evaluation of 5-aminosalicylic acid from its cyclodextrin conjugates. World J. Gastroenterol. 2005; 11(47): 7457 – 7460.
- 26.- Eudragit® Polímeros Acrílicos para Formas Farmacéuticas Sólidas Orales [en línea]. Alemania: Evonik Industries; 2011. [acceso 31/05/2016].
URL://eudragit.evonik.com/sites/lists/HN/Documents/evonik-brochure-eudragit-ES.pdf