



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: Nuevos sistemas de liberación
colónica**

Autor: Eva Navarro Ruiz

D.N.I.: 11855071 C

Tutor: Paloma M. de la Torre Iglesias

Convocatoria: 20 Febrero 2015

ABSTRACT

This work reviews new research focus, potential opportunities and challenges available in the specific area of colon targeted drug delivery systems.

Colon was not considered as a specific absorbance area for active particles due to most drugs are absorbed from upper part of GIT tract. Lack of digestive enzymes and long transit time, has aided to design colon specific drug delivery systems. Review is aimed at understanding of recent advancements made in: multiparticulate formulation approaches, matrix, multilayer, compression coated tablets and new systems of colonic administration to reach this area intact.

KEY WORDS: colon targeted drug delivery, pharmaceutical formulations, gastro-intestinal tract

RESUMEN

Este trabajo fin de grado es una revisión bibliográfica que se centra en la aparición de nuevos enfoques de investigación, oportunidades potenciales y desafíos de la administración colónica de fármacos.

El colon no estaba considerado como una zona específica de absorción para los principios activos ya que la mayoría de los medicamentos se absorben en la parte superior del tracto gastrointestinal; pero la falta de enzimas digestivas y el largo tiempo de tránsito ha permitido el diseño de sistemas de liberación de fármacos específicos para el colon. Esta revisión tiene como objetivo la comprensión de los recientes avances realizados en los sistemas multiparticulares, matrices, comprimidos multicapa o recubiertos que buscan alcanzar el colon intactos, ya fueran desarrollados por sistemas pH dependientes, activados microbiológicamente (profármacos y polisacáridos), de liberación temporizada, controlada osmóticamente, dependiente de la presión, de liberación pulsátil programada o por otros nuevos sistemas de administración colónica.

PALABRAS CLAVES: administración colónica, formulaciones farmacéuticas y tracto gastro intestinal

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Los sistemas de liberación selectiva a nivel colónico son sistemas con liberación diferida, que constituyen una interesante alternativa para la administración de determinados principios activos, ya que esta parte del tracto gastrointestinal supone en

ocasiones un medio menos hostil que el estómago o el intestino delgado, especialmente en lo que se refiere a la actividad enzimática [1 - 6]. Por otra parte, el factor que confiere al colon un valor especial en la administración de moléculas activas es el elevado tiempo de permanencia de la forma de dosificación en esta zona del intestino, hecho que resulta especialmente útil a la hora de prolongar la absorción sistémica de principios activos y así conseguir un efecto localizado en esa zona [3, 7, 8]. Los tramos más favorables para que se produzca la absorción de principios activos en el intestino grueso (**Figura 1**) son el ciego y el colon ascendente, en donde los contenidos son todavía fluidos, permitiendo un mejor acceso de la molécula activa a la pared intestinal [1, 3 - 6].

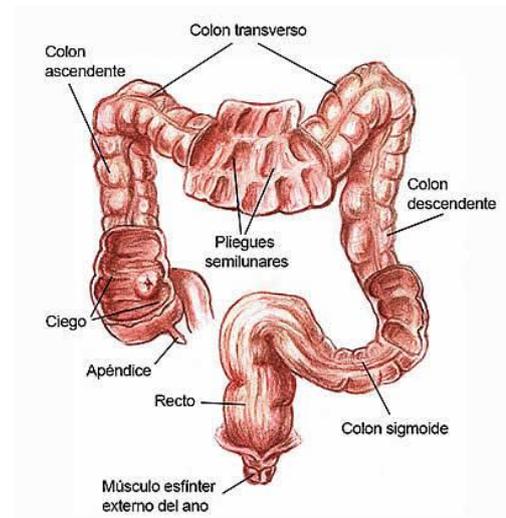


Figura 1 – Intestino grueso (www.oncoguia.eu)

Estas zonas son también ideales para que tenga lugar la liberación de principios activos con los que se desea un efecto local que, de este modo, podrá tener lugar a lo largo de todo el colon (**Figura 2**).

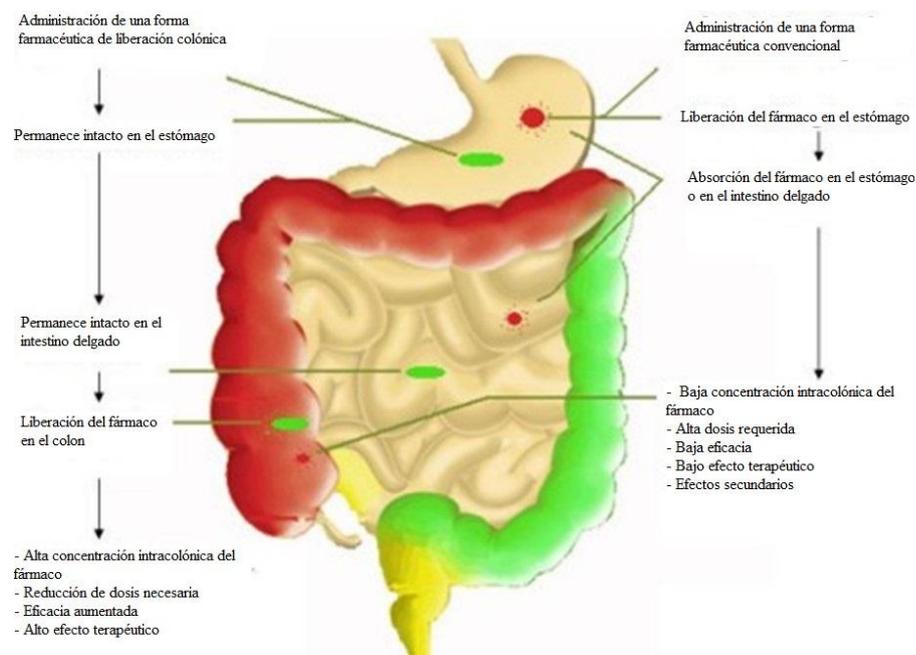


Figura 2 – Absorción en el aparato gastrointestinal según la forma farmacéutica administrada [9]

Las formulaciones de liberación colónica son, hoy en día, objeto central de la investigación en farmacia por sus aplicaciones tan atractivas, entre las cuales se pueden destacar:

- La mejora en el tratamiento de patologías localizadas a nivel colónico, como las enfermedades inflamatorias intestinales [5, 9].
- La vectorización colónica permite reducir la dosis que se administra, con lo que disminuye la posibilidad de aparición de efectos secundarios [1].
- Incremento de la baja biodisponibilidad oral que presentan la gran mayoría de las moléculas peptídicas, motivada en buena medida por la degradación que sufren a nivel gástrico e intestinal por la presencia de enzimas proteolíticas, cuya presencia es menor en el colon.
- Mejora del tratamiento de enfermedades sujetas a ritmos circadianos (**Gráfico 1**), como el asma o la artritis, que presentan un recrudecimiento a determinadas horas del día, durante la noche en el asma nocturna o a primeras horas de la mañana en la artritis, por lo que la liberación colónica permitiría obtener el retraso necesario para adaptar el comienzo del efecto a aquellos momentos donde los síntomas se agravan. [7 – 10]

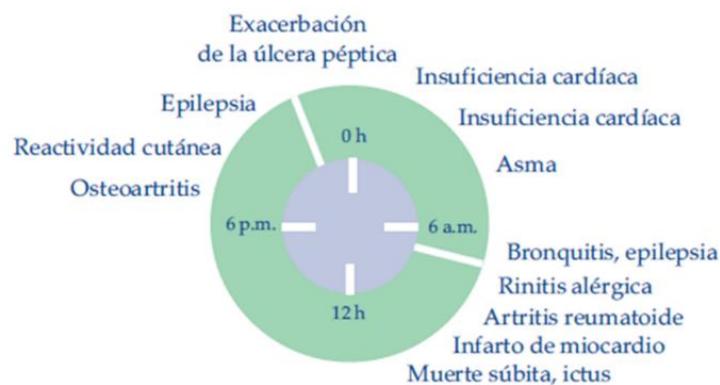


Gráfico 1 – Gráfico que representa la distribución horaria en la que la incidencia de distintas patologías es máxima o sus síntomas son más intensos [11]

Los sistemas de liberación colónica tienen como objetivo liberar la sustancia activa en la última porción del intestino delgado para que esté libre en la primera porción del

intestino grueso, el colon ascendente, que es una ventana de absorción para gran número de moléculas al permitir la administración de sustancias de alto peso molecular. El éxito de la liberación colónica requiere que el principio activo alcance el colon ascendente en un tiempo preciso. Además, se debe minimizar la pérdida de principio activo como consecuencia de la actividad enzimática propia del íleon o del secuestro del fármaco por las heces ya compactadas en el colon distal.

Por ello, y de una manera general, los objetivos de una forma de dosificación oral destinada a una absorción colónica se dirigen a:

- Proteger el principio activo a lo largo de tránsito gastrointestinal hasta su llegada al colon
- Uniformizar el tiempo de permanencia a nivel colónico
- Asegurar el reconocimiento del sistema por parte de la mucosa colónica
- Asegurar una zona de liberación específica, que puede estar determinada por las propias características fisiológicas de la zona.

Por todo esto mi trabajo fin de grado tratará sobre las nuevas formas de administración colónica.

OBJETIVOS

Este trabajo busca entender los nuevos sistemas de liberación colónica que tantas ventajas tienen a la hora de administrar un fármaco. Para ello se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre el tema.

METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica cuya finalidad es resumir los resultados de los estudios existentes en la literatura científica sobre los sistemas de liberación colónica, que siguen siendo investigados en farmacia por las razones ya expuestas.

Para realizarla se ha buscado la información disponible sobre el objeto de estudio, los sistemas de liberación colónica, evitando introducir sesgos al restringir la búsqueda bibliográfica únicamente a una determinada base de datos o a artículos escritos en un único idioma, por ello se han buscado artículos tanto en español como en inglés. Este trabajo responde a la pregunta de revisión “¿Qué novedades hay en la administración colónica de fármacos?”, formulada previamente a la revisión sistemática de la literatura que guía la búsqueda.

El proceso de documentación de este trabajo fin de grado se ha realizado en tres fases:

- a) Búsqueda inicial: Los primeros rastreos permitieron una aproximación al volumen de información publicado sobre el tema, su calidad (existencia o no de revisiones sistemáticas, etc.) y las bases de datos más apropiadas. El proceso inicial de búsqueda condujo a la definición de la pregunta que se planteó en la revisión, así como los criterios y estrategias para la búsqueda sistemática. Decidí, por tanto, utilizar como palabras clave: liberación colónica, sistemas colónicos, administración colónica, liberación colon, administración colon y fármacos colon, principalmente en la búsqueda en español, y targeted drug delivery, colonic delivery, colonic release, colon administration y colon targeted delivery, en la búsqueda en inglés.
- b) Búsqueda sistemática: Se realizó en todas las bases de datos seleccionadas, que fueron Google Scholar, PubMed, Science Direct, NIH.gov y Scielo, y utilizando los términos identificados previamente. Como criterios de inclusión se estableció la selección de artículos con menos de 10 años de antigüedad, publicaciones tipo “review” o revisiones, publicaciones en medios reconocidos por la comunidad farmacéutica y citados en otras publicaciones.
- c) Búsqueda exhaustiva: Así mismo se buscó la bibliografía incluida en los artículos seleccionados y otras fuentes de conveniencia, con el fin de localizar estudios adicionales.

Una vez finalizada la búsqueda bibliográfica e identificados los artículos relevantes para el tema de la revisión, se procedió a una selección de los mismos para incluirlos en la bibliografía de este trabajo fin de grado.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las formas farmacéuticas de liberación colónica coinciden en la utilización de señales específicas que permiten el reconocimiento, por parte del sistema, de su llegada al colon, como son el cambio de pH que experimenta el contenido intestinal al alcanzar el colon, el tiempo de tránsito intestinal, parámetro relativamente constante que permite programar de manera precisa la llegada al colon o bien la presencia de enzimas procedentes de la flora bacteriana colónica [2,12].

Los sistemas basados en las dos primeras alternativas utilizan polímeros pH-sensibles, por lo que su comentario se realizará bajo la denominación de sistemas entéricos,

mientras que en lo que respecta a la tercera alternativa se engloba en las matrices biodegradables. [1, 12]

Sistemas entéricos:

Uno de los métodos para proteger al principio activo de su posible degradación a nivel gastrointestinal o conseguir una acción localizada en el colon es la utilización de polímeros de solubilidad dependiente del pH. (Figuras 3 y 4)

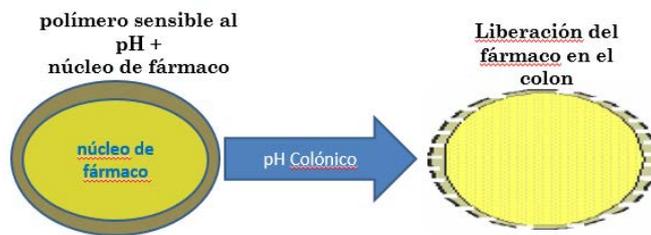


Figura 3 – Liberación del fármaco en los sistemas entéricos dependientes de pH

Tiempo de tránsito	Tracto gastrointestinal	Gradiente de pH
1 - 3 horas	Esófago	Ayuno 1-2
		Pospandrial 2-6
30 - 60 minutos	Estómago	5.6
	Duodeno	
De 10 horas a varios días	Colon transverso	6.6
	Colon ascendente	5.7
	Colon descendente	7
1 - 5 horas	Íleo	7.5
	Ciego	6.4
	Apéndice	
	Recto	7.5
	Ano	

Figura 4 – Aparato gastrointestinal: distintos pHs y tiempos de permanencia [5]

Para este fin se han propuesto polímeros de distinta naturaleza, fundamentalmente derivados celulósicos y acrílicos. Entre ellos, los copolímeros de los ácidos metacrílico y metilmetacrílico (Eudragits®) destacan como los más frecuentemente utilizados. (Tabla 1) [13 – 16].

Tabla 1 – Polímeros utilizados en los sistemas entéricos de liberación colónica dependientes de pH [16]

POLÍMEROS	pH
Polivinil acetato ftalato	5.0
Trimetil acetato de celulosa	5.5
Hidroxipropil metilcelulosa ftalato	75.0
Hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato	
<i>Grado LF</i>	75.5
<i>Grado MF</i>	76.0
<i>Grado HF</i>	76.8
Celulosa acetato ftalato	6.0
Copolímero de ácido acrílico	
Eudragit L100-55	75.5
Eudragit L30D-55	75.5
Eudragit L-100	76.0
Eudragit L 12.5	76.0
Eudragit S-100	77.0
Eudragit S 12.5	77.0
Eudragit FS30D	77.0
Hidroxil propilcelulosa ftalato	74.5
Shellac	7.0

Dependiendo de su composición, estos polímeros son insolubles a valores de pH inferiores a 6 (Eudragit[®] L) o 7 (Eudragit[®] S), pero se disuelven rápidamente tras la desprotonización de los grupos carboxílicos a valores superiores de pH. La utilización de esta alternativa tecnológica trata de explotar el supuesto incremento de pH que se detecta al ir avanzando en el tracto intestinal, y que alcanzaría su valor máximo a nivel del colon [17 - 20]. Hoy en día se sabe, sin embargo, que tras un valor de 7.5 ± 0.4 en el íleon terminal, el pH cae hasta 6.4 ± 0.6 al pasar al ciego, por lo que, incluso utilizando los recubrimientos de Eudragit[®] S, no se asegura una liberación específica en el colon, sino que ésta comenzaría ya en las últimas porciones del intestino delgado. La mayor parte de los sistemas entéricos de liberación colónica descritos hasta el momento son cápsulas o comprimidos recubiertos fundamentalmente con Eudragit[®] S o L, acetofalato de celulosa o microsferas elaboradas con estos polímeros o a partir de mezclas con otras variedades poliméricas [1, 21 - 22]. Actualmente hay una investigación llevándose a cabo en el departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad Complutense de Madrid en la que se utilizan Eudragit[®] RS, Eudragit[®] FS y Eudragit[®] NM para la administración colónica de Meloxicam [23].

A pesar de la limitación que supondría la falta de especificidad de estos sistemas, existen varias formulaciones comercializadas (**Tabla 2**) para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal que liberan ácido 5 aminosalicílico (5 – ASA) a nivel colónico [9, 24]. Tanto el 5-ASA como algunos corticoides utilizados para el mismo fin, así como péptidos y proteínas han sido y son objeto de un gran número de investigaciones relacionadas con esos sistemas.

Tabla 2 – Ejemplos de formulaciones de liberación colónica dependiente de pH comercializadas [25]

Fármaco	Nombre comercial	Polímeros de recubrimiento	pH de disolución
Budesonida	Entrocort®	Eudragit® L 100-55, etilcelulosa	
	Budenofalk®	Eudragit® S	7
	Targit®	Cápsula recubierta de almidón	
Mesalazina	Claversal®	Eudragit® L 100	6
	Asacolitin®	Eudragit® S	7
	Salofalk®	Eudragit® S	6
	Pentasa®	Pellets recubiertos de etilcelulosa	
	Mesazal®	Eudragit® L 100	6
	Calito falk®	Eudragit® L 100	6
	AsacoI®	Eudragit® S	7
Sulfasalazina	Azulfidine®	Celulosa acetato ftalato	6.2 - 6.5
	Colo-Pleon®	Eudragit® L 100-55	5.5

Otros sistemas se basan en la utilización del tiempo de tránsito en el intestino delgado para reconocer la llegada al colon (**Figura 5**) [1, 24 - 28].

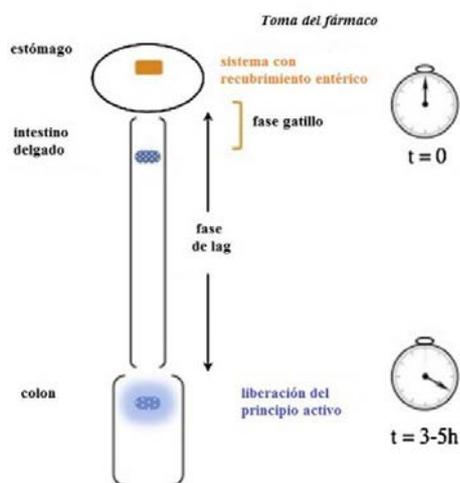


Figura 5 – Tiempo de tránsito en el aparato gastrointestinal (www.discoverymedicine.com)

En este caso se recurre a un polímero entérico que se disuelve una vez que la formulación alcanza el intestino, lugar en el que comienza un periodo de latencia que se hace coincidir con el tiempo de permanencia en el intestino delgado (3 ± 1 horas).

Algunos de estos dispositivos están constituidos por un núcleo (pellets o comprimidos) que incluye el principio activo, rodeado por dos cubiertas, una externa de carácter entérico (soluble a $\text{pH} > 5$) y la otra formada por un polímero hidrofílico hinchable (por ejemplo, la hidroxipropilmetilcelulosa), cuyas características condicionarán la duración del periodo de latencia [29- 30].

Bajo esta idea se ha desarrollado la cápsula entérica denominada Pulsincap[®] (**Figura 6**), que está constituida por un cuerpo hidrosoluble y una primera tapa hidrosoluble que se disuelve en el estómago, mientras que permanece una segunda tapa insoluble que se solubiliza cuando la cápsula alcanza el intestino delgado. Esto permite que comience a hidratarse un tapón de hidrogel, que, al cabo de un tiempo determinado, se desprende del cuerpo de la cápsula y permite la liberación del principio activo [1, 12].

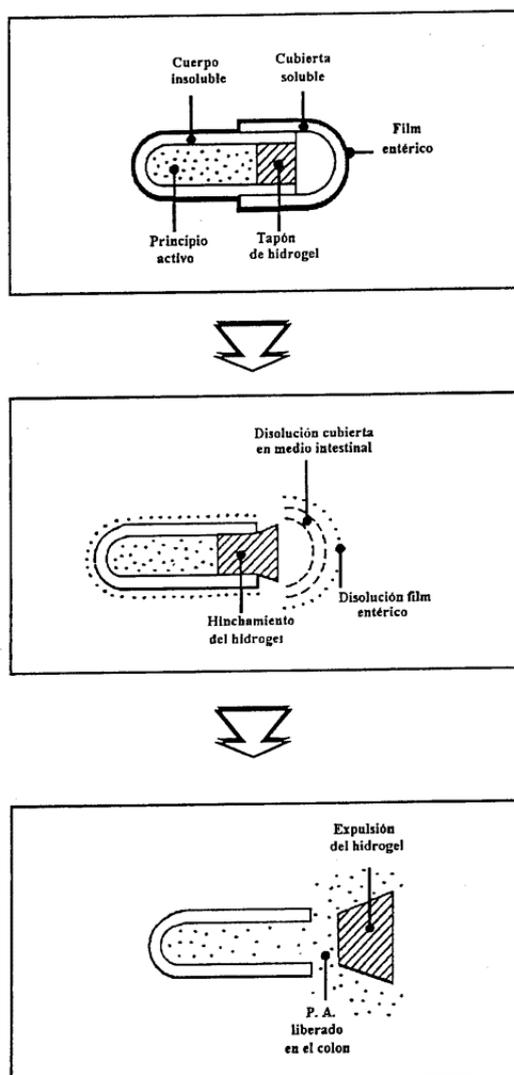


Figura 6 – Funcionamiento del sistema Pulsincap[®] [1].

El Pulsincap[®] es un sistema de **liberación pulsátil de fármacos** donde el fármaco es liberado rápidamente tras un tiempo definido denominado “lag” o tiempo previo a la liberación de los sistemas de liberación pulsátil de fármacos, que está controlado por la permeabilidad y propiedades mecánicas de la cobertura polimérica o por el comportamiento de la membrana. Se ha visto que en el ser vivo muchas funciones vitales están reguladas por una liberación pulsátil de sustancias bioactivas, por ello es importante desarrollar nuevos sistemas de liberación pulsátil, intentando mimetizar las funciones de los seres vivos, minimizando así los indeseables efectos secundarios.

Las minibombas osmóticas recubiertas con polímeros entéricos constituyen otro de los sistemas encuadrables dentro de esta alternativa; en este caso son las características de permeabilidad y el espesor de la membrana semipermeable las que definen el comienzo de la liberación [1, 31].

Matrices biodegradables:

Otra de las maneras de conseguir un mecanismo de liberación realmente específico a nivel del colon consiste en utilizar los mecanismos de degradación típicos de la abundante flora bacteriana existente a este nivel, y en los que intervienen fundamentalmente polisacaridasas, azorreductasas y glucosidasas (**Figura 7**). Con este fin, además de investigar distintas macromoléculas naturales, se ha recurrido también a la síntesis de polímeros específicos. Los polisacáridos naturales constituyen, dentro de esta alternativa, uno de los grupos de elección, ya que muchos de ellos atraviesan intactos el tracto gastrointestinal y sólo los enzimas bacterianos existentes en el colon son capaces de degradarlos [1, 32 - 36].

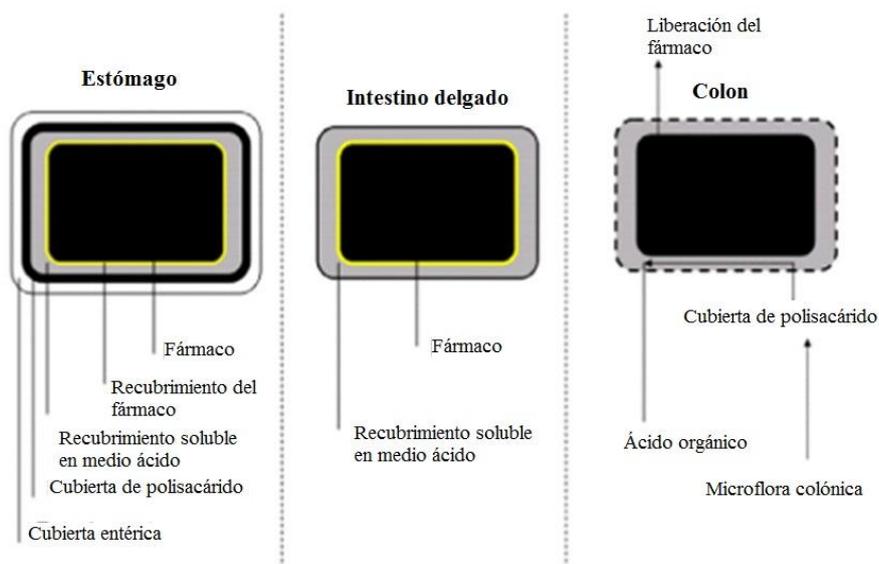


Figura 7 – Diagrama de las capas de un sistema de liberación colónica con matrices biodegradables en las distintas partes del aparato gastrointestinal [7]

Las pectinas constituyen un ejemplo de estos polímeros de origen vegetal cuya degradación tiene lugar por enzimas pectinolíticas presentes en las bacterias colónicas. Así, los comprimidos de matriz del pectinato cálcico (sal insoluble de la pectina) se han evaluado como posibles sistemas específicos de liberación colónica [1, 3, 7, 8, 37]. El sulfato de condroitina es un mucopolisacárido soluble que puede ser utilizado

también como sustrato de las bacterias existentes en el colon. La utilización de este polímero en comprimidos matriciales de liberación colónica solo es posibles si se procede a su reticulación, ya que la macromolécula original es muy hidrosoluble, por lo que no podría proteger al principio activo [38].

Además de los polímeros naturales, se ha desarrollado un elevado número de polímeros sintéticos degradables a nivel colónico [39]. Otro tipo de sistemas degradables únicamente a nivel colónico son los hidrogeles sintéticos que contienen co-monómeros ácidos y enlaces azoaromáticos degradables enzimáticamente [1, 2, 12]. En el medio ácido del estómago, su grado de hinchamiento es muy bajo, lo que evita la posible degradación de moléculas activas, pero a medida que se incrementa el pH en el intestino delgado, el grado de hinchamiento aumenta como resultado de la ionización y repulsión de cargas. Al llegar al colon el grado de hinchamiento alcanza un valor que permite el acceso de las azorreductasas, produciéndose una expansión del gel y la difusión de la macromolécula incorporada. La velocidad de degradación depende de distintos factores, como la estructura y la longitud del agente reticulante y el grado de hinchamiento del hidrogel.

Otros sistemas de liberación colónica de fármacos son los sistemas de liberación controlados osmóticamente y los sistemas de liberación dependientes de la presión.

Sistemas de liberación dependientes de la presión:

El proceso digestivo en el tracto gastrointestinal supone movimientos peristálticos para la propulsión del contenido intestinal. En el intestino, el contenido será movido de una parte a la siguiente, del colon ascendente al transversal, por movimientos peristálticos [36]. Estos movimientos peristálticos en el colon son muy fuertes pero de corta duración y ocurren sólo entre tres y cuatro veces diarias, aumentando la presión luminal en el colon, lo que asienta las bases para el diseño de los sistemas dependientes de la presión [1, 3, 5, 7, 40].

La presión luminal resultante tras los movimientos peristálticos es superior en el colon comparada con la presión del intestino delgado, lo que se atribuye a la diferencia de viscosidad del contenido luminal. En el estómago y en el intestino delgado, el contenido es fluido debido a la abundante agua de los jugos digestivos, pero en el colon, la viscosidad está incrementada por la reabsorción de agua y la formación de las heces [41]. Hasta el momento, sólo hay un sistema de liberación colónica dependiente de la

presión (**Figura 8**). Este particular sistema de liberación tiene el aspecto de una cápsula, resistente a las presiones del tracto gastrointestinal superior pero en respuesta a la presión elevada del colon, la forma de dosificación se conseguirá romper y liberar el fármaco en el sitio deseado. La cubierta capsular está fabricada con etilcelulosa y el tiempo de rotura puede ser controlado ajustando el grosor de esta. El grosor óptimo de esta pared capsular es de 35 - 60 μm [42].

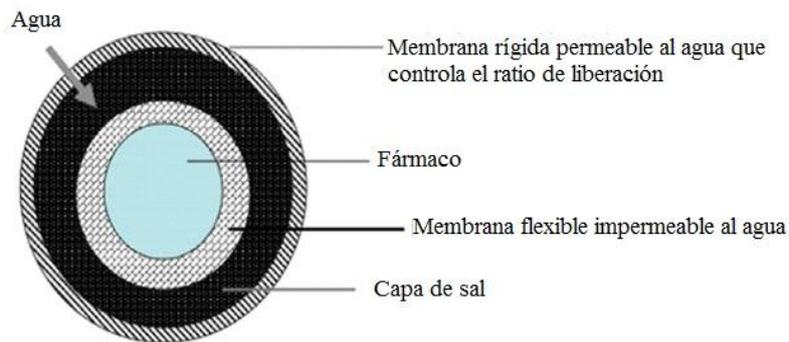


Figura 8 – Sistema de liberación colónica dependiente de la presión [38]

Sistemas de liberación controlados osmóticamente:

Depende de la presión osmótica ejercida por un agente osmótico en el compartimento de los fármacos haciendo que éstos se liberen lentamente a través del orificio [43].

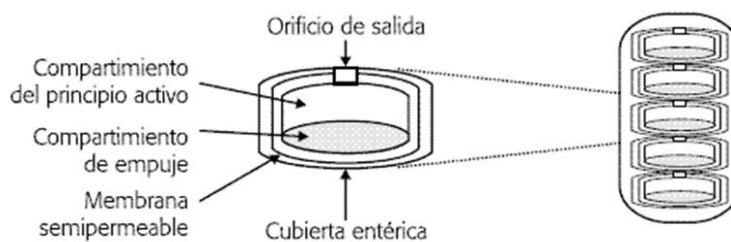


Figura 9 – Diagrama de OROS – CTmu®; Colon Targeted multiple units (45).

El sistema OROS[®] – CT (**Figura 9**) puede ser usado para dirigir localmente el fármaco hacia el colon para el tratamiento de una patología local o para alcanzar una absorción sistémica que no fuera posible de otra manera. [44 45]. El sistema OROS[®]-CT puede ser una unidad osmótica individual o puede incorporarse como 5 – 6 unidades juntas, cada una de 4 mm de diámetro, encapsuladas en gelatina. Cada unidad contendrá un compartimento de empuje y un compartimento del principio activo, ambos rodeados de

una membrana semipermeable, con un orificio de salida creado a través de la membrana cercana al compartimento del principio activo. Tras administrar el OROS[®] – CT, la cápsula de gelatina que contiene los dispositivos se disuelve. Estos no absorberán agua en el medio ácido del estómago debido a la cubierta entérica impermeable que poseen; pero al entrar en el intestino, esta cubierta se disolverá debido al pH elevado del medio (pH >7). El compartimento de empuje forzará entonces que el fármaco salga por el orificio controlado con precisión por la cantidad de agua que pase por la membrana semipermeable [46]. La liberación del fármaco comienza, por tanto, cuando el sistema alcanza el colon. Las unidades OROS[®] – CT pueden mantener una liberación constante durante 24 horas en el colon o pueden liberar el fármaco en un periodo corto de aproximadamente cuatro horas.

Los nuevos sistemas de liberación colónica realmente innovadores son los que se detallan a continuación.

Philips' Intelligent pill:

Este sistema se desarrolló tras la “Philips research” disponible en el mercado desde 2008. La denominada “iPill” (**Figura 10**) es una cápsula diseñada para, por vía oral, atravesar el tracto digestivo de una forma natural.

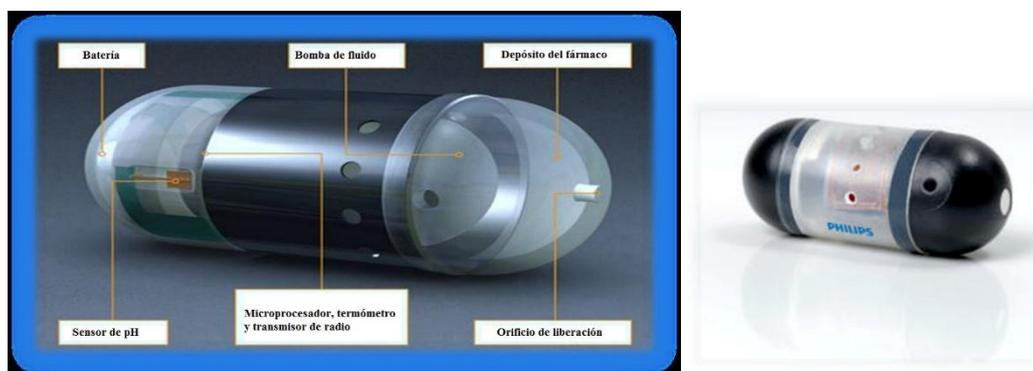


Figura 10 – Representación de la iPill (<http://www.wearephilips.com/>)

La novedad que aporta es que puede ser programada electrónicamente para controlar la liberación del fármaco de acuerdo a un perfil de liberación predefinido de dicho fármaco. La “iPill” determina su localización en el tracto gastrointestinal midiendo la acidez del medio en el que se encuentra, y libera el fármaco de su reservorio mediante una bomba controlada por un microprocesador permitiendo una liberación programada del fármaco totalmente precisa. Además, la cápsula está diseñada para medir la

temperatura local y transmitir las medidas a un receptor externo. Esta cápsula puede ser utilizada en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y el cáncer de colon.

Enterion capsule:

La “Enterion capsule” (**Figura 11**) ha sido diseñada recientemente por Phaeton Research, en Nottingham, UK, para la liberación dirigida a cualquier región del colon de un gran rango de diferentes formulaciones de fármacos. La cápsula puede ser cargada tanto con formulaciones líquidas (soluciones o suspensiones) como con partículas (polvo, pellets...). En la base del reservorio del fármaco está la cara del pistón que está sujeta a un resorte comprimido por un filamento polimérico de gran fuerza tensora. Un marcador radiactivo se localiza dentro de una cámara separada para permitir la visualización en tiempo real de la localización de la cápsula mediante técnicas de imagen como la gammagrafía.

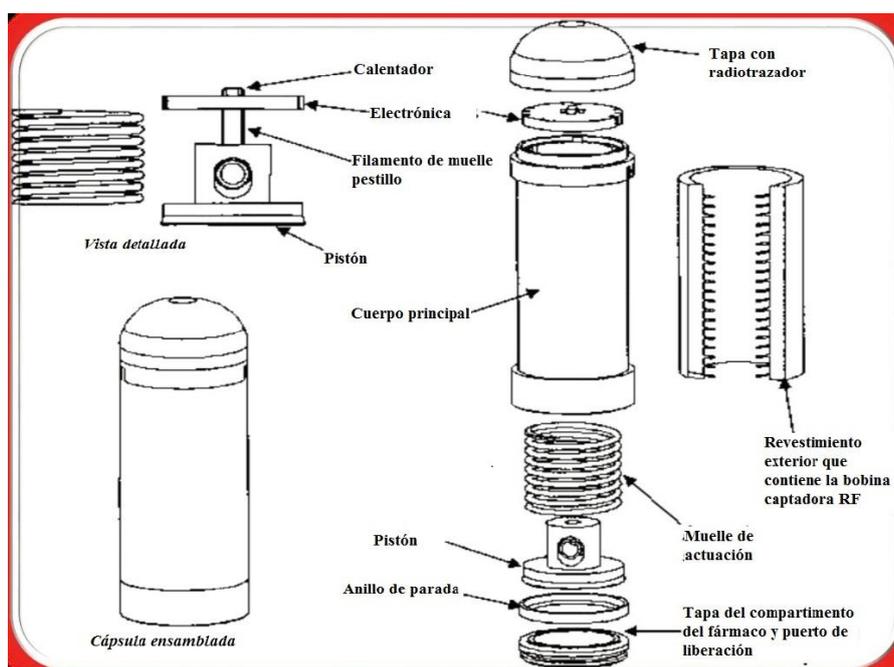


Figura 11 – Esquema de la cápsula “Enterion” (drug-dev.com)]

Cuando la cápsula alcanza la localización diana en el tracto gastrointestinal, el contenido se eyecta por la aplicación externa de un campo magnético oscilante que induce el incremento de la temperatura, se libere el resorte y se active el pistón, aumentando la presión que hace que el reservorio del fármaco expulse el fármaco a los fluidos gastrointestinales.

InteliSite[®] capsule:

La cápsula InteliSite[®] (**Figura 12**) es un sistema indigestible, controlado por radiocontrol, capaz de administrar tanto formulaciones líquidas como sólidas, en demanda a una región específica del tracto gastrointestinal. La formulación se carga en un depósito especialmente diseñado. Cuando la cápsula alcanza la localización deseada en el tracto gastrointestinal se activa externamente por un control remoto. La activación será completa exponiendo la cápsula a un campo magnético con radio frecuencia que induce la producción de calor en la cápsula, esto produce una rotación que permite que el contenido sea liberado en una zona específica del tracto gastrointestinal. Tras la activación, la cápsula InteliSite[®] pasará sin daño por el resto del cuerpo [42].

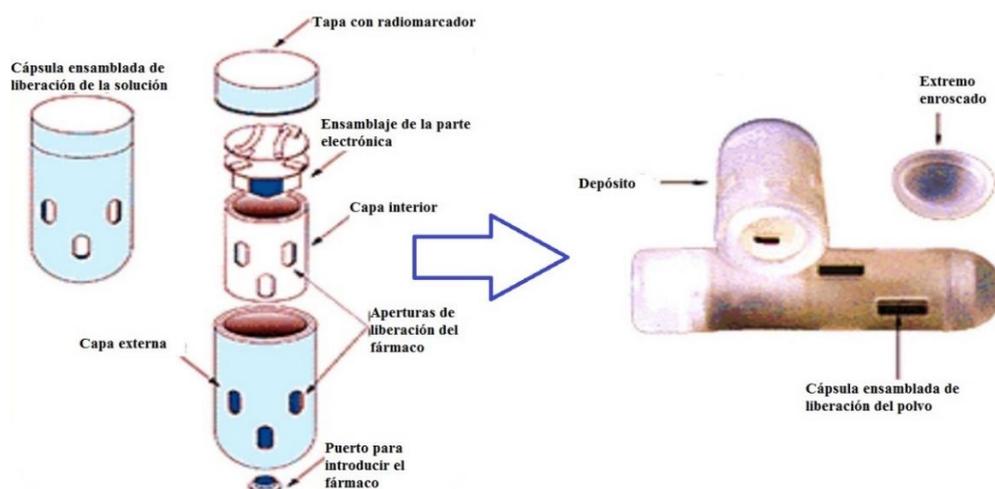


Figura 12 – Cápsula InteliSite[®]: esquema del sistema y liberación del fármaco [42]

CONCLUSIONES

La liberación de fármacos en el colon es uno de los principales desafíos de la tecnología farmacéutica al tener muchas ventajas como: la reducción de efectos sistémicos secundarios, la utilización de menores dosis de principio activo, la liberación de éste sólo cuando se necesita y su vectorización en el colon,.

La administración colónica se puede conseguir si se protege al fármaco de la absorción y las agresiones del tracto gastrointestinal superior, alcanzando el colon proximal, que se considera una zona óptima para la absorción de los fármacos. Algunas estrategias para lograr este objetivo incluyen recubrir las formulaciones con capas de polímeros pH dependientes, formular sistemas de liberación dependientes del tiempo, utilizar

transportadores que sean degradados específicamente por bacterias colónicas y crear sistemas bioadhesivos. Además, actualmente se están diseñando dispositivos electrónicos que consiguen una liberación precisa en el lugar deseado.

Todas estas vías de investigación hacen posible el tratamiento de patologías locales colónicas o la absorción sistémica de fármacos que se pueden degradar en otras zonas del tracto gastrointestinal.

La viabilidad comercial de las formulaciones de liberación colónica es alta. El aumento del número de trabajos de investigación y de fármacos candidatos para esta particular vía de administración muestran su gran potencial para el mercado farmacéutico por lo que se espera que pronto haya nuevos avances en estos sistemas.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] J. L. Vila Jato. Tecnología Farmacéutica, Vol. II: Formas farmacéuticas. Síntesis (Madrid), 1997, 410 – 16.
- [2] Anil K. Philip, Betty Philip. Colon targeted drug delivery systems: a review on primary and novel approaches. Oman Medical Journal. 2010, 25.
- [3] Chourasia MK, Jain S. K. Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. J Pharm Sci 2003, 6, 33 – 66.
- [4] Basit A, Bloor J. Perspectives on colonic drug delivery. Business briefing. Pharmech 2003, 185.
- [5] Friend R. D., Chang G. W. Drug Glycosides: Potential prodrugs for colon specific drug delivery. J. Med. Chem. 1985, 28, 51 – 57.
- [6] Singh B. N., Kim K. H. In Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Eds. Swabrick J., Boylan J. C. New York, Marcel Dekker, Inc. 2002, 886 – 909.
- [7] Asghar L.F.A., Chandran S. Multiparticulate Formulation Approach to Colon Specific Drug Delivery: Current Prospective. J. Pharm. Pharm. Sci. 2006, 9, 327 – 338.
- [8] Friend R. D. New Oral Delivery Systems for Treatment of Inflammatory Bowel Disease. Adv. Drug. Deliver. Rev. 2004, 57, 247 – 265.
- [9] Asghar L.F.A., Chandran S. Multiparticulate Formulation Approach to Colon Specific Drug Delivery: Current Prospective. J. Pharm. Pharm. Sci. 2006, 9, 327 – 338.

- [10] Theeuwes F, Guittard G, Wong P. Delivery of drugs to colon by oral dosage forms. US Patent 4904474, 1990.
- [11] Marques N., Menna-Barreto, L. Cronobiología: Principios y aplicaciones. EDUSP. Sao Paulo. 2003.
- [12] Rhodes J., Evans B. K. US20046734188. 2004.
- [13] Silva, I.; Gurruchaga, M.; Goñi, I. Nuevos copolímeros de injerto de almidón y monómeros metacrílicos para liberación de péptidos y proteínas. Revista de Plásticos Modernos, 2009 NOV; 98 (640) 287-292
- [14] Ashford M, Fell JT., Attwood D., Sharma H., Woodhead PJ. An in vivo investigation into the suitability of pH-dependent polymers for colonic targeting. Int J Pharm. 1993, 95, 193.
- [15] Rodriguez M, Antúnez JA, Taboada C, Seijo B, Torres D. Colon – specific delivery of Budesonide from microencapsulated cellulosic cores: evaluation of the efficacy against colonic inflammation in rats. J. Pharm Pharmacol. 2001, 53, 1207.
- [16] Rev. colomb. cienc. quim. farm. vol.35 no.2 Bogotá July/Dec. 2006
- [17] Markus W, Rudolph, Klein S, Beckert TE, Petereit H, Dressman JB. A new 5-aminosalicylic acid multi-unit dosage form for the therapy of ulcerative colitis. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2001, 51, 183.
- [18] Evans DF, Pye G, Bramley R, Clark AG, Dyson TJ, Hardcastle JD. Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects. Gut 1988, 29, 1035.
- [19] Bussemer T, Otto I, Bodmeier R. Pulsatile drug-delivery systems. Crit Rev Ther Drug Carr Sys 2001, 18, 433.
- [20] Ashord M, Fell JT, Attwood D, Sharma H, Woodhead P. An evaluation of pectin as a carrier for drug targeting to the colon. J Control Rel 1993, 26, 213.
- [21] Rodríguez M, Vila-Jato JL, Torres D, Design of a new multiparticulate system for potential site-specific and controlled drug delivery to the colonic region. J Control Rel 1998, 55, 67.
- [22] Patel MM and Amin AF. Drug Deliv 18. 2011, 281-93
- [23] Dew M.J., Ryder R.E.J., Evans N., Evans B.K., Rhodes J. Colonic release of 5-aminosalicylic acid from an oral preparation in active ulcerative colitis. Br. J. Clin. Pharmacol. 1983, 16, 185–187.
- [24] Karraut Y., Neut C., Wils D., Siepmann F. et all. Colon targeting with bacteria-sensitive films adapted to the disease state. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2009, 73 (1), 74–81

- [25] Vipin Bansal, Rishabha Malviya, Tanya Malaviya, Pramod Kumar Sharma. Novel Prospective in Colon Specific Drug Delivery System. *Polim. Med.* 2014, 44, 2, 109 – 118.
- [26] Gazzaniga A, Iamartino P, Maffino G, Sangalli ME. Oral delayed release system for colonic specific drug delivery. *Int J Pharm* 1994, 108, 77.
- [27] Fukui E, Miyamura N, Verma K, Kobayashi M. Preparation of enteric coated time released press coated tablets and evaluation of their function by in vitro and in vivo tests for colon targeting. *Int J Pharm* 2000, 204, 7.
- [28] Vassallo M, Camilleri M, Phillip SF et al. Transit through the proximal colon influences stool weight in the a irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1992, 102, 102.
- [29] Vonderohe MR, Camolleri M, Kvols LK, Thomforde GM. Motor dysfunction of the small bowel and colon in patients with the carcinoid syndrome and diarrhea. *New Eng J Med* 1993, 329, 1073
- [30] Shah NH, Raikar AM, Phuapradit W. US20006039975. 2000
- [31] Takada K. US5637319. 1997.
- [32] Rishabh Srivastava et al. *International Journal of Pharmaceutics* 427. 2012, 153-62.
- [33] Rujvapat S., Bodmeier R. Improved drug delivery to the lower intestinal tract with tablets compression-coated with enteric/nonenteric polymer powder blends. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2010, 76, 486–492.
- [34] Valluru R., Siddaramaiah, Kumar T.M.P. Influence of natural polymer coating on novel colon targeting drug delivery system. *J. Mater. Sci. Mater Med.* 2008, 19, 2131–2136.
- [35] Sinha VR, Kumria R. Microbially triggered drug delivery to the colon. *Eur J Pharm Sci* 2003, 18, 3.
- [36] Sinha VR, Kumria R. Polysaccharide matrices for microbially triggered drug delivery to the colon. *Drug Dev Ind Pharm.* 2004, 30, 143.
- [37] Gurpreet Kaur, Subheet Jain, Ashok K. Tiwary. Investigations on microbially triggered system for colon delivery of budesonide. *Asian J Pharm Sci* 2010, 5, 96.
- [38] Aurora J., Talwar N., Pathak V. Colonic Drug Delivery Challenges and Opportunities – An Overview. *Eur. Gastroenterol. Rev.* 2006, 1–6.
- [39] Salyers A.A., O'Brien M. Cellular location of enzymes involved in chondroitin sulfate break down by *Bacteroides thetaiotaomicron*. *J Bacteriol.* 1980, 143, 772–780.
- [40] Yeh P.Y., Kopeckova P., Kopecek J. Degradability of hydrogels containing azoaromatic crosslinks. *Macromol. Chem. Phys.* 1995, 196, 2183–2202.
- [41] Ibekwe V.C., Fadda HM, Parsons GE, Basit AW. A comparative in vitro assessment of the drug release performance of pH – responsive polymers for ileo – colonic delivery. *Int. J. Pharm.* 2006, 308, 52 – 60.
- [42] Takada K., Murakami M. US20056890547. 2005.
- [43] K. V. Vinaykumar, T. Sivakumar, T. Tamizhmani, et al. Colon targeting drug delivery system: A review on recent approaches. *Int. J. Pharm. Biomed. Sci.* 2011, 2 (1), 11 – 19.

- [44] Akala EO, Elekwachi O, Chase V, et al. Organic redox initiated polymerization process for the fabrication of hydrogel for colon specific drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm* 2003, 29, 375.
- [45] Chourasia, MK, Jain SK. Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2003, 6, 33.
- [46] Madrid J.A., Rol de Lama, M.A. *Cronobiología básica y clínica*. Editec@red Madrid. 2006