

NUEVOS SISTEMAS DE LIBERACIÓN COLÓNICA

Eva Navarro Ruiz (eva.navarro.ruiz@gmail.com)

Tutora: Paloma Marina de la Torre Iglesias¹

¹Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. CP 28040 Madrid.

INTRODUCCIÓN

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 (Figura 1) [1 - 6]. 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.

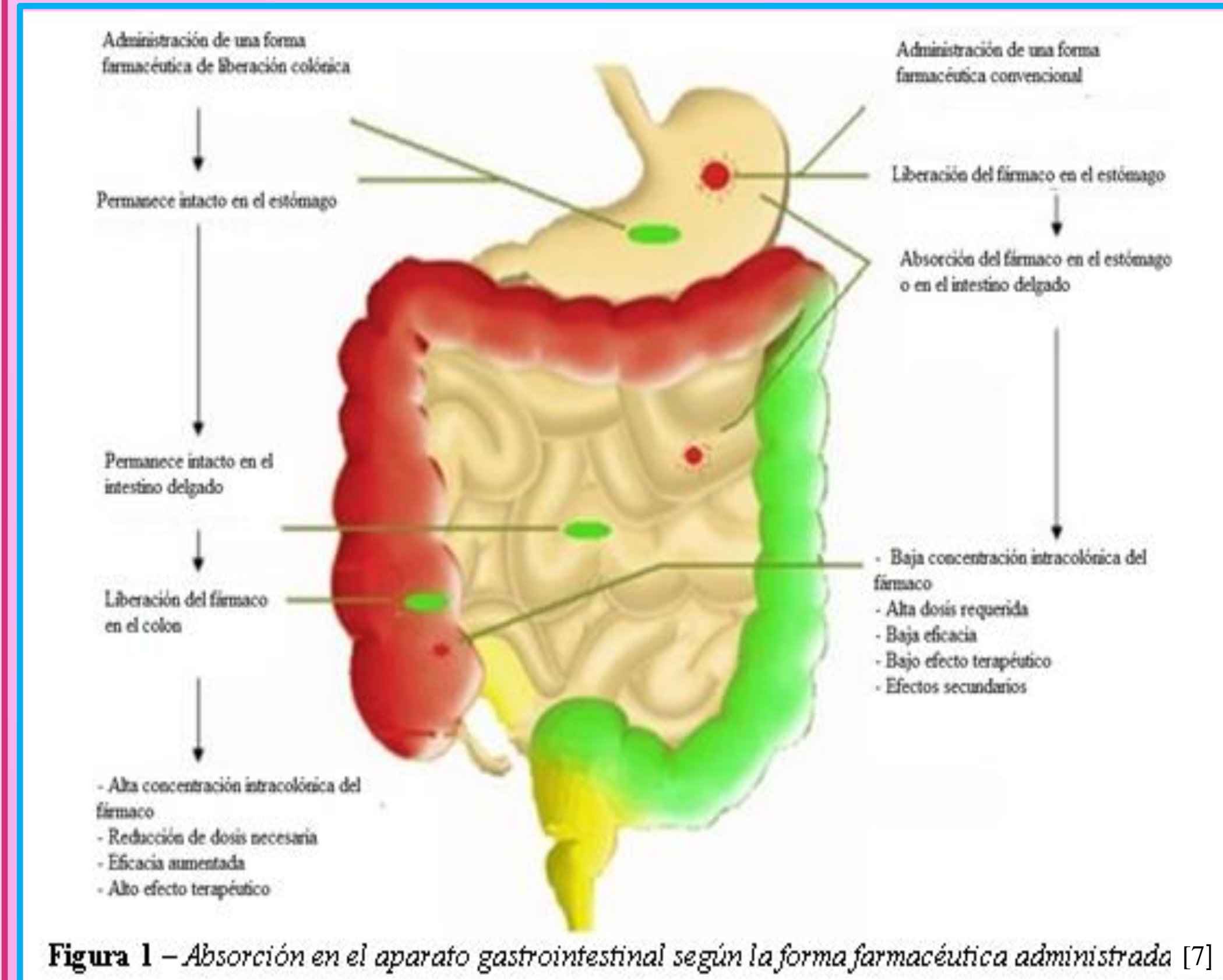


Figura 1 - Absorción en el aparato gastrointestinal según la forma farmacéutica administrada [7]

OBJETIVOS

Este trabajo busca entender los nuevos sistemas de liberación colónica que tantas ventajas tienen a la hora de administrar un fármaco.

METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica respondiendo a la pregunta "¿Qué novedades hay en la administración colónica de fármacos?" Como palabras clave se utilizaron: liberación colónica, sistemas colónicos, administración colónica, liberación colon, administración colon y fármacos colon, en la búsqueda en español, y targeted drug delivery, colonic delivery, colonic release, colon administration and colon targeted delivery, en la búsqueda en inglés, en las bases de datos seleccionadas: Google Scholar, PubMed, Science Direct, NIH.gov y Scielo. Como criterios de inclusión se estableció la selección de artículos con menos de 10 años de antigüedad, publicaciones tipo "review" o revisiones y publicaciones en medios reconocidos por la comunidad farmacéutica. Así mismo se buscó la bibliografía incluida en los artículos seleccionados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

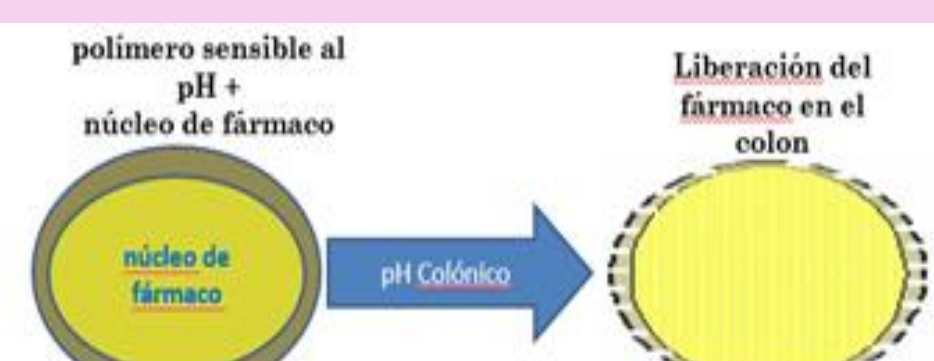
Las formas farmacéuticas de liberación colónica utilizan señales específicas que permiten el reconocimiento, por parte del sistema, de su llegada al colon, como son: el cambio de pH al alcanzar el colon, el tiempo de tránsito intestinal, o bien la presencia de enzimas procedentes de la flora bacteriana colónica [2, 8].

Sistemas entéricos

Utilizan polímeros de solubilidad dependiente del pH. (Figura 2 y Tabla 1). explotando el supuesto incremento del pH que se detecta al ir avanzando en el tracto intestinal, y que alcanzaría su valor máximo a nivel del colon (Figura 3) [9 - 12].

Tabla 1 - Ejemplos de formulaciones de liberación colónica dependiente de pH comercializadas [13]

Fármaco	Nombre comercial	Polímeros de recubrimiento	pH de disolución
Budesonida	Entrocort®	Eudragit® L 100-55, etil etilosa	7
	Budeno-falk®	Eudragit® S	7
	Targit®	Cápsula recubierta de almidón	7
Mesalazina	Claversal®	Eudragit® L 100	6
	Asacolín®	Eudragit® S	7
	Salo-falk®	Eudragit® S	6
	Pentasa®	Pellets recubiertos de etil etilosa	6
Sulfasalazina	Mesazal®	Eudragit® L 100	6
	Calito-falk®	Eudragit® L 100	6
	Asacol®	Eudragit® S	7
	Azulfidine®	Celulosa acetato ftalato	6.2 - 6.5
	Colo-Pleón®	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 3) [1, 13 - 16].

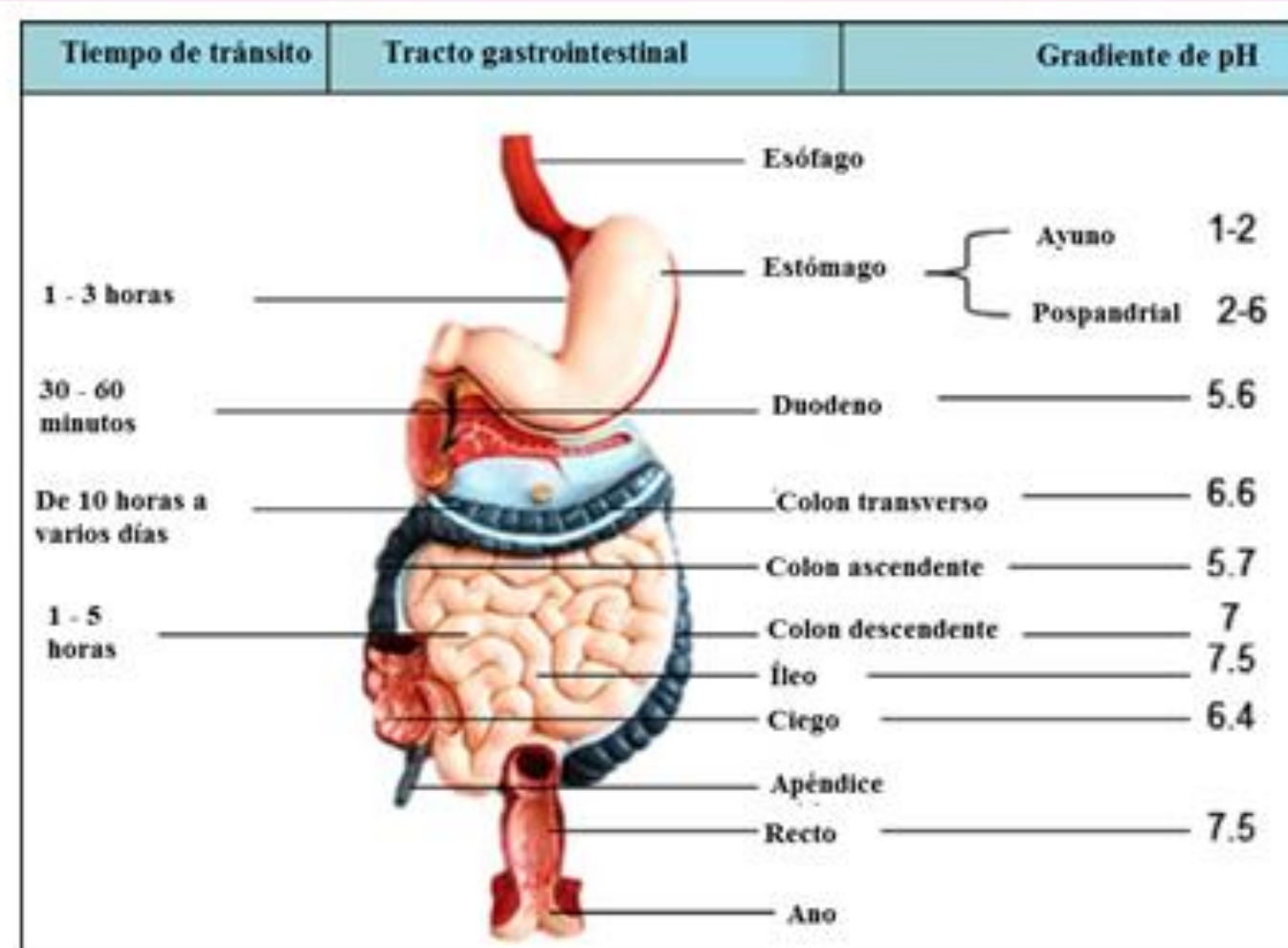


Figura 3 - Aparato gastrointestinal: distintos pHs y tiempos de permanencia [5]

El Pulsincap® (Figura 4) está constituido 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 [1, 8].



Figura 4 - Funcionamiento del sistema Pulsincap® [1].

Matrices biodegradables

Utilizan los mecanismos de degradación típicos de la abundante flora bacteriana existente a este nivel como polisacaridasas, azorreductasas y glucosidasas (Figura 5) [1, 17, 18].

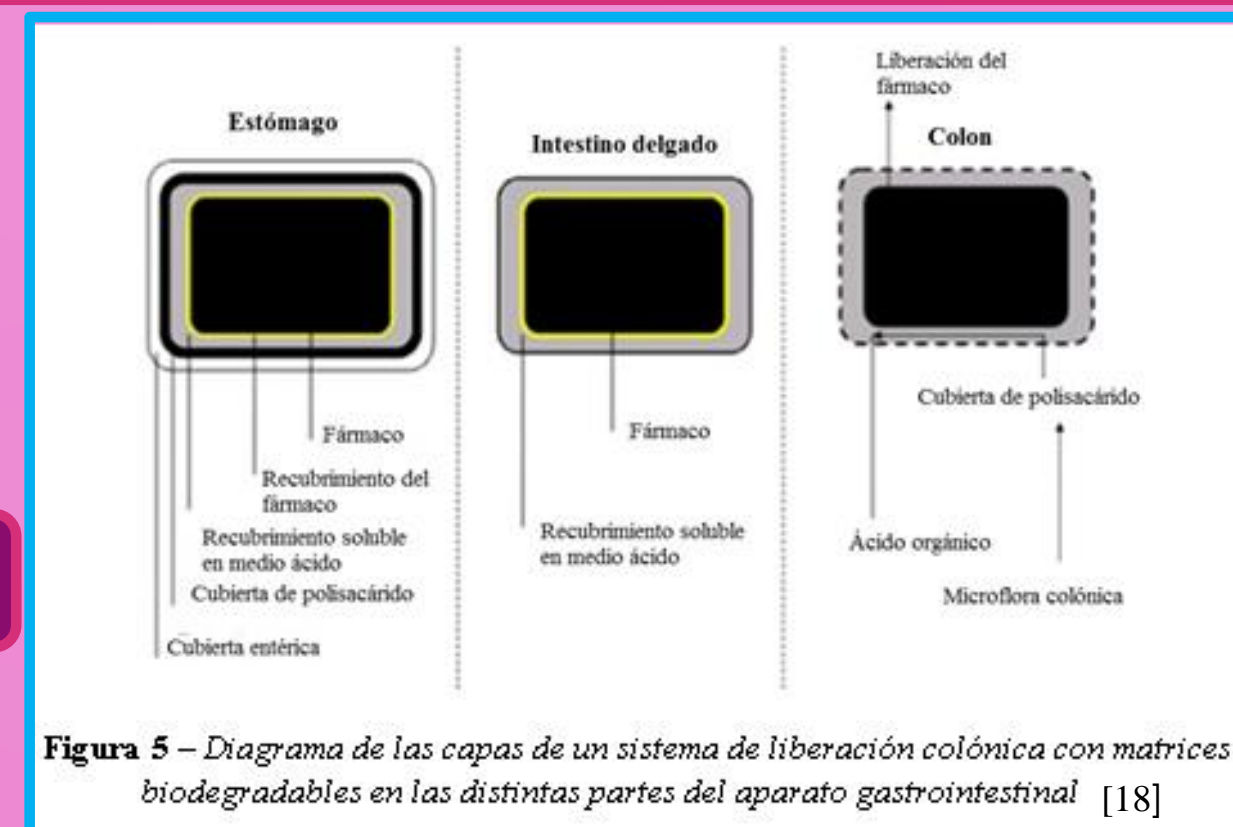


Figura 5 - Diagrama de las capas de un sistema de liberación colónica con matrices biodegradables en las distintas partes del aparato gastrointestinal [18]

Sistemas de liberación dependientes de la presión

Sólo hay un sistema de este tipo (Figura 6), con el aspecto de una cápsula, resiste 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 [19 - 21].



Figura 6 - Sistema de liberación colónica dependiente de la presión [19]

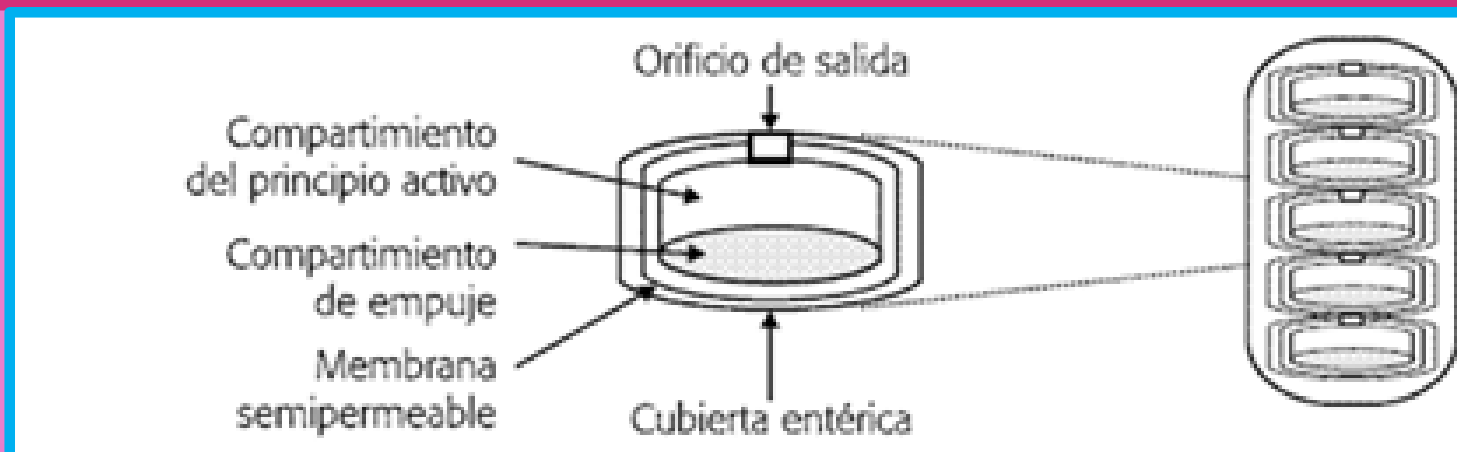


Figura 7 - Diagrama de OROS - CTmu. Colon Targeted multiple units [21]

Sistemas de liberación controlados osmóticamente

Depende de la presión osmótica ejercida en el compartimiento de los fármacos haciendo que éstos se liberen lentamente a través del orificio [20]. Un ejemplo de estos sistemas es el OROS - CT [Figura 7] que puede ser una unidad osmótica individual o 5 - 6 unidades juntas encapsuladas en gelatina. Cada unidad contendrá un compartimiento de empuje y un compartimiento del principio activo, ambos rodeados de una membrana semipermeable, con un orificio de salida en la membrana cercana al compartimiento del principio activo [21].

Philips' Intelligent pill

Es una cápsula que puede ser programada electrónicamente (Figura 8), esta "iPill" determina su localización en el tracto gastrointestinal midiendo la acidez del medio en el que se encuentra, y libera el fármaco mediante una bomba controlada por un microprocesador permitiendo una liberación programada del fármaco totalmente precisa [22].

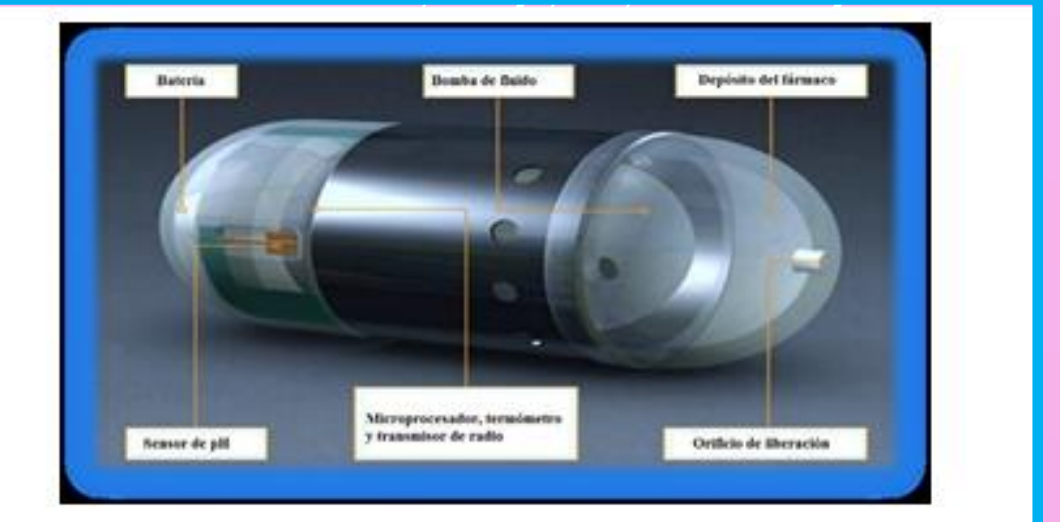


Figura 8 - Representación de la iPill (http://www.wearphilips.com/)

Enterion capsule

En la base del depósito 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 localización de la cápsula en tiempo real (Figura 9). Cuando la cápsula alcanza la localización diana el contenido se eyecta por la aplicación externa de un campo magnético que causa un aumento de temperatura, liberando el resorte que activa el pistón.

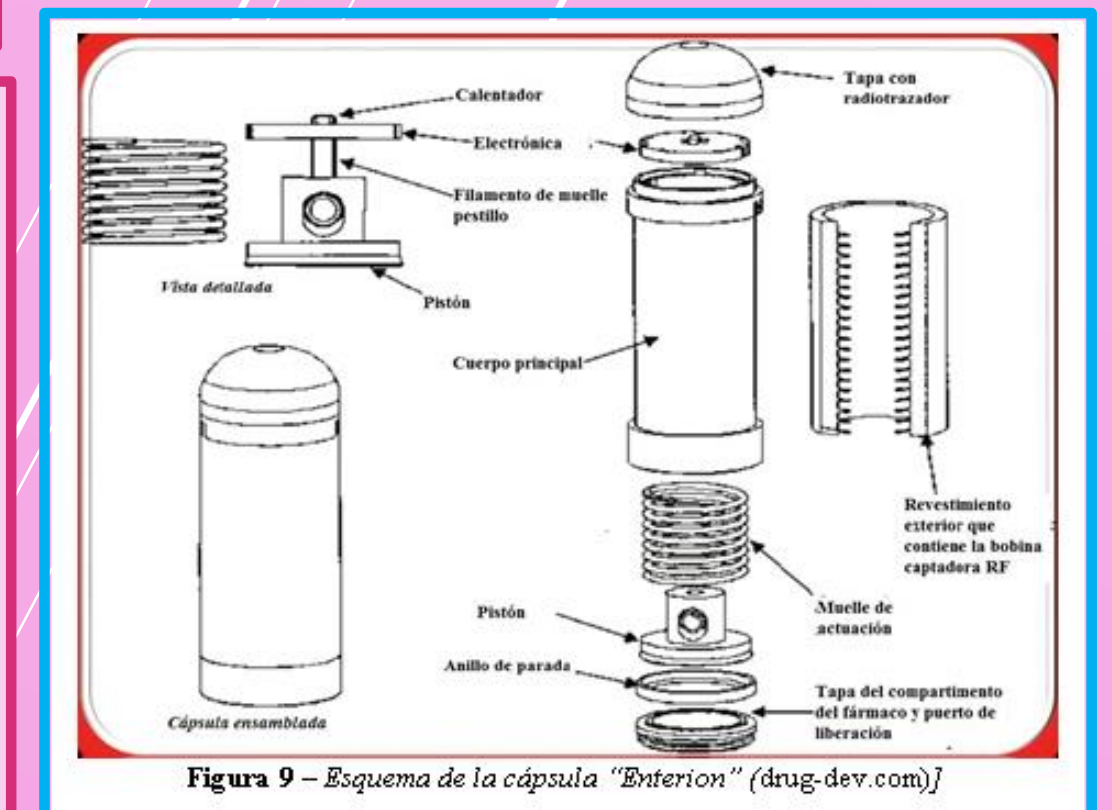


Figura 9 - Esquema de la cápsula "Enterion" (drug-dev.com)

InteliSite® capsule

Cuando la cápsula alcanza la localización deseada en el tracto gastrointestinal se activa por un campo magnético que induce la producción de calor causando una rotación que permite que el contenido sea liberado (Figura 10) [19].



Figura 10 - Cápsula InteliSite®, esquema del sistema y liberación del fármaco [19]

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

- J. L. Vila Jato. Tecnología Farmacéutica. Vol. II: Formas farmacéuticas. Síntesis (Madrid), 1997, 410 - 16.
- Anil K. Philip, Betty Philip. Colon targeted drug delivery systems: a review on primary and novel approaches. Oman Medical Journal. 2010, 25.
- Chourasia MK, Jain S. K. Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. J Pharm Sci 2003, 6, 33 - 66.
- Basit A, Bloor J. Perspectives on colonic drug delivery. Business briefing. Pharmech 2003, 185.
- Friend R. D., Chang G. W. Drug Glycosides: Potential prodrugs for colon specific drug delivery. J. Med. Chem. 1985, 28, 51 - 57.
- 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.
- Asghar L.F.A., Chandran S. Multiparticulate Formulation Approach to Colon Specific Drug Delivery: Current Prospective. J. Pharm. Pharm. Sci. 2006, 9, 327 - 338.
- Rhodes J., Evans B. K. US20046734188. 2004.
- Silva, I.; Guruchaga, 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
- 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.
- Rodriguez M, Antúnez JA, Taboada C, Seijo B, Torres D. Colon - specific delivery of Budesonide from microencapsulated cellulose cores: evaluation of the efficacy against colonic inflammation in rats. J. Pharm Pharmacol. 2001, 53, 1207.
- Rev. colomb. cienc. quim. farm. vol.35 no.2 Bogotá July/Dec. 2006
- Vipin Bansal, Rishabha Malviya, Tanya Malviya, Pramod Kumar Sharma. Novel Prospective in Colon Specific Drug Delivery System. Polim. Med. 2014, 44, 2, 109 - 118.
- Karrat Y, Neut C, Wils D, Siepmann F et al. Colon targeting with bacteria-sensitive films adapted to the disease state. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2009, 73 (1), 74-81
- Gazzaniga A, Iamartino P, Maffino G, Sangalli ME. Oral delayed release system for colonic specific drug delivery. Int J Pharm 1994, 108, 77.
- 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.
- Sinha VR, Kumria R. Microbially triggered drug delivery to the colon. Eur J Pharm Sci 2003, 18, 3.
- Sinha VR, Kumria R. Polysaccharide matrices for microbially triggered drug delivery to the colon. Drug Dev Ind Pharm. 2004, 30, 143.
- Chourasia, MK, Jain SK. Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. J Pharm Pharmacol Sci 2003, 6, 33.
- 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.
- Aurora J, Talwar N, Pathak V. Colonic Drug Delivery Challenges and Opportunities - An Overview. Eur. Gastroenterol. Rev. 2006, 1-6.
- 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.