



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: Sistemas de liberación entérica para el
tratamiento de afecciones locales y sistémicas.**

Autor: Ester Sánchez Sánchez

Tutor: Dra M^a Elvira Franco Gil

Convocatoria: Junio 2017

ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
OBJETIVO	5
MATERIALES Y MÉTODOS	5
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	6
1. Origen y necesidad de las cubiertas gastroresistentes	6
2. Componentes de una formulación de liberación entérica.....	7
3- Sistemas y mecanismos utilizados	8
A) Sistemas pH-dependientes.....	8
B) Sistemas tiempo-dependientes.....	13
4. Novedades y desarrollo en la actualidad	15
5. Tratamientos de afecciones locales y sistémicas	17
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFÍA	19

RESUMEN

Los sistemas de liberación entérica son sistemas que retrasan la liberación del principio activo hasta el intestino delgado. Este mecanismo permite administrar fármacos que se degradan a pH ácido o que dañan el estómago sin que ninguno de estos problemas ocurra. Estos sistemas utilizan diferentes estrategias para conseguir su objetivo. Algunos de ellos utilizan polímeros resistentes a pH ácido y solubles a pH intestinal. Otros sistemas utilizan mecanismos que no tienen relación con el pH sino con el tiempo. Presentan barreras que impiden la liberación del fármaco, y que para sortearlas lo que se necesita es tiempo. Así el fármaco se liberaría justo cuando el sistema pasa por el intestino delgado. Estos y otros sistemas, y nuevas investigaciones galénicas, permiten avanzar en este campo y usar estos avances para tratar diferentes patologías locales y sobre todo sistémicas. De esta manera la terapéutica avanza y mejora, y con ello la salud de los pacientes.

ABSTRACT

Enteric delivery systems delay the release of the active substance until its arrive into the small intestine. This mechanism allows the administration of low pH-sensitive drugs and those harmful to stomach. These systems use different strategies to achieve their goal. Some systems use polymers resistant to acid pH and soluble to intestinal pH. Other systems use mechanisms not related to pH, but they are controlled by time. They present barriers that prevent the release of the drug. Those barriers are overcome with the passing time. Thus, the drug would be released after a time, just when the system passes through the small intestine. These and other systems, and new advances in galenic research, allow us to improve in this field and use these advances to treat different local pathologies and, especially, systemic pathologies. Therefore, therapy advances and improves, as well as patients' health.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Los sistemas de liberación modificada (SLM) son un tipo de formas farmacéuticas que liberan un principio activo a una velocidad y/o en una localización determinada en función de las necesidades terapéuticas, durante un período de tiempo específico.

De esta manera podemos tener un mayor control sobre la fase de liberación de la serie LADME y optimizar así los parámetros de eficacia y seguridad del fármaco.

Por lo tanto los sistemas de liberación modificada han aportado una serie de ventajas sobre los sistemas de liberación convencionales [1]:

- Prolongan la duración del efecto terapéutico.
- Reducen la frecuencia de administración a lo largo del tratamiento (simplificación de la posología).
- Aumentan el intervalo de dosificación.
- Mayor cumplimiento y adherencia al tratamiento por parte del paciente.
- Disminución de la fluctuación de los niveles plasmáticos, con el consiguiente aumento de la eficacia y seguridad del tratamiento.
- Efecto terapéutico más uniforme.
- Reducción de la irritación del tracto gastrointestinal y de otros efectos secundarios indeseables relacionados a dosis elevadas.

Sin embargo estos sistemas también presentan algunos inconvenientes que deben tenerse en cuenta:

❖ Coste elevado, correlaciones “*in vitro/in vivo*” impredecibles, efecto de *dose dumping* (riesgo de que se produzca una liberación rápida y brusca de todo el principio activo, lo cual supone un riesgo de sobredosificación o toxicidad en el paciente). Posible disminución de la biodisponibilidad, por falta de saturación de los sistemas enzimáticos responsables del metabolismo hepático debido a la lenta liberación del principio activo e irritación en el lugar de administración entre otros. Existen sistemas de liberación modificada de administración por diferentes vías: oral, parenteral, transdérmica, nasal, ocular, vaginal, etc.

Dentro de los de administración por vía oral encontramos distintos tipos:

- Sistemas de liberación prolongada (extended release): garantizan una liberación más lenta del principio activo que la de una forma farmacéutica de liberación convencional administrada por la misma vía.

-Sistemas de liberación sostenida (sustained release): El principio activo se libera a una velocidad constante, con el objeto de conseguir una velocidad de absorción también constante y así disminuir las fluctuaciones de los niveles plasmáticos.

-Sistemas de liberación retardada (delayed release): Formas farmacéuticas de liberación modificadas para retrasar la liberación de la sustancia o sustancias activas. No liberan el fármaco inmediatamente después de su administración. Existen sistemas que retrasan su liberación hasta distintos puntos, como el colon, generalmente porque se quieren tratar

afecciones a nivel local en esta zona, o como el duodeno, porque se quieren tratar afecciones locales o sistémicas que requieren la absorción del principio activo en esta localización. En este último caso son sistemas que serán explicados en este trabajo y que han sido diseñados para resistir sin degradarse por el pH o las enzimas gástricas, y liberarse en el intestino delgado ante un pH más básico.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es recopilar información sobre los sistemas de liberación retardada en intestino delgado con el fin de conocer:

- Sus orígenes y motivos de aparición
- Componentes de dichos sistemas
- Sistemas principales que se encuentran en el mercado
- Mecanismos y materiales usados en el desarrollo de dichos sistemas
- Actualidad y avances en este campo
- Aplicaciones en la terapéutica para el tratamiento de patologías sistémicas o locales

MATERIALES Y MÉTODOS

La elaboración de este trabajo se ha llevado a cabo mediante una búsqueda bibliográfica en las diferentes fuentes que se citan a continuación:

- Fuentes online:

- Artículos de Pubmed, Scopus, o Science Direct, que son portales científicos totalmente actualizados. Para la búsqueda se emplearon palabras clave como: “enteric coating” “duodenum-triggering” “pH-dependent system” “delayed release coating system” entre muchos otros.

Primero se realizó una búsqueda sin filtros, para obtener información variada.

Para acceder más fácil a la última información disponible en este campo, se colocaron filtros de búsqueda por fechas, como filtro “Publication dates 5 years” que muestra únicamente los artículos publicados en los últimos años.

- Libros de texto en formato digital.

- Fuentes en formato físico: Libros de la Biblioteca de Farmacia de la UCM.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Origen y necesidad de las cubiertas gastrorresistentes

El avance y desarrollo de los sistemas de liberación modificada supuso la aparición de los sistemas de liberación retardada entre otros.

Estos sistemas se caracterizan porque liberan el principio activo en un momento distinto y posterior al de la administración, es decir, retrasan el comienzo de la liberación. Ese retraso puede ser ocasionado hasta el intestino delgado, tema central de este trabajo. Para conseguirlo existen múltiples mecanismos, pero el más empleado es la colocación de un revestimiento externo llamado cubierta entérica o gastrorresistente (g.r).

La cubierta entérica es una membrana de polímero delgada, pero uniforme, que se encuentra sobre alguna de las formas farmacéuticas convencionales orales conocidas: comprimidos, cápsulas, minigránulos (“pellets”), pudiendo recubrirse también los propios cristales de principio activo [2]. Esta capa permitirá a la formulación resistir inalterada ante la presencia de los jugos gástricos.

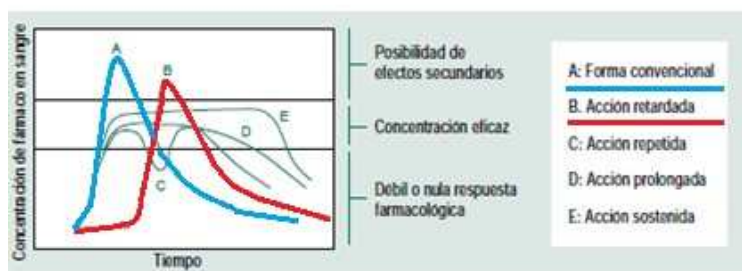
La presencia de este recubrimiento persigue conseguir alguno de los siguientes objetivos [3]

- ✓ Proteger al principio activo de la degradación por el pH ácido de los jugos gástricos o las enzimas gástricas. Ejemplo: inhibidores de la bomba de protones.
- ✓ Proteger al organismo de acciones nocivas del fármaco, tales como irritación o náuseas, o más graves como dispepsias o úlceras. Esto ocurre por ejemplo con los AINEs. Minimizan así los efectos adversos gastrointestinales.
- ✓ Retrasar el momento en el que el fármaco se libera y puede comenzar a hacer efecto.

Esto puede ser una ventaja en:

- Tratamientos que buscan una acción local en alguna zona del intestino delgado.
 - La mejora de la biodisponibilidad de principios activos, puesto que la liberación es en el lugar de absorción y hay menos posibilidad de pérdidas en magnitud.
 - Tratamientos cronoterapéuticos. Estos últimos tienen el objetivo de proporcionar al paciente una dosis apropiada de fármaco a un tiempo u hora requerida. Los recubrimientos gastrorresistentes consiguen ese objetivo en muchos casos ya que son capaces de liberar de forma “programada” en el tiempo el principio activo [4].
- ✓ Evitar, en terapias combinadas, la aparición de interacciones entre fármacos que se administran al mismo tiempo pero se liberan en distinto momento.

La cubierta gastrorresistente no aumenta la duración del efecto del fármaco. Desde el punto de vista farmacocinético lo que se observa es un desplazamiento de la curva Cp/tiempo hacia la derecha.



2. Componentes de una formulación de liberación entérica

Los componentes o elementos de los que consta un sistema gastrorresistente o de liberación entérica son:

1. **El principio activo** (p.a.). Es el elemento de la formulación que ejercerá la acción terapéutica. Es necesario conocer a fondo su solubilidad, estructura química, y comportamiento in vivo. En general los principios activos de estas formulaciones suelen tener una serie de características físico-químicas que hace necesaria o ventajosa su inclusión en un sistema gastrorresistente: a) se degradan o inactivan a pH ácido (ej. omeprazol); b) pueden lesionar la mucosa gástrica (ej. diclofenaco).
2. **Transportador**: Es una estructura polimérica que vehiculiza o protege al principio activo, y sus características son las responsables de que el sistema no sea de liberación convencional. En cada tipo de sistema de liberación entérica se emplea un mecanismo diferente por el cual el p.a. es liberado en el intestino delgado, por ello no hay un transportador común para todos ellos. Para el desarrollo tecnológico de todos ellos se han tenido que estudiar una serie de características como son: su hidrofilia, viscosidad, biodegradabilidad, elasticidad, reticulación y disposición del material, comportamiento ante pH, porosidad, y compatibilidad con el p.a, entre otros. Por ejemplo:
 - Transportadores que liberan el p.a dependiendo al pH al que se encuentran: Suelen ser formulados con polímeros de solubilidad pH-dependiente como derivados de celulosa (acetofalato de celulosa, polímero con ácidos carboxílicos) o con polímeros acrílicos.
 - Transportadores que liberan el p.a en función del tiempo de tránsito recorrido:

Utilizan polímeros entéricos solubles en el intestino. Algunos de estos sistemas están constituidos por un núcleo con el p.a., una cubierta externa soluble a $\text{pH} > 5$, y otra cubierta formada por un polímero hidrofílico hinchable (HPMC), que condiciona el período de latencia.

3- Mecanismo impulsor: El mecanismo más frecuente es el de *difusión*, en el que el p.a. pasa a través del transportador. En los sistemas pH-dependientes veremos que la clave de la liberación es la *ionización del polímero debido a un pH concreto* y su posterior *disolución*. En el resto de sistemas podemos encontrar *degradación del transportador*, por erosión por ejemplo, por un *empuje mecánico*, como veremos que ocurre en el sistema Time controlled explosion System.

3- Sistemas y mecanismos utilizados

A) SISTEMAS PH-DEPENDIENTES

Son sistemas en los que la liberación del p.a. depende del pH en el que se encuentran.

Están desarrollados tecnológicamente para resistir a pH muy ácido y degradar su cubierta a medida que aumenta este parámetro, generalmente a partir de pH 5. Al degradarse la cubierta, el principio activo quedará expuesto al medio fisiológico, iniciándose así la liberación del mismo.

La base de todos estos sistemas es el recubrimiento externo de la forma farmacéutica empleando un polímero con las características citadas. El pH al que comienza la degradación dependerá del tipo de material utilizado en esta cubierta.

Este tipo de liberación por tanto aprovecha la diferencia de pH a lo largo del tubo digestivo para llevar a cabo el retraso en la liberación. Recordemos que el pH del estómago es muy ácido (pH 2), y el de intestino delgado es de 5-7 aproximadamente.

Dentro de este tipo de sistemas no solo incluimos las formas farmacéuticas de liberación convencional con recubrimiento gastrorresistente. También se incluyen todas aquellas de liberación sostenida o prolongada a las que se les ha adicionado este tipo de cubierta, de manera que su liberación modificada se produciría pero de una manera retardada iniciándose en intestino delgado.

A continuación se muestran algunos polímeros usados en el recubrimiento entérico:

MATERIALES DE RECUBRIMIENTO ENTÉRICO

Nombre	Sble pH>	Nombre comercial	Observaciones
CAP (Celulosa acetato ftalato)	6	CAP	-Soluble en solventes orgánicos -Requiere un plastificante
HPMCP	5	HP 50 HP 55	-Soluble en svtes polares, alcohol y mezcla de acetona y diclorometano. -No necesita plastificante.
HPMCAS	5	HPMCAS -L HPMCAS -M HPMCAS -H	-Soluble en solución acuosa -No necesita plastificante -Es higroscópico
CMEC	5	DVODCEL OQ o AQ	-Metanol/diclorometano 1:1 -Alg. son solubles en svtes acuosos.
Cop. a. metacrílico/metil metacrilato	6	-Eudragit L 100	-Soluble en solventes orgánicos.
	7	-Eudragit S 100	
	5.5	-Eugragit L30D 55 -Eudragit L 100 55	-Soluble en solventes orgánicos
PVAP	5	-Opadry entérico -Opadry Acuoso	-Requiere plastificante -Soluble en svtes polares orgánicos
Cop.a. crotónico/acetato vinilo	6	Coating Ce 5142	-Se aplica con scs acuosas de su sal

HPMCP: Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato

HPMCAS: Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato

CMEC: carboximetilcelulosa

PVAP: ftalato de polivinilacetato

Cada polímero de los anteriores tiene sus propias características. En los siguientes apartados desarrollaremos los más destacados.

A.1) Derivados de ácidos acrílicos: Eudragit® [5]

Es el nombre comercial de una amplia gama de copolímeros basados en polimetacrilato. Eudragit® fue introducido por primera vez por Rohm & Hass GmbH, Darmstadt en 1953 como un material de recubrimiento de fármacos de solubilidad alcalina y resistente al ácido del estómago. La marca se ha diversificado gradualmente de forma que podemos encontrar copolímeros aniónicos, catiónicos y neutros a base de ácido metacrílico y ésteres metacrílicos o acrílicos o sus derivados en proporciones variables. Estos copolímeros presentan un grado variable de perfiles de solubilidad dependientes del pH, de forma que se puede usar un tipo u otro dependiendo de las necesidades.

Características físico-químicas: Son polímeros no tóxicos, amorfos, con temperaturas de transición vítrea de entre 9 y >150°C. Eudragit® L aniónico se disuelve a pH> 6 y se utiliza para liberación entérica, mientras que el Eudragit® S, soluble a pH> 7 se usa para liberación colónica.

Otra propiedad polimérica que desempeña un papel decisivo en aplicaciones especiales es la velocidad de transmisión de vapor de agua (WVTR, expresada en cantidad de agua en estado

de vapor que atraviesa una superficie de 1 m² del polímero en 24 horas). Esta propiedad influye en la estabilidad durante el almacenamiento de formulaciones sensibles a la humedad. En comparación con la hidroxipropilmetilcelulosa (WVTR= 900 g de agua en estado de vapor/ m² de superficie en 24 horas), los polímeros de polimetacrilato (WVTR ~ 100 - 350 g de agua en estado de vapor/ m² de superficie en 24 horas) son más eficaces como barrera contra la humedad.

Son polímeros sintéticos por lo que son reproducibles, lo cual supone una ventaja frente a los derivados celulósicos, ya que en estos las propiedades fisicoquímicas pueden variar dependiendo de la fuente de materia prima.

Síntesis: Los copolímeros de metacrilato se sintetizan mediante polimerización por radicales libres, en los que se incorporan derivados de acrilato y metacrilato en el polímero mediante reacciones de crecimiento de cadena. En función de los radicales que incorporen dan lugar a un Eudragit® u otro. (Figure 2).

Existen cuatro clases amplias de Eudragit®:

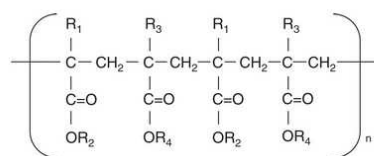
Eudragit® E (soluble a un pH 5,5) tiene aplicación en el enmascaramiento del sabor,

Eudragit® L aniónico (soluble por encima de pH 6) **usado para revestimiento entérico,**

Eudragit® S (soluble por encima de pH 7) usado para acciones colónicas, Eudragit® RL y RS

neutros (solubilidad independiente del pH), así como Eudragit® NE y NM (hinchable y permeable) se utilizan en la liberación sostenida de fármacos.

Figure 2. Basic chemical structure of Eudragit and different grades.



Eudragit Grade	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
E	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃ , C ₂ H ₅
L and S	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
RL and RS	H, CH ₃	CH ₃ , C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₃ ⁺ Cl ⁻
NE 30D	H, CH ₃	CH ₃ , C ₂ H ₅	H,	CH ₃ , C ₂ H ₅
L 30 D-55 and L 100-55	H, CH ₃	H	H,	CH ₃ , C ₂ H ₅

Incompatibilidades: Aunque los polímeros de Eudragit® se consideran químicamente estables, existen incompatibilidades con algunos principios activos. Se ha descrito la incompatibilidad de Eudragit® RS y RL con diflunisal, flurbiprofeno y piroxicam. Se ha demostrado que estos fármacos poseen grupos ácidos que interaccionan electrostáticamente con los grupos amonio del Eudragit® RL. Esto impide la dispersión uniforme del fármaco en la red polimérica y por tanto afecta al perfil de liberación in vitro e in vivo.

Sin embargo estos problemas se han resuelto mediante la utilización de un recubrimiento aislante que se coloca en torno al principio activo de manera que se establece una barrera física entre el fármaco y el Eudragit®.

Eudragit® gama L: son los utilizados en los sistemas de liberación retardada en intestino delgado. Tienen una temperatura de transición vítrea de más de 150 °C. El uso de un plastificante (ésteres de citrato, polietilenglicol 6000 o el polipropilenglicol) reduce dicha temperatura porque ayuda a disminuir la interacción intermolecular entre las cadenas de polímero y aumenta la flexibilidad de la película resultante. Para obtener un grado adecuado de flexibilidad, se recomienda un plastificante al 40% para el grado entérico. Existen numerosos tipos dentro de este grupo, siendo el más destacado el Eudragit® L 100-55, que se disocia por encima de pH 5,5. Surgió por el reemplazo del acrilato de metilo a acrilato de etilo en Eudragit® L.

Procedimiento de recubrimiento: Se suele emplear la técnica de atomización. Los polímeros de polimetacrilato se disuelven generalmente en disolventes orgánicos como isopropanol y acetona o en disolventes como agua. También están disponibles dispersiones acuosas comerciales listas para usar. Se puede usar una técnica u otra teniendo en cuenta los siguientes datos:

- La tecnología de revestimiento con disolvente orgánico posee desventajas relacionadas con la toxicidad ambiental, costo y seguridad.

- La tecnología de recubrimiento a base de agua posee limitaciones en la velocidad de secado del recubrimiento, alta entrada de energía, posibilidad de contaminación microbiana y problemas de estabilidad con los fármacos sensibles al agua.

Recientemente, se están investigando varias técnicas de revestimiento en seco como una alternativa al recubrimiento a base de líquido.

A.2) Derivados de celulosa

Existen diferentes polímeros derivados de la celulosa que son utilizados para recubrir formas de liberación entérica.

A.2.1 HPMCP: Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato [6]

Se introdujo en el mercado en 1971 como un derivado de la celulosa para revestimiento entérico. Desde entonces ha sido ampliamente utilizado y muchos investigadores han alabado su gran eficacia.

Existen dos tipos de HPMCP: HP55 y HP50 que tienen diferencias en cuanto a la estructura ftálica y por tanto ciertas características diferentes. Además HP55S, un tipo de HP55, se

caracteriza por tener mayor peso molecular, mayor viscosidad y por lo tanto mayor resistencia a la degradación.

	Grade	Nominal Phthalyl Content	pH solubility in McIlvaine's Buffer Solution	Labelled Viscosity (cSt)*
HPMCP	50	24%	pH 5.0	55
	55	31%	pH 5.5	40
	55S			170

Usos como recubrimientos entéricos:

- HP55 es el polímero estándar para recubrimiento entérico. (pH > 5,5)
- HP55S estaría indicado en aquellos casos en los que es condición indispensable que el recubrimiento aporte fortaleza a la forma farmacéutica porque esta tenga peligro de romperse. También en aquellos casos en los que se quiera emplear poca cantidad de este tipo de polímeros, ya que al tener alto grado de polimerización, con menor cantidad se consigue correctamente la función de recubrimiento gastrorresistente (pH >5,5)
- HP50 está indicado en concreto para formas de liberación entérica en la zona alta intestinal en duodeno. Esto es debido a que su disolución comienza a pH 5, inferior al de los otros dos tipos anteriores.

A.2.2) PVAP: Ftalato de polivinilacetato

Conocido comercialmente como Opadry®, es un polímero producto de la reacción entre anhídrido ftálico y alcohol polivinílico.

Es un polímero usado en recubrimiento entérico que se disuelve a partir de pH 5.

Existen diferentes tipos de PVAP en función del contenido en ftalilo que posea el polímero. Dicho contenido se puede modificar en función de las necesidades. Como se observa en la siguiente tabla el contenido en grupo ftalilo influye en el pH al que puede comenzar a disolverse el polímero. También se muestra el tiempo que tarda en producirse dicho proceso[7].

Como es lógico, a mayor contenido en grupos ftalilo, mayor es la red polimérica y por tanto más costosa es la disolución.

Effect Phthalyl content PVAP on the disintegration time of PVAP-coated tablets

Phthalyl content %	Disintegration time (min)					
	pH 1.2	pH 3.5	pH 4.5	pH 5.5	pH 6.5	pH7.5
38			22.5	13.5	12.5	10
44.7			55	19.2	23.2	17.5
49.5				22.5	23.2	23.5
53		More than 120 min		25	27.5	24.5
57.3				26.5	30.2	26.5
58.3				30.7	27	18
62.6				60	52	36
65.8				67	56	35

El grado de polimerización será muy bajo en el caso de que se busque una liberación a nivel de duodeno, y un poco mayor en el caso de que se busque liberación en yeyuno o íleon.

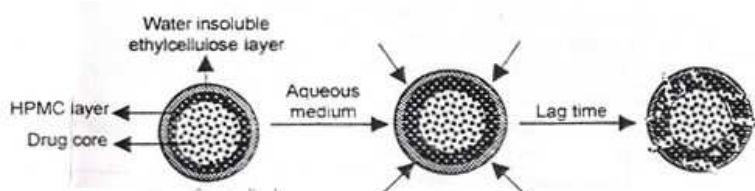
B) SISTEMAS TIEMPO-DEPENDIENTES.

Son sistemas en los que se aprovecha el tiempo de permanencia en el tracto gastrointestinal y características físico-químicas de los excipientes para retrasar el comienzo de la liberación del principio activo.

B.1) Sistema de explosión controlado por el tiempo o Time-controlled explosion system (TES)[8]

TES es una estructura esférica que consta de cuatro componentes: núcleo, principio activo, agente de hinchamiento y membrana polimérica rígida, insoluble en agua pero semipermeable.

Mecanismo: Este sistema basa su mecanismo en la capacidad de expansión del agente de hinchamiento. El agua del tracto gastrointestinal pasa a través de la membrana externa y se pone en contacto con el agente hinchable. Este modifica su forma y se hincha, aumentando la presión en el interior, hasta que se produce la destrucción de la membrana externa (de rigidez/flexibilidad determinada) debido a la elevada tensión a la que se ve sometida. Una vez que esto ha ocurrido el principio activo queda liberado.



Diseño y fabricación: TES fue diseñado utilizando esferas de metoprolol como fármaco modelo y poliestireno como material para el núcleo (esferas de un tamaño 3,2 mm de

diámetro). Como agente hinchable se escogió la hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC) y como membrana externa insoluble en agua la etilcelulosa (EC).

El procedimiento de fabricación sería el siguiente: se disuelve el principio activo en una disolución acuosa de HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa). Dicha solución se aplica sobre los núcleos de poliestireno en un secador de lecho fluido.

A continuación se procede a recubrir con el agente hinchable. Como solución aglutinante para este proceso se disuelve HPMC en una mezcla de alcohol etílico y diclorometano (4:1), dejando una solución de HPMC al 5% p/v. La hidroxipropilcelulosa de baja sustitución es añadida sobre los núcleos que ya van con el fármaco, y mientras se va añadiendo con un spray la solución de HPMC.

Finalmente se recubre todo con un polímero insoluble en agua, como puede ser una solución polimérica de Eugdragit, o una solución con un polímero derivado de celulosa como etilcelulosa.

Generalmente se emplea etilcelulosa ya que parece poseer una menor flexibilidad lo cual es mejor para este tipo de sistemas ya que esta capa externa deberá romperse (antes que flexionarse) para poder liberar el fármaco. El tiempo de retraso se puede controlar fundamentalmente modificando la membrana externa. La disminución de la rigidez y de la semipermeabilidad de la membrana son dos factores que enlentecen el proceso aumentando el tiempo de retraso, permitiendo al sistema liberar el p.a en zonas más lejanas.

B.2) Sistemas pulsátiles

Aunque son sistemas donde la liberación del fármaco es retardada, la mayoría de autores los separan de ellos. Estos sistemas están diseñados para la liberación por pulsos (pulsátil o secuencial). En estos el p.a se libera en varias fases, normalmente dos, una de forma inmediata y otra al cabo de un tiempo determinado. Una gran ventaja y función de estos sistemas es que se puede hacer coincidir la liberación de algunos principios activos con determinados momentos de los ciclos circadianos o momentos del día donde interese tener concentración plasmática (Cp) eficaz del fármaco. Por este motivo tienen amplio uso en cronoterapia.

Otro uso muy habitual es el de la liberación de dos principios activos distintos.

Además algunos de estos sistemas no son puramente de liberación entérica: el primer pulso liberado puede localizarse en estómago mientras que el segundo pulso es de localización

entérica, o bien puede ser que el primer pulso se libere en intestino delgado pero que el segundo pulso sea liberado en colon.

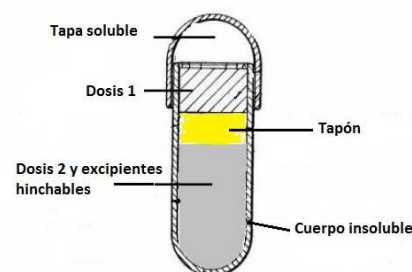
Existen múltiples formas farmacéuticas cada una con sus propios mecanismos dentro de este grupo de sistemas.

A continuación se explica resumidamente el funcionamiento de algunos ejemplos y sus posibles variantes.

B.2.1) Comprimidos multicapa: Siguen un patrón de liberación con dos pulsos a partir de un comprimido de tres capas que contiene dos capas de fármaco (el mismo o distinto) separadas por una capa de barrera polimérica inerte. Muy útiles para administrar principios activos incompatibles entre sí.

B.2.2) Sistema Port.

Es un sistema pulsátil que consta de las partes que se aprecian en el dibujo. La tapa del sistema puede ser una tapa que desaparezca por mecanismos como disolución en el caso de que sea soluble, o como erosión en el caso de que se usen materiales erosionables. El tiempo de desaparición de la tapa confiere un cierto retardo a la liberación de la primera dosis o primer fármaco. A continuación encontramos otro tiempo de retraso en la segunda dosis o segundo fármaco. El sistema capta agua. Penetra por la membrana, insoluble pero semipermeable, del cuerpo de la cápsula, de manera que los excipientes osmóticos de su interior, aumentan la presión sobre el tapón desplazándolo. Esto ocurre hasta que el tapón es expulsado y detrás de él se libera la segunda dosis.



4. Novedades y desarrollo en la actualidad

Hace tres o cuatro décadas el campo de la liberación entérica era novedoso, y la investigación se centraba en desarrollar técnicas que permitieran el retraso de la liberación del fármaco.

Recientemente se ha innovado y creado algunos sistemas nuevos. Ejemplo de ello es el sistema propuesto en 2015 basado en micelas de ácido glicirrónico que demostró retrasar la liberación y mejorar la biodisponibilidad del paclitaxel debido a que se facilita su absorción en yeyuno [9]. Hoy en día, los sistemas de liberación entérica continúan desarrollándose. Sin embargo, cabe destacar que estos avances están encaminados en otras direcciones con respecto a sus inicios. La mayoría de las investigaciones actuales se basan fundamentalmente en:

-Mejorar el rendimiento o la función de sistemas ya existentes. Ejemplo:

- Estudios han demostrado que el revestimiento entérico en la aspirina puede originar una pérdida de efectividad en la agregación plaquetaria y por tanto la existencia de un posible riesgo trombótico para el paciente. Haastrup y col. [10] revisaron siete estudios sobre este tema, cinco de los cuales coincidían en señalar dicho problema. Esto conlleva a continuar investigando las causas y desarrollar nuevas soluciones en el futuro.

-Combinar sistemas de liberación retardada con otros de liberación prolongada o sostenida.

Ejemplos:

- “Diseño de una cápsula recubierta entérica simple y barata para la administración de macromoléculas en el intestino delgado” [11] estudio realizado en 2015. Este estudio se basa en un tipo de cápsulas denominadas DRcaps®. Son unas cápsulas sencillas pero con propiedades de liberación retardada porque por sus características físico-químicas tienen propiedades gastrorresistentes y se abren lentamente. En dicha investigación se probó a recubrir DRcaps con Eudragit L, dando lugar a grandes resultados.
- En el mes de marzo de 2017 se ha publicado un artículo sobre un sistema que combina una liberación retardada empleando HMPCP y una liberación sostenida de melatonina, con el fin de mejorar la biodisponibilidad de la misma [12].
- Diseño de un posible sistema que combina revestimiento entérico con propiedades mucoadhesivas orientado a liberar fármacos en la porción superior del intestino delgado [13].

-Desarrollar mejoras en los ensayos in vitro para garantizar reproducibilidad in vivo.

Ejemplo: “Estudio de un nuevo tampón bicarbonato de pH 5,6; estabilizado por un sistema Auto pH™, como mejor sustituto de las condiciones del intestino delgado proximal. Para comprobar su mayor eficacia con respecto a otros tampones se realizaron diferentes ensayos usando polímeros de revestimiento entérico y estudiando su comportamiento de disolución” [14].

-Estudiar en mayor profundidad los excipientes utilizados en estos sistemas y realizar modificaciones sobre ellos con el fin de obtener un mayor rendimiento.

Ejemplo: “Investigación de los efectos de los grados de peso molecular de la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) sobre el tiempo de retraso de comprimidos recubiertos”
Publicado en noviembre de 2016 [15].

5. Tratamientos de afecciones locales y sistémicas

Como hemos explicado, los sistemas de liberación entérica son sistemas que retrasan la liberación hasta el intestino delgado. En este apartado conoceremos cuales son los principales usos de dichos sistemas en la terapéutica.

Fundamentalmente se emplean para la administración sistémica de fármacos; en menor medida para la acción local intestinal. La explicación es la siguiente [17]: el uso local no es tan frecuente porque las afecciones locales en esta zona son menos frecuentes que en otras. Si comparamos las patologías existentes en los diferentes tramos del tubo digestivo podemos observar que otras zonas como estómago o colon presentan problemas con mucha más frecuencia. En estos últimos, se desarrollan de manera más frecuente patologías como tumores, irritaciones en la mucosa, úlceras u otras dolencias. En el intestino delgado esto no ocurre tanto, se dan menos problemas, y de menor gravedad. La explicación a esta diferencia se debe a que tanto el estómago como el colon son zonas de “almacén”, es decir lugares en los que el contenido del tubo digestivo permanece tiempo o se moviliza lentamente. La permanencia del bolo alimenticio en el caso del estómago, y de la materia fecal en el caso de colon, provoca cierta capacidad lesiva.

Sin embargo el intestino delgado es una zona de tránsito rápido, por lo que es más difícil que se originen problemas, de manera que es menos habitual necesitar fármacos de acción local.

El uso de estos sistemas es mucho más común para tratamientos de acción sistémica. El intestino delgado es la parte del tracto digestivo con mayor capacidad de absorción. Tanto los nutrientes como los fármacos aprovechan las microvellosidades intestinales y la amplia superficie existente para penetrar en nuestro cuerpo y absorberse, permitiendo así el paso a la circulación. Por esto la mayoría de fármacos liberados tienen como objetivo el paso a sangre y actuación sistémica.

- Ejemplos de fármacos de acción local presentes en sistemas de liberación entérica:

Prednisona: Corticoide empleado para muchas afecciones como inflamación intestinal, pero también para reuma u otros síndromes que cursan con inflamación. Utilizado en un sistema pulsátil.

Sulfasalazina: Es un antiinflamatorio intestinal dirigido a tratar la ileitis o inflamación del íleo debido a una Enfermedad de Chron. Se formula junto con Eudragit L [5].

- Ejemplos de fármacos de acción sistémica presentes en sistemas de liberación entérica:

Abacavir. Antirretroviral para el control de la infección de VIH. Formulado junto con Eudragit L [16].

Ácido acetilsalicílico: Se ha utilizado como antiagregante plaquetario para profilaxis antitrombótica. Con revestimiento gastrorresistente [10].

Diclofenaco: AINE, empleado contra inflamación. Daña la mucosa gástrica por lo que el recubrimiento aporta un gran beneficio y minimización de riesgos. Formulado con Eudragit L

Melatonina: Usada para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario. Usa como revestimiento entérico HPMCP [12].

Omeprazol: Inhibidor de la bomba de protones usado como antiácido. Se inactiva a pH ácido, de ahí la importancia del recubrimiento. Usa Eudragit L.

Paclitaxel: Es empleado como anticanceroso en diversos tipos de cáncer como el de ovario, mama o pulmón no microcítico. Actúa inhibiendo la mitosis y por tanto el crecimiento celular. Administrado en micelas de ácido glicirrícico [9].

Pravastatina: Inhibe la HMG-CoA reductasa por lo que tiene un efecto hipolipemiante por reducción de la síntesis de colesterol intracelular. Emplea Eudragit L [5].

Telmisartán: Es utilizado como antihipertensivo y su liberación tiene en cuenta los ritmos circadianos y picos de hipertensión. Usado en un sistema pulsátil bicapa.

Terbutalina: Broncodilatador, utilizado como antiasmático. Se administrar al ir a dormir y la liberación retardada permite liberar el fármaco a altas horas de la madrugada cuando se da la broncoconstricción. Usado en un cápsula dura con material erosionable.

No son los únicos que podríamos encontrar en esta lista, aquí se muestran los más señalados. Como podemos comprobar son muy variados y se emplean para tratar patologías muy diferentes entre sí, por lo que se pone de manifiesto que el desarrollo de este tipo de sistemas ha repercutido en la mejora de los tratamientos de pacientes muy diversos.

CONCLUSIONES

Este trabajo cumple los objetivos propuestos y pone de manifiesto la importancia de los sistemas de liberación entérica.

-Dichos sistemas surgieron con el fin de: proteger principios activos de la degradación por el pH ácido de los jugos gástricos, proteger al organismo de acciones nocivas del principio activo y/o retrasar el momento en el que el fármaco se libera y puede comenzar a hacer efecto, fundamentalmente para mejorar la biodisponibilidad del mismo.

-Su estructura se basa en tres componentes esenciales: el principio activo, el transportador y el mecanismo impulsor.

-Entre los sistemas comercializados más utilizados encontramos: los recubrimientos gastrorresistentes -como los polímeros acrílicos y celulósicos- que emplean como mecanismo impulsor la ionización del polímero y posterior disolución; y los sistemas tiempo-dependientes -como Time-controlled Explosion System o los sistemas pulsátiles- que emplean mecanismos variados como empuje mecánico, erosión o disolución.

-En la actualidad se investigan nuevos sistemas, se aumenta el rendimiento de los existentes, se desarrollan mejoras en los ensayos in vitro para garantizar la reproducibilidad in vivo, y se combinan estos sistemas con otros de liberación prolongada o sostenida.

- La terapéutica se ha beneficiado, ya que se han formulado numerosos principios activos con este tipo de sistemas. Fundamentalmente se emplean para la administración sistémica de fármacos (ej. Abacavir, ácido acetilsalicílico, omeprazol, terbutalina); y en menor medida para la acción local intestinal (ej. Prednisona, sulfasalazina).

BIBLIOGRAFÍA

[1] Doménech Berrozpe J, Martínez Lanao J, Plá Delfina J.M. Biofarmacia y farmacocinética. Vol.2: Biofarmacia. España: Síntesis. Capítulo 15, Preparados orales de liberación modificada. 319-321.

[2] J.M Suñé Negre. Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. Formación continuada para farmacéuticos de hospital acreditada por la S.E.F.H.Barcelona:c2002. Libro 3.2

[3] Servicio Vasco de Salud. Viejas moléculas bajo nueva apariencia, ¿qué hay de nuevo? Infac.2003 sept; vol 11-Nº8; 37-39

[4] Mahajan AN,Pancholi SS.Formulation and Evaluation of Timed Delayed Capsule Device for Chronotherapeutic Delivery of Terbutaline Sulphate. Ars Pharm, Vol. 50 nº4; 215-223

[5] Thakral S, Thakral NK. Eudragit: a technology evaluation. Expert Opinion Drug Delivery 2013 Jan; 10(1):131-49 [<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425247.2013.736962?src=recsys>]

- [6] Shin-Etsu Chemical Co. USP Hypromellose Phthalate [<http://www.metolose.ru/files/hpmcp.pdf>]
- [7] Peter J. Tarcha. Polymers for Controlled Drug Delivery EEUU: CRCpress. Chapter 3: polymers for enteric coating applications.
- [8] Hata T, Asakura S, Yamaguchi H, Kotani M, Ueda Y. Development of a novel drug release system, time-controlled explosion system (TES). *J Drug Target.* 1994; 2(1):35-44. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8069582>]
- [9] Yang FH, Zhang Q, Liang QY, Wang SQ, Zhao BX, Wang YT et al. Bioavailability enhancement of paclitaxel via a novel oral drug delivery system: paclitaxel-loaded glycyrrhizic acid micelles. *Molecules.* 2015 Mar 6;20(3):4337-56 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25756651>]
- [10] Haastrup PF, Grønlykke T, Jarbøl DE. Enteric coating can lead to reduced antiplatelet effect of low-dose acetylsalicylic acid. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015 Mar; 116(3):212-5 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25469781>]
- [11] Miller DS, Parsons AM. A simple and inexpensive enteric-coated capsule for delivery of acid-labile macromolecules to the small intestine. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2015 Jul; 16(7):586-92 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26160716>]
- [12] Li Y, Zhao X, Zu Y. Melatonin-loaded silica coated with hydroxypropyl methylcellulose phthalate for enhanced oral bioavailability: Preparation, and in vitro-in vivo evaluation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2017 Mar; 112:58-66 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27865856>]
- [13] Zhu X, Zhou D, Jin Y. A novel microsphere with a three-layer structure for duodenum-specific drug delivery. *Int J Pharm.* 2011 Jul 15; 413(1-2):110-8 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21536116>]
- [14] Varum FJ, Merchant HA, Goyanes A. Accelerating the dissolution of enteric coatings in the upper small intestine: evolution of a novel pH 5.6 bicarbonate buffer system to assess drug release. *Int J Pharm.* 2014 Jul 1; 468(1-2):172-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24727141>
- [15] Patadia R, Vora C, Mittal K, Mashru R. Investigating effects of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) molecular weight grades on lag time of press-coated ethylcellulose tablets. *Pharm Dev Technol.* 2016 Nov; 21(7):794-802. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26100758>
- [16] A. Sosnik, R. Augustine, Challenges in oral drug delivery of antiretrovirals and the innovative strategies to overcome them, *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2016), [<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2015.12.022>]
- [17] A. Sánchez-Ramón et al. Tumores de intestino delgado: experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. *Revista de Gastroenterología de México.* 2012. 2012; 77(4):184