



Universidad de Sevilla



Facultad de Farmacia

# ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y ESTRATEGIAS PARA LIBERACIÓN COLÓNICA



DAVID PAZOS  
ARTSINNER.COM

Pedro Ignacio González Fernández  
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica



# **ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y ESTRATEGIAS DE LIBERACIÓN COLÓNICA DE FÁRMACOS**

Trabajo Fin de Grado

Revisión Bibliográfica

Pedro Ignacio González Fernández

Departamento de Farmacia Tecnología Farmacéutica

Tutor: Dr. José Ignacio Pérez Martínez

## ÍNDICE

RESUMEN.....	1
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>2</b>
<b>1.1 Epidemiología.....</b>	<b>2</b>
<b>1.2 Etiología.....</b>	<b>3</b>
<b>1.3 Factores fisiopatológicos.....</b>	<b>4</b>
1.3.1 Inmunidad innata.....	4
1.3.2 Flora gastrointestinal.....	5
1.3.3 Factores ambientales.....	5
<b>1.4 Tratamiento convencional.....</b>	<b>7</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>11</b>
<b>3. METODOLOGÍA.....</b>	<b>12</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>13</b>
<b>4.1 Estrategias para liberación colónica.....</b>	<b>14</b>
4.1.1 Recubrimiento con Eudragit®.....	16
4.1.2 Sistema Pulsincap®.....	20
4.1.3 Sistema OROS®.....	22
4.1.4 Sistema CODES®.....	22
4.1.5 Impresión 3D.....	23
4.1.6 Multimatrix Delivery System®.....	25
4.1.7 Nanopartículas.....	26
<b>5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>28</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>29</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.....	2
Figura 2.....	3
Figura 3.....	7
Figura 4.....	9
Figura 5.....	14
Figura 6.....	16
Figura 7.....	17
Figura 8.....	20
Figura 9.....	21
Figura 10.....	21
Figura 11.....	22
Figura 12.....	23
Figura 13.....	24
Figura 14.....	25
Figura 15.....	26
Figura 16.....	27
Figura 17.....	28
Figura 18.....	28

## **RESUMEN**

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es una inflamación crónica que ocurre a nivel colónico, cuyas dos principales manifestaciones son la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), y debido a este proceso inflamatorio crónico, esta patología puede llegar a derivar en cáncer colorrectal. Por su elevada prevalencia a nivel mundial, su esquema terapéutico está bien definido, y estableciendo dicha terapia al comienzo de la enfermedad, se puede conseguir una remisión satisfactoria de estos síntomas. El mayor problema de esta enfermedad es la eficacia del tratamiento, ya que para que el principio activo llegue al colon, antes debe pasar por el extremo ambiente ácido del estómago, y por ambiente cercano a la neutralidad y la microbiota del intestino delgado. Esto conlleva una inevitable pérdida de fármaco, disminuyendo la eficacia del mismo. Pero gracias a las nuevas estrategias de liberación colónica, tanto recubrimiento clásico de la forma farmacéutica como es el caso de los comercializados a nivel nacional, como nuevos sistemas de liberación modificada, se están consiguiendo resultados muy satisfactorios en cuanto a liberación colónica se refiere. La presente revisión pretende recopilar información sobre todos estos sistemas y estrategias de liberación modificada que consiguen una eficacia satisfactoria en el tratamiento de esta enfermedad, ya sea para el tratamiento sintomático, revisión o tratamiento oncológico.

### **PALABRAS CLAVE:**

Enfermedad Inflamatoria Intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, liberación modificada.

## 1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología de etiología multifactorial y compleja caracterizada por dolor abdominal, alteraciones intestinales y de las deposiciones; y/o hinchazón (Lacy et al., 2021) Según el área intestinal afectada por dicha inflamación se diferencian dos enfermedades: la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU).

Mientras que en la CU la manifestación comprende el área del colon, la EC puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal, aunque está más relacionado con la zona del íleon terminal y la región perianal, y de ahí sus demás posibles complicaciones específicas; fístulas, abscesos y estenosis (figura 1). En ambos casos la inflamación puede afectar a otras superficies corporales como piel, ojos, hígado etc.

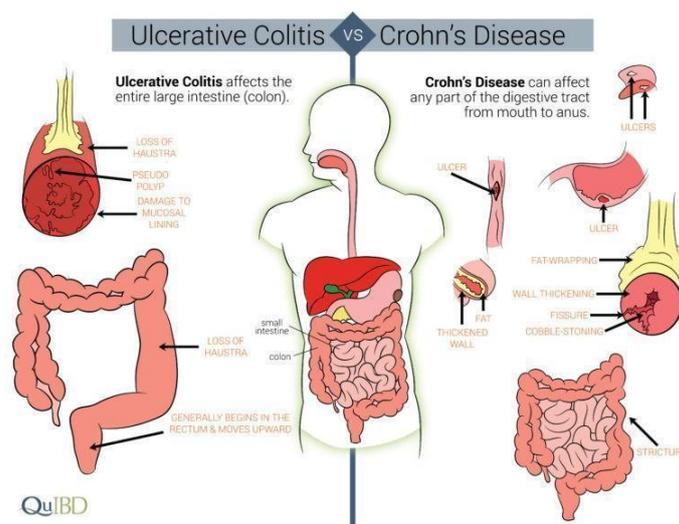


Figura 1: diferencias entre EC y CU (QuIBD, 2020).

### 1.1. Epidemiología

La EII tiene una incidencia global aproximada de 396 casos por cada 100.000 habitantes-año, siendo la incidencia mayor en los países desarrollados. Cabe destacar, si tenemos en cuenta el factor dietético y de estrés anteriormente mencionado, que la población europea cuenta con cifras similares de incidencia y prevalencia que la americana, siendo la población asiática y de países en vías de desarrollo notablemente menor. En la actualidad, se ha observado una tendencia al aumento de la incidencia y prevalencia de EC y CU a nivel global (Rowe y Lichtenstein, 2020). A nivel nacional, resultados de un estudio español revelan una incidencia de 16 casos de EII por cada 100.000 habitantes-año (Chaparro et al., 2021).

Con respecto a la mortalidad asociada a la patología inflamatoria intestinal, la mayoría de los estudios indican un incremento ligero en la mortalidad de los pacientes con EII respecto a la población general. Los pacientes con EII presentan una tendencia a desarrollar otras coinfecciones o patologías a medio-largo plazo además de complicaciones relacionadas con el propio desarrollo de la enfermedad. El ratio

de mortalidad asociado a la EII con respecto a la población general varía notablemente pudiendo ser 1,4 veces más probable el evento en Suiza o incluso 5 veces más probable en España (Rowe y Lichtenstein, 2020).

Si analizamos la estadística global por subtipos de patologías intestinales, en Europa, región en la que la incidencia aproximadamente de 3 millones de personas, existe una prevalencia de 505 personas por en el caso de colitis ulcerosa y 249 personas al año en enfermedad de Crohn (Torrealba et al., 2016). La aparición de los primeros síntomas de la EII ha sido descrita entre los 15 y los 40 años, existiendo un segundo periodo de aparición de síntomas entre los 50 y los 80 años. Las mujeres presentan un ligero predominio de padecer EC, mientras que en los varones predomina la CU (Lacy et al., 2021).

## 1.2. Etiología

Aunque la etiología de la EII es compleja, se cree que hay un importante factor ambiental y genético predisponente, además de factores externos tales como el consumo de tabaco, la dieta o el estrés (figura 2).

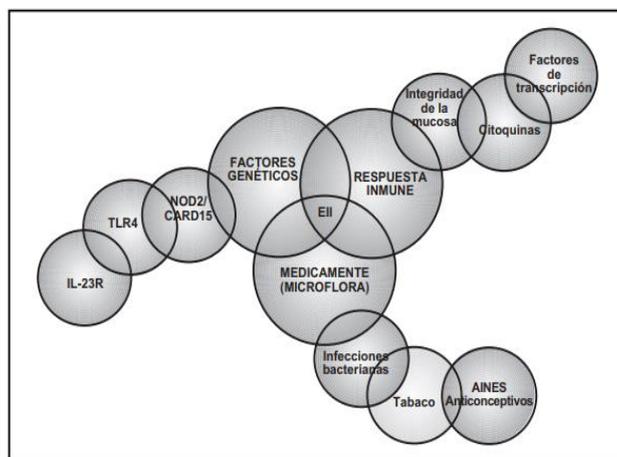


Figura 2: factores involucrados en la patogénesis de la EII (Hermoso et al., 2008).

Todos estos factores provocan un desequilibrio del sistema inmunitario y desencadenan una respuesta inflamatoria descontrolada.

Se estima que al menos un 12% de los pacientes con EII presenta algún familiar cercano con dicha enfermedad, ya sea manifestando la EC o CU, lo que apunta a un importante componente genético. Además, se ha observado que los pacientes de EC y CU presentan una desregulación de la homeostasis del sistema inmune innato y adaptativo, debido mayormente a un componente genético; del mismo modo que fenotipos alterados de componentes de la flora intestinal o factores ambientales que condicionan el entorno inflamatorio de la EII (Turpin et al., 2018).

### 1.3. Factores fisiopatológicos de la EII

#### 1.3.1. Inmunidad innata

La inmunidad innata comprende la primera línea de defensa que presenta un individuo ante cualquier patógeno o agente nocivo. En el desarrollo de la EII se encuentran implicados:

- **Receptores Toll-like y NoD Like:** Los receptores de tipo Toll (TLRs) participan en el reconocimiento bacteriano en el intestino y en el control neuroinmune local, estando, por tanto, implicados en la regulación de la función barrera del epitelio intestinal (Medina et al., 2016). En colitis graves con una mayor tasa de mortalidad existe una deficiente respuesta inflamatoria y homeostática de la mucosa intestinal (GETECCU; Colitis ulcerosa, causas y factores de influencia, 2022). Paralelamente encontramos los NoD Like receptors (NLRs), que también responden a la presencia de bacterias en el intestino, provocando de igual manera una respuesta inflamatoria mediada por un aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias. Recientes estudios indican además que tanto un aumento como una disminución de los NLRs, podría derivar en una inflamación por distintas citoquinas. Por ello, al hablar de la implicación de estos receptores en la EII, se habla de desregulación, ya sea aumento o disminución de actividad (Corridoni et al., 2014). Ambos receptores están íntimamente relacionados, dado que ambos responden al mismo tipo de ligando, el peptidoglicano de la pared celular de las bacterias. Ante la presentación de esta proteína bacteriana, ambos receptores por vías diferentes convergen en una estimulación de la vía MAPK y nF-kB, es decir, en un aumento de la inflamación. Además, esta última vía, la nF-kB, está directamente relacionada con la proliferación celular, por lo que podría llegar a producirse cáncer colorrectal (Corridoni et al., 2018).
- **Células epiteliales:** las células epiteliales de la barrera intestinal, enterocitos, se disponen de manera contigua, con potentes uniones que permiten generar los compartimentos luminal y basolateral del intestino. Es la primera barrera a la que se exponen los antígenos alimentarios y bacterias de la microbiota y los alimentos, que presenta además una capa de moco responsable de evitar la inflamación que provocaría la microbiota. En pacientes con EII se observa una disminución de la expresión de ARNm en las células MUC 3 y 4, encargadas de la secreción de este moco (Geremia et al., 2014). Con respecto a las uniones intercelulares, se observa un aumento de la permeabilidad de la barrera epitelial, lo que permite el paso de antígenos a la luz intestinal de la mucosa, y activa el sistema inmune-los linfocitos CD4 mayormente- desequilibrando la homeostasis inmune (Zhang y Li, 2014).
- **Las dendríticas:** son células presentadoras de antígenos, vitales a la hora de regular la respuesta inflamatoria. Estas células son capaces de expresar receptores relacionados con las

respuestas inmunes como son los ya mencionados TLR. Ante la activación de estos tipos de receptores, proceden a sintetizar sustancias proinflamatorias como son los interferones (Sawai et al., 2018). Se encuentran en todo el intestino, incluida la lámina propia, los folículos linfoides aislados, las placas de Peyer y los ganglios linfáticos mesentéricos. Cuando captan un antígeno a estas células, sufren un proceso de maduración hasta llegar a los ganglios linfáticos mesentéricos, donde presentarán dicho antígeno a células de defensa, encargadas de sintetizar sustancias proinflamatorias (Guan, 2019).

- **Macrófagos:** estas células de la inmunidad innata presentan varios tipos de funciones a la hora de mantener la homeostasis intestinal. Son altamente fagocíticos y se encargan de eliminar las células epiteliales apoptóticas y envejecidas, así como bacterias que puedan llegar al colon (Bain y Schridde, 2018). Estas células se pueden diferenciar en proinflamatorias, de transición y tolerogénicas, diferenciación que se encuentra alterada en pacientes con EII. En estos pacientes se observa una acumulación de macrófagos proinflamatorios (Bernardo et al., 2018).

### 1.3.2. Flora gastrointestinal

La microbiota del intestino juega un papel importante en la aparición de los síntomas de la EII. Recientes estudios indican que el conjunto de microorganismos que habitan en el tracto gastrointestinal están definidos genéticamente. Encontramos alrededor de 26 taxones diferentes como hereditarios que podrían condicionar la flora gastrointestinal y con ello los síntomas de la EII (Turpin et al., 2018)

### 1.3.3. Factores ambientales

- **Dieta:** Cada grupo de nutrientes tiene influencia en la aparición de esta patología (Mentella et al., 2020).
  - I. **Grasas:** Un aumento de la proporción de grasas saturadas propicia la aparición de la EII. Los ácidos grasos esenciales poliinsaturados omega tres y omega seis son, respectivamente, precursores de ácidos grasos antiinflamatorios y proinflamatorios (Schreiner et al., 2020). Encontramos los  $\omega$ 3 en pescados grasos, como el bacalao o el salmón, y los  $\omega$ 6 aceites a base de plantas y margarinas. Diversos estudios ratifican que un alto ratio de ácidos grasos  $\omega$ 6/ $\omega$ 3 aumentaría la probabilidad de aparición de EII (Shoda et al., 1996), además de que una superior ingesta de ácidos grasos  $\omega$ 3 reducirían un 77% la aparición de CU (Tjonneland, 2009).
  - II. Las proteínas de origen animal (ya sea carne o pescado) están directamente relacionadas con un aumento del riesgo de padecer EC, pero en el caso de las

proteínas de origen vegetal no hay estudios que confirmen su relación con algún subtipo de EII (Jantchou et al., 2010).

- III. En cuanto a los carbohidratos, se ha visto que hay una relación positiva entre el consumo de este nutriente y la aparición de EC pero no de CU. Por otra parte, recientes estudios demuestran que un aumento de la ingesta de fibra (hasta 24,3g de fibra al día) podría disminuir la aparición de EC hasta un 40% (Mentella et al., 2020).
- I. Con respecto a los aditivos, se ha comprobado que algunas de estas sustancias como los carragenanos, no solo producen daño inflamatorio a nivel de intestino, sino también a nivel del ADN. Los emulsificantes producen inflamación a nivel intestinal, afectando a la mucosa colónica; y otros como maltodextrinas, edulcorantes acalóricos, colorantes o conservantes microbianos, también podrían dañar la mucosa colónica (Mentella et al., 2020).

La relación entre la dieta y la enfermedad inflamatoria intestinal no solo es importante desde el punto de vista de la prevención y el posible tratamiento, también es importante para asesorar al paciente sobre la dieta adecuada a su afección crónica. Por ejemplo, la dieta mediterránea sería apta para este tipo de afección dado que incluye ácidos grasos insaturados predominantemente antiinflamatorios ( $\omega$ 3), gran cantidad de fitonutrientes, alimentos con mucha fibra, frutos secos y baja ingesta de carnes rojas; una adherencia a la dieta mediterránea está estrechamente relacionada con una disminución de los marcadores inflamatorios (Sureda et al., 2018).

Otros factores externos que también afectan al desarrollo de la EII son:

- **Apendicetomía.** La resección del apéndice está relacionada con una disminución de la incidencia de EII, previniendo de la inflamación intestinal, aunque se desconoce todavía el motivo (Piovani et al., 2019).
- **Fármacos.** Estudios demuestran que los pacientes con EII que consumen antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) durante 4 semanas o más, presentan un riesgo de recaída de entre el 17% y el 28% de la patología inflamatoria intestinal. Dicha recaída se debe al efecto principal del AINE. Al bloquear las enzimas COX-1 y COX-2, se impide la síntesis de metabolitos implicados en funciones del tracto gastrointestinal, causando un retraso en la cicatrización de las lesiones del tracto digestivo (Klein y Eliakim, 2010). En el caso de los antidepresivos, cuando se utilizan para tratar los trastornos del estado de ánimo

concomitantes en la EII, parecen reducir las tasas de recaída, el uso de corticoides y las endoscopias en el año posterior a su introducción (Goodhand et al., 2012).

- En cuanto al tabaco, mientras que en la EC tiene un claro efecto negativo, agravando y propiciando dicha enfermedad y disminuyendo la eficacia del tratamiento (Berkowitz Fiebich & Álvarez Lobos, 2017), en la CU el impacto del tabaquismo, como factor de riesgo ambiental modificable y protector para el desarrollo de la CU, está bien descrito (To et al., 2016). De hecho, una revisión sistemática y un metaanálisis de Calkins y colaboradores describieron un aumento de casi tres veces en las probabilidades de desarrollar CU a lo largo de la vida en los no fumadores en comparación con los fumadores (Calkins et al., 1989).

#### 1.4. Tratamiento convencional

Al tratar una enfermedad crónica, el tratamiento irá dirigido a paliar los síntomas, para conseguir mejorar la calidad de vida del paciente, manteniendo dichos síntomas a raya y así evitar la intervención quirúrgica (Seyedian et al., 2019). Actualmente existen tratamientos que van dirigidos al lugar de la mucosa intestinal afectada, gracias al desarrollo de fármacos biológicos con diferentes dianas, como los que inhiben el TNF- $\alpha$  (Na y Moon, 2019). Se estima que un 70% de los paciente con enfermedad inflamatoria intestinal recibirán al menos una intervención quirúrgica a lo largo de su vida según un estudio , una resección intestinal, que también afectará al tratamiento que recibirá el paciente, dado que al quitar un trozo de intestino, también se reducirá el tiempo de tránsito (Byrne et al., 2007). Se persigue, por tanto, alargar el tiempo en el que el paciente no necesite de intervención quirúrgica. Es clave para establecer el tratamiento, examinar cuidadosamente los síntomas clínicos del paciente y realizar varias pruebas, para determinar la gravedad de la enfermedad, así como las zonas afectadas por la misma (Ng y Kamm, 2009). Como norma general, se suele recurrir al esquema de que aparece en la figura 3.

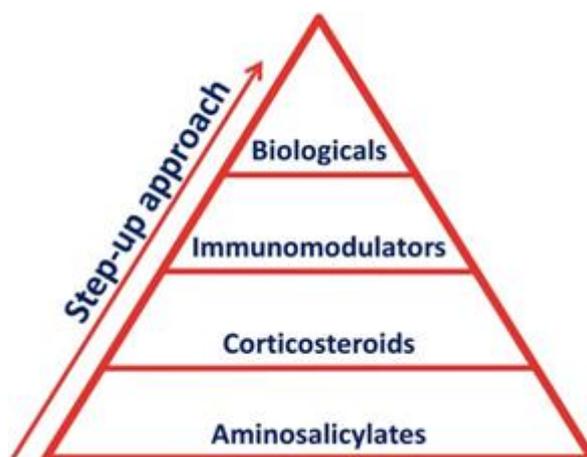


Figura 3: escalada terapéutica de la EII (Berends et al., 2019).

Al tratarse de una enfermedad crónica, el tratamiento convencional se basará en paliar la sintomatología y conseguir un retraso en la aparición de dichos síntomas. Encontramos:

- Aminosalicilatos: están indicados para casos leves de EII, sobre todo como remitores de síntomas. Están formados por una molécula de 5-ASA unida mediante un enlace diazo a una sulfapiridina. Cuando llega al colon, el enlace diazo es escindido por la azorreductasa bacteriana, liberando mesalazina y sulfapiridina. La sulfapiridina se absorbe y se metaboliza por acetilación o hidroxilación hepática seguida de glucuronidación. El 5-ASA es la fracción terapéutica activa; la sulfapiridina contribuye poco al efecto terapéutico. Se han demostrado muchos sitios potenciales de acción in vitro de la sulfasalazina o la mesalazina (dos de los fármacos más característicos del grupo), como la inhibición de la producción de IL-1 y TNF, la inhibición de la vía de la lipoxigenasa, la eliminación de radicales libres y oxidantes, y la inhibición del NF- $\kappa$ B (factor nuclear kappa B), un factor de transcripción fundamental para la producción de mediadores inflamatorios (Berends et al., 2019).
- Corticosteroides: pueden utilizarse solos o en combinación con una formulación adecuada de mesalazina para inducir y mantener la remisión en la enfermedad inflamatoria intestinal. La respuesta a los esteroides en los pacientes individuales con EII los divide en tres clases generales: pacientes que responden a los esteroides, pacientes que dependen de los esteroides y pacientes que no responden a los esteroides. Los pacientes que responden a los esteroides mejoran clínicamente, generalmente en una o dos semanas, y permanecen en remisión a medida que la dosis de esteroides se reduce y se suspende. Los pacientes dependientes de los esteroides también responden a los glucocorticoides, pero experimentan una recaída de los síntomas cuando se reduce la dosis de esteroides. Los pacientes que no responden a los esteroides no mejoran ni siquiera con dosis altas prolongadas de esteroides. Se considera el cambio de terapia en el momento en el que falla la remisión de los síntomas, ya que el ajuste de la dosis puede durar de semanas a meses (Pithadia y Jain, 2011). La idea final del tratamiento con corticosteroides es precisamente, eliminar estos fármacos del tratamiento a la par que se mantiene la remisión de los síntomas.
- Inmunomoduladores: nos centraremos en los inmunosupresores. Encontramos ciertas moléculas inicialmente pensadas para quimioterapia pero que demuestran efectividad en el tratamiento de la EII. Los fármacos inmunosupresores pueden ser una buena alternativa terapéutica para el tratamiento de pacientes con enfermedades inflamatorias intratables o enfermedades perianales complejas e inoperables. Aunque estos fármacos tienen importantes efectos secundarios, son más seguros y mejor tolerados que el tratamiento con corticosteroides a largo plazo. Sin embargo, no deben utilizarse en pacientes jóvenes que sean candidatos a la cirugía o en pacientes que no cumplan y se nieguen a volver para un control periódico. De entre las moléculas más representativas, destacamos la azatioprina y

la mercaptopurina. Estos antimetabolitos de las tiopurinas inhiben la biosíntesis de las purinas y la proliferación celular, presentando además efecto antiinflamatorio al disminuir la actividad de los linfocitos proinflamatorios (Eberhardson et al., 2019). Ambos son profármacos cuyo mecanismo se explica en la figura 4; la azatioprina se convierte en 6-mercaptopurina, que posteriormente se metaboliza en nucleótidos de 6-tioguanina, la presunta fracción activa. Se trata de un análogo de base púrica que bloquea la síntesis de ADN. Estos fármacos mantienen eficazmente la remisión en ambas enfermedades; también pueden prevenir (o, más típicamente, retrasar) la recidiva de la EC tras la resección quirúrgica. La decisión de iniciar un tratamiento inmunosupresor depende de una evaluación precisa de la relación riesgo/beneficio.

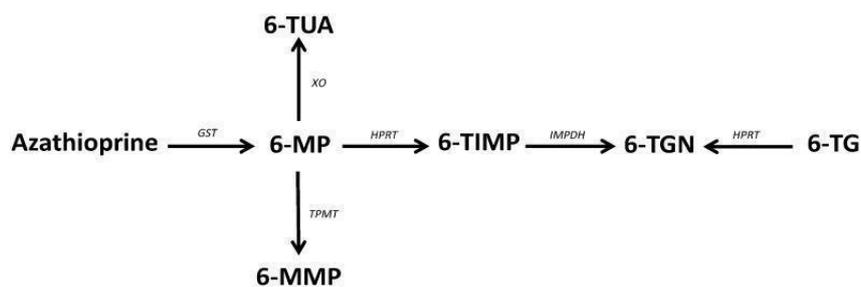


Figura 4: mecanismo de activación de la azatioprina (Berends et al., 2019).

- En el tratamiento biológico de la EII también se están utilizando oligonucleótidos antisentido, cadenas de oligonucleótidos que están diseñadas para unirse a la cadena de ARN mensajero que codifica para una proteína en concreto, y así conseguir la degradación de este ácido nucleico por distintos mecanismos (Takedatsu et al., 2015). Irán dirigidos a macrófagos, TNF- $\alpha$ , NF-kB (factor que participa activamente en reacciones inflamatorias) y los linfocitos B CD40 (Cansino et al., 2011). El problema de esta terapia radica en la corta semivida que estos oligonucleótidos antisentido tienen dentro del organismo, dado que rápidamente son eliminados por nuestras endonucleasas, por lo que normalmente se administran con quitosano, un biopolímero que se obtiene mediante desacetilación de, al menos, el 50% de la estructura de la quitina (Lárez Velásquez, 2006).
- Otro de los tratamientos que actualmente se está probando es el autotrasplante de células madre, concretamente para el tratamiento de EC. Aproximadamente, un 70% de los pacientes que recibieron este tratamiento consiguieron disminuir la remisión de los síntomas o al menos tener dichos síntomas a raya. Aun así, es una técnica que está todavía en estudio, y que se debería dejar para los centros más prestigiosos y de mayor nivel (Misselwitz et al., 2020).

Con el tratamiento no biológico se pretende alcanzar una mayor remisión de los síntomas, para que no se vea afectada la calidad de vida del paciente. El problema de este abordaje terapéutico es la falta

de respuesta que a veces experimentan dichos pacientes, además de los efectos adversos derivados de la utilización crónica de medicamentos como los corticoides (retención de líquidos, malestar estomacal, aumento de la presión arterial...). Por otra parte, los medicamentos biológicos pretenden, mediante una inhibición del sistema inmune del paciente, disminuir la inflamación intestinal causante de esta patología, con los consiguientes efectos adversos derivados de la inmunosupresión como un aumento de riesgo de aparición de infecciones o de cáncer.

## **2. OBJETIVOS**

Los objetivos de la presente memoria se pueden resumir en tres puntos claves:

1. Revisar las estrategias de liberación modificada que se utilizan en los fármacos comercializados a nivel nacional, las cuales se centran sobre todo en recubrimiento con distintos tipos de Eudragit® y combinación de ellos, además de otros excipientes que también colaboran para la liberación colónica como es la etilcelulosa.
2. Recopilar información sobre otras estrategias de liberación modificada que, a pesar de no estar todavía comercializada, tienen mucho potencial a la hora de cumplir su función de liberación colónica, teniendo en cuenta su rentabilidad en cuanto a producción industrial se refiere.
3. Comparar los perfiles de liberación de las formas farmacéuticas revisadas con formulaciones libres, que contengan dichos principios activos, confirmando una mejoría en cantidad de fármaco que llega al órgano diana

### **3. METODOLOGÍA**

Esta revisión ha sido realizada en su mayoría con los artículos de libre acceso que ofrece la base de datos PUBMED. Algunos artículos pertenecen a revistas como Elsevier y otros a páginas web independientes pero con información contrastable, pertenecientes a organismos como la Asociación de enfermos de Crohn y Colitis Ulcerosa de España. Para encontrar la información de la introducción, se han utilizado palabras clave como: “colitis ulcerosa”, “enfermedad de Crohn”, “enfermedad inflamatoria intestinal”, “inflammatory bowel disease”, “fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal”. Para concretar más en sistemas utilizados para la EII, se buscó en pubmed el término “colon delivery strategies”, a raíz de lo cual se fue concretando la búsqueda a los sistemas en esta revisión caracterizados como son “MMX®” o “Eudragit®”

Para la caracterización de los medicamentos comercializados a nivel nacional, se han incluido las bases de datos tanto del Centro de Información online de Medicamentos Autorizados (CIMA) como la de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Se incluyen en esta revisión bibliográfica artículos relacionados con fármacos pertenecientes al esquema terapéutico de la EII o de alguna de sus dos manifestaciones, la CU o la EC. Se revisan además otros artículos relacionados con el concepto de liberación modificada o liberación prolongada, caracterizando las estrategias galénicas que en ellos se incluyen, así como ensayos clínicos en los que se prueban, teniendo en cuenta los resultados de dichos ensayos. Se prefieren artículos que coincidan en estos dos últimos criterios (fármacos para la EII con liberación colónica). Por otra parte, se excluyeron aquellos artículos relacionados con estrategias de liberación modificada en los que no se especificara que dicha liberación era colónica, dado que la condiciones para que se dé una eficaz llegada del fármaco al intestino grueso son muy específicas en cuanto a condiciones fisiológicas como el pH. Por último, no se ha tenido en cuenta la fecha de publicación de los artículos mencionados.

#### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para el abordaje terapéutico y local de las enfermedades intestinales, se utilizan diferentes formas farmacéuticas que consiguen hacer llegar los principios activos directamente al colon. La mayoría de los medicamentos comercializados a nivel nacional y que más se prescriben, se basan en la utilización de la mesalazina oral para tratar los brotes tanto de EC como de CU, así como para la terapia de mantenimiento de la CU.

Hasta llegar al colon, los fármacos están expuestos a diversas condiciones de pH, enzimas y bacterias que condicionan su metabolismo y eficacia y dependiendo de su forma farmacéutica, liberarán en una zona del tracto u otra (Wahlgren et al., 2019). A nivel nacional, tenemos diferentes formas farmacéuticas que consiguen este objetivo. Se encuentran comercializadas en la actualidad presentaciones rectales, como las espumas, supositorios y suspensiones, menos utilizadas por la escasa aceptación del paciente.

La espuma consiste en un gas dispersado en un líquido que contiene generalmente uno o más principios activos y un tensioactivo para permitir su formación. La administración se llevará a cabo mediante una válvula y un pulsador adecuado para permitir su expulsión. Estas preparaciones surgieron en su momento por la dificultad que presentaban ciertos pacientes a la hora de retener enemas u otras presentaciones de aplicación rectal.

Algunos de los medicamentos autorizados por la AEMPS con esta presentación son las espumas de mesalazina Claversal® o Salofalk®. Aunque se desconoce el mecanismo antiinflamatorio de la mesalazina, se sabe que la biodisponibilidad/concentración plasmática del principio activo no se relaciona con su eficacia, pero sí su concentración en el área de inflamación. Una vez administrada en forma de espuma rectal, se extiende de manera homogénea y rápida por el recto y colon sigmoideo y descendente, abarcando la región inflamada. Se absorbe rápidamente, alcanzando su máximo de concentración plasmática a las 4 horas (Tmax). Sin embargo, las concentraciones plasmáticas equivalentes de esta forma de administración son 4 o 5 veces inferiores a la vía oral (CIMA<sup>1</sup>, 2021) (CIMA<sup>2</sup>, 2021).

Los polvos para soluciones y suspensiones rectales son preparaciones unidosis que se disuelven o se dispersan en agua u otros disolventes adecuados en el momento de la administración. Ejemplo de medicamentos disponibles con estas formulaciones son Pentasa® y Salofalk®. Cabe destacar las diferentes propiedades farmacocinéticas de Salofalk® espuma y Salofalk® rectal. En este caso, la distribución tras su administración rectal (4g mesalazina/60ml) queda localizada en el recto y colon sigmoideo, y los picos de las concentraciones plasmáticas máximas se consiguen a las 11-12 horas con una disponibilidad 11,5% mayor que con la administración en forma de espuma rectal. El tiempo de eliminación es de 45 horas siendo esta principalmente en forma de su metabolito N-AC-5-ASA (CIMA<sup>3</sup>, 2021).

Como vemos, estas formas farmacéuticas son presentaciones eficaces a la hora de hacer llegar el principio activo a la zona colónica, pero son poco toleradas por los pacientes en comparación con la vía oral.

La presente revisión, analiza los distintos avances en tecnología farmacéutica que permiten administrar los principios activos vía oral, contribuyendo a la mayor efectividad posible de tratamiento, y por otra parte, evitando los posibles efectos secundarios derivados de la administración de una formulación convencional.

#### 4.1 Estrategias para la liberación colónica de medicamentos

Se seguirán una serie de estrategias, sistemas especiales de administración de los fármacos que tendrán como objetivo proteger el principio activo a lo largo de tránsito gastrointestinal hasta su llegada al colon, (tal y como aparece en la figura 5), uniformizar el tiempo de permanencia a nivel colónico, asegurar el reconocimiento del sistema por parte de la mucosa colónica y asegurar una zona de liberación específica, que puede estar determinada por las propias características fisiológicas de la zona (Wahlgren et al., 2019).

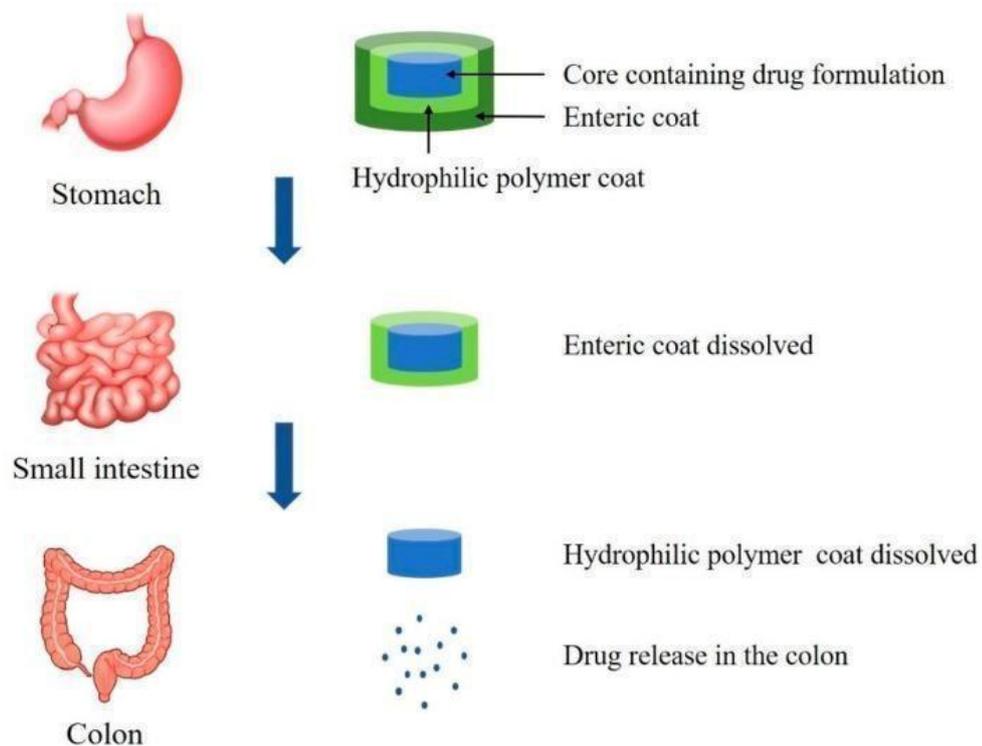


Figura 5: liberación de fármacos con polímero de recubrimiento (Na y Moon, 2019).

Se describen a continuación, una serie de estrategias para conseguir que el principio activo se libere o llegue intacto a la zona colónica:

- Degradación por la microbiota colónica: Una estrategia consiste en utilizar excipientes que sean degradados por los microorganismos del colon. Dos de las clases más comunes de

excipientes utilizados son los carbohidratos y los compuestos azoicos. Las bacterias del colon producen un amplio repertorio de enzimas, algunas son capaces de digerir carbohidratos complejos que han escapado a la digestión en el intestino delgado. Entre ellas se encuentran enzimas como las amilasas, las pectinasas y las  $\beta$ -d-galactosidasas, por mencionar algunas. Estas enzimas tienen la capacidad de hidrolizar enlaces específicos de polisacáridos. Los polisacáridos que pueden utilizarse como recubrimientos para este fin son los almidones resistentes, la goma guar, la pectina, el dextrano, la inulina y el quitosano. Todas ellas son moléculas que sólo pueden ser degradadas por los microorganismos del colon (Navarro Ruiz, 2015). Además, también podemos aprovechar la capacidad azorreductora de algunas de las bacterias de la microbiota colónica, como son por ejemplo *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus salivarius*. En el caso de la administración de sulfasalazina, tan solo se absorbe a nivel del intestino delgado un 12%; el resto del mismo será reducido en la parte del intestino grueso por la microbiota, liberando la sustancia activa frente a la EII, 5-aminosalicilato (Zhang et al., 2021). Pero en un paciente de la EII, normalmente se observa un fenómeno conocido como disbiosis, alteración en la microbiota, sobre todo en los taxones Firmicutes (*Lactobacillus*, *Lactococcus*) y Gammaproteobacteria (grupo de enterobacterias como *Enterobacter*), lo que podría conllevar una posible ineficacia del fármaco (Zheng et al., 2017).

- Liberación controlada mediante pH: Se basan principalmente en películas o matrices poliméricas de erosión o disolución lenta. En estos sistemas, el polímero o la cera (se han utilizado principalmente ceras naturales) responsable de la liberación no debe ser sensible al pH, a las enzimas o a otros componentes del lumen, como las sales biliares (Alejandra y Llanos, 2021). Este tipo de formulaciones se verán parcialmente afectadas por el transporte de agua y componentes del fluido del tracto gastrointestinal hacia la formulación y, por tanto, se espera que la cinética de este transporte se vea muy afectada por el aumento de la viscosidad del lumen cuando el agua se adsorbe en el colon, como también se ha visto en algunas formulaciones. También se ha visto que el efecto del comportamiento del flujo en la luz intestinal influye en la absorción de los nutrientes de los alimentos. Además, la velocidad de vaciado gástrico también influirá en si las formulaciones retardadas se liberan en el colon. Es bien sabido que el tiempo de vaciado gástrico varía considerablemente en el caso de medicamentos de mayor tamaño, como un comprimido. Estos son los comprimidos que conocemos comúnmente como gastrorresistentes, cuya cinética aparece esquematizada en la figura 6. Pero, por otra parte, las formas farmacéuticas con estas características carecen

de especificidad en la EII, teniendo en cuenta el ya mencionado tiempo de vaciado gástrico y la variación de pH presente en estos pacientes (Jin et al., 2016).

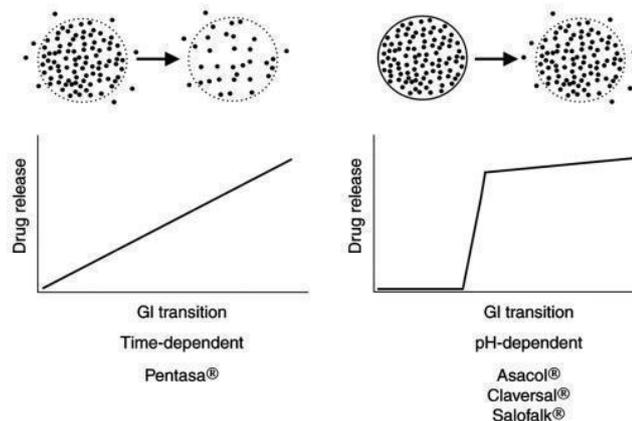


Figura 6: fármacos cuya liberación es pH dependiente (Deissler et al., 2021).

- Administración controlada por presión, conseguida gracias a un efecto sinérgico de la viscosidad del lumen junto con las contracciones del músculo liso del intestino grueso, los conocidos como movimientos peristálticos. Esta presión provocará la ruptura del comprimido con la consiguiente liberación del principio activo (Lin et al., 2015). El inconveniente es que, en pacientes con EII es muy común experimentar estreñimiento, produciendo una alteración en los patrones de contracción necesarios para la ruptura y liberación del principio activo.
- Otra de las estrategias empleadas para la liberación prolongada de fármacos es modificar las características fisicoquímicas del medicamento para provocar que haya una diferente presión osmótica entre la diana farmacológica y el medicamento (Torres et al., 2014).

Para llevar a cabo estas estrategias, debemos preparar las formas farmacéuticas, cubrirlas con diferentes polímeros que, por una parte, salven el ambiente ácido del estómago, y por otra parte resistan la acción degradativa llevada a cabo por enzimas y microbiota en el intestino delgado.

#### 4.1.1 Recubrimiento con Eudragit®

La función de estos polímeros de recubrimiento como ya hemos mencionado, es la de proteger al principio activo hasta que llegue a su diana, el colon. En muchos medicamentos comercializados a nivel nacional para el tratamiento de la EII se utilizan recubrimientos de Eudragit®, copolímero formado por ácido acrílico y metacrílico, cuyas propiedades dependerán de las cadenas laterales de la molécula, señalizadas como Rn en la figura 7 (dos Santos et al., 2021).

Además de ofrecer una cubierta dependiente del pH del medio, tienen capacidad mucoadhesiva, y la capacidad de soportar el pH ácido del estómago e intestino, y liberar el fármaco a pH 6-7, en la zona colónica (Peeters y Kinget, 1993). A pesar de que las condiciones de pH cambian tanto entre pacientes,

como en el mismo paciente según la enfermedad y su curso, siguen siendo los polímeros más utilizados en medicamentos autorizados por la AEMPS.

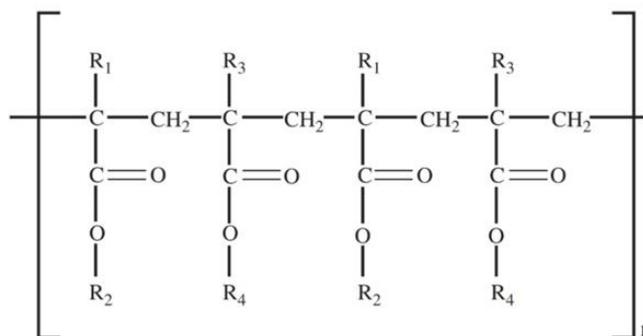


Figura 7: estructura química de Eudragit® (dos Santos et al., 2021).

En función del objetivo de la forma farmacéutica, se modifica el esqueleto de la molécula para obtener los diferentes tipos de Eudragit® (Patra et al., 2017). Estos primeros polímeros de ácido metacrílico surgieron en el año 1933, siendo los primeros en ser desarrollados los tipo S y tipo L, en una búsqueda de nuevos polímeros de recubrimiento que fueran más eficaces que los ya conocidos azúcares y gomas. Algunos de ellos son:

- Eudragit E: polímero totalmente soluble a pH ácido, al encontrar sus grupos dimetilaminos protonados. Estos recubrimientos se utilizarán en el caso de comprimidos sublinguales y suspensiones, pero no tienen una aplicación directa en el caso de la EII a priori, al ser cubiertas de liberación dependientes de pH. Sin embargo, tienen otras muchas aplicaciones. Estos polímeros no tienen solo función de recubrimiento, también son capaces de enmascarar el sabor, como humectantes para adherir los principios activos en caso de utilizar pellets inertes de almidón y sacarosa recubiertos de principio activo, y como cubierta ligera, en tanto que llegan a resistir hasta un pH de 5. Se pueden utilizar también en tratamiento antifúngico con clotrimazol, ya que también funcionan como facilitadores de la absorción por la piel. También se ha probado este polímero en la formulación de preparados tópicos para curación de formas cutáneas de leishmaniosis (Peralta et al., 2021), consiguiendo una disminución en la sensación de quemazón característica de la enfermedad, así como una mejor cicatrización de las heridas y una disminución de un 73,6% de la carga parasitaria. Como vemos, no es un polímero que en principio vaya a servirnos para el tratamiento de la EII.
- Eudragit RL: observamos un aumento de grupos de amonio con respecto al anterior, con gran estabilidad química y capacidad de extrusión, cualidad que más tarde servirá para el

proceso de elaboración de comprimidos. Es un polímero pH independiente y muy permeable, por lo que se hincha en presencia de agua. El hinchamiento de la forma farmacéutica provoca que poco a poco se vaya erosionando la capa de protección, liberando de manera muy lenta el fármaco que esta matriz contiene. Se prepararon comprimidos de budesonida recubiertos de Eudragit RL y Eudragit S, elaborando un estudio comparativo entre cinco formulaciones con diferentes proporciones de estos polimetacrilatos. Ensayaron a valores de pH de 1,2, 6,8 y 7,4, imitando los valores que encontraremos en el estómago, intestino delgado e intestino grueso respectivamente. Se comprobó que, en el momento en que la forma farmacéutica incorporaba una mínima fracción del Eudragit RL, el sistema dejaba de ser pH dependiente, como sí pasaba con los preparados con una mayor fracción del tipo S y sin representación de RL. A la hora de tratar la enfermedad inflamatoria intestinal, buscamos un polímero que sea pH independiente, puesto que, por la fisiopatología de la enfermedad, no podemos asegurar que el paciente vaya a presentar valores estables de pH, pudiéndose dar situaciones de ineficacia por liberación temprana de fármaco (Turanlı y Acartürk, 2022a).

- En el caso del Eudragit RS, la estructura no varía con respecto al RL, pero encontraremos un 5% más de grupos amonio cuaternarios, variando por tanto la permeabilidad del polímero. Para investigar su eficacia en la aplicación a la EII, se elaboraron comprimidos matriciales de alginato con 5-ASA, aminosalicilato de referencia, recubiertos por este polímero. Se prepararon diferentes formulaciones con una proporción creciente de Eudragit®, así como otros excipientes como alginatos y acetato cálcico. Hay que tener en cuenta que estas serán las condiciones normales de cualquier forma farmacéutica, no podemos suponer una presentación que solo tenga Eudragit® y el principio activo. El estudio se dirigió a un pH de 6.8, para así asemejar las condiciones del ensayo a las fisiológicas del paciente. En cuanto a los resultados de este estudio, se comprobó que una proporción de Eudragit® del 25% valía para conseguir no sólo una liberación colónica del 84% del principio activo en 120 minutos, sino también una liberación pulsátil, alargada en el tiempo, lo cual se podría utilizar como ventaja para el paciente: si la liberación del principio activo es más alargada en el tiempo, podemos dar un menor número de dosis a lo largo del día (Kaffash et al., 2020).
- Por último, los Eudragit tipo L y tipo S se diferencian del resto porque son los únicos que sí dependen del pH. Entre ellos se diferencian en su composición en cuanto a grupos carboxílicos activos. Estos serían los polímeros estrictamente gastrorresistentes.

A la hora de preparar una formulación con diana colónica, se aprovecha la capacidad sinérgica de estos polímeros, por ejemplo, utilizando Eudragit L o S para asegurarnos que no se degradaran ante el ambiente ácido del estómago, y RL o RS para asegurar su llegada intacta al intestino grueso.

Otra posibilidad a la hora de combinar estos copolímeros es utilizar los L o S y para conseguir salvar la acidez gástrica y recubrirlos de otros polímeros de liberación prolongada. Es el caso del Salofalk® (CIMA<sup>2</sup>; 2021), granulado de liberación prolongada de mesalazina que contienen Eudragit L. Los gránulos de Salofalk® son resistentes al jugo gástrico y liberan la mesalazina de una manera dependiente del pH, debido a un recubrimiento de Eudragit L, y de forma prolongada, debido a la estructura granular de la matriz (CIMA<sup>2</sup>; 2021). Además, Salofak® granulado contiene etilcelulosa, un excipiente que por su capacidad hidrofobicidad y para hincharse y permite liberar el fármaco en presencia de agua, y obtener una concentración constante del fármaco, evitando así la necesidad de tomar varias dosis (Wasilewska y Winnicka, 2019). Con respecto a sus características farmacocinéticas, la liberación de la mesalazina a partir de Salofalk® granulado empieza después de un lapso de 2 -3 horas y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de unas 4-5 horas. Se distribuye principalmente en el colon, sigma y recto y la biodisponibilidad sistémica de la mesalazina tras administración oral es de aproximadamente el 15-25 %. Su semivida de eliminación después de una dosis diaria de 3 cápsulas de 500 mg es de 4,4 horas.

Incluso en otros fármacos también para la EII utilizaremos simplemente etilcelulosa, pues este polímero bastará para hacer llegar el fármaco a su diana. Es el caso de la Pentasa® comprimidos de liberación retardada de mesalazina, tendremos una biodisponibilidad de un 30%, alcanzando la concentración máxima de 5103,51 ng/ml en orina en un período de entre una y seis horas con la administración de 2 g en 24 horas, dosis recomendada para adultos, y de 8561,36 ng/ml en el caso de administrar 4 g de Pentasa®. Al tratarse de un sistema de liberación continuada, no se puede determinar la vida media por vía oral. Pero, una vez llega a circulación sistémica, al haberse desecho del recubrimiento, su vida media será de entre 40 y 70 minutos, obteniéndose los mismos valores en el granulado de liberación prolongada (CIMA<sup>4</sup>, 2021)

Otro medicamento comercializado en España, el Asacol®, basa su liberación colónica en un recubrimiento con Eudragit®, pero en este caso será del tipo S, que soportare niveles de pH de hasta 7, alcanzando el íleon y el colon, los lugares en los que se da la inflamación en la EII. En cuanto a su biodisponibilidad oral, tendrá un valor del 26%, lo cual quiere decir que el 74% de la dosis administrada llegará activa a la zona inflamada. Aparte de las formas farmacéuticas mencionadas, también se utilizan nanopartículas recubiertas por este polímero (CIMA<sup>5</sup>,2021). La principal ventaja es el aumento en la precisión en la elaboración del medicamento; tamaño, dosis y forma son algunas de las características que estarán más controladas con la elaboración de estas nanopartículas, consiguiendo

una liberación prolongada con menos toxicidad y efectos secundarios, dado que la nanopartícula irá dirigida específicamente al órgano diana (Muñoz et al., 2013). Estas nanopartículas se utilizaron para vehicular budesonida, y demostraron ser más efectivas a la hora de tratar la colitis ulcerosa (Turanlı y Acartürk, 2022a).

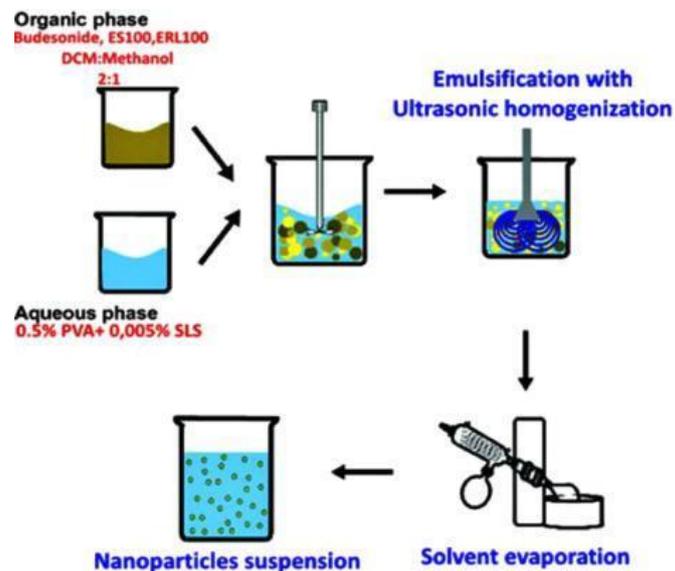


Figura 8: elaboración de nanopartículas (Turanlı y Acartürk, 2022b).

#### 4.1.2 Sistema Pulsincap®

Uno de los sistemas propuestos para conseguir liberación colónica es el Pulsincap®, sistema de liberación modificada que consta de una cápsula insoluble que se rompe al llegar al estómago tal y como aparece en la figura 9. Al destapar esta cápsula, encontramos un hidrogel compuesto normalmente por derivados celulósicos, polímeros capaces de hincharse en presencia de agua. Cuando este hidrogel se hincha, se desprende del cuerpo insoluble, liberando el principio activo en el colon (Jain et al., 2011). Este tipo de sistemas se denominan sistemas pulsátiles de liberación, sistemas capaces de liberar el principio activo en varias fases, teniendo por ejemplo, la posibilidad de liberar el fármaco haciéndolo coincidir con los ciclos circadianos. Estos sistemas han sido utilizados para la vehiculización colónica de mesalazina (Vadlamudi et al., 2014).

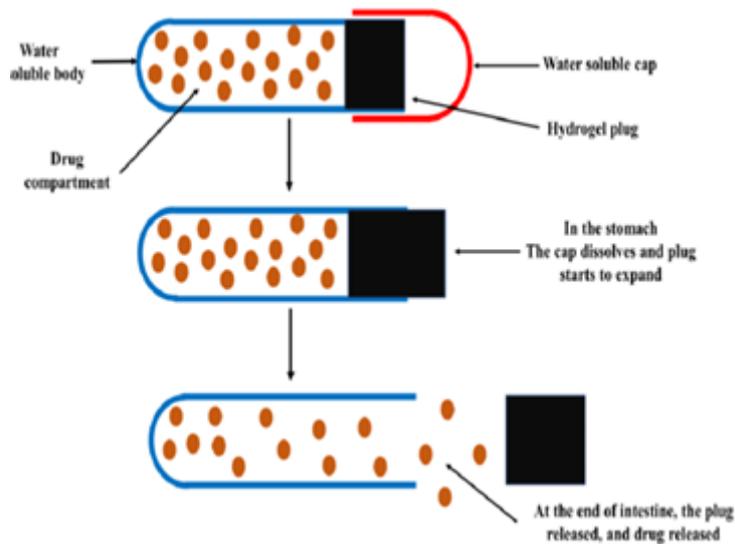
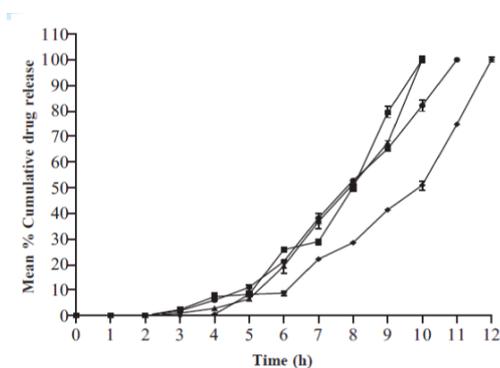


Figura 9: esquema del sistema Pulsincap® (Qelliny et al., 2019).

Al tratarse de una cápsula, el principio activo puede estar incluido en otra forma farmacéutica como por ejemplo pellets inertes. Se probaron sistemas Pulsincap® rellenos de pellets de metronidazol, fármaco empleado para el tratamiento del cáncer colorrectal, enfermedad derivada directamente de la EII, obteniendo resultados muy satisfactorios en cuanto a perfil de liberación, como se puede observar en las figura 10, que representa diferentes formulaciones con Pulsincap®. Se observa una liberación prácticamente inmediata en el caso de la formulación libre, es decir, no llegaría la cantidad necesaria de principio activo al colon. Por otro lado, en el medicamento preparado en esta forma farmacéutica de liberación pulsátil, se observa un perfil de liberación mucho más prolongado, alcanzando el 100% de la liberación alrededor de las nueve horas, tiempo suficiente para que el fármaco llegue al colon (Abraham y Srinath, 2007).



Figuras 10: perfil de liberación de metronidazol acondicionado en Pulsincap® (Abraham y Srinath, 2007).

Incluso esta forma farmacéutica de liberación pulsátil, ha sido probada en la vehiculización de 5-fluorouracilo, con el fin de tratar el cáncer de colon, salvando así los efectos secundarios de una

administración intravenosa y la incertidumbre en cuanto a niveles de fármaco en sangre cuando la administración es oral (Patel et al., 2011).

#### 4.1.3 Sistema OROS®

Otro de los sistemas utilizados para la liberación colónica de fármacos es el sistema OROS®, sistema osmótico controlado por presión, cuya principal ventaja es el tiempo que puede mantener la liberación del principio activo. Como vemos en la figura 10, cada sistema OROS® está formado por varias unidades de comprimidos osmóticos. El mecanismo de liberación de estos sistemas se basa en el empuje que ejerce una capa de polímero higroscópico en la cubierta de la cápsula. El agua entra al sistema y se disuelve la cubierta de la cápsula, empujando la capa de principio activo a través de un orificio de salida (por esto, también se le conoce como OROS push-pull) (Vass et al., 2019). En la actualidad estos sistemas se utilizan para el tratamiento de patologías como angina de pecho o de hipertensión arterial con nifedipino con el objetivo de dar una sola dosis de fármaco que dure 24 horas, gracias a la liberación tan prolongada en el tiempo (CIMA<sup>6</sup>;2021). Si se recubrieran estos sistemas con algún tipo de cubierta gastrorresistente y de liberación prolongada como hemos visto (Eudragit® o etilcelulosa), se podría conseguir que esta forma farmacéutica llegara intacta al colon, liberando de forma pulsátil fármacos del esquema terapéutico de la EII, consiguiendo disminuir la administración diaria de fármacos.

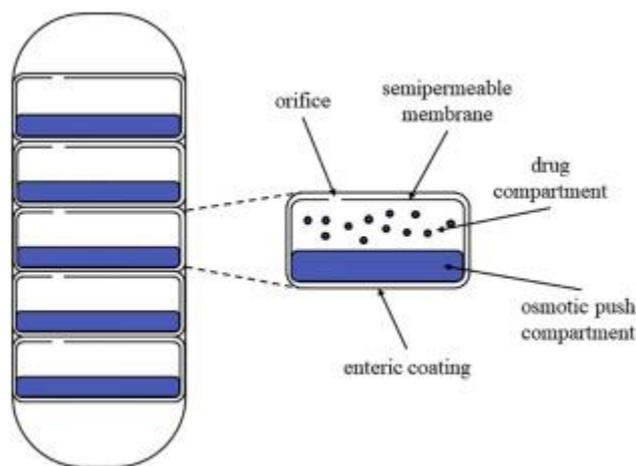


Figura 11: esquema del sistema OROS® (Connor y Steingard, 2004).

#### 4.1.4 Sistema CODES®

Un sistema parecido al OROS® al que también se le está dando mucho uso en la actualidad es el sistema CODES®. Se trata de un comprimido que combina el concepto de liberación por dependencia de pH, y por otra parte, tiene en cuenta la actividad de la microbiota colónica y del intestino delgado (Philip y Philip, 2010). Por una parte, la forma farmacéutica cuenta con una película externa de Eudragit® que le confiere la capacidad gastrorresistente. La novedad en esta estructura está en la segunda capa de lactulosa como excipiente. (MedlinePlus; 2017). Se trata de un azúcar sintético que

se utiliza en terapéutica para tratar el estreñimiento. Las bacterias del colon utilizan esta sustancia para su metabolismo, generando ácidos orgánicos que disminuirán el pH, y, por efecto osmótico, aumentará el volumen del contenido (CIMA, 2011). En estos sistemas actuarán de la misma manera: la microbiota acidófila disolverá la capa de lactulosa para quedar libre el principio activo a nivel colónico, dado que no se verá afectada al pasar por el intestino delgado por su pH alcalino. En la actualidad, este sistema se ha utilizado para vehicular budesonida, obteniendo resultados satisfactorios en la cantidad de fármaco que llegó al colon (Varshosaz et al., 2011).

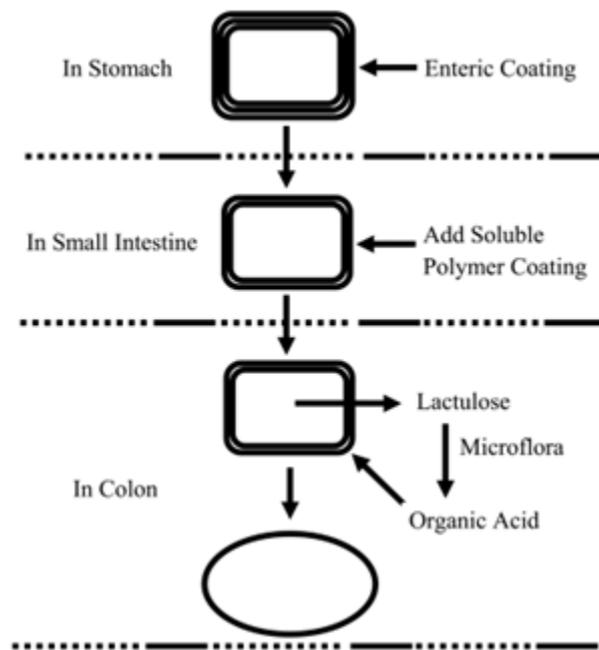


Figura 12: comprimido CODES® (Philip y Philip, 2010).

#### 4.1.5 Impresión 3D

Otra propuesta interesante, no solo para medicamentos de liberación colónica, sino para cualquier tipo de medicamento, es la impresión 3D. En el esquema terapéutico de la EII se han probado comprimidos elaborados con impresión 3D con mesalazina, utilizando alcohol polivinílico (PVA) como recubrimiento principal de la forma farmacéutica (Goyanes et al., 2015). La técnica que se utilizó para elaborar los comprimidos con mesalazina fue Fused Deposition Modeling (FDM), técnica mediante la cual se suceden capas de material de recubrimiento en forma de hilo, liberando el producto final por extrusión, proceso denominado Hot Melt Extrusion, más conocido como HME (Brambilla et al., 2021). Utilizando esta misma técnica, se prepararon otros comprimidos pero utilizando budesonida como principio activo. Comparando los resultados obtenidos del comprimido elaborado mediante impresión 3D con 9 mg de budesonida, con dos medicamentos comercializados tal y como aparece en la figura 13 (Entocort® 3 cápsulas de 3mg cada una y Cortiment® 9 mg), se observó una liberación de principio activo mucho más eficaz, alcanzando casi el 100% de la liberación a pH 7, valor que se corresponde

con la zona colónica. En cuanto a las dos preparaciones comercializadas, esta máxima liberación se observaba a un valor inferior a pH 7, por lo que se puede deducir que no llegaría todo el fármaco a la zona afectada (Goyanes et al., 2015).

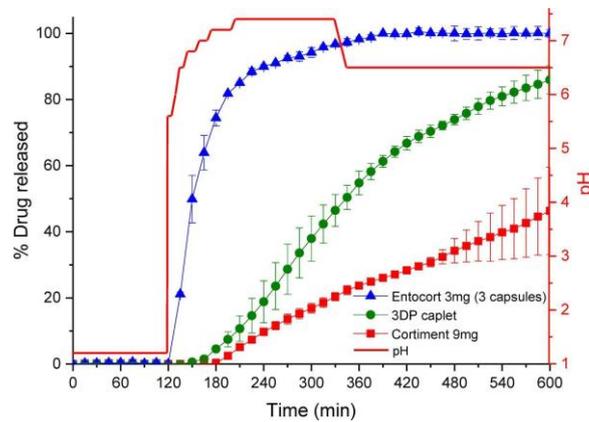


Figura 13: comparación de dos formas farmacéuticas comerciales y el comprimido elaborado por impresión 3D (Goyanes et al., 2015).

Otra de las técnicas utilizadas que incluyen impresión 3D es el sistema Chronotopic™, una forma farmacéutica cuyo objetivo es la liberación modificada y pulsátil de principio activo. Este sistema está formado por capas de geles hidrofílicos que se hinchan al entrar en contacto con fluidos corporales, liberando el principio activo en la zona para la que ha sido diseñada, mediante cambios en el grosor y composición de dicha cubierta (Melocchi et al., 2021). La particularidad de este enfoque de la forma farmacéutica es que este sistema es capaz de actuar cronológicamente, teniendo por tanto aplicación directa en las denominadas cronopatologías, patologías directamente relacionadas con los ritmos biológicos (Corominas, 2004).

El concepto de impresión 3D resulta útil en el momento en el que se pretende aplicar esta forma farmacéutica a la liberación colónica: se preparan cápsulas gastrorresistentes, denominadas Chronocap™, formas farmacéuticas rellenables con la formulación antes de la fabricación, o incluso, cabe la posibilidad de prepararlas extemporáneamente (en el momento de la administración). Estas formas farmacéuticas se elaboraron con la idea de alcanzar una dosificación más controlada, utilizando este contenedor funcional, la cápsula. A la hora de elaborar dicho contenedor, se prueban técnicas utilizando materiales termoplásticos con mejor manejo, gracias a técnicas de impresión 3D como son el FDM. Además, cabe la posibilidad de recubrir esta cápsula con una cubierta entérica con materiales ya mencionados como Eudragit® o etilcelulosa, para aumentar la resistencia al pH gástrico e intestinal (Melocchi et al., 2021). Estos sistemas tienen aplicación directa para la EII, y se ha demostrado en los últimos cinco años que la producción de este tipo de sistemas que utilizan impresión 3D, presentan un elevado potencial además de un gran beneficio/costo en cuanto a

manufacturación se refiere, de ahí el creciente interés por estos métodos de manufacturación a nivel industrial (Alhnan et al., 2016).

En la actualidad hay muchas más técnicas de elaboración de medicamentos mediante impresión 3D con el objetivo de alcanzar una liberación modificada, pero algunas de ellas todavía no se han probado con medicamentos para la EII. Sin embargo, sí que se han probado utilizando fármacos anticancerosos como la camptotecina. En este ensayo en concreto, se elaboraron comprimidos mediante impresión 3D y FDM, cubriendo dichas formas con Eudragit®. Al comparar la camptotecina libre con las formas elaboradas mediante FDM (figura 14), se observa una liberación constante de fármacos a medida que va aumentando el pH, es decir, a medida que vamos avanzando por el intestino delgado hasta llegar al intestino grueso (Almeida et al., 2021).

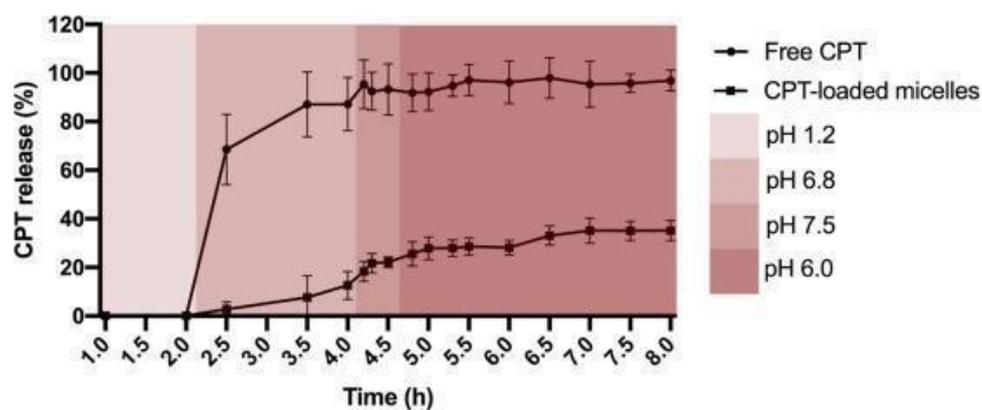


Figura 14: comparación de camptotecina libre y camptotecina en micelas elaboradas con impresión 3D (Almeida et al., 2021).

Se trata de un método barato y con gran potencial en tanto que se podrían probar cualquiera de los polímeros de recubrimientos utilizados en los comprimidos convencionales para aumentar la protección de la forma elaborada.

#### 4.1.6 Multimatrix Delivery System® (MMX)

Con la intención de investigar nuevas formas de administración colónica de fármacos, se diseñaron los sistemas conocidos como Multimatrix Delivery Systems® (MMX). Estos sistemas incorporan excipientes gastrorresistentes, que hacen que no se exponga el núcleo del medicamento hasta que el pH no supere el valor de 7, lo cual ocurre a la altura del colon. Una vez llega el sistema al colon, libera el fármaco, así como excipientes hidrófilos que se hinchan por la entrada de los fluidos colónicos, prolongando la liberación del (de los) principio(s) activo(s), y lipófilos, que retrasan la entrada de dichos fluidos. El sistema MMX garantiza mínima absorción sistémica y una máxima actividad en el lugar de acción (Nardelli et al., 2017). Este sistema se utilizó para preparar formulaciones de budesonida, corticoide que, como se ha mencionado anteriormente, se utiliza en el tratamiento de la remisión de síntomas de la EII. Los resultados demostraron que, a corto plazo (plazo de ocho semanas), esta formulación presentaba elevada efectividad y seguridad, dado que se eliminan los efectos

secundarios de los corticoides derivados de la absorción vía sistémica del fármaco, al producirse su liberación tan solo a nivel local. Pero al ser un sistema tan novedoso, todavía no se conocen la influencia de ciertos factores como el sexo del paciente, edad o existencias de otras enfermedades. Debido a esta falta de información de efectos a largo plazo, así como de otros factores que puedan afectar tanto a la seguridad como a la eficacia de la preparación, las guías clínicas recomiendan usar los sistemas MMX® en pacientes con EII y predominio de CU leve o moderada (Maconi et al., 2021). Dadas las recientes investigaciones vertidas sobre este sistema, se está considerando incluir esta forma farmacéutica como primera línea en el tratamiento de la CU moderada-leve tras remisión de aminosalicilatos, dada la seguridad de la preparación, así como su eficacia. En una revisión de (Danese et al., 2014), se recopilan datos que demuestran la eficacia de esta preparación no solo frente a un placebo, sino también frente a Asacol®, medicamento previamente caracterizado, considerado como de primera línea en el tratamiento de la CU y de la EII.

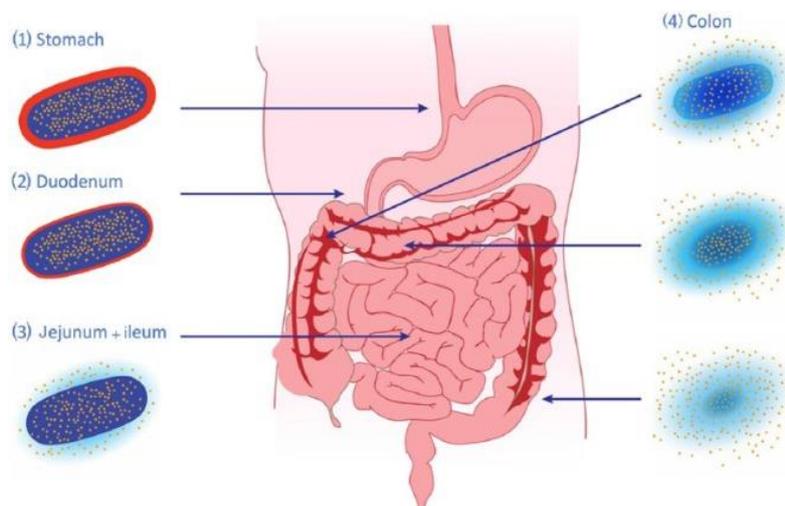


Figura 15: mecanismo de acción de Multimatrix Delivery System® (MMX) (Nardelli et al., 2017).

#### 4.1.7 Nanopartículas

Constituyen una nueva forma de administración de fármacos que lleva varios años siendo explotada, debido a su gran potencial y fácil manufacturación. Se trata de una de las técnicas más novedosas de los últimos años, no solo para el tratamiento de las dos principales manifestaciones de la EII, sino también para el cáncer colorrectal (Khare et al., 2020). Las que se utilizan para manufacturación de fármacos tienen estructura de sólido coloidal, con un tamaño entre 2nm y 1000nm<sup>2</sup>, aunque no se suelen utilizar de un tamaño superior a 200nm, dado que podría dar lugar a la activación del sistema inmune. Al tener un tamaño tan pequeño, podrán llegar a sitios que no serían accesibles por la mayoría de formas farmacéuticas, podrían llegar a atravesar la barrera hematoencefálica o los epitelios de zonas inflamadas, como es el caso de la EII (Oropesa-Núñez y Jáuregui-Haza, 2012).

Estas nanopartículas pueden manufacturarse de productos aislados de plantas comestibles o células de origen animal, aunque son las del primer tipo las que menos toxicidad causan, al no activar al sistema inmune, y las que son más compatibles para administración oral. Normalmente, se elaboran a base de jengibre, dado que las células afectadas por la inflamación en el colon absorben estas partículas, liberando el principio activo en la zona diana, es más, en la célula diana (Yang y Merlin, 2019). Además de la biocompatibilidad que ofrece el jengibre, Shukla y Singh afirman que algunas especies de malasia de esta planta tienen efectos preventivos de enfermedades como el cáncer, ayudando a neutralizar la principal complicación de la EII, además de efectos antioxidantes y antiinflamatorios (Shukla y Singh, 2007). Un estudio diseñado por Zhang y colaboradores demuestra además que estas formas farmacéuticas tienen efecto reparador de las heridas causadas por la enfermedad, pudiendo observar una gran diferencia entre el intestino de los ratones tratados con las nanopartículas de jengibre, y los ratones control, como podemos observar en la figura 16 (Zhang et al., 2016).

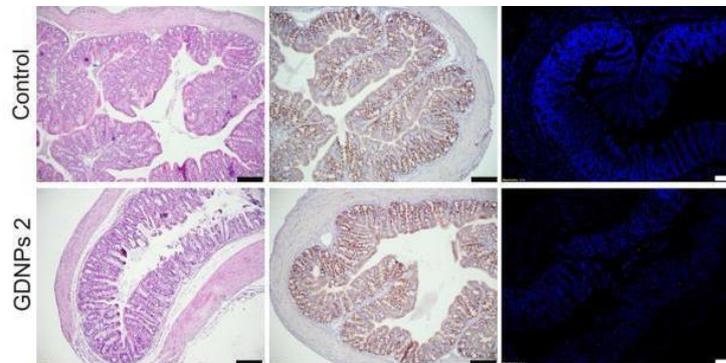


Figura 16: comparación del intestino entre grupo de ratones control y grupo de ratones tratados con nanopartículas de jengibre (GDNPs 2) (Zhang et al., 2016).

La nanotecnología también es aplicable a fármacos biológicos como los anticuerpos frente al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Al administrar este tipo de terapia biológica oralmente de forma libre, aparecerán efectos secundarios tales como infecciones, síntesis de autoanticuerpos, afecciones cardíacas...en definitiva, administrar este tipo de terapia sin ningún tipo de acondicionamiento perjudica gravemente la seguridad del tratamiento (Hoentjen et al., 2009). Para solventar este problema de seguridad, se prepararon cápsulas nanométricas de gelatina que contenían una secuencia de ARN responsable de la inhibición del TNF- $\alpha$ , acondicionadas en microesferas tal y como se puede observar en la figura 17, dando lugar a lo que se conoce como nanoparticles-in-microsphere oral system (NiMOS) (Kriegel y Amiji, 2011).

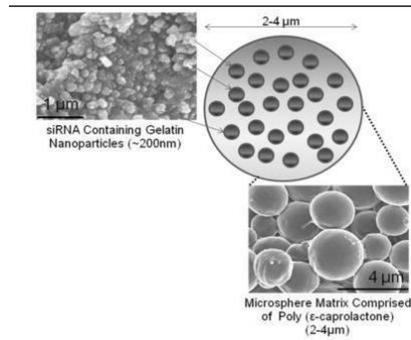


Figura 17: esquema del sistema NiMOS (Kriegel y Amiji, 2011).

Para el ensayo con estas formas farmacéuticas, se prepararon cinco grupos de ratones: grupo control, grupo al que se le indujo colitis ulcerosa aguda, un grupo con NiMOS vacíos y otro con NiMOS con una secuencia de control, y por último, un grupo tratado con la secuencia de ARN inhibitoria del TNF- $\alpha$ , que se corresponde con el grupo tratado. Los resultados de este ensayo en ratones, confirmaron la eficacia de este tratamiento, al encontrar niveles más de TNF- $\alpha$  en los ratones tratados, tal y como aparece en la figura 18.

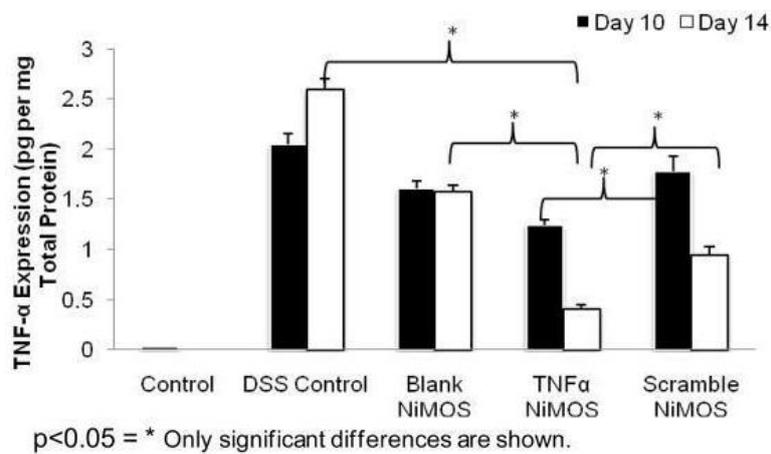


Figura 18: niveles de TNF- $\alpha$  según grupo de ratón (Kriegel y Amiji, 2011).

## **5. CONCLUSIONES**

A nivel nacional, todos los fármacos comercializados utilizan excipientes que ayudan a evitar pérdida de fármaco antes de llegar al intestino grueso. Utilizan recubrimientos con diferentes sustancias, gracias a los cuales se alcanza una remisión satisfactoria de los síntomas (no podemos olvidar que estamos ante una enfermedad crónica).

Por otra parte, gracias a recientes investigaciones y nuevas tecnologías sobre las que se están realizando ensayos, el tratamiento de esta enfermedad es muy prometedor y esperanzador para el paciente, por su efectividad y por su asequibilidad en cuanto a elaboración industrial.

El tratamiento de esta enfermedad alcanzará una mayor efectividad, a la par que crecerá la esperanza y calidad de vida del paciente.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Abraham, S., & Srinath, M. (2007). Development of modified pulsincap drug delivery system of metronidazole for drug targeting. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69(1), 24. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.32102>
- Alejandra, M., & Llanos, F. (2021). TRABAJO FIN DE MASTER “Sistemas de liberación modificada colónica para la administración de insulina.” [www.inesem.es](http://www.inesem.es)
- Alhnan, M. A., Okwuosa, T. C., Sadia, M., Wan, K.-W., Ahmed, W., & Arafat, B. (2016). Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. *Pharmaceutical Research*, 33(8), 1817–1832. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1933-1>
- Almeida, A., Linares, V., Mora-Castaño, G., Casas, M., Caraballo, I., & Sarmiento, B. (2021). 3D printed systems for colon-specific delivery of camptothecin-loaded chitosan micelles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 167, 48–56. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.07.005>
- Bain, C. C., & Schridde, A. (2018). Origin, differentiation, and function of intestinal macrophages. *Frontiers in Immunology*, 9(NOV). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02733>
- Berends, S. E., Strik, A. S., Löwenberg, M., D’Haens, G. R., & Mathôt, R. A. A. (2019). Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Treatment of Ulcerative Colitis. In *Clinical Pharmacokinetics* (Vol. 58, Issue 1, pp. 15–37). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0676-z>
- Berkowitz Fiebich, L., & Álvarez Lobos, M. (2017). Impacto del cigarrillo en el tracto gastrointestinal: Efecto diferencial en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas*, 42(1). <https://doi.org/10.11565/arsmed.v42i1.401>
- Bernardo, D., Marín, A. C., Fernández-Tomé, S., Montalbán-Arques, A., Carrasco, A., Tristán, E., Mora-Gutiérrez, I., Díaz-Guerra, A., Caminero-Fernández, R., Miranda, P., Casals, F., Caldas, M., Jiménez, M., Casabona, S., de La Morena, F., Esteve, M., Santander, C., Chaparro, M., & Pérez Gisbert, J. (2018). CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. In *Gastroenterol Hepatol* (Vol. 41). <https://www.elsevier.es/gastroenterologia>
- Brambilla, C. R. M., Okafor-Muo, O. L., Hassanin, H., & ElShaer, A. (2021). 3DP Printing of Oral Solid Formulations: A Systematic Review. *Pharmaceutics*, 13(3), 358. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030358>
- Byrne, C. M., Solomon, M. J., Young, J. M., Selby, W., & Harrison, J. D. (2007). Patient preferences between surgical and medical treatment in Crohn’s disease. *Diseases of the Colon and Rectum*, 50(5), 586–597. <https://doi.org/10.1007/s10350-006-0847-0>
- Calkins, B.M. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Digest Dis Sci* 34, 1841–1854 (1989). <https://doi.org/10.1007/BF01536701>

Cansino, J. R., Vera, R., Rodríguez De Bethencourt, F., Bouraoui, Y., Rodríguez, G., Prieto, A., de La Peña, J., Paniagua, R., & Royuela, M. (2011). Prostate specific antigen and NF-kB in prostatic disease: Relation with malignancy. *Actas Urologicas Espanolas*, 35(1), 16–21. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2010.08.002>

Chaparro, M., Garre, A., Núñez Ortiz, A., Diz-Lois Palomares, M. T., Rodríguez, C., Riestra, S., Vela, M., Benítez, J. M., Fernández Salgado, E., Sánchez Rodríguez, E., Hernández, V., Ferreiro-Iglesias, R., Díaz, Á. P., Barrio, J., Huguet, J. M., Sicilia, B., Martín-Arranz, M. D., Calvet, X., Ginard, D., ... Gisbert, J. P. (2021). Incidence, clinical characteristics and management of inflammatory bowel disease in Spain: Large-scale epidemiological study. *Journal of Clinical Medicine*, 10(13). <https://doi.org/10.3390/jcm10132885>

CIMA<sup>1</sup>, ficha técnica de Claversal®, consultado en agosto de 2022, disponible [en línea], [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58101/58101\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58101/58101_ft.pdf)

CIMA<sup>2</sup>, ficha técnica de Salofalk® granulado, consultado en agosto de 2022, disponible [en línea], [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65772/FT\\_65772.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65772/FT_65772.pdf)

CIMA<sup>3</sup>, ficha técnica de Salofalk® suspensión rectal, consultado en agosto de 2022, disponible [en línea], [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71881/71881\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71881/71881_ft.pdf)

CIMA<sup>4</sup>, ficha técnica de Pentasa®, consultado en agosto de 2022, disponible [en línea], [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62670/FT\\_62670.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62670/FT_62670.pdf)

CIMA<sup>5</sup>, ficha técnica de Asacol®, consultado en agosto de 2022, disponible [en línea], [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/60152/FT\\_60152.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/60152/FT_60152.pdf)

CIMA<sup>6</sup>, Ficha técnica de Nifedipino Retard Stada®; consultado en agosto de 2022, disponible [en línea] [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61772/FT\\_61772.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61772/FT_61772.html.pdf)

Corridoni, D., Arseneau, K. O., Cifone, M. G., & Cominelli, F. (2014). The dual role of nod-like receptors in mucosal innate immunity and chronic intestinal inflammation. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 5, Issue JUL). Frontiers Research Foundation. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00317>

Corominas, A. (2004). Introducción general a la cronobiología clínica y a la manipulación terapéutica de los ritmos biológicos.

Connor, D. F., & Steingard, R. J. (2004). New Formulations of Stimulants for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs*, 18(14), 1011–1030. <https://doi.org/10.2165/00023210-200418140-00005>

Corridoni, D., Chapman, T., Ambrose, T., & Simmons, A. (2018). Emerging mechanisms of innate immunity and their translational potential in inflammatory bowel disease. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 5, Issue FEB). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00032>

Deissler, H., Krammer, H., & Gillessen, A. (2021). pH- dependent vs. constant release of mesalazine in the treatment of ulcerative colitis: Do drug delivery concepts determine therapeutic efficacy? (Review). *Biomedical Reports*, 15(5), 96. <https://doi.org/10.3892/br.2021.1472>

dos Santos, J., da Silva, G. S., Velho, M. C., & Beck, R. C. R. (2021). Eudragit®: A Versatile Family of Polymers for Hot Melt Extrusion and 3D Printing Processes in Pharmaceuticals. *Pharmaceutics*, 13(9), 1424. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091424>

Eberhardson, M., Hedin, C. R. H., Carlson, M., Tarnawski, L., Levine, Y. A., & Olofsson, P. S. (2019). Towards improved control of inflammatory bowel disease. In *Scandinavian Journal of Immunology* (Vol. 89, Issue 3). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/sji.12745>

Geremia, A., Biancheri, P., Allan, P., Corazza, G. R., & di Sabatino, A. (2014). Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. In *Autoimmunity Reviews* (Vol. 13, Issue 1, pp. 3–10). <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.06.004>

Gonzalez, V., Albert, R., & Fonseca, R. (2012). Puntos cuanticos. (GETECCU; Colitis ulcerosa, causas y factores de influencia, consultado en agosto de 2022, disponible [en línea] <https://educainflamatoria.com/colitis-ulcerosa/causas-y-factores-influencia/>)

Goodhand, J. R., Greig, F. I. S., Koodun, Y., McDermott, A., Wahed, M., Langmead, L., & Rampton, D. S. (2012). Do Antidepressants Influence the Disease Course in Inflammatory Bowel Disease? A Retrospective Case-Matched Observational Study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18(7), 1232–1239. <https://doi.org/10.1002/ibd.21846>

Goyanes, A., Buanz, A. B. M., Hatton, G. B., Gaisford, S., & Basit, A. W. (2015). 3D printing of modified-release aminosalicilate (4-ASA and 5-ASA) tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 89, 157–162. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.12.003>

Guan, Q. (2019). A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Immunology Research*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7247238>

Hoentjen F, van Bodegraven AA. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009 May 7;15(17):2067-73. doi: 10.3748/wjg.15.2067. PMID: 19418577; PMCID: PMC2678575.

A Tjonneland (2009). Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study. *Gut*, 58(12), 1606–1611. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.169078>

Inflammatory Bowel Disease Epidemiology United States statistics. (2020). <https://emedicine.medscape.com/article/179037-overview#a5>

Inmaculada Muñoz Rubio Vo Bo, F., Dra Mercedes Fernández Arévalo, F., & Dra Lucía Martín Banderas, F. (2013). Memoria presentada por Inmaculada Muñoz Rubio para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

Jain, D., Raturi, R., Jain, V., Bansal, P., & Singh, R. (2011). Recent technologies in pulsatile drug delivery systems. *Biomatter*, 1(1), 57–65. <https://doi.org/10.4161/biom.1.1.17717>

Jantchou, P., Morois, S., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M.-C., & Carbonnel, F. (2010). Animal Protein Intake and Risk of Inflammatory Bowel Disease: The E3N Prospective Study. *American Journal of Gastroenterology*, 105(10), 2195–2201. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.192>

Jin, L., Ding, Y. cun, Zhang, Y., Xu, X. qing, & Cao, Q. (2016). A novel ph-enzyme-dependent mesalamine colon-specific delivery system. *Drug Design, Development and Therapy*, 10, 2021–2028. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S107283>

Kaffash, E., Abbaspour, M., Afrasiabi Garekani, H., Jahanian, Z., Saremnejad, F., & Akhgari, A. (2020). The Effect of Thermal-Treating on Drug Release from Sustained Release Alginate-Eudragit RS Matrices. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. <https://doi.org/10.34172/apb.2021.027>

Khare T, Palakurthi SS, Shah BM, Palakurthi S, Khare S. Natural Product-Based Nanomedicine in Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 May 31;21(11):3956. doi: 10.3390/ijms21113956. PMID: 32486445; PMCID: PMC7312938.

Klein, A., & Eliakim, R. (2010). Non steroidal anti-inflammatory drugs and inflammatory bowel disease. In *Pharmaceuticals* (Vol. 3, Issue 4, pp. 1084–1092). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ph3041084>

Kriegel C, Amiji M. Oral TNF- $\alpha$  gene silencing using a polymeric microsphere-based delivery system for the treatment of inflammatory bowel disease. *J Control Release*. 2011 Feb 28;150(1):77-86. doi: 10.1016/j.jconrel.2010.10.002. Epub 2010 Oct 17. PMID: 20959130; PMCID: PMC3033993.

Lacy, B. E., Pimentel, M., Brenner, D. M., Chey, W. D., Keefer, L. A., Long, M. D., & Moshiree, B. (2021). ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *American Journal of Gastroenterology*, 116(1), 17–44. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001036>

Lárez Velásquez, C. (2006). Quitina y quitosano: materiales del pasado para el presente y el futuro. In *Avances en Química* (Vol. 1, Issue 2). [www.saber.ula.ve/avancesenquimica](http://www.saber.ula.ve/avancesenquimica)

Lin, C., Ng, H. L. H., Pan, W., Chen, H., Zhang, G., Bian, Z., Lu, A., & Yang, Z. (2015). Exploring different strategies for efficient delivery of colorectal cancer therapy. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 16, Issue 11, pp. 26936–26952). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms161125995>

Maconi, G., Camatta, D., Cannatelli, R., Ferretti, F., Carvalhas Gabrielli, A., & Ardizzone, S. (2021). Budesonide MMX in the Treatment of Ulcerative Colitis: Current Perspectives on Efficacy and Safety. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, Volume 17, 285–292. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S263835>

Marcela Hermoso, D. A., Sepúlveda, S. E., Beltrán, C. J., Peralta, A., Rivas, P., Rojas, N., Figueroa, C., Quera, R., & Hermoso, M. A. (2008). Enfermedad inflamatoria intestinal: Una mirada inmunológica  
Inflammatory bowel diseases: An immunological approach.  
Medline: lactulosa ¿para cuáles condiciones o enfermedades se prescribe este medicamento?, 2017, consultado en agosto de 2022 disponible [en línea], <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682338-es.html>

Medina, J. E., Martínez, V., & Bellaterra, P. (2016). Toll-like receptors as modulators of intestinal barrier function.

Melocchi, A., Uboldi, M., Briatico-Vangosa, F., Moutaharrik, S., Cerea, M., Foppoli, A., Maroni, A., Palugan, L., Zema, L., & Gazzaniga, A. (2021). The chronotopic™ system for pulsatile and colonic delivery of active molecules in the era of precision medicine: Feasibility by 3D printing via fused deposition modeling (fdm). *Pharmaceutics*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050759>

Mentella, M. C., Scaldaferri, F., Pizzoferrato, M., Gasbarrini, A., & Miggiano, G. A. D. (2020). Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 4). NLM (Medline). <https://doi.org/10.3390/nu12040944>

Na, S. Y., & Moon, W. (2019). Perspectives on current and novel treatments for inflammatory bowel disease. In *Gut and Liver* (Vol. 13, Issue 6, pp. 604–616). Editorial Office of Gut and Liver. <https://doi.org/10.5009/gnl19019>

Nardelli, S., Pisani, L. F., Tontini, G. E., Vecchi, M., & Pastorelli, L. (2017). MMX® technology and its applications in gastrointestinal diseases. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 10(7), 545–552. <https://doi.org/10.1177/1756283X17709974>

Navarro Ruiz, E. (2015). FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE TRABAJO FIN DE GRADO TÍTULO: Nuevos sistemas de liberación colónica. [www.oncoguia.eu](http://www.oncoguia.eu)

Ng, S. C., & Kamm, M. A. (2009). Therapeutic strategies for the management of ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 15(6), 935–950. <https://doi.org/10.1002/ibd.20797>

Papamichael, K., Cheifetz, A. S., Melmed, G. Y., Irving, P. M., vande Casteele, N., Kozuch, P. L., Raffals, L. E., Baidoo, L., Bressler, B., Devlin, S. M., Jones, J., Kaplan, G. G., Sparrow, M. P., Velayos, F. S., Ullman, T., & Siegel, C. A. (2019). Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(9), 1655-1668.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.03.037>

Patel, D., Patel, C., & Jani, R. (2011). Design and evaluation of colon targeted modified pulsincap delivery of 5-fluorouracil according to circadian rhythm. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 1(3), 172. <https://doi.org/10.4103/2230-973X.85969>

Patra, Ch. N., Priya, R., Swain, S., Kumar Jena, G., Panigrahi, K. C., & Ghose, D. (2017). Pharmaceutical significance of Eudragit: A review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(1), 33–45. <https://doi.org/10.1016/j.fjps.2017.02.001>

Peeters, R., & Kinget, R. (1993). Film-forming polymers for colonic drug delivery: I. Synthesis and physical and chemical properties of methyl derivatives of Eudragit S. In *International Journal of Pharmaceutics* (Vol. 94).

Peralta, Ma. F., Guzman, Ma. L., Bracamonte, Ma. E., Marco, J. D., Olivera, Ma. E., Carrer, D. C., & Barroso, P. A. (2021). Efficacy of topical risedronate and risedronate - Eudragit E complex in a model of cutaneous leishmaniasis induced by *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. *Heliyon*, 7(5), e07136. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07136>

Philip, A., & Philip, B. (2010). Colon Targeted Drug Delivery Systems: A Review on Primary and Novel Approaches. *Oman Medical Journal*, 25(2), 70–78. <https://doi.org/10.5001/omj.2010.24>

Piovani, D., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L., Nikolopoulos, G. K., Lytras, T., & Bonovas, S. (2019). Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology*, 157(3), 647-659.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.016>

Pithadia, A. B., & Jain, S. (2011). Treatment of inflammatory bowel disease (IBD).

Qelliny, M., Aly, U., Elgarhy, O., & Khaled, K. (2019). Colon Drug Delivery Systems for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Advanced Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 2(4), 164–184. <https://doi.org/10.21608/jabps.2019.14835.1052>

QuIBD: What is the difference between Crohn’s disease and ulcerative colitis?, 2020, disponibilidad [en línea], consultado en julio de 2022, disponible en: <https://www.quibd.com/ibd-resources/differences-between-crohns-disease-and-ulcerative-colitis/>

Rowe W, & Lichtenstein G. (2020). Inflammatory Bowel Disease Epidemiology United States statistics. <https://emedicine.medscape.com/article/179037-overview#a5>

Sawai, C. M., Serpas, L., Neto, A. G., Jang, G., Rashidfarrokhi, A., Kolbeck, R., Sanjuan, M. A., Reizis, B., & Sisirak, V. (2018). Plasmacytoid dendritic cells are largely dispensable for the pathogenesis of experimental inflammatory bowel disease. *Frontiers in Immunology*, 9(OCT). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02475>

Schreiner, P., Martinho-Grueber, M., Studerus, D., Vavricka, S. R., Tilg, H., & Biedermann, L. (2020). Nutrition in Inflammatory Bowel Disease. In *Digestion* (Vol. 101, Issue Suppl1, pp. 120–135). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000505368>

Servicio de Dermatología del Hospital Santa Creu Sant Pau Barcelona, D. (2005). *Farmacia Espacio de Salud LLUÍS PUIG* (Vol. 19, Issue 11).

Seyedian, S. S., Nokhostin, F., & Malamir, M. D. (2019). A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. In *Journal of medicine and life* (Vol. 12, Issue 2, pp. 113–122). NLM (Medline). <https://doi.org/10.25122/jml-2018-0075>

Shoda, R., Matsueda, K., Yamato, S., & Umeda, N. (1996). Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan: increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn disease in Japan. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 63(5), 741–745. <https://doi.org/10.1093/ajcn/63.5.741>

Sureda, A., del Mar Bibiloni, M., Julibert, A., Bouzas, C., Argelich, E., Llompарт, I., Pons, A., & Tur, J. A. (2018). Adherence to the mediterranean diet and inflammatory markers. *Nutrients*, 10(1). <https://doi.org/10.3390/nu10010062>

Takedatsu, H., Mitsuyama, K., & Torimura, T. (2015). Nanomedicine and drug delivery strategies for treatment of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 21(40), 11343–11352. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i40.11343>

To, N., Ford, A. C., & Gracie, D. J. (2016). Systematic review with meta-analysis: The effect of tobacco smoking on the natural history of ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 44(2), 117–126. <https://doi.org/10.1111/apt.13663>

Torrealba Medina, L., Busquets Casals, D., Deglesne, P.-A., Bahí Salavedra, A., Chavero Pozo, R., Dorca Sargatal, M., & Aldeguer Manté, X. (2016). Evaluación del Proyecto «No puc esperar! - ¡No puedo esperar!» de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en su primer año de implantación piloto en la ciudad de Girona. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día*, 15(3), 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.eii.2016.05.004>

Torres, J. E. H., María, L., & Contreras, M. (2014). REVISTA MEXICANA DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Principales sistemas osmóticos orales Main oral osmotic systems.

Turanlı, Y., & Acartürk, F. (2022a). Preparation and characterization of colon-targeted pH/Time-dependent nanoparticles using anionic and cationic polymethacrylate polymers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 171. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106122>

Turanlı, Y., & Acartürk, F. (2022b). Preparation and characterization of colon-targeted pH/Time-dependent nanoparticles using anionic and cationic polymethacrylate polymers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 171. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106122>

Turpin, W., Goethel, A., Bedrani, L., & Croitoru, K. (2018). Determinants of IBD Heritability: Genes, Bugs, and More. In *Inflammatory Bowel Diseases* (Vol. 24, Issue 6, pp. 1133–1148). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy085>

Vadlamudi, H. C., Prasanna Raju, Y., Rubia, Y. B., Vulava, J., & Vandana, K. R. (2014). In vitro characteristics of modified pulsincap formulation with mesalamine for ulcerative colitis treatment. *Indian Drugs*, 51(3), 35–43. <https://doi.org/10.53879/id.51.03.p0035>

Varshosaz J, Emami J, Tavakoli N, Minaiyan M, Rahmani N, Dorkoosh F, & Mahzouni P. (2011). Development of novel budesonide pellets based on CODES™ technology: In vitro/in vivo evaluation in induced colitis in rats.

Vass, P., Démuth, B., Hirsch, E., Nagy, B., Andersen, S. K., Vigh, T., Verreck, G., Csontos, I., Nagy, Z. K., & Marosi, G. (2019). Drying technology strategies for colon-targeted oral delivery of biopharmaceuticals. In *Journal of Controlled Release* (Vol. 296, pp. 162–178). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.01.023>

Wahlgren, M., Axenstrand, M., Håkansson, Å., Marefati, A., & Pedersen, B. L. (2019). In vitro methods to study colon release: State of the art and an outlook on new strategies for better in-vitro biorelevant release media. In *Pharmaceutics* (Vol. 11, Issue 2). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11020095>

Wasilewska, K., & Winnicka, K. (2019). Ethylcellulose—A Pharmaceutical Excipient with Multidirectional Application in Drug Dosage Forms Development. *Materials*, 12(20), 3386. <https://doi.org/10.3390/ma12203386>

Yang, C., & Merlin, D. (2019). Nanoparticle-Mediated Drug Delivery Systems For The Treatment Of IBD: Current Perspectives. *International Journal of Nanomedicine*, Volume 14, 8875–8889. <https://doi.org/10.2147/IJN.S210315>

Yogeshwer Shukla, Madhulika Singh (2007), Cancer preventive properties of ginger: A brief review, *Food and Chemical Toxicology*, Volume 45, Issue 5, 2007, Pages 683-690, ISSN 0278-6915, <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.11.002>.

Zhang M, Viennois E, Prasad M, Zhang Y, Wang L, Zhang Z, Han MK, Xiao B, Xu C, Srinivasan S, Merlin D. Edible ginger-derived nanoparticles: A novel therapeutic approach for the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer. *Biomaterials*. 2016 Sep;101:321-40. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.06.018. Epub 2016 Jun 9. PMID: 27318094; PMCID: PMC4921206.

Zhang, X., Han, Y., Huang, W., Jin, M., & Gao, Z. (2021). The influence of the gut microbiota on the bioavailability of oral drugs. In *Acta Pharmaceutica Sinica B* (Vol. 11, Issue 7, pp. 1789–1812). Chinese Academy of Medical Sciences. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.09.013>

Zhang, Y. Z., & Li, Y. Y. (2014). Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(1), 91–99. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.91>

Zheng, H., Chen, M., Li, Y., Wang, Y., Wei, L., Liao, Z., Wang, M., Ma, F., Liao, Q., & Xie, Z. (2017). Modulation of gut microbiome composition and function in experimental colitis treated with sulfasalazine. *Frontiers in Microbiology*, 8(SEP). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01703>