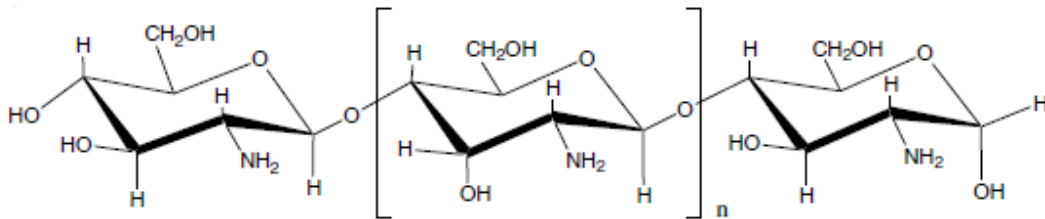




# UTILIZACIÓN DE QUITOSANO EN SISTEMAS GASTRORRETENTIVOS



Facultad de Farmacia

M<sup>a</sup> Ángeles Barbadilla Martín





Trabajo Fin de Grado

# UTILIZACIÓN DE QUITOSANO EN SISTEMAS GASTRORRETENTIVOS

Facultad de Farmacia

Grado en Farmacia

M<sup>a</sup> Ángeles Barbadilla Martín

Universidad de Sevilla, septiembre de 2017.

Departamento de Tecnología Farmacéutica

Tutora: Mónica Millán Jiménez

Revisión bibliográfica



## Resumen

---

Los sistemas gastrorretentivos (SGR) surgen como una opción para solventar determinados inconvenientes que presentan los fármacos administrados por vía oral, ya que estos consiguen que el fármaco se libere en el lugar adecuado para su acción o su absorción, que suele ser el estómago en la mayoría de los casos, durante el tiempo necesario y a unas concentraciones plasmáticas eficaces. Sin embargo, existe un factor clave que va a afectar a estos sistemas y que hay que tener en cuenta al formularlos, es el tiempo de retención gástrica. Para aumentar el tiempo de permanencia en el estómago existen numerosas estrategias como son la elaboración de sistemas flotantes, bioadhesivos, sistemas de baja densidad, etc., incluso a veces pueden llegar a combinarse. Un compuesto muy adecuado para la elaboración de SGR es el quitosano. Esto se debe principalmente a su baja toxicidad, a su carácter catiónico a pH ácido, ya que puede formar complejos polielectrolíticos con otro excipiente de carácter aniónico y en el pH ácido que presenta el estómago no se disolverían y por último a su propiedad de mucoadhesión, ya que puede quedarse adherido a la capa de mucus del estómago y liberar allí el fármaco. Debido a las propiedades del quitosano y a la capacidad para formar complejos polielectrolíticos, puede ser utilizado para elaborar sistemas tanto simples como multiparticulares. Siendo más ventajoso el uso de sistemas multiparticulares ya que evitan el efecto “todo o nada” que los sistemas simples pueden presentar. Además el quitosano también puede utilizarse como material de recubrimiento para diferentes formulaciones, evitando así la disolución del sistema en el pH ácido que presenta el estómago. Por tanto el quitosano debido a las características que presenta es un excipiente de elección para la formación de SGR, pudiendo formar parte tanto de sistemas simples como multiparticulares.

## Palabras clave

---

Quitosano, Mucoadhesión, SGR y complejo polielectrolítico

## Abreviaturas

---

**SGR:** sistemas gastrorretentivos    **TPP:** tripolifosfato pentasódico    **PEG:** polietilenglicol

**HPMC:** hidroxipropilmetilcelulosa    **HPC:** hidroxipropilcelulosa    **LD50:** dosis letal 50

# Índice

1.	Introducción.....	1
1.1	SGR .....	1
1.2	Usos y ventajas de los SGR.....	1
1.3	Estrategias para la formación de SGR.....	2
1.4	Factores que afectan a los SGR .....	3
1.5	Excipientes utilizados en SGR.....	5
2.	Objetivos de la revisión .....	6
3.	Metodología .....	7
4.	Resultados y discusión.....	7
4.1	Qitosano.....	7
4.1.1	Generalidades.....	7
4.1.2	Influencia del pH.....	8
4.1.3	Propiedades.....	8
4.1.4	Vías de administración .....	15
4.2	Sistemas gastrorretentivos simples.....	16
4.2.1	Comprimidos de quitosano .....	16
4.3	Sistemas multiparticulares.....	18
4.3.1	Nanopartículas.....	18
4.3.1.1	Nanopartículas gastrorretentivas .....	20
4.3.1.2	Nanopartículas dirigidas a otras zonas del organismo .....	20
4.3.2	Micropartículas.....	24
4.3.3	Micropartículas gastrorretentivas .....	25
4.3.3.1	Micropartículas gastrorretentivas utilizando quitosano como material de recubrimiento .....	25
4.3.3.2	Micropartículas gastrorretentivas utilizando quitosano como formador de la micropartícula.....	25
4.3.4	Micropartículas dirigidas a otras zonas del organismo.....	27
5.	Conclusiones.....	30
6.	Bibliografía.....	31

# 1. Introducción

---

## 1.1 SGR

La administración de fármacos comienza habitualmente con el ingreso del mismo al organismo, generalmente mediante la vía oral por una serie de razones como el bajo coste que presentan, facilidad de administración y la flexibilidad en la producción de formulaciones orales (Singh, 2000 ; Garg and Gupta, 2008). Sin embargo esta vía presenta en algunos casos una serie de limitaciones, ya que al usar formas farmacéuticas orales convencionales el fármaco no se libera o absorbe el tiempo necesario para alcanzar su lugar de acción (Pawar et al., 2012).

Además de todo esto, determinados factores fisiológicos pueden intervenir en este proceso y hacer que se vea afectado. Estos factores abarcan desde la presencia de alimentos en el organismo y tiempo de vaciado gástrico hasta la influencia del pH gastrointestinal (Li et al., 2014).

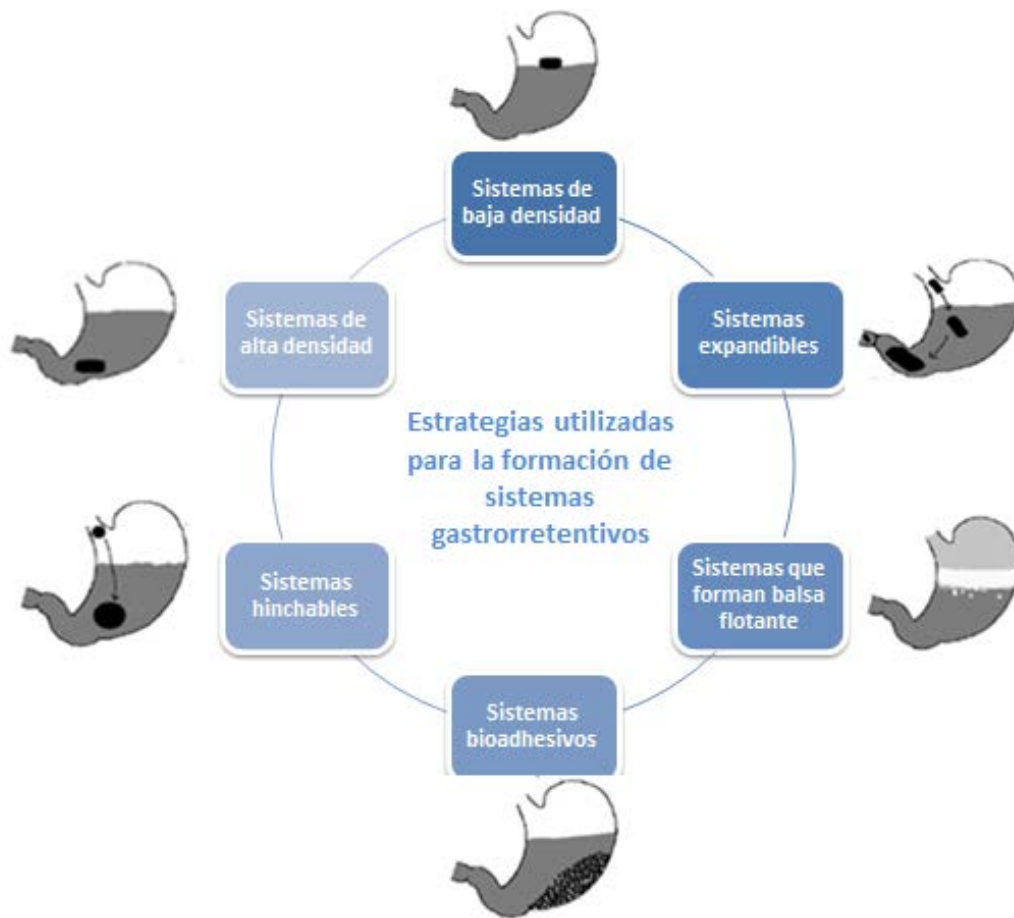
## 1.2 Usos y ventajas de los SGR

Los SGR surgen para intentar solucionar las limitaciones anteriores. Tienen como objetivo conseguir un aspecto tanto espacial como temporal respecto a la liberación y absorción del fármaco en el organismo, es decir que el fármaco se libere en el estómago con concentraciones plasmáticas óptimas y que estas concentraciones se mantengan durante un tiempo determinado (Doblado, 2013).

Un uso muy importante de los SGR es que se pueden administrar con el fin de tratar enfermedades locales gastrointestinales como gastritis, es decir producir una acción terapéutica local en el estómago. Sin embargo, debido a que estos sistemas liberan concentraciones de fármaco durante un tiempo más prolongado pueden causar irritaciones o lesiones en la mucosa gástrica. Además también se utilizan para fármacos que deben ser absorbidos principalmente en el estómago, fármacos poco solubles a un pH alcalino, fármacos con un ventana de absorción estrecha y fármacos inestables en el intestino o medio colónico (Singh, 2000).

### 1.3 Estrategias para la formación de SGR

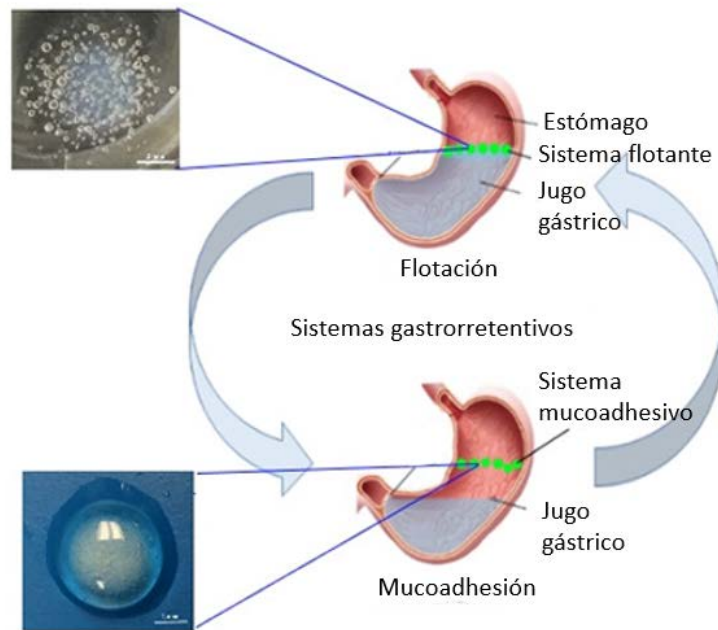
Estos sistemas se pueden clasificar en diferentes grupos, teniendo en cuenta la estrategia utilizada para su diseño (figura 1): a) sistemas de expansión, b) sistemas de bioadhesión, entre los cuales se encuentran los sistemas mucoadhesivos c) sistemas flotantes o de baja densidad y d) otros sistemas (sistemas hidrogel con superporos, magnéticos, y resinas flotantes de intercambio con iones). La utilización de las diferentes estrategias expuestas anteriormente se lleva a cabo con el fin de mejorar el tiempo de retención gástrica (Prajapati et al., 2013).



**Figura 1.** Estrategias más utilizadas en el desarrollo de los SGR (modificado de Prajapati et al., 2013)

Además cabe la posibilidad de combinar las estrategias para optimizar los sistemas. Un ejemplo de combinación de estrategias se puede observar en el estudio llevado a cabo por Vo et al., en el cual diseñaron gránulos flotantes mucoadhesivos de felodipina, bicarbonato sódico, HPMC y HPC altamente resistentes (figura 2). Los gránulos permanecieron sobre el jugo gástrico 12 horas, la flotabilidad se debía al bicarbonato sódico añadido a la formulación (Vo et al., 2017).





**Figura 2.** Sistema mucoadhesivo y flotante (Vo et al., 2017)

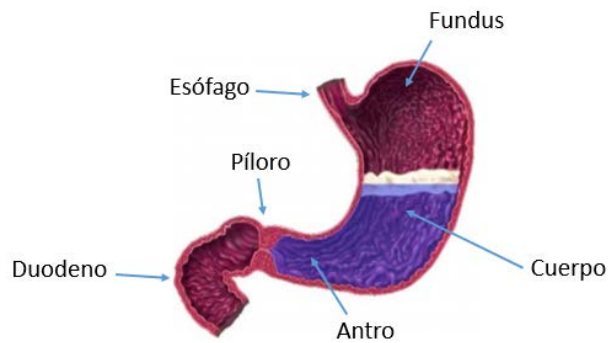
#### 1.4 Factores que afectan a los SGR

El tiempo de retención gástrica es un factor clave que va a afectar a los SGR, y en consecuencia a la liberación y absorción de los fármacos en el lugar adecuado.

Existen varias circunstancias que afectan al tiempo de retención gástrica y por tanto a los SGR. Cabe resaltar alguno de ellos:

a) Relacionados con la fisiología del tracto gastrointestinal:

- ✓ *Tamaño del píloro:* El píloro es un esfínter a través del cual la comida pasa del estómago al duodeno (figura 3), por tanto su tamaño tendrá gran importancia en el tiempo de retención gástrica (Prajapati et al., 2013). Las partículas que pueden pasar al duodeno a través del píloro deben tener un tamaño inferior a 5 milímetros (Prinderre et al., 2011).



**Figura 3.** Anatomía del estómago (modificado de Bardonnnet et al., 2006)

- ✓ *Fisiología del estómago y volumen de fluido gastrointestinal:* Tanto la producción de fluido gastrointestinal y el tamaño del estómago es variable (Prajapati et al., 2013).

b) Relacionados con el paciente

- ✓ *Ayuno o ingesta de alimentos:* El tiempo de retención gástrica se ve aumentado durante la ingesta de alimentos y por el contrario disminuye durante el ayuno.
- ✓ *Edad y sexo:* En personas mayores de 70 el tiempo de vaciado gástrico se ve disminuido, al igual que en las mujeres respecto a los hombres (Mojaverian et al., 1988).
- ✓ *Postura:* Mojaverian et al. llevaron a cabo un estudio acerca de los tiempos de retención gástrica en personas en posición vertical y horizontal y no pudieron resolver que las diferencias fueran significativamente importantes (Mojaverian et al., 1988).
- ✓ *Enfermedades:* El tiempo de retención gástrica se ve disminuido en ciertas enfermedades como hipertiroidismo y úlceras duodenales y por el contrario se ve aumentado en úlceras gástricas e hipotiroidismo (Pandey et al., 2012).
- ✓ *Coadministración de fármacos*

c) Parámetros tecnológicos

- ✓ *Forma, densidad y tamaño:* Para que el tiempo de residencia del SGR en el estómago sea óptimo, debe tener forma de anillo o tetraédrica (Prinderre et al., 2011). Respecto a la densidad, los sistemas pueden o bien sedimentar o flotar en el contenido gástrico dependiendo de si presentan una menor o mayor densidad respecto a este. Los sistemas con menor densidad que el contenido gástrico se quedan en su superficie y los que presentan mayor densidad sedimentan (Bardonnnet et al., 2006). Respecto al tamaño cabe destacar que el tiempo de retención gástrico aumenta cuanto mayor tamaño tenga el sistema (Prajapati et al., 2013).

d) Tipos de sistemas

- ✓ *Sistemas simples y sistemas multiparticulares:* Los sistemas simples consisten en preparaciones en las que se administra una única unidad de formulación, como por ejemplo los comprimidos. Sin embargo los sistemas multiparticulares son diferentes ya que se componen de diferentes unidades de formulación como podrían ser las nanopartículas. Los sistemas multiparticulares frente a los simples tienen un proceso de elaboración más complejo y con mayor coste económico pero presentan ciertas ventajas, ya que evitan el efecto “todo o nada” en el vaciado gástrico. Asimismo otra ventaja importante es que permiten la preparación de formulaciones con compuestos que no son compatibles o que presentan diferentes perfiles de liberación y el fármaco se libera de manera más predecible (Ishak, 2015).

## 1.5 Excipientes utilizados en SGR

Para la formación de SGR pueden usarse diferentes tipos de excipientes, existen polímeros como la albúmina o el quitosano que son polímeros naturales y también polímeros como los ácidos poliacrílicos que se clasifican dentro de polímeros no biodegradables (Paños et al., 2008). De todos ellos, el quitosano es el excipiente objeto de estudio del presente trabajo debido a sus dos características principales: el pH, ya que presenta carácter catiónico a pH ácido y de esta forma se podrían formar policomplejos con un excipiente aniónico a este pH y también debido a su capacidad de mucoadhesión. A parte de los polisacáridos mencionados

anteriormente existen otros que pueden unirse de diferentes formas al quitosano y formar nanopartículas, micropartículas y matrices (figura 4) (Luo and Wang, 2014).

Polisacáridos	
Alginato	•Se obtiene de algas marinas
Ácido hialurónico	•Se extrae del tejido conectivo, epitelial y neuronal
Pectina	•Se encuentra en la pared celular de las plantas
Carragenanos	•obtenido a partir de algas rojas
Goma xantan	•Polisacárido extracelular
Goma gellan	•Polisacárido extracelular
Goma arábica	•Se extrae de ciertas especies de acacias
Carboximetilcelulosa	•Derivado de la celulosa
Glucomano de konjac	•Fibra natural

**Figura 4.** Tipos de polisacáridos que pueden unirse con el quitosano (modificado de Luo and Wang 2014)

## 2. Objetivos de la revisión

---

El objetivo principal del trabajo consiste en estudiar el quitosano teniendo en cuenta sus características y propiedades como excipiente formador de SGR.

Para poner de manifiesto todo lo anterior es necesario exponer una serie de objetivos específicos:

- Estudiar las ventajas que resultan de la formación de SGR y los factores que pueden influir a los mismos.
- Analizar las diferentes características del quitosano que pueden ser útiles para la formación de SGR.
- Analizar los diferentes tipos de sistemas particulares y multiparticulares que el quitosano puede formar con diferentes polisacáridos.
- Estudio del quitosano como material de recubrimiento.
- Estudiar el quitosano en la formación de policomplejos.

### 3. Metodología

---

Los diferentes recursos empleados para la realización de este trabajo en forma de revisión bibliográfica abarcan desde artículos, los cuales se buscaron mayoritariamente en bases de datos como PubMed y SCOPUS hasta revistas online, libros y revistas en papel entre otras.

La búsqueda de estos recursos se realizó mediante el servicio de Biblioteca online de la Universidad de Sevilla y mediante el Servicio de Obtención del Documento de la Universidad de Sevilla. Este último servicio se usó para encontrar recursos bibliográficos que no estaban disponibles en las bases de datos de la Universidad de Sevilla.

Además, los recursos mencionados anteriormente sirvieron también para incluir en el trabajo imágenes y tablas.

Para llevar a cabo la realización de este trabajo en dichas bases de datos se utilizaron palabras claves como: chitosan, gastrorretentive systems, microparticles, nanoparticles, matrices, mucoadhesión, polyanionic complex etc. Asimismo, para la búsqueda de información se utilizó un filtro para los años que abarcaba desde el 2007 hasta la actualidad. Además se han consultado diferentes artículos anteriores al año 2007 que complementan la información encontrada en las referencias más actuales.

### 4. Resultados y discusión

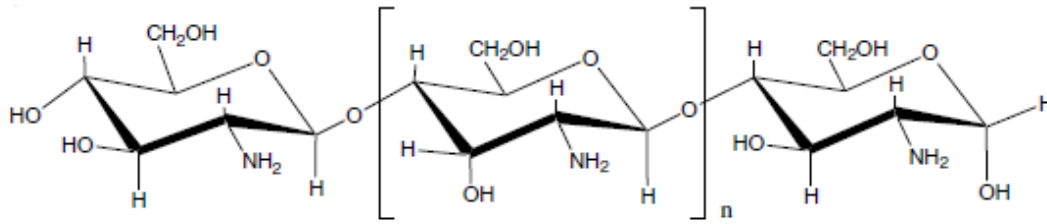
---

#### 4.1 Quitosano

##### 4.1.1 Generalidades

El quitosano es el polímero natural hidrófilo obtenido a partir de la quitina objeto de este estudio, ya que es uno de los polímeros más adecuados para la formación de SGR. En la naturaleza se encuentra como biopolímero y es utilizado en varios campos como en la biotecnología, agricultura, medicina e industria alimentaria entre otras (Okuyama et al., 2000).

Es un copolímero de 2-acetamido-2-deoxy- $\beta$ -D-glucosa (unidades A) y 2-amino-2-deoxy- $\beta$ -D-glucosa (unidades D) (figura 5), y se obtiene por hidrólisis de quitina principalmente en un medio alcalino mediante un proceso de desacetilación parcial (Moustafine et al., 2008).



**Figura 5.** Estructura del quitosano (Moustafine et al., 2008)

#### 4.1.2 Influencia del pH

Es una base débil y presenta un pKa variable entre 6,2 y 7. Es insoluble en etanol y también en valores de pH neutros y alcalinos y en agua su solubilidad es escasa. Debido al grupo amino se encuentra cargado de forma positiva a pH ácido, es decir tiene carácter catiónico a este pH y por tanto el quitosano es soluble en soluciones ácidas diluidas (Acosta et al., 1993).

#### 4.1.3 Propiedades

En un estudio que llevaron a cabo Acosta et al. pusieron de manifiesto las propiedades más importantes del quitosano (Acosta et al., 1993):

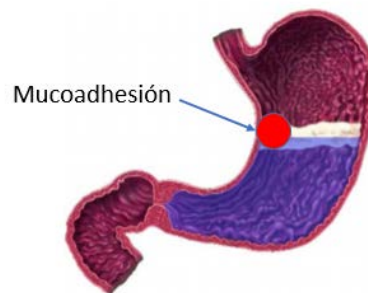
- a) Capacidad filmogénica
- b) Antioxidante
- c) Biodegradabilidad
- d) Biocompatibilidad
- e) Hemostático

Ya que actúa promoviendo la cicatrización de heridas.

- f) Mucoadhesión

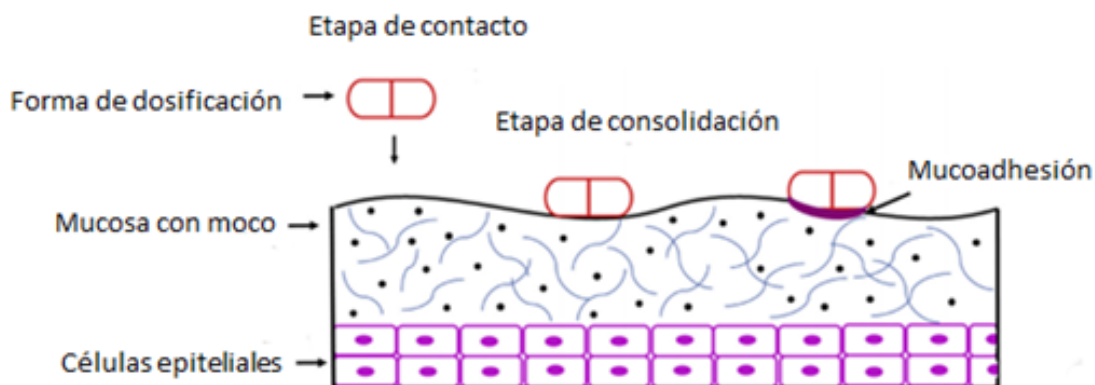
La mucoadhesión se podría definir como la adherencia entre dos materiales durante un largo tiempo. Esta propiedad viene dada por la interacción entre la capa de mucus y los grupos aminos protonados del quitosano (figura 6). Dicha unión se forma debido a la interacción electrostática que ocurre entre las cargas negativas de los grupos ácidos siálicos (que se encuentran en las capas de mucus) y las cargas positivas (que se encuentran en los grupos aminos del quitosano). Es muy útil en determinados fármacos que son difíciles de administrar por vía oral y necesitan administrarse en varias dosis, ya que gracias a su

capacidad de mucoadhesión el fármaco llega a su lugar de acción y allí libera la dosis completa (Soane et al., 1999).



**Figura 6.** Mucoadhesión (Bardonnnet et al., 2006)

La mucoadhesión presenta dos etapas (figura 7): la etapa de contacto y la etapa de consolidación (Smart, 2005).



**Figura 7.** Etapas de la mucoadhesión (Patil et al., 2016)

Se presentan diferentes teorías para explicar los procesos que intervienen en la mucoadhesión, ya que se trata de un mecanismo complejo. Para que ocurra la mucoadhesión tienen que ocurrir dos factores claves que son el tiempo de contacto y el ángulo de contacto.

Una de las teorías es la teoría de la humectabilidad, aplicable en sistemas mucoadhesivos que sean líquidos o en compuestos viscosos de baja densidad (Tangri and Madhav, 2010). Para determinar la afinidad que ocurre entre estos sistemas y la capa mucosa, es necesario medir el ángulo de contacto. Para que la afinidad sea adecuada, el ángulo de contacto debe ser lo más cercano a cero posible (Asija et al., 2013).

Otra teoría aceptada es la de la difusión, en la cual para que ocurra la mucoadhesión deben darse fuerzas de unión adecuadas que dependen del grado de penetración que ocurre entre el sistema mucoadhesivo y la capa mucosa (Gawas et al., 2016). Dicho grado de penetración debe oscilar entre 0,2 y 0,5 micras. Además es necesario que el compuesto mucoadhesivo y la capa mucosa tengan estructuras químicas similares (Patil and Sawant, 2008).

La teoría de la fractura es una de las más utilizadas para medir la mucoadhesión. Esta teoría consiste en la medida de la fuerza necesaria que hay que emplear para separar dos superficies mucoadhesivas (Ahagon y Gent, 1975).

La teoría mecánica pone de manifiesto que la mucoadhesión se produce porque un líquido mucoadhesivo rellena las irregularidades que presenta superficie rugosa (Asija et al., 2013).

g) Anticolesterolémica

Esta propiedad se debe a su capacidad de unirse a las grasas y por tanto actuar como hipocolesterolémico.

h) Promotor de la absorción de fármacos

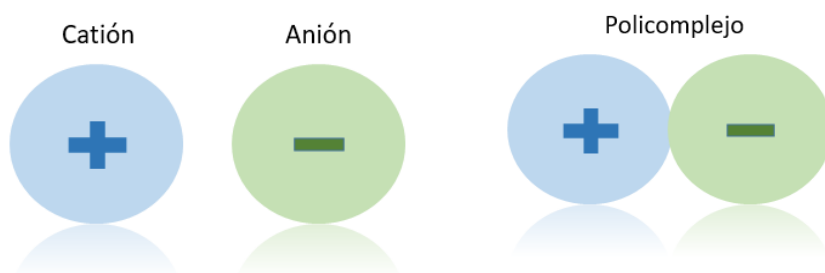
Debido a la capacidad de mucoadhesión del quitosano y su poder para aumentar uniones entre las células epiteliales, este favorece la absorción y el transporte de diferentes fármacos a través del epitelio (Illum et al., 1994).

i) Actividad antimicrobiana

Proporcionada por sus acciones antibacterianas y antifúngicas.

j) Formación de complejos

El quitosano tiene la capacidad de formar complejos polielectrolíticos ya que debido a su naturaleza policatiónica puede unirse a compuestos aniónicos como macromoléculas terapéuticas (figura 8) y además debido a esta característica puede formar hidrogeles.



**Figura 8.** Policomplejo



#### a. Complejo quitosano-pectina

Un excipiente que puede formar un complejo polielectrolítico con el quitosano es la pectina. La pectina es un componente natural que se encuentra en todas las plantas superiores, más concretamente en las paredes celulares de las mismas (Ridley et al., 2001) y que posee propiedades gelificantes (Yang et al., 2002). Sin embargo, la pectina posee una desventaja importante y es que debido a su alta solubilidad en el estómago e intestino delgado el complejo formado por el fármaco y la pectina que se forma se solubiliza antes de que el fármaco llegue a su sitio de acción y se absorba, además en el colon la pectina se degrada fácilmente. Una solución para esto consiste en recubrir la pectina con derivados de la misma como puede ser pectinato de calcio (Sriamornsak, 2011 ; Wong et al., 2011), otro material que podría para solucionar dicho problema es el quitosano.

El quitosano y la pectina pueden formar un complejo polielectrolítico el cual puede usarse para la liberación de fármacos. Este complejo puede producirse o bien en una etapa o bien en dos etapas (Munjeri et al., 1997 ; Das et al., 2011).

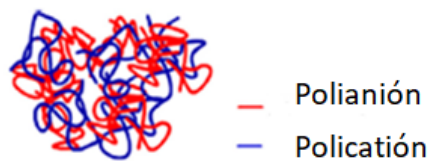
También este complejo puede usarse como recubrimiento de ciertas partículas, pero es necesario incorporar un tercer componente como puede ser HPMC para mejorar el hinchamiento y evitar la degradación a diferentes pH (Macleod et al., 1999).

#### b. Complejo quitosano-carragenina

Otro polisacárido natural que puede formar un complejo polielectrolítico con el quitosano es la carragenina, el cual se extrae de diferentes tipos de algas rojas. Existen tres tipos de carrageninas pero solo dos tienen capacidad de formar geles. Este polisacárido cuenta en su estructura con varios grupos sulfatos de éster, con carácter aniónico y de esta forma se puede formular un complejo con el quitosano (Luo and Wang, 2014). Este complejo puede usarse para administrar de forma oral diferentes péptidos y proteínas ya que opone resistencia a la degradación fisiológica y enzimática. Aparte de los polisacáridos mencionados anteriormente, los cuales pueden formar complejos, también existen otros como la goma arábiga y la Carboximetilcelulosa.

### c. Complejo quitosano-alginato

Asimismo, se puede formar un complejo polieletrólítico constituido por quitosano-alginato. El alginato presenta ciertas características interesantes: biocompatibilidad, producción de hidrogeles y bioadhesión (Augst et al., 2006). Este polisacárido se encuentra cargado negativamente debido a los grupos ácidos carboxílicos que este posee (Rees and Welsh, 1977). La formación del complejo (figura 9) entre quitosano y alginato surge debido a las interacciones de los grupos carboxílicos del alginato y los grupos aminos del quitosano (Ribeiro et al., 2005)



**Figura 9.** Policomplejo de quitosano y alginato (Luo and Wang, 2014)

La formación del complejo normalmente se realiza mediante un método externo, que puede constar de una etapa o bien de dos etapas (Ribeiro et al., 2005 ; Abreu et al., 2008). Para realizar el procedimiento en una etapa, se prepara una solución de quitosano que puede llevar  $\text{CaCl}_2$  y a esta se le añade lentamente otra de alginato. El proceso en dos etapas consiste en una fase primera en la que se debe transferir a una solución de quitosano geles de alginato-calcio previamente preparados. En la segunda fase se forma alrededor de los geles de alginato-calcio una membrana que será la superficie del complejo. Como último paso y de forma opcional puede añadirse TPP al complejo y de esta forma se produce el endurecimiento de la membrana (Saether et al., 2008).

Asimismo, estos complejos pueden transportar diferentes tipos de fármacos como son anticancerosos (Tavakol et al., 2009), antiinflamatorios (Wong et al., 2002), fármacos para el asma (Elzatahry et al., 2009), etc.

Debido a las propiedades del quitosano, el complejo presenta buenas propiedades de adsorción y de encapsulación de fármacos (He et al., 1998). La bioadhesión proporcionada por el mismo se estudió en diferentes modelos ex vivo, siendo uno de ellos el yeyuno aislado de una rata (Elzatahry et al., 2009) y otro el intestino de un cerdo, en concreto en la porción proximal del mismo (Wittaya-arekul et al., 2006). Los

resultados obtenidos mostraron que el complejo alginato-quitosano ofrecía propiedades bioadhesivas mucho mayores que los sistemas multiparticulares de alginato. Además la bioadhesión también se vio mejorada cuando este complejo se formuló en una etapa (Cafaggi et al., 2007).

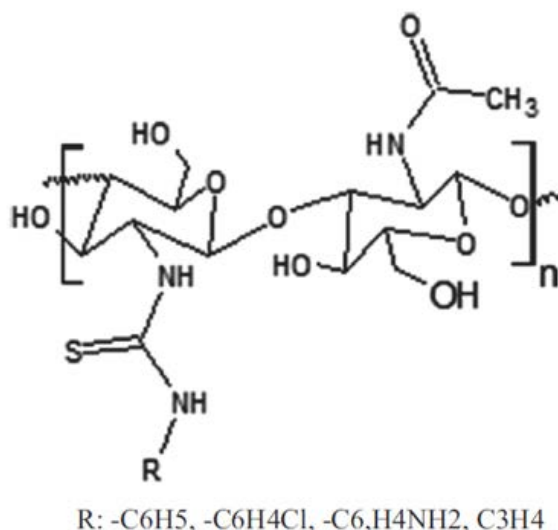
k) Capacidad gelificante

El quitosano puede realizar una gelificación in situ y convertirse por tanto en un hidrogel, pero esto dependerá del pH. Gupta and Vyas realizaron un sistema de gelificación in situ con ácido poliacrílico y quitosano. A niveles de pH 6 esta formulación se encontraba en estado líquido, convirtiéndose a gel viscoso al aumentar el pH hasta 7,4 (Gupta and Vyas, 2010).

Estas propiedades gelificantes también pueden verse mejoradas por procesos de tiolación.

l) Capacidad de tiolación

Para sacar el máximo partido a las aplicaciones del quitosano se han obtenido varios derivados entre los que cabe destacar: quitosano tiolado, trimetilado, N,O-carboximetilado y el injertado con PEG. Los polímeros tiolados son polímeros mucoadhesivos con cadenas laterales que llevan grupos tiol. El quitosano tiolado se consigue mediante la inmovilización de grupos tiol en el grupo amino primario que se encuentra en el grupo 2 de la glucosamina. A este grupo amino primario se pueden unir mediante enlaces amida o amidina grupos sulfhidrilo (Bernkop-schnurch, 2005) (figura 10).



**Figura 10.** Compuesto derivado del quitosano tiolado con radical N-acilo (Sonone et al., 2015)

El quitosano tiolado ofrece una serie de ventajas y una de ellas es que mejora sus propiedades gelificantes, característica interesante para formulaciones oculares, vaginales o nasales que deben mantenerse estables una vez administradas.

Las propiedades mucoadhesivas también se ven significativamente mejoradas con la inmovilización de grupos tiol, llegando a ser incluso 10 veces mejor. El tiempo de estancia en el intestino delgado del fármaco con el quitosano tiolado puede ser tres veces mayor, un ejemplo de esto reside en una investigación llevada a cabo por Bernkop-schnurch en la que estudiaron el quitosano-tiobutilamidina la viscosidad aumentó 100 veces (Bernkop-schnurch, 2005).

m) Toxicidad

Además de todo esto el quitosano presenta una toxicidad muy baja por vía oral, una LD50 de 16g/kg en ratas. Dicha magnitud se refiere a la cantidad que hay que administrar de quitosano para provocar la muerte del 50% de ratas.

n) Peso molecular y grado de desacetilación

También es muy importante considerar su grado de desacetilación y su peso molecular por su influencia sobre las formulaciones farmacéuticas con este polímero (Aranaz et al., 2009). El quitosano presenta diferentes grados de desacetilación y diferentes pesos moleculares que varía entre 10.000 y 1.000.000. El quitosano

presenta una elevada permeabilidad del epitelio gastrointestinal cuando tiene un alto grado de desacetilación y elevado peso molecular. La permeabilidad epitelial en el sistema gastrointestinal se incrementa de forma proporcional al aumento de peso molecular del quitosano (Schipper et al., 1996).

#### **4.1.4 Vías de administración**

El quitosano puede administrarse por diferentes vías que abarcan desde la administración oral hasta la nasal entre otras.

La vía más común de administración de fármacos es la vía oral, preferentemente en formas sólidas como cápsulas y comprimidos (Mura et al., 2003). Los comprimidos son la forma de dosificación más común, ya que presentan ciertas ventajas como su fácil fabricación y manipulación. Una forma de preparar comprimidos consiste en mezclar el fármaco junto con el quitosano y luego formular la mezcla en comprimidos (Mutalik et al., 2008).

Otra vía de administración es la ocular. Las preparaciones formuladas con quitosano pueden administrarse por esta vía debido a las características fisicoquímicas del mismo, su elevada permeabilidad y su escasa toxicidad. Para esta vía las formulaciones con quitosano pueden ser hidrogeles (Gupta et al., 2010), nanopartículas (De Campos et al., 2001) o sistemas coloidales recubiertos (Calvo y cols., 1997). Debido a la característica del quitosano de formar geles *in situ* se mejora el tiempo de residencia sobre la superficie ocular y la eficacia terapéutica, ya que se transforma en gel cuando se ha extendido sobre la superficie ocular en forma líquida.

La vía nasal para la administración de fármacos es una vía compleja ya que la biodisponibilidad de los fármacos que se administran por esta vía es bastante baja, esto se debe a la alta secreción que se produce en las cavidades nasales y a que los fármacos tienen un tiempo de residencia bajo. Sin embargo el quitosano es un excipiente de elección para administrar fármacos por esta vía ya que se trata de un sistema mucoadhesivo y además puede atravesar fácilmente por difusión el epitelio nasal (Illum, 2003).

Otra posible vía de administración de preparaciones con quitosano es la vía vaginal. En el estudio llevado a cabo por El-Kamel et al. se prepararon comprimidos vaginales a base de quitosano que contenían metronidazol como principio activo. Como resultado se obtuvo que a niveles de pH de 4,8 y 7 el fármaco se liberaba de forma adecuada (El-Kamel et al., 2002).

Una vía que presenta ciertos problemas para administrar algunos fármacos es la intravenosa. Sin embargo, al administrar quitosano de bajo peso molecular de forma intravenosa este no mostro ni toxicidad ni capacidad hemolítica (Richardson et al., 1999).

Otros tipos de administraciones pueden ser la bucal y la intravesical.

## 4.2 Sistemas gastrorretentivos simples

Los SGR pueden elaborarse como sistemas simples o multiparticulares.

En cuanto a los sistemas gastrorretentivos simples, los más utilizados consisten en una matriz sólida en la que se encuentra el fármaco disperso y se suelen liberar por difusión y erosión. Estos sistemas consisten en una única formulación y por tanto presentaran el efecto “todo o nada” que será una desventaja con respecto a los sistemas multiparticulares (Efentakis et al., 2000).

Para la formulación de SGR es una ventaja que los excipientes utilizados presenten propiedades mucoadhesivas, ya que de esta forma el tiempo de retención gástrica del fármaco en el estómago se ve favorecido. El quitosano al presentar propiedades de mucoadhesión, biocompatibilidad y casi nula toxicidad ha sido un excipiente de elección en el uso de SGR (Meng-Lund et al., 2014) y por tanto es muy útil para la formación de sistemas simples.

### 4.2.1 Comprimidos de quitosano

Existen diferentes formas de preparar comprimidos utilizando el quitosano como excipiente. Una de ellas consiste en una **mezcla física** de quitosano, fármaco y diferentes excipientes.

- En un estudio llevado a cabo por Chen et al. se utilizó quitosano de diferentes viscosidades, hidroxietilcelulosa, losartán y bicarbonato de sodio para la formulación de los comprimidos. Para la preparación de estos se hizo en primer lugar una mezcla física con los cuatro componentes y posteriormente la mezcla se comprimió con una prensa hidráulica de laboratorio Carver. Con la mezcla se elaboraron los comprimidos deseados. Los comprimidos obtenidos con mayor porosidad eran capaces de flotar, sin embargo los comprimidos con menor porosidad no flotaban y se hundían en el medio de disolución. Esto se debía a que la capacidad flotante de los comprimidos es directamente proporcional a la fuerza de compresión. El grado de hinchamiento que presentaban los diferentes comprimidos aumentaba al disminuir la viscosidad de los mismos (Chen et al., 2013).

Otra manera de formular comprimidos consiste en la **formación de un complejo** formado por el **quitosano** y un **excipiente con carácter aniónico** y posteriormente a este complejo se le adiciona el fármaco elegido.

- Un ejemplo de este tipo de formulación puede observarse en estudios que llevaron a cabo Park et al. mediante la preparación de comprimidos utilizando teofilina anhidra como fármaco, quitosano que presenta carácter catiónico y carbopol con carácter aniónico. Primero se llevó a cabo la formación del complejo quitosano-carbopol, usando el precipitado que se obtuvo tras la adición de una solución acuosa de carbopol a otra de quitosano acético. Posteriormente este precipitado se mezcló con teofilina y la mezcla resultante se comprimó mediante una prensa hidráulica. La influencia del pH sobre el carbopol se vio reducida con la formación del complejo, por lo que se puede considerar que los comprimidos elaboradas eran independientes de la influencia del pH (Park et al., 2008).

El último método para elaborar comprimidos consiste en utilizar **un complejo comprendido por quitosano-excipiente aniónico-fármaco**.

- Torrado et al. llevaron a cabo un estudio en el que elaboraron comprimidos de la forma anteriormente mencionada, utilizando carbopol, amoxicilina como fármaco y quitosano con un peso molecular medio de 600.000. El complejo en forma de hidrogel se formó mediante la interacción del quitosano, compuesto con carácter catiónico, el carbopol, compuesto con carácter aniónico y la amoxicilina. Para ello se añadió en primer lugar amoxicilina a una disolución que contenía el carbopol diluido en acético. En segundo lugar se añadió el quitosano poco a poco para la obtención del hidrogel. Finalmente a este hidrogel se le añadió hidróxido de sodio para que alcanzara un pH de 5 y neutralizarlo. Posteriormente este gel se liofilizó y lo que se obtuvo se utilizó para elaborar comprimidos. Al llevar a cabo diferentes pruebas de hinchamiento y erosión, el resultado fue que durante los primeros 15 minutos el proceso de hinchazón era superior al de erosión y pasados los 15 primeros minutos el proceso mayoritario era el de erosión, llegando a ser incluso el único proceso que existía después de la primera hora. Además en la superficie del hidrogel se observaron unas estructuras fibrilares microporosas, esto podría haberse producido debida a la interacción electrostática que resulta de la unión del quitosano y el carbopol (Torrado et al., 2004).

- Sogias et al. desarrollaron comprimidos que contenían ibuprofeno como fármaco y quitosano de viscosidad media, obtenido mediante la acetilación de este con anhídrido acético. El quitosano que se consiguió era soluble hasta un pH de 7,4. También se usó etanol para la disolución previa del ibuprofeno y una solución acuosa de ácido acético para la posterior disolución de quitosano e ibuprofeno en esta solución. Mediante la técnica de Spray Drying se obtuvo un polvo con todos los componentes anteriores, con el que posteriormente se prepararon los comprimidos. Estos comprimidos presentaban mejor liberación del fármaco en el estómago que comprimidos que contenían únicamente ibuprofeno, esto se debía a la naturaleza mucoadhesiva del quitosano (Sogias et al., 2012).

### 4.3 Sistemas multiparticulares

Los sistemas particulares, al contrario que los simples, consisten en múltiples formulaciones como micropellets, microesferas etc que se introducen en diferentes sistemas como puede ser una cápsula. Las unidades de pequeño tamaño se liberan tras su administración (Varum et al., 2010).

#### 4.3.1 Nanopartículas

Las nanopartículas por vía oral pueden mejorar la disolución y absorción de los fármacos en el tracto gastrointestinal. Cabe destacar que las nanopartículas pueden llegar a regiones específicas del tracto gastrointestinal, por ejemplo a regiones del tracto donde haya problemas, es decir se pueden formular nanopartículas orales dirigidas (Gao et al., 2013). Las nanopartículas se pueden enfocar o dirigir a diferentes partes del tracto gastrointestinal:

- ✓ *Estómago*, con las nanopartículas dirigidas se pueden localizar medicamentos a nivel de estómago, por ejemplo para el tratamiento de *Helicobacter pylori* que produce gastritis y úlceras gástricas (Bardonnnet et al., 2006 ; Cone, 2009). También se pueden usar para fármacos que se degraden en el intestino, para fármacos que se absorban mayoritariamente en el estómago etc. (Adebisi and Conway, 2011). Aunque para que estas nanopartículas dirigidas lleguen al estómago deben ser resistentes a diferentes factores como son el pH gástrico, la motilidad gástrica y el moco gástrico (Cone, 2009); (Kong and Singh, 2008).

El quitosano es un buen polímero para formar nanopartículas dirigidas al estómago debido a sus propiedades de mucoadhesión que aumentan el tiempo de retención gástrica. Sin embargo, es necesario que el quitosano se formule con polianiones y de



esta manera se formen nanopartículas que no se disuelven en el pH ácido del estómago (George and Abraham, 2006).

✓ *Intestino delgado*, para que las nanopartículas lleguen al intestino delgado tienen que pasar el medio gástrico, lo que se puede lograr recubriendo las nanopartículas con polímeros entéricos que soporten este pH ácido y al llegar al intestino delgado pierdan este revestimiento (Yoshida et al., 2013). Para traspasar el moco gástrico se pueden recubrir las nanopartículas con PEG hidrófilo (Maisel et al., 2015), unir las a enzimas como la papaína o bien modificarlas añadiendo en su superficie grupos tiol (Müller et al., 2014; Köllner et al., 2015).

✓ *Sistema linfático intestinal*, es importante diseñar nanopartículas que se dirijan al sistema linfático ya que en este se lleva a cabo la absorción de triglicéridos y vitaminas liposolubles (Porter, 2001).

Además, la administración de medicamentos en el sistema linfático mejora la biodisponibilidad oral de los fármacos que sufren degradación de primer paso hepático y/o degradación por enzimas en el tracto gastrointestinal. También es útil para administrar fármacos antirretrovirales (Muchow et al., 2008).

✓ *Colon*, dirigir nanopartículas al colon es importante ya que en este pueden darse diferentes enfermedades como cáncer de colon, síndrome del intestino irritable, diverticulitis y enfermedades parasitarias entre otras. Para que las nanopartículas lleguen al colon deben ser capaces de pasar por el estómago y el intestino delgado liberando la menor cantidad de fármaco posible (Collnot et al., 2012 ; Hua et al., 2015).

Como acabamos de ver se pueden formular nanopartículas que vayan dirigidas a diferentes lugares del tracto gastrointestinal y más concretamente al estómago. Sin embargo, también se pueden elaborar nanopartículas que vayan dirigidas a otras zonas como puede ser la oromucosa o nasal entre otras y posteriormente teniendo en cuenta las características del sistema gastrointestinal se podrían formular como gastrorretentivas. A continuación vamos a diferenciar entre nanopartículas gastrorretentivas y nanopartículas que se van a dirigir a otras zonas del organismo:

#### **4.3.1.1 Nanopartículas gastrorretentivas**

- Nanopartículas gastrorretentivas formadas con quitosano y eudragit

Ngwuluka et al. formularon nanopartículas gastrorretentivas constituidas por quitosano, eudragit y levodopa. La levodopa es un fármaco utilizado en la enfermedad del parkinson, sin embargo cuando se administra solo presenta baja biodisponibilidad y concentraciones plasmáticas que no permanecen constantes en el tiempo. Por tanto se formularon estas nanopartículas con quitosano y eudragit para intentar aumentar la eficacia y biodisponibilidad de la levodopa.

Estas nanopartículas se prepararon mezclando primero la misma cantidad de eudragit y quitosano, ambos excipientes disueltos en HCL y en segundo lugar se añadió a la mezcla resultante L-dopa. Para finalizar el residuo restante se liofilizó durante un tiempo de 48 horas.

El estudio concluyó con que las nanopartículas gastrorretentivas utilizadas podrían servir como una nueva forma de administrar la levodopa frente a los sistemas convencionales de administración, debido a que presentaban una liberación de levodopa constante durante un tiempo prolongado (Ngwuluka et al., 2015).

#### **4.3.1.2 Nanopartículas dirigidas a otras zonas del organismo**

- Nanopartículas formadas con quitosano y ciclodextrinas

Otro oligosacárido que puede unirse al quitosano para formar nanopartículas son las ciclodextrinas. Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos, que en su parte externa poseen una cubierta que absorbe el agua con facilidad y en su parte interna poseen una estructura que repele el agua y tiene afinidad por los lípidos. Esta característica hace que diversas moléculas puedan ser transportadas en el interior de las mismas (Loftsson y Brewster, 1996). Las ciclodextrinas se asocian al quitosano con el objetivo de formar nanopartículas, tal como se ha expuesto anteriormente. Estas nanopartículas presentan variedad de ventajas ya que se unen las ventajas de ambos excipientes, estas son: solubilidad, permeabilidad, mucoadhesión y estabilidad. Estas nanopartículas de ciclodextrinas-quitosano pueden prepararse por diferentes técnicas, unas de ellas, y la más común, es la gelificación ionotrópica del quitosano y posterior formación de las nanopartículas (Calvo y cols., 1997). En esta técnica el quitosano reacciona o bien con TPP o con la ciclodextrina. Dependiendo de la carga eléctrica de la

ciclodextrina, el resultado de esta interacción se traduce en la formación de una estructura nanométrica (Trapani et al., 2008).

Estudios llevados a cabo tanto in vitro como in vivo, dan como resultado la inclusión de macromoléculas terapéuticas y fármacos en estas nanopartículas (Teijeiro-Osorio et al., 2009).

Otra de las ventajas que tiene incluir las ciclodextrinas en las nanopartículas es que presentan menos toxicidad en comparación con las nanopartículas que solo contienen quitosano. Además elevan la absorción de fármacos en el epitelio al tener una elevada permeabilidad (Challa et al., 2005).

En un estudio llevado a cabo por Florea et al. se prepararon nanopartículas con quitosano, ciclodextrinas e insulina. Estas nanopartículas en primer lugar quedaban adheridas al epitelio nasal y posteriormente liberaban la insulina para incrementar la absorción sistémica de la misma. Para concluir con el estudio observaron que las nanopartículas podrían producir un descenso de insulina basal hasta en un 35%, que era mucho mayor que si se administraba la insulina sola (Florea et al., 2002).

- Nanopartículas formadas con quitosano y alginato

El quitosano también puede formar nanopartículas con el Alginato. La formación de nanopartículas quitosano-alginato puede realizarse mediante tres técnicas diferentes (Goycoolea et al., 2009):

- Nanopartículas de alginato pre-gelificado recubiertas con quitosano

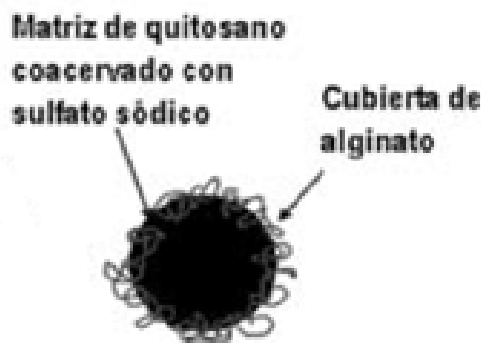
En esta primera técnica primero se obtiene un nanogel pre-gelificando el alginato con cloruro sódico y al recubrir ese nanogel con quitosano obtenemos las nanopartículas (De y Robinson, 2003) (figura 11).



**Figura 11.** Nanopartículas de alginato pre-gelificado recubiertas con quitosano (Goycoolea et al., 2009)

- Nanopartículas de quitosano coacervado recubiertas con alginato

En esta técnica se obtienen nanopartículas de entre 100 y 1000 nm y se lleva a cabo en tres pasos (Borges et al., 2005) (figura 12).



**Figura 12.** Nanopartículas de quitosano coacervado recubiertas con alginato (Goycoolea et al., 2009)

- Nanopartículas co-gelificadas híbridas de quitosano-alginato

Esta técnica se realiza en una única etapa, en la cual se lleva a cabo la gelificación ionotrópica del quitosano con TPP y a la misma vez se produce la unión con el alginato y la formación de las nanopartículas (Goycoolea et al., 2009) (figura 13).



**Figura 13.** Nanopartículas co-gelificadas híbridas de quitosano-alginato (Goycoolea et al., 2009)

El uso de nanopartículas quitosano-alginato presenta ciertas ventajas con respecto a otras, ya que la utilización de estas permite la administración de insulina mediante la vía oral. Posteriormente se produce la adhesión de las nanopartículas en la mucosa nasal y seguidamente se libera la insulina. Asimismo, tras esta administración se consiguen reducir los niveles de glucosa plasmática en un 40% (Sarmiento et al., 2007).

- Nanopartículas formadas con quitosano y ácido hialurónico

Otro tipo de nanopartículas para el transporte de macromoléculas que se han identificado en la literatura existente son las de quitosano-ácido hialurónico. El ácido hialurónico es un polisacárido que se encuentra principalmente en articulaciones, piel y cartílagos de los seres humanos (Alho y Underhill, 1989). Además, presenta una dualidad ya que puede usarse tanto como fármaco como excipiente. Este polisacárido posee ciertas propiedades: biocompatibilidad, viscoelasticidad, mucoadhesión y bioadhesión (Knudson et al., 2002).

La formación de dichas nanopartículas se lleva a cabo mediante la gelificación ionotrópica del quitosano en primer lugar y la incorporación posterior de una mezcla de ácido hialurónico y adición de un agente reticulante (TPP) (De la Fuente et al., 2008). Debido al ácido hialurónico una característica muy relevante es su baja toxicidad sobre las células.

Las nanopartículas de ácido hialurónico-quitosano, al igual que las anteriormente expuestas, son un excelente vehículo para el transporte de macromoléculas terapéuticas por diferentes vías, sobre todo la transmucosa. En este tipo de nanopartículas se incluye ADN plasmídico para el transporte y la posterior

descarga de genes (De la Fuente et al., 2008) .El peso molecular del quitosano interfiere en la afinidad sobre el ADN el plásmidico y el posterior transporte, ya que a mayor peso molecular del quitosano la afinidad sobre el ADN se ve aumentada (Köping-Höggård et al., 2004).

- Nanopartículas formadas con quitosano y glucomanano de konyac

El glucomanano de konyac es otro tipo de polisacárido que es capaz de formar nanopartículas con el quitosano debido a las características tan notorias que presenta. Una característica muy significativa es que puede interaccionar con superficies biológicas como macrófagos al presentar mucha cantidad de D-manosa en su estructura (Cui et al., 2003). Para su elaboración no es estrictamente necesario la utilización de TPP como agente reticulante. Un tipo de formulación de nanopartículas quitosano-glucomanano consiste en la mezcla de quitosano y TPP y el posterior recubrimiento de las nanopartículas resultantes con un derivado fosforilado del glucomanano.

Alonso-Sande et al. investigaron el papel que presentaba el glucomanano de konyac en las nanopartículas de quitosano en el epitelio intestinal. Se observó que las nanopartículas que contenían Glucomano de konyac junto con el quitosano potenciaban la captura de estas por las células M del intestino en mayor medida que las nanopartículas constituidas únicamente por quitosano (Alonso-Sande et al., 2006).

#### **4.3.2 Micropartículas**

Las micropartículas al igual que las nanopartículas anteriores pueden ser gastrorretentivas o bien micropartículas dirigidas a otras zonas del organismo, y como se mencionó anteriormente estas últimas podrán ser utilizadas como gastrorretentivas teniendo en cuenta las características del sistema gastrointestinal.

Además dentro de las micropartículas gastrorretentivas vamos a diferenciar entre los que usan el quitosano como material de recubrimiento de las mismas o bien como componente de la micropartícula.

### **4.3.3 Micropartículas gastrorretentivas**

#### **4.3.3.1 Micropartículas gastrorretentivas utilizando quitosano como material de recubrimiento**

El quitosano también se utiliza como material de recubrimiento, por ejemplo en micropartículas. Las micropartículas mucoadhesivas pueden ser utilizadas para administrar fármacos de forma local en el tracto gastrointestinal. Para conseguir la mucoadhesión se puede usar el quitosano como material de recubrimiento y además mejora la liberación de las mismas (Rajinikanth y Mishra, 2007).

Un ejemplo de lo anterior pueden ser micropartículas usadas para enfermedades gastrointestinales, más concretamente para infecciones por *Clostridium difficile*. Un modelo de esto fue llevado a cabo por Preisig et al. Para la preparación de la formulación primero se encapsuló el fármaco en las micropartículas mediante un proceso de lecho fluido y posteriormente se recubrieron con quitosano. Como resultado se obtuvo un buen reparto de todas las micropartículas sobre la mucosa y una liberación sostenida del fármaco (Preisig et al., 2016).

#### **4.3.3.2 Micropartículas gastrorretentivas utilizando quitosano como formador de la micropartícula**

- Micropartículas gastrorretentivas formadas con quitosano y glutaraldehído

En una investigación que realizaron Eldeen et al. formularon micropartículas utilizando el quitosano como polímero y verapamilo como fármaco. Todo esto se incluyó dentro de los núcleos de las micropartículas y se usó también glutaraldehído como agente de reticulación. Las micropartículas dieron un resultado satisfactorio en cuanto a flotación superando las 6 horas (Eldeen et al., 2006).

La formulación de sistemas en forma de micropartículas flotantes gastrorretentivas han tenido mucha utilidad en enfermedades gástricas e infecciones por *Helicobacter pylori*.

- Micropartículas gastrorretentivas formadas con quitosano y goma xantán

Un tipo de complejo que puede formar parte de las micropartículas es el de quitosano-goma xantán. La goma xantán se trata de un polisacárido natural y no tóxico, producido por una bacteria llamada *Xanthomonas campestris* (García-Ochoa et al., 2000). Este polisacárido presenta en sus cadenas laterales diferentes residuos como el ácido acético y el pirúvico que lo dotan de un carácter aniónico. Esto permite

formular complejos de quitosano-goma xantan, que son muy útiles para administrar fármacos cuyo objetivo sea actuar en el tracto gastrointestinal (Chellat et al., 2000).

Un ejemplo de micropartículas que se pueden formar con el complejo quitosano-goma xantan son las micropartículas de hidrogel, las cuales se preparan mediante un método de extrusión. En los estudios llevados a cabo por Argin-Soysal et al. y Popa et al. estas micropartículas presentaron un grado de hinchamiento elevado, siendo solubles en agua (Argin-Soysal et al., 2009 ; Popa et al., 2010).

- Micropartículas gastrorretentivas formadas con quitosano y goma gellan

La goma gellan se trata de otro exopolisacárido que puede formar un complejo con el quitosano y posterior formulación de micropartículas gastrorretentivas con el mismo. Esta goma la produce la bacteria *Pseudomonas elodeac* (Giavasis et al., 2000). Es un compuesto que presenta una baja toxicidad. Su carácter aniónico reside en los residuos de ácido glucurónico que presenta. Se pueden formar micropartículas de hidrogel de este complejo por adición de una solución de quitosano a una solución de goma gellan (Ohkawa et al., 2004) ya que presenta mejor dureza y la resistencia a la rotura (Amin and Panhuis, 2011).

- Microesferas gastrorretentivas formadas con quitosano y claritromicina como fármaco

En un estudio llevado a cabo por Sarojini et al., en el elaboraron microesferas flotantes de quitosano y claritromicina como fármaco. A estas microesferas se les realizaron dos tipos de pruebas, una prueba era microscopía electrónica para analizar la morfología de las mismas y la otra una prueba flotante in vitro. Doce horas fue el tiempo medio el cual la mayoría de las esferas se mantenían flotando (Sarojini et al., 2010).

- Microesferas gastrorretentivas formadas con quitosano y HMPC

Senthilkumar et al. llevaron a cabo una investigación con el objetivo de alargar el tiempo de retención gástrica de microesferas de quitosano utilizando como fármaco rabeprazol sódico. Para la preparación de estas microesferas, aparte del fármaco anteriormente mencionado, se utilizó quitosano, celulosa y HPMC. Las propiedades y características de estas microesferas se evaluaron mediante diferentes métodos que abarcaron desde la microscopía óptica hasta métodos de regresión lineal pasando por perfiles de flotabilidad (Senthilkumar et al., 2011).



- Microesferas gastrorretentivas formadas con quitosano para la erradicación de *Helicobacter pylori*

El quitosano en forma de microesfera se utiliza mucho para la erradicación de *Helicobacter pylori* como terapia alternativa, ya que los tratamientos que se encuentran disponibles actualmente en el mercado no son efectivos en el 100% de los casos y se necesitan por tanto otro tipo de tratamientos (Parsons et al., 2001).

Mi et al. realizaron un estudio en el que se prepararon microesferas de quitosano. La formulación de estas microesferas se realizó mediante la técnica de gelificación ionotrópica usando TPP y se utilizaron esferas de quitosano con diámetros que oscilaban entre 150  $\mu\text{m}$  y 300  $\mu\text{m}$ . En el estudio era necesario que las microesferas se mantuvieran intactas en el pH ácido del estómago y al llegar al estómago se hincharan ligeramente y no se disolvieran y de esta forma pudieran liberar el fármaco adecuado para el tratamiento de la enfermedad (Mi et al., 1999):

- Micropellets gastrorretentivos formados con quitosano y HMPC

Otro tipo de formulación son los micropellets, Muthusamy et al. formularon micropellets flotantes con el fin de conseguir aumentar el tiempo de liberación del fármaco en el estómago. Para la creación de estos micropellets se utilizó lansoprazol, HPMC, metil celulosa y quitosano. El tamaño de estos micropellets se encontraba entre un intervalo de 327 y 431 micras. El resultado fue que con una proporción de 1:1 de lansoprazol y quitosano, se consiguió que los micropellets proporcionaran una liberación de lansoprazol de forma sostenida (Muthusamy et al., 2005).

#### **4.3.4 Micropartículas dirigidas a otras zonas del organismo**

- Micropartículas formadas con quitosano y metformina como fármaco

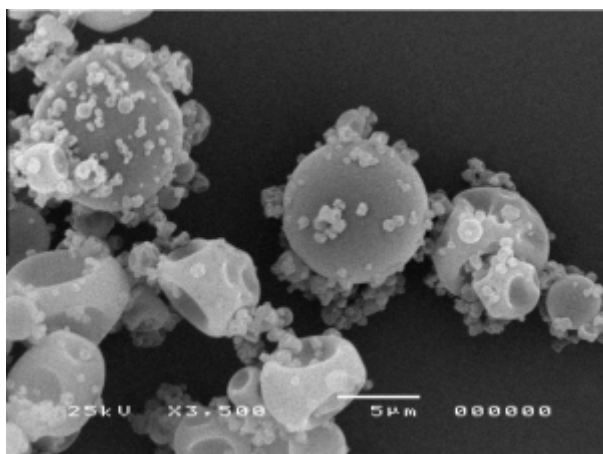
En un estudio llevado a cabo por Sander et al. se formularon micropartículas de quitosano y metformina para su administración por vía oromucosa (Sander et al., 2013). La vía oromucosa es una vía útil y muy utilizada ya que el fármaco pasa desde el epitelio oromucoso (mucosa bucal y sublingual) a la circulación sistémica directamente. De esta manera se evitan las desventajas de la vía oral como pueden ser la degradación del fármaco en el pH ácido del estómago, metabolismo de primer paso hepático e intestinal, etc. (Hao and Heng, 2003). Además de estas ventajas presenta otras como la buena aceptación de administración por parte de los pacientes (Senel et al., 2012). Sin embargo, esta vía también presenta ciertos inconvenientes, siendo el

más importante el hecho de que pueden darse concentraciones locales de fármaco que se encuentren por debajo de la concentración terapéutica del mismo debido al rápido aclaramiento que puede producirse (Kockisch et al., 2003 ; Edsman and Hägerström, 2005). Este problema puede solucionarse si el fármaco se formula conjunto a formulaciones bioadhesivas (Sudhakar et al., 2006).

En este estudio el fármaco en cuestión (metformina) se incluyó en unas micropartículas formuladas con quitosano. Las micropartículas se prepararon mediante Spray Drying. Estas micropartículas se probaron en modelos ex vivo, usando mejillas de cerdos, simulando las condiciones oromucosas necesarias.

Para la preparación de las micropartículas por Spray Drying, primero se disolvió la metformina en agua y posteriormente se le adicionó el quitosano. Se utilizó quitosano de diferentes pesos moleculares que iban desde 1000kDa hasta 5000kDa. La metformina y el quitosano se dejaron hidratar y posteriormente se le adicionó HCL, se dejaron reposar por una noche para el posterior secado. A estas partículas obtenidas se les determinó el tamaño, la morfología, el contenido en humedad, el contenido en fármaco y también se le realizaron estudios de retención que consistían en probar las propiedades bioadhesivas de dichas partículas utilizando mucosa bucal de porcino. Después de realizar todas estas pruebas a las micropartículas se les extrajo la cantidad de metformina que poseían y se cuantificó dicha cantidad (Sander et al., 2013).

Al aumentar el peso molecular del quitosano y al disminuir las proporciones de metformina y quitosano la eficiencia al encapsular las cápsulas se incrementó (Desai and Park, 2005). Las micropartículas presentaban un porcentaje de humedad por debajo del 10% y tras el secado por pulverización las micropartículas del polvo presentaban un aspecto cohesivo, es decir el polvo obtenido presentaba micropartículas muy unidas entre sí. Las micropartículas que contenían más proporción de quitosano y menor cantidad de metformina presentaban ciertas protuberancias en su superficie (figura 14).



**Figura 14.** Micropartículas de quitosano y metformina con protuberancias (Sander et al., 2013)

Una ventaja de usar Spray Drying fue que las propiedades bioadhesivas se vieron significativamente mejoradas ya que las propiedades bioadhesivas del quitosano se sumaron a las que surgieron de la técnicas por Spray drying (Sander et al., 2013).

Respecto al tiempo de retención de las mismas, a mayor proporción de quitosano y metformina de las micropartículas el tiempo de retención se veía aumentado y esto se debía a que a mayor cantidad de quitosano más cantidad de metformina se puede retener (Andrews et al., 2008).

## 5. Conclusiones

---

- Los SGR son una muy buena opción para la administración de fármacos, ya que consiguen que el fármaco se quede en el lugar de acción durante el tiempo necesario a concentraciones plasmáticas adecuadas.
- El quitosano es uno de los polisacáridos principales para la formación de SGR debido principalmente a su carácter catiónico a pH ácido, su baja toxicidad y a su capacidad de mucoadhesión.
- Debido al carácter catiónico que presenta el quitosano a pH ácido, este puede unirse a otros compuestos que tengan un carácter aniónico y formar un policomplejo.
- La formulación y administración de complejos polielectrolíticos es más efectiva ya que no se disuelve en el pH ácido del estómago y son capaces de liberar el fármaco en el lugar adecuado.
- Los complejos polielectrolíticos pueden utilizarse para elaborar diferentes sistemas como comprimidos, nanopartículas y micropartículas.
- El quitosano puede formularse tanto como sistema simple como sistema multiparticular.
- Además de ser utilizado para formular diferentes tipos de sistemas, el quitosano también puede usarse como material de revestimiento.
- Con el quitosano se pueden elaborar sistemas simples y multiparticulares que no sean gastrorretentivos y dirigidos a diferentes lugares del organismo, teniendo en cuenta las características del sistema gastrointestinal estos sistemas pueden formularse como gastrorretentivos.
- Se propone como futura línea de investigación la búsqueda exhaustiva de compuestos con los que el quitosano pudiera formar sistemas tanto simples como multiparticulares, ya sean gastrorretentivos o no.

## 6. Bibliografía

---

- Abreu FOMS, Bianchini C, Forte MMC, Kist TBL. Influence of the composition and preparation method on the morphology and swelling behavior of alginate–chitosan hydrogels. *Carbohydr. Polym.* 2008; 74(2): 283–9.
- Acosta N, Jiménez C, Borau V, Heras A. Extraction and characterization of chitin from crustaceans. *Biomass and Bioenergy.* 1993; 5(2): 145–53.
- Adebisi A, Conway BR. Gastroretentive microparticles for drug delivery applications. *J. Microencapsul.* 2011; 28(8): 689–708.
- Ahagon A, Gent AN. Effect of interfacial bonding on the strength of adhesion. *J. Polym. Sci. Polym. Phys. Ed.* 1975; 13(7): 1285–300.
- Alho AM, Underhill CB. The hyaluronate receptor is preferentially expressed on proliferating epithelial cells. *J. Cell Biol.* 1989; 108(4).
- Alonso-Sande M, Cuña M, Remuñán-López C, Teijeiro-Osorio D, José L. Alonso-Lebrero, Alonso MJ. Formation of New Glucomannan–Chitosan Nanoparticles and Study of Their Ability To Associate and Deliver Proteins. *Macromolecules.* 2006; 39(12): 4152–8.
- Amin KAM, Panhuis M in het. Polyelectrolyte complex materials from chitosan and gellan gum. *Carbohydr. Polym.* 2011; 86(1): 352–8.
- Andrews GP, Lavery TP, Jones DS. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 71: 505–18.
- Aranaz I, Mengibar M, Harris R, Paños I, Miralles B, Acosta N, et al. Functional Characterization of Chitin and Chitosan. *Curr. Chem. Biol.* 2009; 3: 203–30.
- Argin-Soysal S, Kofinas P, Lo YM. Effect of complexation conditions on xanthan–chitosan polyelectrolyte complex gels. *Food Hydrocoll.* 2009; 23(1): 202–9.
- Asija R, Kumawat JK, Sharma D. Mucoadhesive drug delivery system: a review. *J. Drug Discov. Ther.* 2013; 1(12): 1–8.
- Augst AD, Kong HJ, Mooney DJ. Alginate Hydrogels as Biomaterials. *Macromol. Biosci.* 2006; 6(8): 623–33.
- Bardonnat PL, Faivre V, Pugh WJ, Piffaretti JC, Falson F. Gastroretentive dosage forms: Overview and special case of *Helicobacter pylori*. *J. Control. Release.* 2006; 111(1–2): 1–18.

Bernkop-schnu A. Thiomers : A new generation of mucoadhesive polymers B. 2005; 57: 1569–82.

Borges O, Borchard G, Verhoef JC, De Sousa A, Junginger HE. Preparation of coated nanoparticles for a new mucosal vaccine delivery system. *Int. J. Pharm.* 2005; 299: 155–66.

Cafaggi S, Russo E, Stefani R, Leardi R, Caviglioli G, Parodi B, et al. Preparation and evaluation of nanoparticles made of chitosan or N-trimethyl chitosan and a cisplatin–alginate complex. *J. Control. Release.* 2007; 121(1–2): 110–23.

Calvo P, Remuñan-López C, Vila-Jato JL, Alonso MJ. Novel hydrophilic chitosan-polyethylene oxide nanoparticles as protein carriers. *J. Appl. Polym. Sci.* 1997a; 63(1): 125–32.

Calvo P, Vila-Jato JL, Alonso MJ. Evaluation of cationic polymer-coated nanocapsules as ocular drug carriers. *Int. J. Pharm.* 1997b; 153(1): 41–50.

De Campos AM, Sánchez A, Alonso MJ. Chitosan nanoparticles: a new vehicle for the improvement of the delivery of drugs to the ocular surface. Application to cyclosporin A. *Int. J. Pharm.* 2001; 224(1–2): 159–68.

Challa R, Ahuja A, Ali J, Khar RK. Cyclodextrins in drug delivery: An updated review. *AAPS PharmSciTech.* 2005; 6(2): 329–57.

Chellat F, Tabrizian M, Dumitriu S, Chornet E, Magny P, Rivard C-H, et al. In vitro and in vivo biocompatibility of chitosan-xanthan polyionic complex. *J. Biomed. Mater. Res.* 2000; 51(1): 107–16.

Chen Y-C, Ho H-O, Lee T-Y, Sheu M-T. Physical characterizations and sustained release profiling of gastroretentive drug delivery systems with improved floating and swelling capabilities. *Int. J. Pharm.* 2013; 441(1–2): 162–9.

Collnot E-M, Ali H, Lehr C-M. Nano- and microparticulate drug carriers for targeting of the inflamed intestinal mucosa. *J. Control. Release.* 2012; 161(2): 235–46.

Cone RA. Barrier properties of mucus. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2009; 61(2): 75–85.

Cui Z, Hsu C-H, Mumper RJ. Physical Characterization and Macrophage Cell Uptake of Mannan-Coated Nanoparticles. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2003; 29(6): 689–700.

Das S, Chaudhury A, Ng K-Y. Preparation and evaluation of zinc–pectin–chitosan composite particles for drug delivery to the colon: Role of chitosan in modifying in vitro and in vivo drug release. *Int. J. Pharm.* 2011; 406(1–2): 11–20.

De S, Robinson D. Polymer relationships during preparation of chitosan-alginate and poly-l-

lysine-alginate nanospheres. *J. Control. Release.* 2003; 89(1): 101–12.

Desai KGH, Park HJ. Preparation and characterization of drug-loaded chitosan-tripolyphosphate microspheres by spray drying. *Drug Dev. Res.* 2005; 64(2): 114–28.

Edsman K, Hägerström H. Pharmaceutical applications of mucoadhesion for the non-oral routes. *J. Pharm. Pharmacol.* 2005; 57(1): 3–22.

Efentakis M, Koutlis A, Vlachou M. Development and evaluation of oral multiple-unit and single-unit hydrophilic controlled-release systems. *AAPS PharmSciTech.* 2000; 1(4): 34.

El-Kamel A, Sokar M, Naggar V, Al Gamal S. Chitosan and sodium alginate-based bioadhesive vaginal tablets. *AAPS PharmSci.* 2002; 4(4): 44.

Eldeen A, Yassin B, Alsarra IA, Al-Mohizea AM. Chitosan Beads as a New Gastroretentive System of Verapamil. *Sci Pharm.* 2006; 74(4): 175–88.

Elzatahry AA, Eldin MSM, Soliman EA, Hassan EA. Evaluation of alginate-chitosan bioadhesive beads as a drug delivery system for the controlled release of theophylline. *J. Appl. Polym. Sci.* 2009; 111(5): 2452–9.

Florea BI, Meaney C, Junginger HE, Borchard G. Transfection efficiency and toxicity of polyethylenimine in differentiated Calu-3 and nondifferentiated COS-1 cell cultures. *AAPS PharmSci.* 2002; 4(3): 1–11.

Gao L, Liu G, Ma J, Wang X, Zhou L, Li X, et al. Application of Drug Nanocrystal Technologies on Oral Drug Delivery of Poorly Soluble Drugs. *Pharm. Res.* 2013; 30(2): 307–24.

García-Ochoa F, Santos V., Casas J., Gómez E. Xanthan gum: production, recovery, and properties. *Biotechnol. Adv.* 2000; 18(7): 549–79.

Garg R, Gupta G. Progress in Controlled Gastroretentive Delivery Systems. *Pharm Res Trop. J. Pharm. Res.* 2008; 7(73): 1055–66.

Gawas S, Dev A, Deshmukh G, Rathod S. Current approaches in buccal drug delivery system. *Pharm. Biol. Eval.* 2016; 3(2): 165–77.

George M, Abraham TE. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: Alginate and chitosan - a review. *J. Control. Release.* 2006; 114(1): 1–14.

Giavasis I, Harvey LM, McNeil B. Gellan Gum. *Crit. Rev. Biotechnol.* 2000; 20(3): 177–211.

Goycoolea FM, Lollo G, Remuñán-López C, Quaglia F, Alonso MJ. Chitosan-Alginate Blended Nanoparticles as Carriers for the Transmucosal Delivery of Macromolecules.

Biomacromolecules. 2009; 10(7): 1736–43.

Gupta H, Velpandian T, Jain S. Ion- and pH-activated novel in-situ gel system for sustained ocular drug delivery. *J. Drug Target.* 2010; 18(7): 499–505.

Gupta S, Vyas SP. Carbopol/chitosan based pH triggered in situ gelling system for ocular delivery of timolol maleate. *Sci. Pharm.* 2010; 78(4): 959–76.

Hao J, Heng PWS. Buccal Delivery Systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2003; 29(8): 821–32.

He P, Davis SS, Illum L. In vitro evaluation of the mucoadhesive properties of chitosan microspheres. *Int. J. Pharm.* 1998; 166(1): 75–88.

Hua S, Marks E, Schneider JJ, Keely S. Advances in oral nano-delivery systems for colon targeted drug delivery in inflammatory bowel disease: Selective targeting to diseased versus healthy tissue. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* 2015; 11(5): 1117–32.

Illum L. Nasal drug delivery--possibilities, problems and solutions. *J. Control. Release.* 2003; 87(1–3): 187–98.

Illum L, Farraj NF, Davis SS. Chitosan as a novel nasal delivery system for peptide drugs. *Pharm. Res.* 1994; 11(8): 1186–9.

Ishak RAH. Buoyancy-generating agents for stomach-specific drug delivery: an overview with special emphasis on floating behavior. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2015; 18(1): 77–100.

Knudson W, Chow G, Knudson CB. CD44-mediated uptake and degradation of hyaluronan. *Matrix Biol.* 2002; 21(1): 15–23.

Kockisch S, Rees GD, Young SA, Tsibouklis J, Smart JD, Craig DQM, et al. Polymeric microspheres for drug delivery to the oral cavity: an in vitro evaluation of mucoadhesive potential. *J. Pharm. Sci.* 2003; 92(8): 1614–23.

Köllner S, Dünnhaupt S, Waldner C, Hauptstein S, Pereira de Sousa I, Bernkop-Schnürch A. Mucus permeating thiomers nanoparticles. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015; 97: 265–72.

Kong F, Singh RP. Disintegration of Solid Foods in Human Stomach. *J. Food Sci.* 2008; 73(5): 67–80.

Köping-Höggård M, Vårum KM, Issa M, Danielsen S, Christensen BE, Stokke BT, et al. Improved chitosan-mediated gene delivery based on easily dissociated chitosan polyplexes of highly defined chitosan oligomers. *Gene Ther.* 2004; 11(19): 1441–52.

De la Fuente M, Seijo B, Alonso MJ. Novel Hyaluronan-Based Nanocarriers for Transmucosal



Delivery of Macromolecules. *Macromol. Biosci.* 2008a; 8(5): 441–50.

De la Fuente M, Seijo B, Alonso MJ. Design of novel polysaccharidic nanostructures for gene delivery. *Nanotechnology.* 2008b; 19(7): 75–105.

Li Z, Xu H, Li S, Li Q, Zhang W, Ye T, et al. A novel gastro-floating multiparticulate system for dipyridamole (DIP) based on a porous and low-density matrix core: In vitro and in vivo evaluation. *Int. J. Pharm.* 2014; 461(1–2): 540–8.

Loftsson T, Brewster ME. *Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. 1. Drug Solubilization and Stabilization.* *J. Pharm. Sci.* 1996 Oct; 85(10): 1017–25.

Luo Y, Wang Q. *International Journal of Biological Macromolecules* Recent development of chitosan-based polyelectrolyte complexes with natural polysaccharides for drug delivery. *Int. J. Biol. Macromol.* 2014a; 64: 353–67.

Luo Y, Wang Q. Recent development of chitosan-based polyelectrolyte complexes with natural polysaccharides for drug delivery. *Int. J. Biol. Macromol.* 2014b; 64: 353–67.

Macleod GS, Collett JH, Fell JT. The potential use of mixed films of pectin, chitosan and HPMC for bimodal drug release. *J. Control. Release.* 1999; 58(3): 303–10.

Maisel K, Ensign L, Reddy M, Cone R, Hanes J. Effect of surface chemistry on nanoparticle interaction with gastrointestinal mucus and distribution in the gastrointestinal tract following oral and rectal administration in the mouse. *J. Control. Release.* 2015; 197: 48–57.

Meng-Lund E, Muff-Westergaard C, Sander C, Madelung P, Jacobsen J. A mechanistic based approach for enhancing buccal mucoadhesion of chitosan. *Int. J. Pharm.* 2014; 461(1): 280–5.

Mi F-L, Wong T-B, Shyu S-S, Chang S-F. Chitosan microspheres: modification of polymeric chem-physical properties of spray-dried microspheres to control the release of antibiotic drug. *J. Appl. Polym. Sci.* 1999; 71(5): 747–59.

Mojaverian P, Vlasses PH, Kellner PE, Rocci, Jr. ML. Effects of Gender, Posture, and Age on Gastric Residence Time of an Indigestible Solid: Pharmaceutical Considerations. *Pharm. Res.* 1988; 5(10): 639–44.

Moustafine RI, Margulis EB, Sibgatullina LF, Kemenova VA, Mooter G Van Den. Comparative evaluation of interpolyelectrolyte complexes of chitosan with Eudragit Ò L100 and Eudragit Ò L100-55 as potential carriers for oral controlled drug delivery. 2008; 70: 215–25.

Muchow M, Maincent P, Müller RH. Lipid Nanoparticles with a Solid Matrix (SLN®, NLC®, LDC®) for Oral Drug Delivery. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2008; 34(12): 1394–405.

Müller C, Perera G, König V, Bernkop-Schnürch A. Development and in vivo evaluation of papain-functionalized nanoparticles. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2014 May; 87(1): 125–31.

Munjeri O, Collett J., Fell J. Hydrogel beads based on amidated pectins for colon-specific drug delivery: the role of chitosan in modifying drug release. *J. Control. Release.* 1997; 46(3): 273–8.

Mura P, Zerrouk N, Mennini N, Maestrelli F, Chemtob C. Development and characterization of naproxen-chitosan solid systems with improved drug dissolution properties. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2003 May; 19(1): 67–75.

Mutalik S, Manoj K, Reddy MS, Kushtagi P, Usha AN, Anju P, et al. Chitosan and Enteric Polymer Based Once Daily Sustained Release Tablets of Aceclofenac: In Vitro and In Vivo Studies. *AAPS PharmSciTech.* 2008; 9(2): 651–9.

Muthusamy K, Govindarazan G, Ravi TK. Preparation and evaluation of lansoprazole floating micropellets. *Indian J. Pharm. Sci.* 2005.

Ngwuluka NC, Choonara YE, Kumar P, Lisa C, Modi G, Pillay V. An optimized gastroretentive nanosystem for the delivery of levodopa. *Int. J. Pharm.* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015; 494(1): 49–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.08.014>

Ohkawa K, Kitagawa T, Yamamoto H. Preparation and Characterization of Chitosan-Gellan Hybrid Capsules Formed by Self-Assembly at an Aqueous Solution Interface. *Macromol. Mater. Eng.* 2004; 289(1): 33–40.

Okuyama K, Noguchi K, Kanenari M, Egawa T, Osawa K, Ogawa K. Structural diversity of chitosan and its complexes. *Carbohydr. Polym.* 2000; 41(3): 237–47.

Pandey A, Kumar G, Kothiyal P, Barshiliya Y. A Review on current approaches in gastro retentive drug delivery system. *Asian J. Pharm. Med. Sci.* 2012; 2(4).

Paños I, Acosta N, Heras A. New drug delivery systems based on chitosan. *Curr. Drug Discov. Technol.* 2008; 5(4): 333–41.

Park S-H, Chun M-K, Choi H-K. Preparation of an extended-release matrix tablet using chitosan/Carbopol interpolymers complex. *Int. J. Pharm.* 2008; 347(1–2): 39–44.

Parsons HK, Carter MJ, Sanders DS, Winstanley T, Lobo AJ. Helicobacter pylori antimicrobial resistance in the United Kingdom: the effect of age, sex and socio-economic status. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15(9): 1473–8.

Patil H, Tiwari R V., Repka MA. Recent advancements in mucoadhesive floating drug delivery systems: A mini-review. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2016; 31: 65–71.

Patil SB, Sawant KK. Mucoadhesive microspheres: a promising tool in drug delivery. *Curr. Drug Deliv.* 2008; 5(4): 312–8.

Pawar VK, Kansal S, Asthana S, Chourasia MK. Industrial perspective of gastroretentive drug delivery systems: physicochemical, biopharmaceutical, technological and regulatory consideration. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2012; 9(5): 551–65.

Popa N, Novac O, Profire L, Lupusoru CE, Popa MI. Hydrogels based on chitosan–xanthan for controlled release of theophylline. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2010; 21(4): 1241–8.

Porter C. Intestinal lymphatic drug transport: an update. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001; 50(1–2): 61–80.

Prajapati VD, Jani GK, Khutliwala TA, Zala BS. Raft forming system-an upcoming approach of gastroretentive drug delivery system. *J. Control. Release.* 2013; 168(2): 151–65.

Preisig D, Roth R, Tognola S, Varum FJO, Bravo R, Cetinkaya Y, et al. Mucoadhesive microparticles for local treatment of gastrointestinal diseases. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2016; 105: 156–65.

Prinderre P, Sauzet C, Fuxen C. Advances in gastro retentive drug-delivery systems. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2011; 8(9): 1189–203.

Rajinikanth P, Mishra B. Preparation and in vitro characterization of gellan based floating beads of acetohydroxamic acid for eradication of *H. pylori*. *Acta Pharm.* 2007 Jan; 57(4): 413–27.

Rees DA, Welsh EJ. Secondary and Tertiary Structure of Polysaccharides in Solutions and Gels. *Angew. Chemie Int. Ed. English.* 1977 Apr; 16(4): 214–24.

Ribeiro AJ, Silva C, Ferreira D, Veiga F. Chitosan-reinforced alginate microspheres obtained through the emulsification/internal gelation technique. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2005; 25(1): 31–40.

Richardson SC, Kolbe H V, Duncan R. Potential of low molecular mass chitosan as a DNA delivery system: biocompatibility, body distribution and ability to complex and protect DNA. *Int. J. Pharm.* 1999; 178(2): 231–43.

Ridley BL, O'Neill MA, Mohnen D. Pectins: structure, biosynthesis, and oligogalacturonide-related signaling. *Phytochemistry.* 2001; 57(6): 929–67.

Saether HV, Holme HK, Maurstad G, Smidsrød O, Stokke BT. Polyelectrolyte complex formation using alginate and chitosan. *Carbohydr. Polym.* 2008; 74(4): 813–21.

Sander C, Madsen KD, Hyrup B, Nielsen HM, Rantanen J, Jacobsen J. Characterization of spray

dried bioadhesive metformin microparticles for oromucosal administration. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013; 85(3): 682–8.

Sarmiento B, Ribeiro A, Veiga F, Sampaio P, Neufeld R, Ferreira D. Alginate/Chitosan Nanoparticles are Effective for Oral Insulin Delivery. *Pharm. Res.* 2007; 24(12): 2198–206.

Sarojini S, Kumar AP, Pradeep D, Manavalan R, Jayanthi B. Formulation and evaluation of albumin–chitosan floating microsphere containing clarithromycin and estimation by spectrophotometric method. *Res J Pharm Biol Chem Sci.* 2010; 1(2): 975–8585.

Schipper NG, Vårum KM, Artursson P. Chitosans as absorption enhancers for poorly absorbable drugs. 1: Influence of molecular weight and degree of acetylation on drug transport across human intestinal epithelial (Caco-2) cells. *Pharm. Res.* 1996; 13(11): 1686–92.

Senel S, Rathbone MJ, Cansız M, Pather I. Recent developments in buccal and sublingual delivery systems. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2012; 9(6): 615–28.

Senthilkumar SK, Jaykar B, Kavimani S. Formulation and evaluation of gastroretentive floating drug delivery system of rabeprazole sodium. *int j biopharm.* 2011; 2(2): 57–62.

Singh B. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *J. Control. Release.* 2000; 63(3): 235–59.

Smart J. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005; 57(11): 1556–68.

Soane R., Frier M, Perkins A., Jones N., Davis S., Illum L. Evaluation of the clearance characteristics of bioadhesive systems in humans. *Int. J. Pharm.* 1999; 178(1): 55–65.

Sogias IA, Williams AC, Khutoryanskiy V V. Chitosan-based mucoadhesive tablets for oral delivery of ibuprofen. *Int. J. Pharm.* 2012; 436: 602–10.

Sonone SB, Kokane SP, Shirote PJ, Naikawade NS. Controlled release matrix tablet formulation using synthesized N-acyl Thiolated Chitosan derivatives. *Arab. J. Chem. King Saud University;* 2015; 0–4.

Sriamornsak P. Application of pectin in oral drug delivery. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2011; 8(8): 1009–23.

Sudhakar Y, Kuotsu K, Bandyopadhyay AK. Buccal bioadhesive drug delivery — A promising option for orally less efficient drugs. *J. Control. Release.* 2006; 114(1): 15–40.

Tangri P, Madhav NVS. Recent advances in oral mucoadhesive drug delivery systems: A review. *Int. J. Pharma Res. Dev. – Online.* 2010; 3(2): 151–62.

- Tavakol M, Vasheghani-Farahani E, Dolatabadi-Farahani T, Hashemi-Najafabadi S. Sulfasalazine release from alginate-N,O-carboxymethyl chitosan gel beads coated by chitosan. *Carbohydr. Polym.* 2009; 77(2): 326–30.
- Teijeiro-Osorio D, Remuñán-López C, Alonso MJ. New Generation of Hybrid Poly/Oligosaccharide Nanoparticles as Carriers for the Nasal Delivery of Macromolecules. *Biomacromolecules.* 2009; 10(2): 243–9.
- Torrado S, Prada P, Torre PM De, Torrado S. Chitosan-poly (acrylic ) acid polyionic complex : in vivo study to demonstrate prolonged gastric retention. 2004; 25: 917–23.
- Trapani A, Garcia-Fuentes M, Alonso MJ. Novel drug nanocarriers combining hydrophilic cyclodextrins and chitosan. *Nanotechnology.* 2008; 19(18): 185–101.
- Varum FJO, Merchant HA, Basit AW. Oral modified-release formulations in motion: The relationship between gastrointestinal transit and drug absorption. *Int. J. Pharm.* 2010; 395(1–2): 26–36.
- Vo AQ, Feng X, Pimparade M, Ye X, Kim DW, Martin ST, et al. Dual-mechanism gastroretentive drug delivery system loaded with an amorphous solid dispersion prepared by hot-melt extrusion. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2017; 102: 71–84.
- Wittaya-areekul S, Krueenate J, Prahsarn C. Preparation and in vitro evaluation of mucoadhesive properties of alginate/chitosan microparticles containing prednisolone. *Int. J. Pharm.* 2006; 312(1–2): 113–8.
- Wong TW, Chan LW, Kho S Bin, Sia Heng PW. Design of controlled-release solid dosage forms of alginate and chitosan using microwave. *J. Control. Release.* 2002; 84(3): 99–114.
- Wong TW, Colombo G, Sonvico F. Pectin Matrix as Oral Drug Delivery Vehicle for Colon Cancer Treatment. *AAPS PharmSciTech.* 2011; 12(1): 201–14.
- Yang L, Chu JS, Fix JA. Colon-specific drug delivery: new approaches and in vitro/in vivo evaluation. *Int. J. Pharm.* 2002; 235(1–2): 1–15.
- Yoshida T, Lai TC, Kwon GS, Sako K. pH- and ion-sensitive polymers for drug delivery. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2013; 10(11): 1497–513.

