

Polisacáridos de origen marino como excipientes farmacéuticos en la fabricación de medicamentos

M. Magdalena Echezarreta López, Mariana Landín*

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Santiago. Campus Vida, 15782, Santiago de Compostela, España.

*m.landin@usc.es

Resumen

Este capítulo aborda el papel protagonista de los excipientes farmacéuticos en la obtención de medicamentos estables, seguros y eficaces, así como la necesidad de introducir nuevos materiales. Los océanos son fuentes renovables y poco exploradas de recursos beneficiosos de todo tipo, entre los que se encuentran los polisacáridos. Su atoxicidad, bioactividad, biodegradabilidad, y capacidad de presentar ligandos de unión a receptores celulares, les convierte en un grupo de moléculas muy atractivo para el desarrollo de sistemas farmacéuticos de última generación, especialmente dirigidos a dianas terapéuticas. Se señalan algunos ejemplos de aplicación de estos polisacáridos.

1. Introducción

La introducción de formas farmacéuticas de fabricación industrial a principios del siglo XX, tuvo como consecuencia una modificación profunda de los medicamentos empleados en la práctica clínica. La elaboración de formas de dosificación, resultado de la transformación tecnológica de mezclas más o menos complejas de principios activos y excipientes, afrontó nuevos retos asociados a la necesidad de incrementar la estabilidad de los preparados, a la uniformidad y la velocidad requeridas

en los procesos, o a la introducción de un numeroso arsenal de fármacos químicos.

Históricamente se asignaba un rol pasivo, y por tanto secundario, a los excipientes, a los que se les denominaba sustancias auxiliares. Se consideraba que tenían que ser productos inertes, sin toxicidad ni actividad terapéutica alguna, que cumplieran con la misión de funcionar como vehículos, dotando a la dosis de fármaco, del volumen y la consistencia necesarios para su administración. Sobre esta base, no es de extrañar que a menudo se acudiese al empleo de sustancias naturales, de seguridad ampliamente contrastada (Pifferi y Restani, 2003).

En los años 60, como consecuencia del desarrollo de una nueva ciencia que se denominó Biofarmacia, se evidenció la importante repercusión del proceso de cesión del principio activo a partir de la forma farmacéutica, sobre la eficacia terapéutica y los efectos secundarios de los medicamentos (Figura 1). La Biofarmacia se fundamenta en el estudio de la biodisponibilidad de los fármacos, entendida ésta como la cantidad de fármaco que se absorbe tras la administración de un medicamento y la velocidad con la que sucede ese proceso. Solamente la fracción de la dosis de fármaco que se ha liberado en el momento y lugar adecuados, es capaz de llegar a la sangre y producir un efecto farmacológico. Esta aproximación explicó en su momento las diferencias de efectividad de formulaciones supuestamente intercambiables, elaboradas con idénticas dosis de fármaco y abrió la puerta a la posibilidad de modular la respuesta farmacológica, modificando el proceso de cesión.

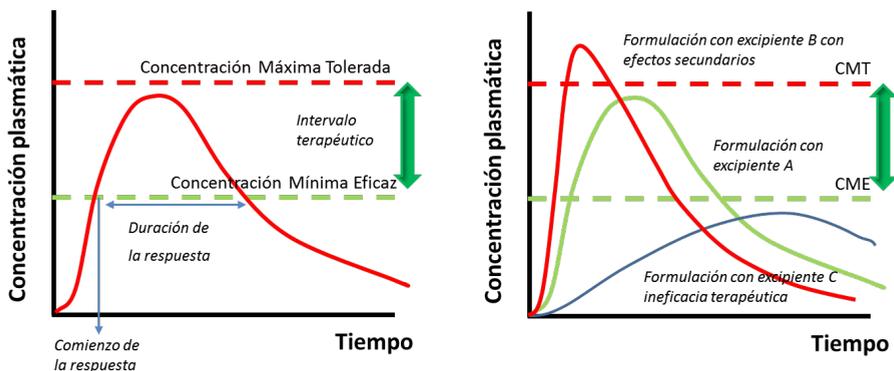


Figura 1. (A) Representación de la concentración plasmática de fármaco frente al tiempo tras la administración de un comprimido por vía oral y (B) perfiles plasmáticos correspondientes a tres formulaciones elaboradas con la misma dosis de fármaco y tres excipientes diferentes.

Hoy en día, las formas farmacéuticas se conciben como sistemas capaces de ceder la cantidad correcta de fármaco a la velocidad adecuada. Incluso, en algunos casos se les exige que dirijan selectivamente el fármaco a un órgano concreto o a determinados receptores celulares seleccionados como dianas terapéuticas. Como consecuencia de este cambio de concepto, los excipientes han pasado de ser considerados materiales inertes a sustancias funcionales, adquiriendo un papel protagonista en las formulaciones. Así, su adecuada selección es el aspecto que condiciona en primer término la calidad de los medicamentos.

Del interés creciente por el desarrollo de los nuevos sistemas farmacéuticos, en particular de las formas de cesión modificada, surgió la necesidad de disponer de excipientes adecuados, capaces de responder a requerimientos cada vez más precisos. El catálogo de excipientes disponibles fue reevaluado bajo este nuevo prisma. A los materiales tradicionalmente empleados en el ámbito farmacéutico, se unieron nuevos productos procedentes de la industria alimentaria, y por lo tanto, seguros desde el punto de vista regulatorio, además de las modificaciones estructurales de otros ya conocidos. También se procedió a explorar el potencial de nuevos compuestos, que por sus características químicas, físicas y físico-químicas pudiesen cumplir los requerimientos de funcionalidad, seguridad y calidad exigibles a los excipientes farmacéuticos.

Los océanos son fuentes renovables y poco exploradas de recursos beneficiosos de todo tipo. De ellos se obtienen desde sustancias con actividad terapéutica como antibióticos, agentes antitumorales, vitaminas, toxinas y antitoxinas,... hasta materiales con interés como excipientes farmacéuticos por sus peculiares propiedades. La abundante y variada fauna y flora (algas) marinas presentan contenidos importantes de un grupo de materiales, los polisacáridos, de gran interés para el desarrollo de los nuevos sistemas farmacéuticos.

Los polisacáridos naturales son polímeros tradicionalmente empleados en la elaboración de formas farmacéuticas. Celulosas, almidones, goma guar, goma tragacanto, goma xantana,... se emplean con diversas funciones (diluyentes, disgregantes, aglutinantes, viscosizantes, espesantes, etc.) en un importante número de formas de dosificación clásicas.

En los últimos años se ha generado un interés creciente por los polisacáridos naturales debido a su falta de toxicidad (incluso a dosis elevadas), su biodegradabilidad y al descubrimiento de otros aspectos relacionados con las funciones para las que han sido diseñados por la naturaleza. Son materiales bioactivos y con capacidad de presentar ligandos de unión a receptores celulares, lo que les convierte en un grupo de moléculas muy atractivo para el desarrollo de sistemas de última generación, especialmente dirigidos a dianas terapéuticas (Khan y col., 2014).

Polisacáridos de origen marino como el quitosano, el alginato, los carragenanos o el fucoidan han sido objeto de una nutrida e importante investigación, que ha dado lugar a la comercialización de productos farmacéuticos novedosos. A continuación se recogen diversos aspectos de ellos que permiten esta aplicación.

2. Quitosano

Las bases de datos biomédicas recogen numerosos estudios científicos sobre el quitosano realizados en los últimos veinte años (Figura 2), con importante incidencia en el ámbito del desarrollo de formulaciones.

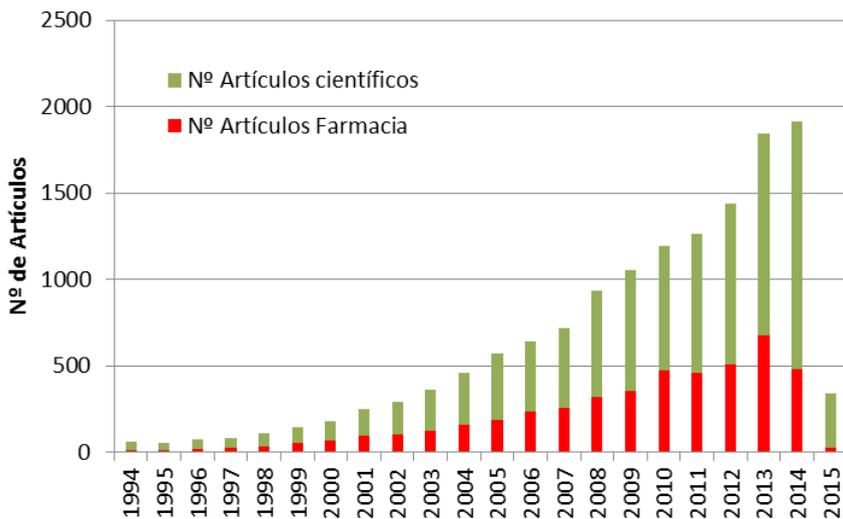


Figura 2. Publicaciones científicas sobre quitosano indexados por la base de datos Pubmed (US National Library of Medicine) en los últimos 20 años.

El quitosano es un polímero lineal que se encuentra en los caparazones de crustáceos y moluscos marinos entre otras fuentes. Es la forma parcial o completamente deacetilada de la quitina. Los quitosanos comercializados presentan un peso molecular entre 10 y 1000 kDa y un grado de deacetilación entre el 40 y el 95%. Ambos parámetros condicionan sus propiedades.

En general, se ha demostrado que es un producto sin toxicidad, biodegradable, biocompatible y biofuncional, que acelera la coagulación sanguínea y los procesos de cicatrización. Presenta, además, capacidad de formación de películas, interesantes propiedades reológicas, mucoadhesivas y promotoras de la absorción de fármacos.

Al contrario de su precursor, la quitina, de elevada insolubilidad acuosa, el quitosano es soluble en medio ácido por su carácter catiónico.

Desde un punto de vista estructural es similar a la celulosa. La diferencia entre ambos radica en el grupo amino ($-NH_2$) en la posición C2 en el quitosano, en vez del grupo hidroxilo ($-OH$) de la celulosa (Figura 3). Esta modificación le confiere la capacidad de cargarse positivamente e interaccionar mediante enlaces iónicos con otras moléculas de carga negativa como lípidos, colesterol, metales ionizados, proteínas u otras macromoléculas

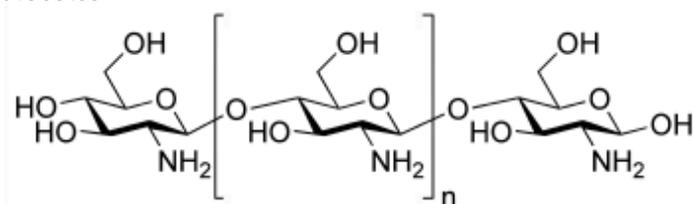


Figura 3. Estructura química del quitosano.

El quitosano tiene actividad terapéutica propia. Se ha demostrado que la ingesta de este polisacárido durante 12 semanas por pacientes con insuficiencia renal crónica contribuye a reducir sus niveles de urea, creatinina y colesterol. Asimismo, por su actividad hemostática y antiinflamatoria, se han propuesto como componente de apósitos. Ciertos quitosanos aceleran la reparación cutánea y previenen las infecciones asociadas a heridas, mediante complejas series de procesos bioquímicos regulados por mediadores de la inflamación (Kumar y col., 2004, Aam y col., 2010).

La literatura científica sobre las potenciales aplicaciones del quitosano para el desarrollo de formulaciones farmacéuticas es extremadamente amplia. Como puede deducirse de la observación de la Tabla 1 (Kumar y col., 2004) se ha explorado su utilidad como excipiente de comprimidos con diferentes funciones: diluyente de compresión directa, aglutinante en compresión previa granulación y formador de matrices de cesión controlada de fármacos como la prednisolona o el diclofenaco. Su naturaleza iónica contribuye a su interacción con los fármacos, y determina las características de cesión de las formulaciones elaboradas, que resultan pH dependientes en grado variable en función del porcentaje de deacetilación del quitosano.

Se han encontrado también interesantes propiedades bioadhesivas mediante su combinación con otros materiales como el alginato o el ácido etilendiaminotretaacético en comprimidos de compresión directa, con importantes repercusiones sobre la absorción de algunos fármacos como el diltiazem o proteínas y péptidos administrados por vía oral (Bernkop-Schnürch y Scerbe-Saiko, 1998).

Su capacidad filmogénica se ha aplicado a la elaboración de comprimidos recubiertos. Dispersiones de quitosano y colorantes solubles aniónicos dan lugar a cubiertas de apariencia correcta, sin migración de color y cuya disolución es pH dependiente.

Las propiedades mucoadhesivas del quitosano constituyen el fundamento de su empleo en el desarrollo de comprimidos bucales. Así, se elaboraron comprimidos de clorhexidina con micropartículas de quitosano, alginato y manitol, observándose una mejora significativa en el tratamiento de la infección fúngica por *Candida albicans* debido a la cesión prolongada del fármaco en la cavidad bucal.

La administración de fármacos de forma selectiva en el colon, constituye una buena aproximación para el tratamiento de las enfermedades intestinales, como la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn o el cáncer de colon, de amplia incidencia en el mundo más desarrollado. Además, se ha descubierto la potencialidad de esta zona como de absorción sistémica de proteínas y péptidos, ya que no presenta las condiciones de pH extremo del estómago y de las enzimas digestivas del intestino delgado, a la vez que ofrece dos ventajas interesantes, un elevado tiempo de permanencia y una flora

colónica, que fundamentalmente se alimenta de polisacáridos (Andrade y col., 2011). La utilidad del quitosano para el desarrollo de formas orales de cesión colónica se ha explorado sobre la base de que este polisacárido puede ser degradado por lipasas, pectinasas y amilasas no específicas, procedentes de la flora colónica. Los mejores resultados se obtienen con formas farmacéuticas de quitosano recubiertas por polímeros sintéticos que lo protegen de las condiciones ácidas y enzimáticas de las zonas superiores (Gulbake y Jain, 2012). Cuando alcanzan la porción del colon, el quitosano queda expuesto a las enzimas bacterianas que lo degradan dando lugar a quitoooligómeros de pequeño tamaño molecular con actividad bifidogénica y a la liberación del principio activo. Sobre esta base se han probado formulaciones del corticoide, prednisolona o de la insulina, demostrándose mejoras en la absorción de ambos fármacos por esta vía (Kumar y col., 1999, Park y col., 2002).

Tabla 1. Usos del quitosano en formulaciones farmacéuticas (Kumar y col., 2004)

Diluyente de compresión directa en comprimidos
Aglutinante para granulación vía húmeda en comprimidos, granulados o pelets
Matriz de liberación controlada
Disgregante de comprimidos
Excipiente para liberación en zonas específicas (estómago, colon...)
Polímero bioadhesivo y promotor de la absorción por vía ocular
Agente viscosizante en hidrogeles y soluciones orales
Humectante de fármacos poco solubles
Promotor de la absorción en formas nasales u orales
Excipiente portador de vacunas o material genético
Polímero biodegradable en implantes
Excipiente de elaboración de sistemas microparticulares y nanoparticulares
Excipiente mucoadhesivo de formas de administración sobre diferentes mucosas (bucal, vaginal...)

El quitosano también ha sido objeto de investigación para el desarrollo de formulaciones para la vía nasal con el fin de mejorar la biodisponibilidad,

la seguridad y la eficacia de algunos fármacos hidrofílicos como péptidos y proteínas, para los cuales la vía oral no es una buena alternativa. La actividad mucodhesiva de los quitosanos, unida a su capacidad para comportarse como promotores de la absorción, particularmente de aquellos de bajo grado de acetilación (1-5%), les convierte en adecuados candidatos para el desarrollo de formulaciones nasales, ya que incrementan el tiempo de permanencia en la nariz y la permeabilidad de las membranas celulares de la zona (Chen y col, 2013, Benediktsdóttir y col, 2014). Así, se han desarrollado disoluciones, polvos de inhalación y sistemas coloidales (suspensiones de micropartículas y nanopartículas) con quitosano solo o en combinación con otros polímeros para la administración de vacunas (influenza, tosferina...), antibióticos (gentamicina), hormonas (calcitonina, insulina...), etc. (Casettari y Illum, 2014).

La elevada viscosidad de las dispersiones de quitosano y particularmente su comportamiento viscoelástico y pseudoplástico han favorecido el desarrollo de preparaciones oftálmicas con estos materiales ya que incrementan el tiempo de permanencia de la formulación sobre la córnea, a la vez que evitan una modificación inconveniente de las características del fluido lacrimal (Başaran y Yazan, 2012). Además, sus propiedades bioadhesivas contribuyen a su mayor interacción con la superficie corneal y, por lo tanto, a la mayor efectividad del tratamiento.

Los quitosanos son aceptablemente bien tolerados por vía parenteral. Por ello, se han propuesto como excipientes base para la elaboración de geles de inyección subcutánea y liberación controlada de fármacos como el sulfato de morfina, o la inyección intramuscular de microsferas cargadas con progesterona u otros fármacos antitumorales (mitoxantrone, cis-platino,...). Mediante la inyección de moléculas de quitosano fluorescentes, se ha demostrado su elevada biodegradabilidad por esta vía. Sus fragmentos, de reducido peso molecular, son excretados fácilmente por orina. Además, puede modularse su distribución y tiempo de permanencia en sangre mediante la modificación de la molécula con diferentes radicales, como el grupo succinilo (Carreño-Gómez y Duncan, 1997).

Los quito-oligosacáridos, producidos por degradación enzimática o métodos químicos a partir del quitosano, presentan también una prometedora perspectiva ya que su bioactividad se ha relacionado con

su potencial uso como vectores de genes, inhibición de crecimiento de tumores y procesos inflamatorios (asma), propiedades antifúngicas, antibacterianas o antiparasitarias (malaria) o con actividad hemostática cuando se emplean en el tratamiento de heridas.

3. Alginato

El alginato es un polímero natural, biodegradable y biocompatible, obtenido a partir de algas marrones (*Phaeophyceae*) como sal, con cloruro cálcico o sódico mediante extracción, filtración y precipitación. Las sales de alginato se pueden transformar en ácido algínico mediante el tratamiento con ácido clorhídrico, después de un proceso de purificación y conversión para dar lugar a un polvo soluble en agua (Lee y Mooney, 2012).

El carácter polianiónico de los alginatos es debido a los grupos carboxilo presentes a lo largo de su cadena. La estructura del alginato es la de un copolímero lineal compuesto por unidades de (1,4)- β -D-ácido manurónico y residuos de ácido (1,4) α -L-gulurónico (Figure 4). La proporción de los monosacáridos que lo conforman y la longitud de las cadenas determinan su peso molecular (entre 32000–400000) y sus propiedades físicas (Lee y Mooney, 2004). Se han comercializado hasta 200 variedades de alginatos diferentes.

Las sales de ácido algínico están formadas por tres tipos de bloques que pueden ser de manurónico (M), de gulurónico (G) o combinación de ambos (MG). En dispersión acuosa las regiones de bloques M son cadenas lineales, mientras que los bloques G presentan una estructura en forma de bucle. Cuando dos cadenas de bloques G se alinean lado a lado resulta un hueco en forma de diamante, con las dimensiones ideales para acomodar un ión en su interior y formar una estructura dimérica (Figura 4). Así, el alginato puede interactuar con iones de calcio, plomo, cobre, bario, estroncio, cobalto, níquel, zinc o manganeso, dando lugar a geles por reticulación iónica. Las propiedades de los geles formados (resistencia mecánica, capacidad de hinchamiento y características de estabilidad) dependen del ión utilizado, el número de enlaces formados y la longitud y rigidez de los bloques que constituyen las moléculas de alginato (Qin, 2008, Jeon y col., 2009, Pasín y col., 2012, Avendaño-Romero y col., 2013, Gómez-Ordóñez, 2013).

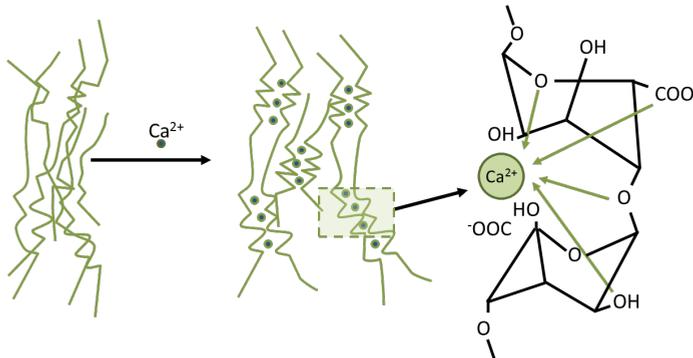


Figura 4. Cambios conformacionales sufridos por las cadenas de alginato en presencia de iones divalentes como el calcio. La estructura ha sido descrita como modelo de gelificación en "caja de huevos".

En general, las aplicaciones del ácido alginico y sus sales en el ámbito farmacéutico, dependen de sus propiedades como espesante, formador de geles y estabilizante. Así, han sido empleados en diversas formulaciones clásicas: diluyentes y disgregantes en comprimidos, espesantes y agentes suspensores en geles, lociones y cremas, o estabilizantes en emulsiones; pero sin duda su proyección futura se enmarca en el diseño de formas de cesión modificada de fármacos. La formación de sistemas de alginato en los que se encuentran embebidas moléculas o partículas de fármaco es el fundamento de estas formas farmacéuticas. Al contacto con un medio acuoso, la rápida hidratación de los alginatos da lugar a la formación instantánea de un hidrogel de espesor y viscosidad variables que limita la movilidad de las moléculas de fármaco, regulando su cesión.

Los alginatos han sido propuestos para la elaboración de sistemas reservorio en los que existe un núcleo de fármaco rodeado por una cubierta de alginato de espesor variable y de permeabilidad característica, o sistemas matriciales, en los que el fármaco se encuentra homogéneamente distribuido entre las cadenas del polímero.

Se ha demostrado que la microencapsulación de fármacos como la teofilina permite regular su cesión por difusión mediante el espesor de la cubierta, de manera que es posible obtener incluso perfiles de liberación constantes, y en algunos casos, como en el de la indometacina, conseguir la reducción de sus efectos secundarios (irritación mucosa intestinal).

Cuando el fármaco se formula en forma de matriz de alginato, su proceso de cesión es más complejo, ya que implica procesos de hidratación, hinchamiento, disolución/erosión y difusión sucesivos. El hinchamiento de los alginatos reticulados es muy dependiente del pH del entorno por lo que este mecanismo se ha utilizado como base para el desarrollo de formas de liberación modulada por pH. En condiciones ácidas (p. ej. estómago), el alginato reticulado apenas se altera, y la cesión del fármaco se produce por difusión a través de una matriz insoluble. Sin embargo, en un medio neutro-básico (p. ej. intestino), las cadenas de alginato se hidratan y el proceso de cesión se lleva a cabo mediante un proceso de hinchamiento y erosión/difusión. En este caso, la liberación del fármaco se ralentiza proporcionalmente a la concentración de polímero en la formulación y a la fracción de gulurónico en el alginato (Østberg y col., 1993). El ácido gulurónico incrementa el grado de coordinación del alginato con los iones divalentes y la rigidez de la cadena polimérica, reduciendo su capacidad de hinchamiento y la facilidad para la erosión. Por el contrario, en general, cuando se incrementa la fracción de manurónico, los geles de alginato presentan mayor elasticidad y menor capacidad para modular la cesión de fármaco, excepto si este presenta afinidad química por estos grupos, como se ha demostrado para algunos medicamentos de carácter catiónico como el sulfato de gentamicina o la lidocaina.

El peso molecular del alginato y la viscosidad que confiere al medio acuoso, así como el grado y tipo de ión utilizados en su reticulación son también propiedades que contribuyen a la modulación de la cesión de algunos fármacos, como el pindolol o la nicardipina, y su adecuada caracterización constituye un elemento clave en el diseño de formas farmacéuticas elaboradas con este producto (Tønnesen y Karlsen, 2002).

Los alginatos han demostrado también una excelente capacidad bioadhesiva, ya que por su carácter polianiónico son capaces de interaccionar con la mucina que protege las superficie epiteliales (Pinkas y Zilberman, 2014). Esta propiedad les hace especialmente interesantes para la producción de formas bioadhesivas de administración vaginal, bucal o incluso oral, que por su adherencia a la mucosa son capaces de quedar retenidas sobre ésta y ceder fármaco localmente de forma prolongada.

Estos productos son empleados también en la elaboración de apósitos como material pulverulento, films o películas, mediante el secado de una dispersión de alginato, solo o en combinación con otros polímeros (p. ej. carboximetilcelulosa), o bien como cintas flexibles, más indicadas para rellenar cavidades. Estos apósitos presentan una buena capacidad de absorción de exudados, dando lugar a la formación de gel que limita la formación de nueva secreción y minimiza la contaminación bacteriana (Boateng y col., 2010).

Algunas de las peculiares características de los alginatos, les hacen especialmente adecuados para albergar elementos extremadamente lábiles como ADN, proteínas o células. Los procesos de gelificación en condiciones acuosas suaves, sin compuestos orgánicos, favorecen la incorporación de biomoléculas y células en estructuras tridimensionales, con actividad biológica completa. La biocompatibilidad y la inmunogenicidad de estos materiales varían en función de factores como la fracción de gularónico y la presencia de potenciales impurezas.

Un importante número de experimentos de microencapsulación de proteínas y DNA con alginatos ha obtenido prometedores resultados por vía oral o nasal para la administración de biomoléculas y el tratamiento de importantes trastornos crónicos como la fibrosis quística, la diabetes o el cáncer (Machado y col., 2013).

4. Fucoïdan

Se denomina Fucoïdan a un grupo de polisacáridos sulfatados que contiene fucosa obtenidos de diversas algas pardas. En función de la especie de alga de la que se obtenga su estructura es variable. En general están constituidos por una cadena lineal de fucosa mediante enlaces (1 → 3) con grupos sulfato en la cadena con diversos tipos y grados de sustitución (Figura 5).

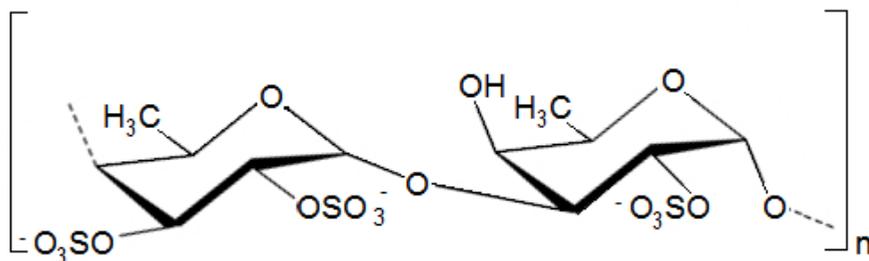


Figura 5. Estructura básica del polisacárido fucoidan.

Sus propiedades bioactivas, potencialmente beneficiosas, pueden variar en función de la fuente vegetal y el proceso de extracción, de su composición y contenido, así como de la distribución de las cargas en la molécula, grado de sustitución de éstas y de su pureza. Su obtención a partir de las macroalgas a nivel industrial, se realiza mediante un proceso complejo en tres fases, que incluye la molienda del material vegetal, la extracción en medio acuoso en caliente en sucesivas etapas, y la precipitación con sales o disolventes orgánicos.

Tanto su peso molecular (13-950 kDa) como sus características de solubilidad y sus propiedades reológicas varían en función de la materia prima de partida (especie, tamaño de alga, condiciones ambientales,...) lo que condiciona extremadamente sus aplicaciones, especialmente en el ámbito farmacéutico.

Aunque hasta el momento el fucoidan ha encontrado el mayor número de aplicaciones en cosmética, se han descrito diversas e interesantes actividades biológicas (antiinflamatoria, antiviral, anticoagulante, antitumoral,...) que le convierten en potencial candidato para nuevas aplicaciones biomédicas. Así, se han combinado con quitosano para el desarrollo de sistemas micro y nanoparticulares sensibles a pH en los que se han formulado, con buenos resultados, material genético y proteínas (Sezer y Akbuğa, 2006, 2009) o anticoagulantes como la heparina, ya que potencia su acción antitrombótica. Se ha propuesto el empleo de mezclas fucoidan, quitosano y alginato para el desarrollo de apósitos superabsorbentes que facilitan el curado en húmedo de las heridas, evitando el exceso de fluidos y la maceración, y promoviendo la regeneración de los tejidos (Murakami y col., 2010).

5. Carragenatos

Carragenatos es el nombre genérico de origen irlandés, de un grupo de polisacáridos sulfatados que se obtienen de especies de algas rojas de la familia de las *Rhodophyceae*. Se comercializan como sales de diferentes cationes, sodio, potasio y calcio, o mezclas de estas. Son empleados en alimentación, en cantidades importantes, como estabilizantes, gelificantes y emulsificantes, por su atoxicidad y seguridad.

Desde el punto de vista químico, son polímeros lineales formados por unidades de galactosa y/o de anhidrogalactosa, sulfatadas o no, unidas por enlaces alternos $\alpha(1-3)$ y $\beta(1-4)$. Su peso molecular oscila entre 300.000 y 400.000. La variación en el grado de sulfatación y el número de unidades de anhidrogalactosa da lugar a estructuras diversas con propiedades y comportamientos distintos (Figura 6).

Industrialmente, se obtienen mediante maceración en medio acuoso, alcalinizado y en caliente, de las algas trituradas, seguido de filtración y precipitación por adición de disolvente orgánico. El lavado repetido con mezclas hidroalcohólicas y su posterior secado, da lugar a la obtención del carragenato que presenta diferentes estructuras en función del material vegetal de partida. En el ámbito farmacéutico, los carragenatos kappa κ - (monosulfatado), iota ι - (disulfatado), y lambda λ - (trisulfatado) son los más empleados (Figura 6) (Li y col., 2014, Ahmed y col, 2014).

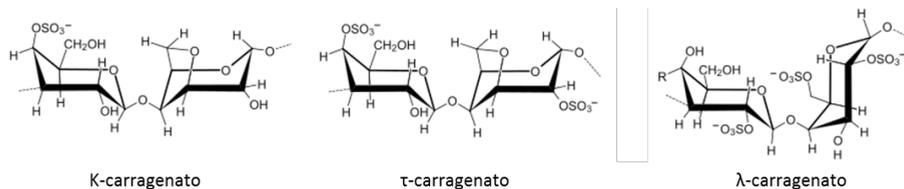


Figura 6. Estructura básica de los diferentes tipos de carragenatos empleados en farmacia.

La funcionalidad de los carragenatos radica fundamentalmente en sus propiedades reológicas. En general, las dispersiones de carragenatos son soluciones viscosas, cuya viscosidad depende, además de su naturaleza y su peso molecular, de su concentración en el medio, de la temperatura y de la presencia de otros solutos en el medio. La viscosidad es directamente proporcional a la concentración, como consecuencia de su naturaleza lineal cargada. Algunos carragenatos pueden formar geles. La viscosidad decrece con el incremento de temperatura. Este proceso es reversible

siempre que no se supere la temperatura crítica a la cual el carragenato se degrada o el calentamiento no sea extremadamente prolongado.

El κ - y el ι - carragenato son capaces de formar geles de características diferentes. Mientras que los geles de κ -carragenato son rígidos y frágiles, los de ι -carragenato son blandos y elásticos. El λ -carragenato no da lugar a estructuras gelificadas, salvo por reticulación catiónica.

Las propiedades funcionales descritas para los carragenatos son de gran aplicación para la elaboración de formas de dosificación (Figura 7).

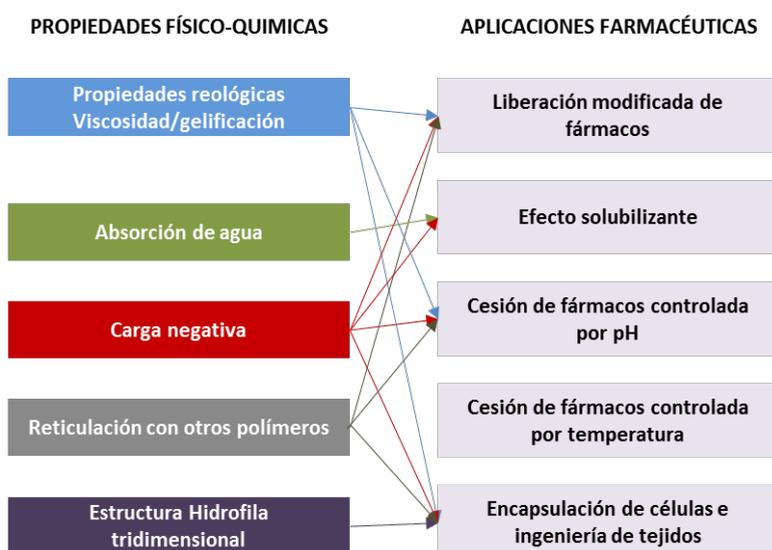


Figura 7. Relación entre las propiedades físico-químicas funcionales de los carragenatos y sus potenciales aplicaciones farmacéuticas.

Como agentes gelificantes, es posible su utilización en la elaboración de formas semisólidas (cremas y geles) de diferentes texturas. Así, se han desarrollado geles de aplicación vaginal con anticonceptivos, cuyas características reológicas facilitan la permanencia local e incrementan la eficacia del preparado. En esta línea, también se han desarrollado geles para la prevención de enfermedades de transmisión sexual como el virus del SIDA, el virus del papiloma humano o la gonorrea, con resultados muy prometedores en los ensayos clínicos en fase III (Gupta y col., 2011). En los últimos años los investigadores han estudiado las interacciones polímero-fármaco, como una herramienta potencial para el diseño de formulaciones de liberación controlada. En este sentido, los carragenatos resultan

excelentes ejemplos, ya que su naturaleza polianiónica les permite la interacción con fármacos catiónicos. Así, el λ -carragenato por presentar un mayor número de cargas ha resultado más eficiente que κ - o el ι - en el control de la liberación de fármacos hidrosolubles. Esta aproximación ha resultado útil en el desarrollo de comprimidos matriciales, pellets e hidrogeles de cesión modificada (De Robertis y col., 2015).

Como ya se ha señalado anteriormente, estos polímeros se emplean en combinación con otros como el quitosano, el alginato, galacto- y glucomananos, almidones o derivados celulósicos. Así por ejemplo, con el quitosano forma mezclas polielectrolíticas complejas útiles en la obtención de comprimidos de liberación controlada, como se ha demostrado con teofilina o diltiazem.

La reticulación de estas combinaciones con glutaraldehído permiten obtener pellets de cesión colónica para un tratamiento local de la zona o sistemas flotantes de cesión en el estómago con actividad antiulcerosa, eficaces frente al *Helicobacter pylori* (Awad y col., 2010).

6. Conclusiones

Este capítulo se ha centrado fundamentalmente en poner de manifiesto la importancia cualitativa y cuantitativa de un pequeño grupo de polisacáridos marinos ampliamente estudiado y aplicado hasta el momento en el desarrollo de formas farmacéuticas tradicionales y novedosas. Sin embargo, la introducción de los cuatro polisacáridos señalados no es más que una pequeña fracción del potencial que los fondos marinos presentan. La diversidad de estructuras aún no descubiertas y la posibilidad de modificación de las conocidas abren un espectacular universo para la investigación científica en el ámbito de la Farmacia.

Referencias bibliográficas

- Aam B. B., Heggset E. B., Norberg A. L., Sørli M., Vårum K. y col. (2010) Production of chitoooligosaccharides and their potential applications in Medicine. *Marine Drugs*, 8 (5): 1482-1517.
- Ahmed A., Adel M., Karimi P., Peidayesh M. (2014) Pharmaceutical, cosmeceutical and traditional applications of marine carbohydrates. *Advances in Food Nutrition Research*, 73: 197-220.

- Andrade F., Antunes F., Nascimento A. V., da Silva S. B., das Neves J. y col. (2011) Chitosan formulations as carriers for therapeutic proteins. *Currents in Drug Discovery and Technology*, 8 (3): 157-172.
- Avendaño-Romero G. C., López-Malo A., Palou E. (2013) Propiedades del alginato y aplicaciones en alimentos. *Temas selectos de ingeniería de alimentos*, 7(1): 87-96.
- Awad G. A. S., Mortada N. D., Kamel A. O. Elshafeey, A. H. (2010) Marine derived polysaccharides as drug delivery systems. En: *Polysaccharides: development, properties and applications*, Tiwari A. (ed.). Nova Science Publishers Inc., Nueva York. 17-62 p.
- Başaran E., Yazan Y. (2012) Ocular application of chitosan. *Expert Opinion in Drug Delivery*, 9 (6): 701-712.
- Benediktsdóttir B. E., Baldursson Ó., Másson M. (2014) Challenges in evaluation of chitosan and trimethylated chitosan (TMC) as mucosal permeation enhancers: from synthesis to in vitro application. *Journal of Controlled Release*, 173 (1): 18-31.
- Bernkop-Schnürch A., Scerbe-Saiko A. (1998) Synthesis and in vitro evaluation of chitosan-EDTA-protease-inhibitor conjugates which might be useful in oral delivery of peptides and proteins. *Pharmaceutical Research*, 15 (2): 263-269.
- Boateng J. S., Auffret A. D., Matthews K. H., Humphrey M. J., Stevens H. N. y col. (2010) Characterisation of freeze-dried wafers and solvent evaporated films as potential drug delivery systems to mucosal surfaces. *International Journal of Pharmaceutics*, 389 (1): 24-31.
- Carreño-Gómez B., Duncan R. (1997) Evaluation of the biological properties of soluble chitosan and chitosan microspheres. *International Journal of Pharmaceutics*, 148 (2): 231-240.
- Casettari L., Illum L. (2014) Chitosan in nasal delivery systems for therapeutic drugs. *Journal of Controlled Release*, 190 (9): 189-200.
- Chen Y., Wang M., Fang L. (2013) Biomaterials as novel penetration enhancers for transdermal and dermal drug delivery systems. *Drug Delivery*, 20 (5): 199-209.
- De Robertis S., Bonferoni M. C., Elviri L., Sandri G., Caramella, C. y col. (2015) Advances in oral controlled drug delivery: the role of drug-polymer and interpolymer non-covalent interactions. *Expert Opinion in Drug Delivery*, 12 (3): 441-453.
- Fernández-Farrés, I., Norton, I. T. (2014) Formation kinetics and rheology of alginate fluid gels produced by in-situ calcium release. *Food Hydrocolloids*, 40: 76-84.
- Gulbake A., Jain S. K. (2012) Chitosan: a potential polymer for colon-specific drug delivery system. *Expert Opinion in Drug Delivery*, 9 (6): 713-729.
- Gupta S., Gabrani R., Ali J., Dang S. (2011) Exploring novel approaches to vaginal drug delivery. *Recent Patent in Drug Delivery and Formulation*, 5 (2): 82-94.
- Jeon O., Bouhadir K. H., Mansour J. M., Alsberg E. (2009) Photocrosslinked alginate hydrogels with tunable biodegradation rates and mechanical properties. *Biomaterials*, 30 (14): 2724-2734.

- Khan W., Challa V. G. S., Langer R., Domb A. J. (2014) Biodegradable polymers for focal delivery systems. En: Focal controlled drug delivery, Domb A. J., Khan W (eds.). CRS Springer, Nueva York. 3-32 p.
- Kumar G., Smith P. J., Payne G. F. (1999) Enzymatic grafting of a natural product onto chitosan to confer water solubility under basic conditions. *Biotechnology and Bioengineering*, 63 (2): 154-165.
- Kumar M. N., Muzzarelli R. A., Muzzarelli C., Sashiwa H., Domb A. J. (2004) Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives. *Chemical Reviews*, 104 (12): 6017-6084.
- Lee K. Y., Mooney D. J. (2012) Alginate: properties and biomedical applications. *Progress in Polymer Science*, 37 (1): 106-126.
- Li L., Ni R., Shao Y., Mao S. (2014) Carrageenan and its applications in drug delivery. *Carbohydrate Polymers*, 103 (15): 1-11.
- Liu J., Zhan X., Wan J., Wang Y., Wang C. (2015) Review for carrageenan-based pharmaceutical biomaterials: favourable physical features versus adverse biological effects. *Carbohydrate Polymers*, 121 (5): 27-36.
- Machado A. H., Lundberg D., Ribeiro A. J., Veiga F. J., Miguel M. G. y col. (2013) Encapsulation of DNA in macroscopic and nanosized calcium alginate gel particles. *Langmuir*, 29 (51): 15926-15935.
- Murakami K, Aoki H, Nakamura S, Nakamura S. I., Takikawa M. y col. (2010) Hydrogel blends of chitin/chitosan, fucoidan and alginate as healing-impaired wound dressings. *Biomaterials*, 31 (1): 83-90.
- Østberg T., Vesterhusa L., Graffnera, C. (1993) Calcium alginate matrices for oral multiple unit administration: II. Effect of process and formulation factors on matrix properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 97 (1-3): 183-193.
- Park H. S., Lee J. Y., Cho S. H., Baek H. J., Lee S. J. (2002) Colon delivery of prednisolone based on chitosan coated polysaccharide tablets. *Archives of Pharmacal Research*, 25 (6): 964-968.
- Pasín B. L., Azón C. Garriga A. (2012) Microencapsulación com alginato en alimentos. Técnicas y aplicaciones. *Revista Venezolana de Ciencia y Tecnología de Alimentos*, 3(1): 130-151.
- Pifferi G., Restani P. (2003) The safety of pharmaceutical excipients. *Il Farmaco*, 58 (8): 541-550.
- Pinkas O., Zilberman M. (2014) Effect of hemostatic agents on properties of gelatin-alginate soft tissue. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 25 (6): 555-573.
- Quin, Y. (2008) Alginate fibres: an overview of the production processes and applications in wound management. *Polymer International*, 57 (2): 171-180.
- Sezer A. D., Akbuğa J. (2006) Fucosphere--new microsphere carriers for peptide and protein delivery: preparation and in vitro characterization. *Journal of Microencapsulation*, 23 (5): 513-522.

- Sezer A. D., Akbuğa J. (2009) Comparison on in vitro characterization of fucospheres and chitosan microspheres encapsulated plasmid DNA (pGM-CSF): formulation design and release characteristics. *AAPS PharmSciTech*, 10 (4): 1193-1199.
- Tønnesen H. H., Karlsen J. (2002) Alginate in drug delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 28(6): 621-30.

Agradecimentos/Agradecimientos

Os coordenadores deste livro gostariam de agradecer o apoio financeiro do FEDER através do Programa Operacional de Cooperação Transfronteiriça Espanha Portugal 2007-2013 (POCTEP) no âmbito do projeto 0687_NOVOMAR_1_P.

Los coordinadores de este libro desean agradecer el apoyo financiero FEDER a través del programa Operacional de Cooperación Transfronteriza España-Portugal 2007-2013 (POCTEC) en el ámbito del proyecto 0687_NOVOMAR_1_P.

