



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE FORMULACIONES CON ALGINATO POR VÍA ORAL

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2022

Autor: Inés Hontoria Cano

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Marta González Álvarez e Isabel González Álvarez

Agradecimientos

A mis tutoras, Marta e Isabel, por aceptarme para hacer el trabajo con ellas, por la paciencia que han tenido conmigo y contestar a todos mis mensajes resolviéndome las dudas que he tenido, que no han sido pocas.

A mis padres, por apoyarme con cada cosa que me propongo y no dudar de que lo voy a conseguir cuando casi ni yo misma confío. Os quiero mucho.

A mi hermana, por ser mi mejor amiga, escucharme y animarme en los momentos de bajón solucionándolo todo con un abrazo. Te quiero Pauli.

A mis amigas, por estar ahí pese a la distancia, escuchándome y aguantando mis enfados con el mundo, teniendo siempre el consejo perfecto. Os quiero un montón.

A mi tía, abu y tío, por su amor infinito, sabiduría y las comidas, que hacen que todo sea más llevadero. Os quiero muchísimo, deberíais de ser eternas.

A mis compañeras de la farmacia, Pilar, Inma y Cecilia, por todo el cariño que me han dado, por preguntarme, motivarme y hacer los días más divertidos y amenos.

A María, por venir todos los miércoles con una alegría contagiosa que hace que la vida se vea con más positividad. Eres ejemplo de lucha y constancia.

Y por último, a mi perrita Goya por alegrarme los días mientras hacía el TFG, por tu amor y lealtad incondicional. Te quiero un mundo.

Resumen

El alginato es un polisacárido hidrofílico presente en las paredes celulares de ciertas algas pardas, como *phacophyceae*, donde forma un gel viscoso al unirse con el agua. Presenta ciertas propiedades como son la viscosidad, solubilidad, mucoadhesividad y baja toxicidad. Además, es capaz de formar enlaces no covalentes con las glicoproteínas de la mucina. También, al entrar en contacto con polímeros como el quitosano, se forma una fuerte interacción entre los grupos amino del quitosano y los grupos carboxilo del alginato proporcionando una mayor mucoadhesión. Todas estas características hacen que el alginato sea un polímero de gran utilidad a la hora de realizar diferentes formulaciones con él.

En este trabajo se habla de formulaciones con alginato que encapsulan fármacos para ser administradas por vía oral y tratar distintas enfermedades. Estas formulaciones son: hidrogeles, pastas, películas complejas, micropartículas, microcápsulas, microesferas, nanopartículas y disoluciones.

Para la elaboración del trabajo se realizó una revisión bibliográfica de artículos. Se utilizaron los descriptores “alginate” y “oral administration” y se introdujeron en diferentes bases de datos como Medline (vía Pubmed), Embase, Scopus, Medes, Web of Science y Cochrane library. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión obteniendo 10 artículos que fueron los que se incluyeron finalmente.

Hay muchas enfermedades crónicas, como la diabetes o enfermedades intestinales, que conllevan una adherencia al tratamiento. Y otras como lesiones de la cavidad bucal que requieren de tratamientos agresivos. Esto puede dar lugar a un abandono del tratamiento. Se recurre a administrar comprimidos por la vía oral, debido a que ésta es una vía sencilla e indolora. Pero el fármaco tiene que atravesar distintas barreras fisiológicas que pueden hacer que se pierda parte de éste. De manera que un método prometedor es encapsular los fármacos para protegerlos y asegurar que llega el fármaco intacto al sitio de actuación.

Palabras clave: Alginato, vía oral, aplicaciones terapéuticas, formulaciones.

Índice

1. <i>Introducción</i>	5
1.1 Vía oral	5
1.2 El alginato.....	5
1.3. Propiedades	6
1.4. Farmacodinamia y mecanismo de acción.....	7
1.5. Toxicidad.....	7
1.6. Tipos de alginato.....	8
1.7. Aplicaciones	8
2. <i>Objetivos</i>	9
3. <i>Materiales y métodos</i>	9
3.1 Diseño	9
3.2 Fuentes de obtención de datos	9
3.3 Estrategia de búsqueda.....	10
3.4 Criterios de inclusión y exclusión	10
4. <i>Resultados</i>	11
5. <i>Discusión</i>	19
5.1. Hidrogeles	19
5.2. Pastas.....	25
5.3. Películas complejas	27
5.4. Micropartículas.....	30
5.5. Microcápsulas	33
5.6. Microesferas.....	33
5.7. Nanopartículas	34
5.8. Disoluciones.....	35
6. <i>Conclusiones</i>	36
7. <i>Bibliografía</i>	37

1.Introducción

1.1 Vía oral

La administración de fármacos por vía oral es una de las vías más utilizadas debido a su comodidad, seguridad e indolora. A pesar de sus múltiples beneficios, no es la vía que proporciona mayor eficacia, debido a diversos factores que afectan al fármaco como por ejemplo el pH ácido del estómago que puede degradar el fármaco, si hay alimentos en el estómago, así como la administración simultánea de otro fármaco. Estos casos pueden afectar a la absorción, y el efecto de primer paso hepático puede metabolizar parte del fármaco impidiendo que pase completo al torrente sanguíneo. También nos encontramos con otro problema que es que ciertos fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos pueden dañar la mucosa del estómago e intestino pudiendo producir úlceras. Por todas estas razones un método para que la vía oral pueda ser más eficaz y segura es encapsulando los fármacos con polímeros que protejan al fármaco como es el caso del alginato.^(1,2)

1.2 El alginato

El ácido alginico (alginato) es un polisacárido hidrofílico presente en las paredes celulares de ciertas algas pardas, como *phacophycae*, donde forma un gel viscoso al unirse con el agua. El alginato puede extraerse por extracción alcalina.⁽³⁾

Su estructura se basa un polímero lineal con un residuo de ácido L-glucurónico y ácido D-manurónico, enlazados mediante enlaces glucosídicos 1,4.⁽⁴⁾

Inicialmente, las algas sintetizan el alginato como un polímero de ácido manurónico, pero posteriormente lo modifican mediante epimerización enzimática, en ácido glucurónico. Su fórmula molecular es $C_{12}H_{20}O_{12}P_2$.⁽³⁾

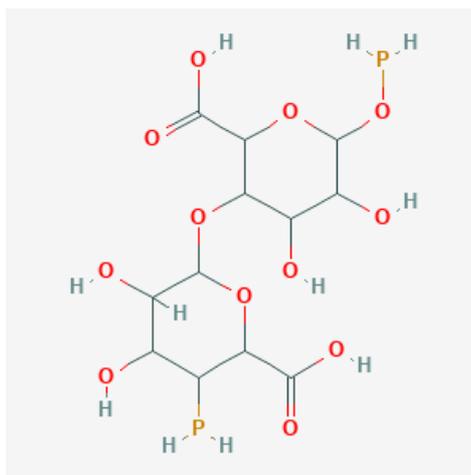


Figura 1. Estructura química del alginato. ⁽³⁾

1.3. Propiedades

El alginato posee numerosas propiedades lo que proporciona una gran ventaja a la hora de realizar formulaciones con él, como son la solubilidad. El alginato es soluble en soluciones acuosas con pH superior a 3,5, también en mezclas de agua y en disolventes orgánicos como el alcohol, aunque es insoluble en leche debido al calcio que contiene. ⁽⁵⁾

Otra de las propiedades que posee es la viscosidad. Esta depende de la concentración, aumenta mucho en concentraciones igual o superior al 2%. También depende de la velocidad del movimiento, al aumentar esta, disminuye la viscosidad. ⁽⁵⁾

En presencia de calcio, el alginato adquiere una forma peculiar conocida comúnmente como “caja de huevos”. La estructura se basa en iones de calcio formando puentes entre los grupos de carga negativa del ácido glucurónico, adquiriendo una forma helicoidal. ⁽⁵⁾

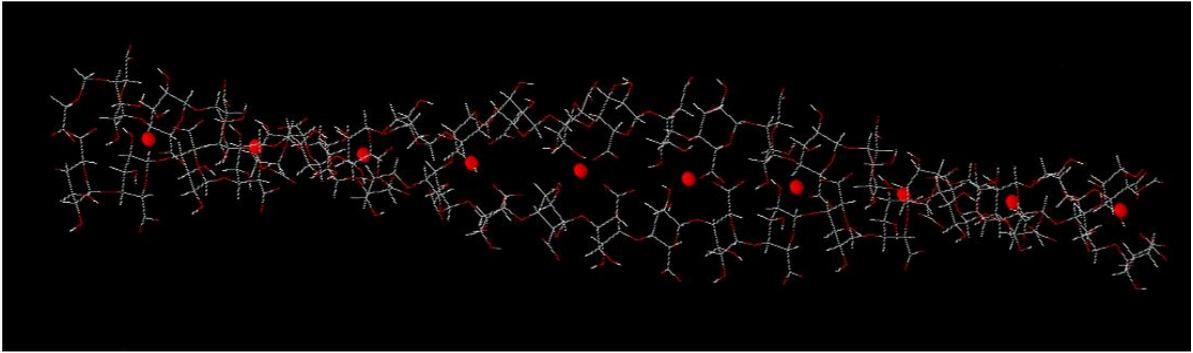


Figura 2. Estructura de la doble hélice formada por alginato y calcio⁽⁵⁾

Las zonas donde hay ácido glucurónico son las que interaccionan con las cadenas, en cambio las zonas de ácido manurónico interaccionan con el agua.

(5)

1.4. Farmacodinamia y mecanismo de acción⁽³⁾

Debido a sus propiedades espumantes, flotantes y viscosas, el ácido algínico favorece la reducción del reflujo.

Las formulaciones a base de alginato suelen contener bicarbonato, por tanto, el mecanismo se basa en la formación de una espuma (balsa), a partir de los iones de bicarbonato que al entrar en contacto con el ácido gástrico se transforman en CO_2 , quedando atrapados en el gel y formando esa balsa. Dicha balsa, gracias al CO_2 , tiene un pH prácticamente neutro y actúa como barrera, impidiendo así el reflujo gastroesofágico.

1.5. Toxicidad⁽³⁾

La dosis letal notificada en humanos se encuentra en valores superiores a 15 g/Kg.

Los síntomas de toxicidad por ácido algínico ingerido son los siguientes:

- Distensión abdominal
- Náuseas y vómitos
- Disfagia
- Obstrucción intestinal

El ácido algínico inhalado puede provocar neumonitis.

1.6. Tipos de alginato

Los principales tipos de alginato que nos encontramos son:

- Alginato sódico: es una forma de sal de sodio del ácido algínico, se obtiene de las paredes de algas pardas. Al ser administrado de forma oral, este se une y bloquea la absorción intestinal de algunos isotopos radiactivos. Lo podemos encontrar, dentro de la industria farmacéutica, en materiales de impresión para odontología, como hemostático, para ungüentos, geles y también como aditivo para diferentes medicamentos. También se utiliza en la industria alimentaria como aditivo, estabilizador y espesante.⁽⁶⁾
- Alginato potásico: es una sal del ácido algínico. Se utiliza dentro de la industria farmacéutica como hidrogel, para materiales de impresión para odontología, en materiales absorbentes para apósitos quirúrgicos, para fabricar microsferas y nanopartículas. También en industria alimentaria se utiliza como aditivo.⁽⁷⁾
- Alginato amónico: se utiliza, dentro de la industria alimentaria, como estabilizador, espesante, emulsionante y gelificante.⁽⁸⁾
- Alginato cálcico: es un carbohidrato que se extrae de las algas marinas. Se utiliza en industria farmacéutica como apósito. También se utiliza en industria alimentaria como aditivo.⁽⁹⁾
- Alginato de propilenglicol: polisacárido que se extrae de las algas pardas. Se puede encontrar en la industria alimentaria como espesante, emulsificante y estabilizador, también se puede utilizar en frutas y bebidas de ácido láctico y como estabilizador de espuma en cerveza, yogur y aromatizantes.⁽¹⁰⁾

1.7. Aplicaciones

Además de las aplicaciones terapéuticas que se van a comentar en el apartado de discusión, el alginato puede utilizarse en otros ámbitos como en industria química y textil para formular detergentes, tintas de impresión textil y para coloración de tejidos. Gracias a su viscosidad, puede utilizarse dentro de la industria alimentaria para la fabricación de helados y también como espesante y aglutinante. ⁽⁴⁾

2. Objetivos

El objetivo general de este TFG es realizar una revisión bibliográfica sobre las diferentes formulaciones con alginato que se pueden realizar para ser administradas por la vía oral y tratar ciertas enfermedades. Los objetivos específicos serían:

1. Describir las diferentes formulaciones de alginato que se pueden utilizar para la vía oral.
2. Determinar qué patologías se pueden beneficiar de las formulaciones a base de alginato.
3. Evaluar qué características de los polímeros afectan a la formulación.
4. Determinar qué ventajas aportan las nuevas formulaciones en las diferentes patologías.

3. Materiales y métodos

El presente Trabajo Fin de Grado tiene la autorización de la Oficina de Evaluación de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández de Elche con número de autorización: TFG.GFA.MGA.IH.220408 (Anexo I).

3.1 Diseño

Se ha realizado un análisis crítico de los artículos recuperados en la revisión bibliográfica.

3.2 Fuentes de obtención de datos

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos: Medline (vía Pubmed), Embase, Scopus, Medes, Web of Science y Cochrane library.

La búsqueda de información comenzó seleccionando las palabras clave a través de la página web de descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) para definir los descriptores a buscar.

3.3 Estrategia de búsqueda

Los dominios que se definieron para la búsqueda fueron dos:

Intervención: Formulaciones con alginato, utilizando el descriptor “alginato” en español y “alginate” en inglés, definiéndose como “Sales y ésteres de ácido algínico que se utilizan como hidrogeles; materiales de impresión dental y como materiales absorbentes para apósitos quirúrgicos (vendajes, hidrocoloide). También se utilizan para fabricar microsferas y nanopartículas para kits de reactivos para diagnóstico y sistemas de liberación de medicamentos.”⁽¹¹⁾

Resultados: Vía oral, utilizando el descriptor “administración oral” en español y “oral administration” en inglés, definiéndose como “administración de fármacos, sustancias químicas u otras sustancias por la boca.”⁽¹²⁾

Tras la búsqueda con dichos descriptores, la ecuación en Medline fue:

(“Alginates(Mesh)) AND “Administration, Oral “ (Mesh))

3.4 Criterios de inclusión y exclusión

Se aplicaron los siguientes criterios en las búsquedas:

- Año de publicación: uso el filtro “publication date” y así obtener artículos publicados en los últimos 5 años, aplico *5 years*.
- Especie: uso el filtro “species” y así obtener artículos exclusivamente de especie humana, aplico *humans*.
- Idioma: uso el filtro “language” para obtener artículos en inglés, aplico filtro *english*.

Aplicados los filtros, se realizó una revisión manual de las publicaciones elegidas, comprobando que cumplían los criterios de inclusión y de exclusión, leyendo el título, abstract y artículo completo.

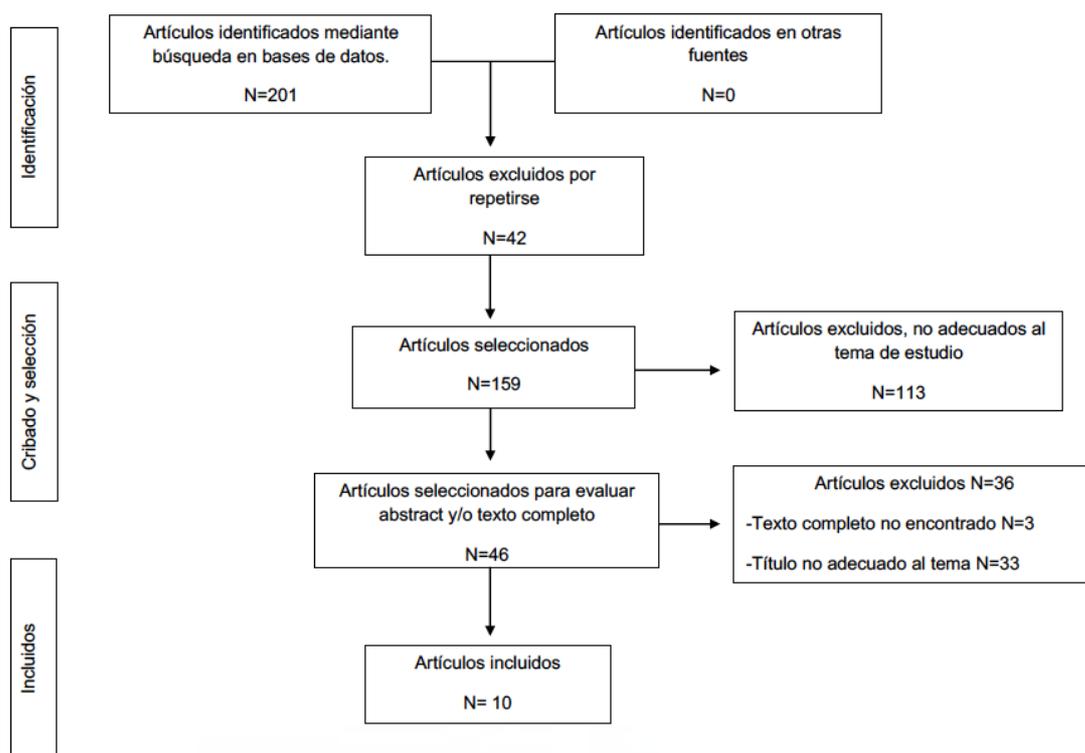


Figura 3. Identificación y selección de artículos.

4. Resultados

Tras aplicar los criterios de inclusión y de exclusión se recuperaron un total de 201 referencias: 47 en Medline (23,4%), 31 en Embase (15,4%), 45 en Scopus (22,4%), 73 en Web of Science (36,3%) y 5 Cochrane library (2,5%).

Una vez revisados manualmente los títulos de todas las referencias fueron seleccionados 46 (22,9%) para evaluar el abstract y/o texto completo del artículo. Finalmente fueron seleccionados 10 artículos (4,9%) para revisar y analizar en este TFG. Estos están detallados en la tabla 1.

Tabla 1. Cuadro resumen de los 10 artículos seleccionados

Autor, año	Título	País	Tipo de estudio	Objetivos	Resultados
Idota Y, et al. 2018 ⁽¹³⁾	Mechanism of suppression of Blood Glucose level by Calcium Alginate in Rats	Japón	Artículo de investigación	Se examina cómo el alginato de calcio elimina el aumento postprandial de la glucosa en sangre estudiando in vitro el efecto inhibitorio del Ca-Alg sobre las enzimas α -amilasa y α -glucosidasa También se estudió la cantidad y tamaño óptimo de alginato de calcio para suprimir el nivel de glucosa en sangre posprandial en ratas.	Se observó que la tasa de inhibición de la α -amilasa no era significativa, a diferencia de la α -glucosidasa, que sí mostró una inhibición considerable.
El Moussaoui S, et ⁽¹⁴⁾	HPV Lesions and Other Issues in the Oral Cavity Treatment and	España	Estudio clínico	Desarrollo de un hidrogel a base de alginato de sodio y ácido hialurónico que contiene un 2% de ketorolaco trometamina para tratar y	Se realizaron distintos estudios donde mostraron una fácil aplicación, la capacidad del ketorolaco trometamina de penetración en la mucosa bucal y

	Removal without Pain			eliminar las lesiones provocadas por el virus del papiloma humano y por otras lesiones de la cavidad bucal.	sublingual, la función de la saliva en la biodisponibilidad del fármaco donde se observó que más de la mitad de la dosis aplicada se eliminaba en una hora. El excelente perfil de seguridad y tolerabilidad y el alto grado de correlación entre una membrana artificial y la mucosa bucal y sublingual.
Agüero L, et al. 2017 ⁽¹⁵⁾	Alginate microparticles as oral colon drug delivery device: A review	Cuba y Brasil	Revisión	Descripción de propiedades del alginato como dispositivo de administración oral de fármacos en el colon, su uso con otros polímeros y técnicas de microencapsulación.	Realizaron diferentes estudios in vitro e in vivo en los que se determinó la capacidad gelificante del alginato con diferentes iones multivalentes. Se determinó que la biocompatibilidad y biodegradabilidad eran buenas lo que hace que este sea un gran

					material para aplicaciones terapéuticas.
Kilicarslan M, et al. 2018 ⁽¹⁶⁾	Preparation and evaluation of clindamycin phosphate loaded chitosan/alginate polyelectrolyte complex film as mucoadhesive drug delivery system for periodontal therapy	Turquía	Artículo de investigación	Elaboración de películas complejas de polielectrolitos adhesivas que contenían fosfato de clindamicina para el tratamiento periodontal local con alginato y quitosano, evaluando el espesor, contenido, estructura, hinchamiento, adhesión y liberación in vitro del fármaco, así como la investigación de los efectos, peso molecular y volumen de los polímeros.	Se determinó que el uso del alginato y el quitosano en concentraciones variables y la mezcla de polímeros afectaron a las características de la película. En cuanto a la propiedad adhesiva, se observó que al elevar la concentración de alginato en la mezcla de polímeros se mejoraba esta propiedad y que el peso molecular del quitosano también afectaba a la adhesión de las películas complejas, donde se vió que era mayor en el complejo Lc-Alg que en el MC-Alg.

					Y que la tasa de liberación de CDP y la cinética de liberación se vieron afectadas por la relación de complejación.
Shtenberg Y, et al. 2017 ⁽¹⁷⁾	Mucoadhesive alginate pastes with embedded liposomes for local oral drug delivery	Israel	Artículo de investigación	Desarrollo de un Sistema de entrega mucoadhesivo basado en la combinación de alginato y liposomas. Se elaboraron tres sistemas híbridos de liberación, una pasta, un hidrogel y una pasta enlazada.	Se demostró que el sistema híbrido de alginato y liposomas es de gran utilidad a la hora de administrar drogas, gracias a la mucoadhesión y liberación sostenida de liposomas. Podría aplicarse en un futuro para tratar el cáncer bucal.
Zhou M, et al. 2018 ⁽¹⁸⁾	Alginate hydrogel beads as a carrier of low density lipoprotein/ pectin nanogels for potential oral delivery applications	EEUU	Artículo de investigación	Elaboración de perlas de hidrogel de alginato con Ca ²⁺ y Fe ³⁺ cargadas con nanogeles de pectina y lipoproteína de baja densidad de yema de huevo.	Se pudo observar que las perlas de hidrogel de alginato fueron un preparado con éxito. La carga de nanogeles no afectó a las propiedades fisicoquímicas de las perlas. También se demostró que la tasa de liberación de las perlas de

					hidrogel con nanogeles elaborados con bajo alginato viscoso y Ca^{2+} fue significativamente lenta y en cambio la liberación de curcumina fue sostenida.
Wong CY, et al. 2017 ⁽¹⁹⁾	Microparticles, microcapsules and microspheres: a review of recent developments and prospects for oral delivery of insulin	Australia	Revisión	Revisión del estado actual de micropartículas, microcápsulas y microesferas para administrar de forma oral insulina, así como una serie de técnicas como el recubrimiento capa por capa, autopolimerización de la cubierta, y sistema de administración de fármacos en micropartículas nanocompuestas.	Gracias a las técnicas novedosas como son la elaboración de micropartículas de nanocompuestos, recubrimiento capa por capa y automolimerización, se puede conseguir una mejora en la biodisponibilidad oral de la insulina para el tratamiento de la diabetes.
Xu X, et al. 2020 ⁽²⁰⁾	Intragastric amorphous	China	Artículo de investigación	Desarrollo de nanopartículas de carbonato de calcio amorfo	Se demostró en una solución gástrica simulada y en vivo, que la

	calcium carbonate consumption triggered generation of in situ hydrogel piece for sustained drug release			en solución de alginato de sodio con fármaco al 2% para pacientes con disfagia.	liberación sostenida de los fármacos tuvo una duración de 10 horas. También se pudo comprobar que la T máx (hasta 1,79+- 0,24h) y AUC0-12(46,37 +- 2,71 microgramos/ml*h) fueron mayores que la de la solución de fármaco libre.
Li S, et al. 2022 ⁽²¹⁾	Application of chitosan/alginate nanoparticle in oral drug delivery systems: prospects and challenges	China	Artículo de investigación	Estudiar la aplicación de las nanopartículas de alginato/quitosano para cargar fármacos y tratar enfermedades tales como la diabetes o enfermedades intestinales.	Se mostró que la interacción electrostática que se produjo entre el alginato y el quitosano era favorable a la hora de proteger al fármaco del tracto gastrointestinal y del ambiente ácido del estómago.
Li Q, et al. 2018(22)	Nano-in-Micro Delivery System Prepared by Co-Axial Air Flow for	China	Estudio clínico	Preparación de nano-en-micro (NiMDS) para administración oral de ácido linoleico conjugado mediante un	Se realizaron estudios donde se mostró que las nanopartículas de quitosano incrustadas en la matriz de micropartículas de alginato

	<p>Oral Delivery of Conjugated Linoleic Acid</p>			<p>sistema de flujo de aire coaxial.</p>	<p>tenían menos fragmentos, mayor resistencia mecánica, mayor tamaño, menor liberación de explosión y liberación controlada en solución de tampón fosfato con respecto a cada una de ellas por separado. También mostraron que el flujo de aire coaxial es un sistema ideal para preparar esta formulación.</p>
--	--	--	--	--	---



5. Discusión

Debido a sus múltiples propiedades como biodegradabilidad, biocompatibilidad baja toxicidad, versatilidad química, sensibilidad al pH, reticulación, y mucoadhesividad, hacen que el alginato sea un polímero de gran utilidad a la hora de realizar diferentes formulaciones como son hidrogeles, pastas mucoadhesivas, películas complejas, nanopartículas y micropartículas entre otras. ⁽¹⁵⁾

Muchas enfermedades como la diabetes, enfermedades intestinales, etc., conllevan una adherencia al tratamiento, pero ésta depende del tipo de formulación que se administra. Además, enfermedades como el cáncer y las lesiones que pueden producir también tienen un tratamiento que es necesario cumplir. Sin embargo, muchos de estos tratamientos pueden ser algo agresivos, puesto que conllevan inyecciones y cirugía, por lo que pueden llevar al paciente a un abandono del tratamiento. Los comprimidos son la forma farmacéutica más utilizada para administrar fármacos por vía oral, debido a su sencillez, es indoloro, lo que asegura la adherencia por parte de los pacientes. ⁽¹⁴⁾

El fármaco tiene que atravesar distintas barreras fisiológicas, enfrentarse al pH ácido del estómago y pH alcalino del intestino para llegar al lugar de acción, conservando la integridad del fármaco. Además, existen ciertos grupos poblacionales como son los bebés y los ancianos con disfagia que no pueden tomar los medicamentos en forma sólida. ⁽²⁰⁾

Para ello, en este apartado se van a comentar distintos tipos de formulaciones que protegerán al fármaco y puedan ser administrados por vía oral para distintas aplicaciones terapéuticas.

5.1. Hidrogeles

Los hidrogeles son cadenas poliméricas hidrófilas que se enlazan mediante enlaces de hidrógeno, covalentes o interacciones de van der Waals, formando una red tridimensional. ⁽¹⁸⁾

Estos son sensibles al pH, temperatura y fuerza iónica, propiedades que han despertado interés en cuanto a su uso como vehículo para administrar fármacos.⁽¹⁸⁾

En el estudio realizado por El Moussaoui S, et al ⁽¹⁴⁾, se elabora un hidrogel de alginato de sodio y ácido hialurónico con ketorolaco trometamina al 2%.⁽¹⁴⁾

Este hidrogel está indicado para el tratamiento de enfermedades y lesiones de la cavidad oral como las causadas por el virus del papiloma humano, entre la que destaca el condiloma acuminado. Se trata de una lesión del epitelio bucal, causada por diferentes genotipos del VPH. Si no remite de forma espontánea, puede ser eliminado mediante tratamiento quirúrgico, lo que requiere de fármacos para tratar el dolor y controlar la inflamación.⁽¹⁴⁾

Uno de los fármacos a utilizar es el ketorolaco, antiinflamatorio no esteroideo para tratar el dolor de moderado a severo, ya que presenta un fuerte efecto analgésico comparándose con el de algunos opioides, con la diferencia de que no crea la misma dependencia. Se comercializa como sal de trometamina.⁽¹⁴⁾

El hidrogel obtenido en este trabajo, además de contener alginato de sodio, que actúa como polímero, y ketorolaco trometamina, como antiinflamatorio y analgésico, posee ácido hialurónico, destinado a reducir el daño sobre la mucosa. Se utiliza ácido hialurónico tanto de peso molecular alto como bajo. El de peso molecular bajo tiene la ventaja de penetrar mejor en las capas más profundas, mientras que el de alto peso molecular actúa de forma más superficial.⁽¹⁴⁾

A través de diferentes ensayos evaluaron la seguridad y eficacia de este hidrogel por vía tópica en formulaciones mucoadhesivas en la mucosa oral. También se han realizado pruebas para evaluar el pH, hinchamiento y degradación, reología, pruebas in vitro de liberación y biodisponibilidad, permeación ex vivo, estudios histológicos y citotóxicos y pruebas in vivo. ⁽¹⁴⁾

El pH resultó estar en un rango intraoral normal de 7,2.⁽¹⁴⁾

Estudios morfológicos realizados mediante microscopía electrónica de barrido demostraron que la estructura del hidrogel era compacta, pero a pesar de ello, el comportamiento reológico era bueno, así como su extensibilidad, que se probó que garantizaba una aplicación agradable, fácil y sin dolor.⁽¹⁴⁾

Otro de los estudios realizados fue un ensayo de liberación del fármaco in vitro utilizando membrana biomédica sintética (PermeaPad) y membrana sintética PES y se pudo observar, tal como se muestra en la figura 4, que el ketorolaco trometamina se libera del hidrogel y es capaz de atravesar las membranas, siendo más significativo el paso en la membrana PES que en la biomédica.⁽¹⁴⁾

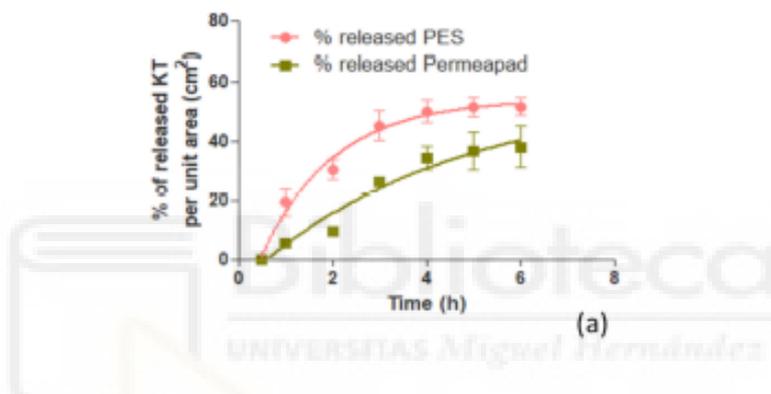


Figura 4. Liberación de ketorolaco trometamina en membrana sintética (PES) y membrana biomédica (PermeaPad). El Moussaoui S, et al.⁽¹⁴⁾

Ensayos ex vivo de permeación transmucosa, utilizando mucosas bucal y sublingual porcina dieron como resultado una buena permeación de ketorolaco trometamina en ambas mucosas. Ésto lo podemos ver en la figura 5.⁽¹⁴⁾

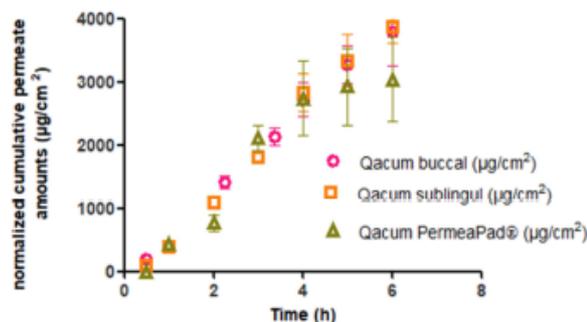


Figura 5. Cantidad acumulada de Keetorolaco Trometamina permeada en la mucosa bucal, sublingual y membrana PermeaPad.⁽¹⁴⁾

Los estudios de correlación in vitro-ex vivo entre la membrana biomédica permeable con las mucosas bucal y sublingual mostraron una excelente correlación, pero la capacidad de retención del ketorolaco de trometamina fue baja.⁽¹⁴⁾

Los estudios histológicos y de citotoxicidad en cerdos in vivo mostraron que la aplicación del hidrogel es segura y bien tolerada.⁽¹⁴⁾

También se evaluó, mediante un ensayo in vitro, el papel de la saliva en la biodisponibilidad del fármaco, utilizando saliva artificial, resultando que era capaz de eliminar más de la mitad de la cantidad aplicada inicialmente sobre las mucosas bucal y sublingual, siendo ingerido el fármaco antes de ser absorbido, considerándose así una administración oral.⁽¹⁴⁾

Del ensayo in vivo utilizando cerdos, se observó, como podemos ver en la figura 6 a y b, que no se apreciaron diferencias significativas en la pérdida de agua transepitelial antes de la aplicación del hidrogel y tras dos horas de su aplicación, concluyendo que la formulación de ketorolaco trometamina no provoca daño a la mucosa.⁽¹⁴⁾

Posteriormente, tras sacrificar a los animales, se extrajo mucosa bucal y sublingual y así determinar la cantidad de fármaco retenida. En la figura 7 podemos ver que las diferencias entre la mucosa bucal y sublingual fueron estadísticamente significativas, pudiendo retener 1,88 microgramos/cm² de fármaco en la mucosa bucal y 0,48 microgramos/cm² en la mucosa sublingual. Se consideró que la cantidad retenida es la responsable de la acción analgésica y antiinflamatoria local, siendo este hidrogel de gran utilidad para tratamientos de ciertas lesiones bucales que requieran de procesos quirúrgicos. ⁽¹⁴⁾

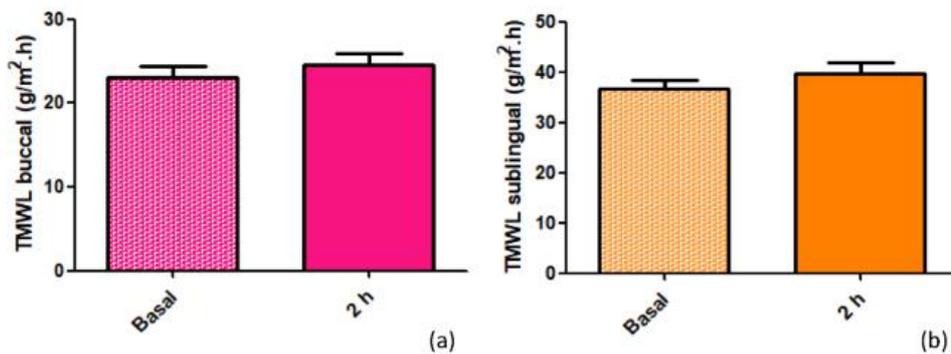


Figura 6. Valores del método de pérdida de agua tras mucosa tomados antes de la aplicación del hidrogel(basal) y tras dos horas de la aplicación, para (a) mucosa bucal y (b) mucosa sublingual. El Moussaoui S, et al.⁽¹⁴⁾

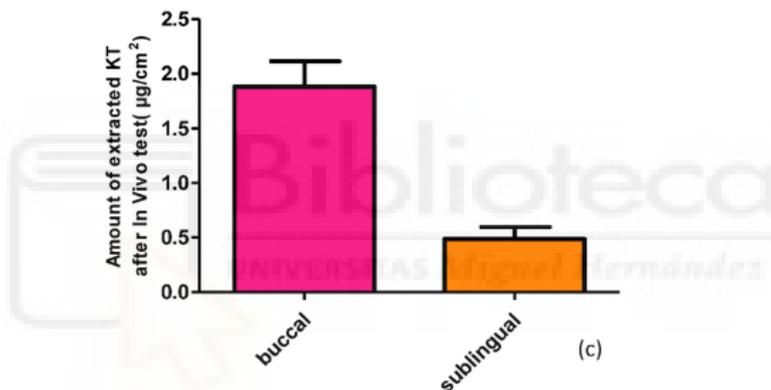


Figura 7. Cantidad retenida de Ketorolaco Trometamina en las mucosas bucal y sublingual, tras la prueba in vivo en cerdos. El Moussaoui S, et al.⁽¹⁴⁾

Otro tipo de hidrogel a comentar sería las perlas de hidrogel de alginato (de baja y alta viscosidad) cargadas con LDL/ pectina, utilizando cationes divalentes como el Ca²⁺ o con cationes trivalentes como Fe³⁺, ya que éstos facilitan la gelificación de proteínas, con el fin de administrar fármacos por vía oral. ⁽¹⁸⁾

En un estudio realizado por Zhou M, et al,⁽¹⁸⁾ prepararon nanogeles con lipoproteínas de baja densidad (LDL) y utilizaron como recubrimiento la pectina con la finalidad de poder ser administrados por vía oral. Pero estos nanogeles presentaban estabilidad únicamente a un pH gastrointestinal simulado sin estar en ayuno, en condiciones de ayuno (pH bajo) no se presentaba estabilidad. Así

pues, debido a la estabilidad de los hidrogeles de alginato en condiciones ácidas, en otro estudio realizado por los mismos autores, se pretendía incorporar nanogeles en un hidrogel de alginato y de esta manera proteger a los nanogeles del pH más ácido. ⁽¹⁸⁾

Para ello se prepararon dos tipos de perlas de hidrogel de alginato, uno con alginato de alta viscosidad y cloruro férrico (HAG/Fe) y el otro con alginato de baja viscosidad y cloruro cálcico (LAG/Ca). A su vez, se utilizó curcumina como fármaco hidrófobo y lo que se hizo con él fue encapsularlo en el nanogel de LDL/pectina para posteriormente introducirlo en las perlas de hidrogel y medir los perfiles de liberación. Algunas perlas se secaron mediante liofilización y otras mediante secado al aire. ⁽¹⁸⁾

Se evaluó la liberación de curcumina de diferentes formas: incorporando la curcumina en las perlas de alginato sin encapsularla en los nanogeles y encapsulándola en los nanogeles. Como se observa en la figura 8, la curcumina encapsulada en los nanogeles presenta una tasa de liberación mucho menor que cuando no está encapsulada, pero no se presentan diferencias en cuanto a utilizar cloruro cálcico y cloruro férrico, aunque en el líquido intestinal simulado se aprecia una liberación más sostenida en Ng@LAG/Ca. En cuanto a secar las perlas mediante liofilización o mediante secado al aire también se muestran ciertas diferencias en la liberación. Fue más lenta en perlas secadas al aire. ⁽¹⁸⁾

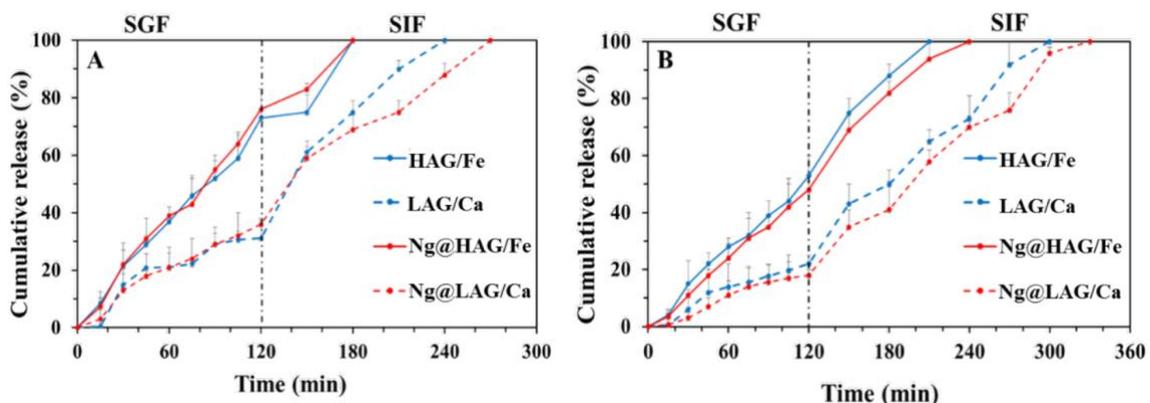


Figura 8. Liberación de curcumina en perlas de hidrogel con alginato de alta viscosidad y cloruro férrico (HAG/Fe), en perlas de hidrogel con alginato de baja viscosidad y cloruro cálcico (HAG/Ca), en perlas de hidrogel con nanogeles de alginato de alta viscosidad y cloruro férrico (Ng@HAG/Fe) y en perlas de hidrogel

con nanogeles de alginato de baja viscosidad y cloruro cálcico secadas mediante A) liofilización y B) secado al aire. Zhou M, et al.⁽¹⁸⁾

Estos resultados confirman la necesidad de encapsular los nanogeles en perlas de alginato para proteger al fármaco de las condiciones gastrointestinales. ⁽¹⁸⁾

5.2. Pastas

Otro tipo de formulación que nos encontramos son las pastas. Se pueden formular a base de polímeros mucoadhesivos, como el alginato, que gracias a los enlaces no covalentes que forma con las glicoproteínas de la mucina, el fármaco se adhiere a las superficies mucosas permitiendo así una mayor duración de los fármacos en el lugar de aplicación. Además, en el estudio realizado por Shtenberg et al ⁽¹⁷⁾, formularon una pasta híbrida a base de alginato y liposomas para asegurar también la liberación controlada de fármacos. Por su estructura, los liposomas pueden incorporar tanto compuestos hidrófobos como hidrófilos.⁽¹⁷⁾

Esta pasta híbrida se formuló para el tratamiento de cáncer bucal, encapsulando doxorubicina en los liposomas.⁽¹⁷⁾

Para su preparación se utilizó una técnica suave, sin secado y contiene gran cantidad de agua, para poder asegurarse así que retiene las estructuras de los liposomas.⁽¹⁷⁾

Se formularon pastas de alginato a diferentes concentraciones y se evaluó la liberación de doxorubicina desde los liposomas. Como se puede observar en la figura 9, gran parte de los liposomas se liberaron a las dos horas de ser administradas las pastas. ⁽¹⁷⁾

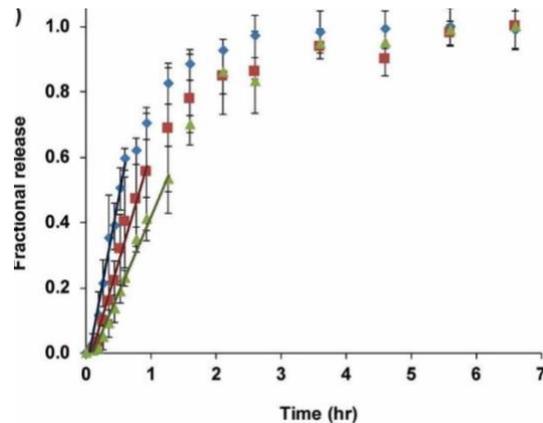


Figura 9. Liberación acumulada de doxorubicina de los liposomas de pastas de alginato a diferentes concentraciones de alginato en tampón de saliva simulada frente al tiempo. Shtenberg Y, et al.⁽¹⁷⁾

Debido a que la tasa de liberación no se mantenía en el tiempo, formularon una pasta de alginato híbrido reticulado, combinando las propiedades mucoadhesivas de las pastas con la tasa de liberación sostenida que poseen los hidrogeles.⁽¹⁷⁾

La preparación de esta pasta consiste en aplicar sobre tejido bucal la pasta y a continuación añadir una disolución de iones para que se produzca un entrecruzamiento y así frenar la degradación del alginato.⁽¹⁷⁾

Una vez preparada la pasta híbrida reticulada, se incorporó a una solución tampón de saliva simulado. También se cargaron los liposomas de doxorubicina y se aplicaron en el tejido y se evaluó la tasa de liberación del fármaco, dando como resultado un perfil de liberación gradual en comparación con la pasta híbrida no reticulada.⁽¹⁷⁾

También se puede observar en la figura 10 que la tasa de liberación no depende de la carga del fármaco, ya que la tasa de liberación entre liposomas con distinto grado de concentración del fármaco (doxorubicina) fueron similares, concluyéndose que la tasa de liberación depende de la degradación de la matriz polimérica. Ésto es una ventaja, puesto que la carga se puede cambiar sin necesidad de formular un nuevo vehículo, así pues controlándose la degradación de la matriz se puede conseguir prolongar la tasa de liberación de los liposomas y así poder mantener los fármacos en el lugar de acción y cumplir su función.⁽¹⁷⁾

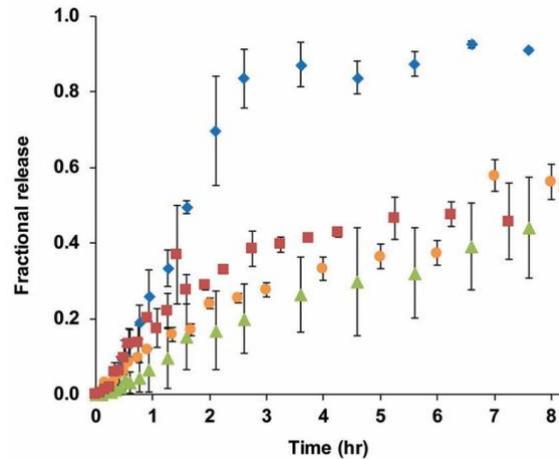


Figura 10: Porcentaje liberado de liposomas cargados de doxorubicina a partir de pastas de alginato híbrido al 3%(p/v) frente al tiempo. El rombo representa liposomas de pasta no reticulada, el triángulo liposomas de pasta reticulada, el círculo liposomas de pasta reticulada cargados de doxorubicina y el cuadrado liposomas de hidrogel reticulado. Shtenberg Y, et al. ⁽¹⁷⁾

5.3. Películas complejas

Las películas son un tipo de formulación que mejora la adherencia al tratamiento por parte del paciente. ⁽¹⁶⁾

En el estudio realizado por Kilicarslan M, et al, ⁽¹⁶⁾ se prepararon películas complejas de alginato y quitosano cargadas con fosfato de clindamicina para tratar la periodontitis local, enfermedad infecciosa que provoca también inflamación y destruye los tejidos de soporte llevando a la pérdida de dientes. ⁽¹⁶⁾

El quitosano es un polisacárido polimérico con propiedades mucoadhesivas, no tóxico, biocompatible, biodegradable y posee carga positiva y la clindamicina se trata de un antibiótico utilizado para terapias dentales y es hidrosoluble ^(15,16).

Las películas complejas cargadas de clindamicina se formularon por la técnica de colada. Utilizando alginato y quitosano de bajo y medio peso molecular, se mezclaron soluciones de 15 ml de quitosano con soluciones de 5 ml de alginato y posteriormente las películas formadas se sometieron a estudios de adhesión y de liberación del fármaco. ⁽¹⁶⁾

A _o	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
alginato	1%	2%	3%	1%	2%	3%	2%	3%	2%	3%
MC	5ml	5ml	5ml	15ml	15ml	15ml	5ml	5ml	15ml	15ml
	1%	2%	3%	1%	2%	3%	1%	1%	1%	1%
	15ml	15ml	15ml	5ml	5ml	5ml	15ml	15ml	5ml	5ml

B _o	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17	F18
alginato	1%	2%	3%	1%	2%	3%	2%	3%
LC	5ml	5ml	5ml	15ml	15ml	15ml	15ml	15ml
	1%	2%	3%	1%	2%	3%	1%	1%
	15ml	15ml	15ml	5ml	5ml	5ml	5ml	5ml

Tabla 2: Contenido de las películas de complejo de alginato- quitosano de medio peso molecular (MC) y quitosano de bajo peso molecular (LC). Kilicarslan M, et al.⁽¹⁶⁾

En la figura 11 podemos ver que la adhesión depende tanto del volumen como de la concentración de alginato. A pesar de que en volumen y concentraciones bajas de alginato las películas que contienen quitosano de medio peso molecular tienen mayor adhesión que las que contienen bajo peso molecular. Se puede apreciar que las propiedades de adhesividad son malas en general en volumen y concentración bajos de alginato. Sin embargo, en alto volumen y concentración de alginato podemos apreciar una mayor adhesividad en las películas preparadas con quitosano de bajo peso molecular. ⁽¹⁶⁾

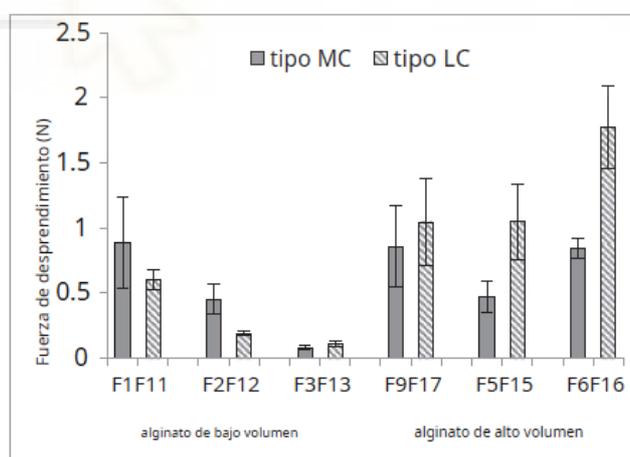


Figura 11: Estudio de propiedad de adhesividad de películas complejas con quitosano de bajo y medio peso molecular en alginato de bajo y alto volumen. Kilicarslan M, et al⁽¹⁶⁾

En la figura 12 se muestra la adhesividad de películas a distintas concentraciones y volúmenes de alginato observándose que apenas se notaba

diferencia entre las distintas concentraciones en 15 ml, pero en cambio a 5ml se apreció una gran diferencia entre F7 y F2. Ésto vuelve a afirmar que cuando la cantidad de alginato es baja, la adhesión no es buena.(16)

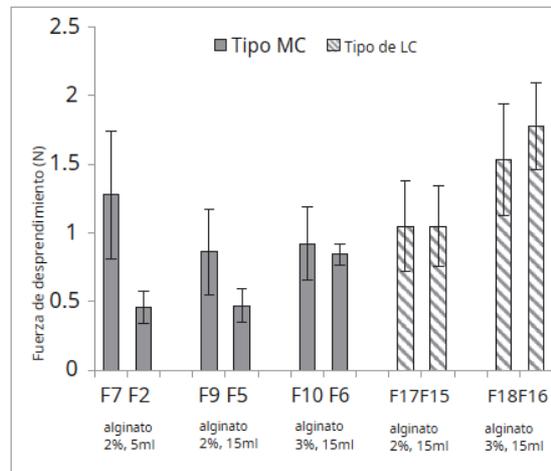


Figura 12: *Estudio de propiedad de adhesividad de películas complejas con quitosano de bajo y medio peso molecular en 5 y 15 ml de alginato a distintas concentraciones. Kilicarslan M, et al.*(16)

Para concluir, en la figura 13 se aprecia que en general, exceptuando F4 y F8, a mayores concentraciones de alginato la adhesividad aumenta y que las películas con quitosano de bajo peso molecular presentan buenas propiedades adhesivas.(16)

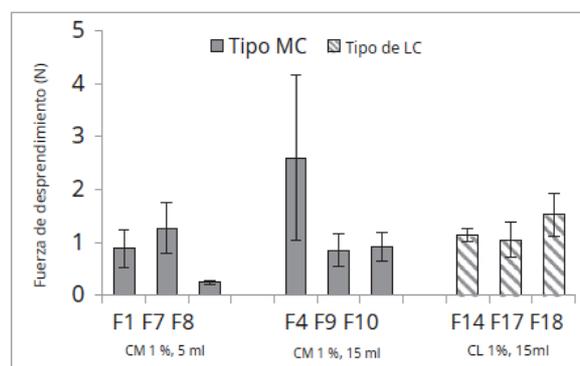


Figura 13: *Representación general de propiedades de adhesividad de películas complejas con quitosano de bajo y medio peso molecular en alginato de bajo y alto volumen. Kilicarslan M, et al.*(16)

La liberación del fosfato de clindamicina también se evaluó in vitro, mostrándose que ésta disminuía con la formación de complejos. Además, también se comprobó que se obtenían más complejos utilizando quitosano de bajo peso molecular. Ésto se puede observar en la figura 14b. También aumentando la concentración y volumen de alginato podemos influir sobre la formación de complejos y así la tasa de liberación puede disminuir. Ésto lo podemos ver en las figuras 14a, 14c y 14d. ⁽¹⁶⁾

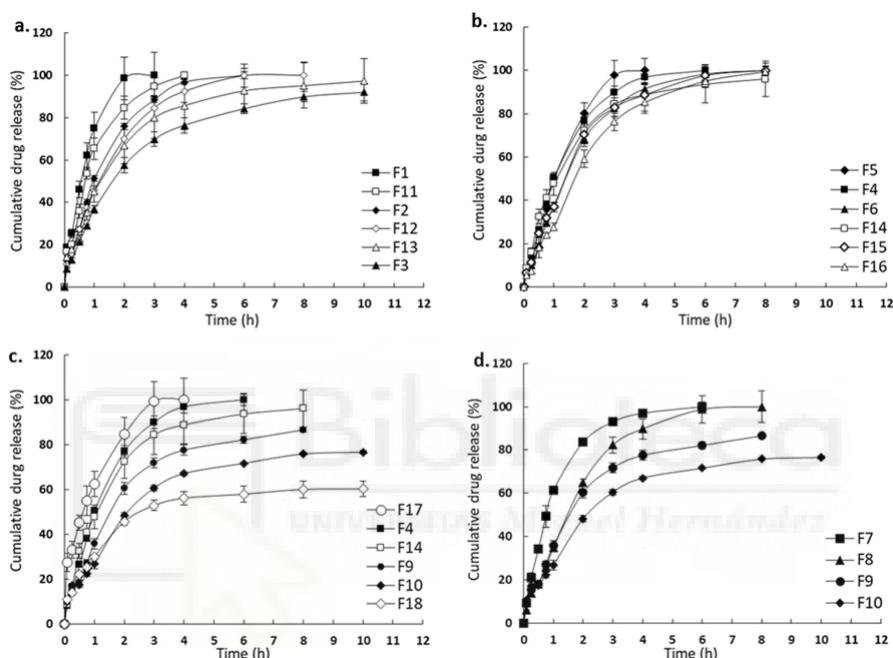


Figura 14. Tasa de liberación del fármaco a diferentes concentraciones y volúmenes de alginato con quitosano de bajo o medio peso molecular frente al tiempo Kilcarslan M, et al.⁽¹⁶⁾

Así pues, la formulación de películas complejas de alginato/quitosano de bajo peso molecular es un método prometedor a la hora de administrar fármacos por la vía oral, ya que disminuyen la tasa de liberación del fármaco y ésto supone una duración más prolongada del fármaco en el sitio de acción. ⁽¹⁶⁾

5.4. Micropartículas

Las micropartículas son un tipo de partículas de tamaño entre 1 y 1000 micrómetros. Éstas envuelven sustancias bioactivas. Según el tamaño, encontramos microsferas y microcápsulas. ⁽¹⁵⁾

En el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales lo primero que se utiliza son los medicamentos antiinflamatorios administrados vía oral. Pero debido a la rápida absorción en el intestino delgado y su uso prolongado puede dar lugar a la aparición de efectos secundarios importantes. Otra opción es administrar los fármacos en la región del colon, pero ésta es menos cómoda y sencilla. Así pues, una alternativa que proporciona tanto las ventajas de la administración oral como la administración en la región del colon son las formulaciones de micropartículas de alginato, que pueden ser administradas por vía oral, donde el fármaco va a estar protegido del entorno ácido del estómago. La liberación será mínima tanto en el intestino delgado como en el estómago, llegando así al colon donde se liberará todo el fármaco. ⁽¹⁵⁾

Las micropartículas de alginato se pueden formular mediante diferentes técnicas como gelificación ionotrópica, coacervación compleja, emulsión y secado por aspersion. ⁽¹⁵⁾

La gelificación ionotrópica y la coacervación presentan la ventaja de ser procesos sencillos y económicos. Para fármacos más sensibles a temperatura, luz u oxidación, pero el tamaño de partícula que se obtiene es mayor, a diferencia de la emulsión y secado por aspersion, que el tamaño de partícula obtenido es menor, pero el proceso requiere de aparatos menos económicos. ⁽¹⁵⁾

En cuanto al recubrimiento de las micropartículas, éste se basa, como se ha mencionado anteriormente, en evitar que el fármaco se degrade en el estómago y llegue a la región del colon. Además, también se busca proteger el estómago de ciertos medicamentos que puedan causarle algún daño. Ésto se puede conseguir recubriendo las micropartículas de alginato por polímeros sensibles al pH para reforzar las micropartículas como es el quitosano. ⁽¹⁵⁾

Para evaluar las micropartículas se utilizan diferentes técnicas de caracterización donde se examina la forma, morfología de la superficie, tamaño de partícula, eficiencia de la encapsulación, carga de la superficie, estudios in vitro y in vivo de la liberación de fármaco, ensayos in vivo de la actividad antiinflamatoria,

análisis farmacocinético, estudio in vitro e in vivo de la mucoadhesión, estudio de estabilidad y estudio histopatológico.⁽¹⁵⁾

Por otro lado, nos encontramos con micropartículas cargadas de insulina para su administración oral en el tratamiento de la diabetes mellitus. Debido a que la insulina presenta una inestabilidad a pH ácido y temperaturas altas pudiendo afectar esto a la eficacia del medicamento, se recurre a administrar la insulina inyectada por vía subcutánea. Este método puede ocasionar un incumplimiento del tratamiento. Por tanto, la administración oral de micropartículas cargadas de insulina sería una gran opción para asegurar que se cumple el tratamiento.⁽¹⁹⁾

Para la administración oral de insulina en el estudio realizado por Wong C, et al ⁽¹⁹⁾ se describen las micropartículas de alginato con las que encapsular la insulina.⁽¹⁹⁾

Nos encontramos con micropartículas poliméricas naturales donde se utiliza el quitosano, dextrano y alginato. ⁽¹⁹⁾

Debido a que el polímero natural de alginato no pudo impedir la liberación de insulina en el tracto gastrointestinal, para lograr el perfil de liberación de insulina deseado se ha estudiado formar polímeros modificados utilizando materiales mucoadhesivos como aglutinina. Mediante eyección piezoeléctrica se prepararon micropartículas de alginato-aglutinina de germen de trigo cargadas con insulina. La aglutinina forma enlaces covalentes con la capa mucosa. Estas micropartículas se administraron en ratas, dando como resultado un aumento de absorción gastrointestinal y una reducción de los niveles de azúcar en sangre del 60%. ⁽¹⁹⁾

Otro tipo de micropartículas que nos encontramos son las micropartículas de hidrogel de alginato/ suero para encapsular insulina, las proteínas de suero sin polímeros naturales que pueden presentarse en forma de espuma, emulsión y gel.⁽¹⁹⁾

Para la formulación de estas micropartículas puede utilizarse la técnica de gelificación en frío y adición de iones de calcio. Se administraron por vía oral y

se evaluó. Los resultados mostraron que las micropartículas de alginato/suero protegían a la insulina de la degradación enzimática y proporcionaban una alta eficiencia en la captura de fármacos. Además, estudios in vivo mostraron excelente mucoadhesividad. ⁽¹⁹⁾

Por tanto, es conveniente encapsular al fármaco en micropartículas, ya que presentan un efecto protector contra la degradación enzimática, estabilidad y la liberación controlada del sitio del fármaco. ⁽¹⁹⁾

5.5. Microcápsulas

La estructura de las microcápsulas se basa en un núcleo interno donde se encuentra la sustancia activa que puede contener tanto sustancias sólidas como líquidas y por una cubierta externa que puede estar formada por un polímero o cera. ⁽¹⁹⁾

Las microcápsulas también se utilizan para encapsular insulina para el tratamiento de la diabetes mellitus. ⁽¹⁹⁾

Nos encontramos con microcápsulas de base polimérica natural como pueden ser la carboximetilcelulosa o el alginato de sodio. ⁽¹⁹⁾

El proceso de formación de las microcápsulas puede ser mediante varias técnicas como autoensamblaje, doble emulsión W/O/W, coacervación compleja, polimerización y secado por aspersion, pero este último puede dar lugar a una inestabilidad del péptido. ⁽¹⁹⁾

Tras realizar varios estudios utilizando las técnicas anteriores, se informó que las microcápsulas mostraron una elevada solubilidad en pH alcalino, por lo que la insulina se liberó en el intestino delgado. También se comprobó que no se necesitó disolventes orgánicos durante la formulación y que al utilizar la técnica de secado por aspersion las microcápsulas mantuvieron su integridad y actividad biológica. ⁽¹⁹⁾

5.6. Microesferas

Se basan en integrar de manera uniforme un fármaco en la matriz de polímeros. Se pueden cargar de insulina para el tratamiento de la diabetes mellitus. ⁽¹⁹⁾

La insulina se disuelve en una solución polimérica y después se integra a las microesferas. Las técnicas a utilizar para la fabricación de microesferas son secado por aspersión y coacervación. Estas dos técnicas dan microesferas de mayor tamaño. También se puede utilizar la técnica de emulsificación y ésta última produce microesferas más pequeñas.⁽¹⁹⁾

Se formularon microesferas a base de alginato donde se añadieron iones de calcio. Utilizando la técnica de gelificación ionotrópica los resultados mostraron que menos del 6% de insulina se liberaba en el líquido gástrico simulado a las dos horas de ser administrado y prácticamente el 90% se liberaba en el líquido intestinal simulado en dos horas. Para mejorar la liberación del fármaco, se formularon microesferas de alginato-quitosano sensibles al pH, mediante emulsión de membrana, esta técnica se basa en formar una interacción electrostática entre el alginato y el quitosano y así minimizar el tamaño de los poros, controlar la polidispersión y reducir la liberación de insulina durante la preparación. Estas microesferas se administraron a ratas diabéticas y se observó que el nivel de glucosa en sangre disminuyó y se mantuvo durante 60 horas.⁽¹⁹⁾

5.7. Nanopartículas

Las nanopartículas son un tipo de partículas que se miden en nanómetros. Gracias a su pequeño tamaño y a su adaptación al pH ácido del estómago, se considera un vehículo prometedor para transportar fármacos.⁽²¹⁾

Entre el alginato y el quitosano existe una fuerte interacción entre los grupos carboxilo del alginato y los grupos amino del quitosano protegiendo así al fármaco del entorno ácido del estómago y aumentando la mucoadhesión.⁽²¹⁾ Por tanto, en el estudio realizado por Li Q, et al⁽²²⁾, además de combinar estos dos polímeros, también se combinaron las propiedades que presentan las nanopartículas y las micropartículas, encontrándonos con las nano-en-micro. Se trata de nanopartículas de quitosano incorporadas a micropartículas de alginato. Estas partículas híbridas se formularon mediante flujo de aire coaxial, ya que con esta técnica se forman microesferas pequeñas. Se quiso formular las partículas

híbridas para transportar ácido linoleico conjugado, un ácido graso con múltiples beneficios, capaz de prevenir enfermedades.⁽²²⁾

Una vez formuladas las nano-en-micro cargadas de ácido linoleico, se sometieron a estudios de liberación in vitro, donde se compararon con nanopartículas de quitosano. Éstas últimas mostraron una tasa de liberación del fármaco, de un 80% a las 3 horas de ser administradas y a las 10 horas aproximadamente un 97%. A diferencia de las nano-en-micro, que presentaron en las 3 primeras horas una tasa de liberación de 30-40% y a las 10 horas, un 60-70%. Ésto lo podemos ver en la figura 15. ⁽²²⁾

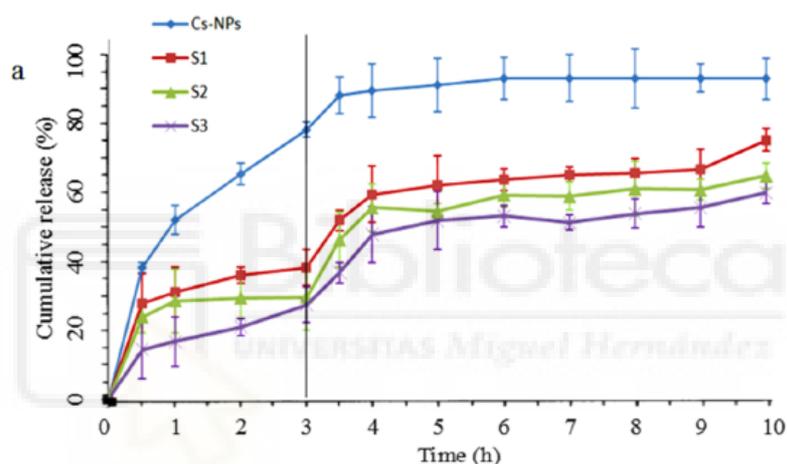


Figura 15. Liberación in vitro de ácido linoleico a partir de nanopartículas, siendo la línea azul las nanopartículas de quitosano, la línea roja nano-en-micro al 2%, la línea verde nano-en-micro al 2,5% y la línea morada nano-en-micro al 3%. Li Q, et al.⁽²²⁾

Por tanto, con ésto se afirma que las partículas híbridas(nano-en-micro) presentan una liberación del fármaco más controlada que las nanopartículas de quitosano o micropartículas de alginato por separado.⁽²²⁾

5.8. Disoluciones

Por último, nos encontramos las disoluciones. En el estudio realizado por Idota Y, et al(13) se prepararon disoluciones de alginato de calcio y alginato de sodio para estudiar la afinidad de éstos con la glucosa. Anteriormente hablábamos de

la diabetes mellitus, cómo podía ser tratada administrando micropartículas de alginato cargadas de insulina. Otra manera de tratarla sería eliminando de manera directa el aumento de glucosa en sangre utilizando disoluciones de alginato de calcio y alginato de sodio. Se realizaron varios estudios in vitro e in vivo donde podemos ver en la figura 16 como aumentando la concentración de glucosa aumentaba la afinidad de ésta por el alginato de calcio. La afinidad por el alginato de sodio fue menor. Siendo ésto un resultado prometedor a la hora de realizar formulaciones basadas en alginato para tratar esta enfermedad. ⁽¹³⁾

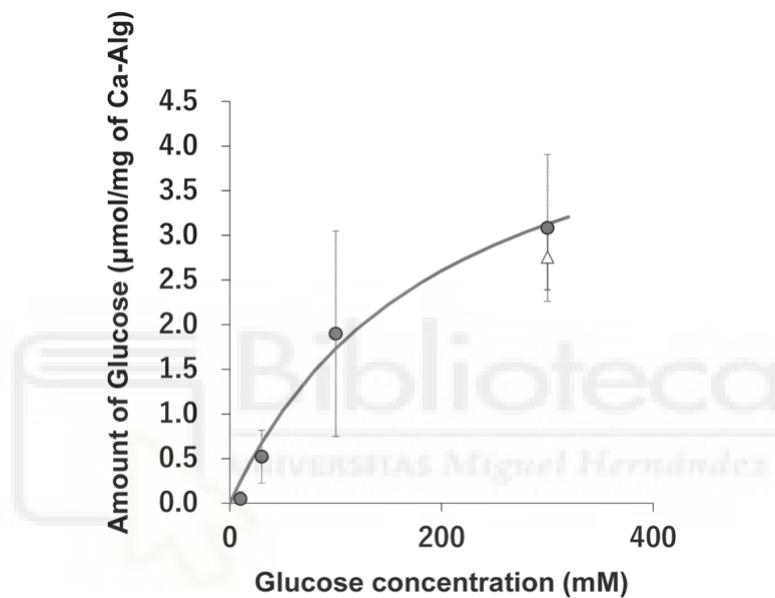


Figura 16. Relación entre la concentración de glucosa y la afinidad de esta por el alginato de calcio (círculo) y el alginato de sodio (triángulo). *Idota Y, et al.*⁽¹³⁾

6. Conclusiones

1. Las formulaciones de alginato que se pueden utilizar para la vía oral son hidrogeles, películas, pastas, micropartículas, microcápsulas, microesferas nanopartículas y disoluciones. Siendo las nano-en-micro, las partículas que proporcionan mejores resultados porque combina varios polímeros y también integran micropartículas con nanopartículas.

2. Las patologías que se pueden beneficiar de las formulaciones a base de alginato son las patologías de la cavidad oral como el cáncer bucal, las lesiones causadas por el virus del papiloma humano y la periodontitis local, y las patologías crónicas como la diabetes melitus y enfermedades intestinales.
3. Los enlaces no covalentes que forma el alginato con las glicoproteínas de la mucina, así como la interacción entre los grupos carboxilo del alginato y los grupos amino del quitosano ayudan a mejorar la adhesión, controlan la liberación del fármaco y lo protegen.
4. Las nuevas formulaciones aportan muchos beneficios a diferentes patologías debido a la mucoadhesividad que incrementa el tiempo de residencia del fármaco en el lugar de acción y a la liberación sostenida de fármaco durante tiempos prolongados. La sencilla e indolora aplicación asegura la adherencia al tratamiento.

7. Bibliografía

1. Administración de medicamentos por vía oral: Interacciones medicamento - alimento [Internet]. [cited 2022 Nov 9]. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962008000100012
2. Administración de los fármacos - Fármacos o sustancias - Manual MSD versión para público general [Internet]. [cited 2022 Nov 9]. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-es/hogar/f%C3%A1rmacos-o-sustancias/administraci%C3%B3n-y-cin%C3%A9tica-de-los-f%C3%A1rmacos/administraci%C3%B3n-de-los-f%C3%A1rmacos>
3. Alginate | C₁₂H₂₀O₁₂P₂ - PubChem [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/131704328#section=Related-Compounds>
4. Hurtado A, Selgas R, Serrano Aroca Á. El alginato y sus inmensas aplicaciones industriales. Nereis Interdisciplinary Ibero-American Journal of Methods, Modelling and Simulation. 2020 Jun 26;(12):137–49.
5. ALGINATO [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: <http://milksci.unizar.es/bioquimica/temas/azucares/alginato.html>

6. El alginato de sodio, ácido alginico monosódico sal, algina, sal sódica del ácido alginico de las algas pardas. [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: <https://www.iroalginate.com/sp/Alginates/Sodium-Alginate.htm>
7. Alginato de potasio, K algina, sal de alginato, agente espesante algina. [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: <https://www.iroalginate.com/sp/Alginates/Potassium-Alginate.htm>
8. Alginato de amonio, algina de amonio, sal de alginato, agente espesante algina. [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: <https://www.iroalginate.com/sp/Alginates/Ammonium-Alginate.htm>
9. El alginato de calcio, algin, sal de calcio de ácido alginico de algas pardas, agente espesante algin. [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: <https://www.iroalginate.com/sp/Alginates/Calcium-Alginate.htm>
10. ALGINATO DE PROPILENGLICOL [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: <https://www.iroalginate.com/sp/Alginates/Propylene-Glycol-Alginate.htm>
11. DeCS Server - List Exact Term [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: <https://decs2020.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>
12. DeCS Server - List Exact Term [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: <https://decs2020.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>
13. Idota Y, Kato T, Shiragami K, Koike M, Yokoyama A, Takahashi H, et al. Mechanism of suppression of blood glucose level by calcium alginate in rats. *Biol Pharm Bull.* 2018;41(9).
14. el Moussaoui S, Mallandrich M, Garrós N, Calpena AC, Lagunas MJR, Fernández-Campos F. Hpv lesions and other issues in the oral cavity treatment and removal without pain. *Int J Mol Sci.* 2021;22(20).
15. Agüero L, Zaldivar-Silva D, Peña L, Dias M. Alginate microparticles as oral colon drug delivery device: A review. Vol. 168, *Carbohydrate Polymers.* 2017.
16. Kilicarslan M, Ilhan M, Inal O, Orhan K. Preparation and evaluation of clindamycin phosphate loaded chitosan/alginate polyelectrolyte complex film as mucoadhesive drug delivery system for periodontal therapy. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2018;123.
17. Shtenberg Y, Goldfeder M, Prinz H, Shainsky J, Ghantous Y, Abu El-Naaj I, et al. Mucoadhesive alginate pastes with embedded liposomes for local oral drug delivery. *Int J Biol Macromol.* 2018;111.

18. Zhou M, Hu Q, Wang T, Xue J, Luo Y. Alginate hydrogel beads as a carrier of low density lipoprotein/pectin nanogels for potential oral delivery applications. *Int J Biol Macromol*. 2018;120.
19. Wong CY, Al-Salami H, Dass CR. Microparticles, microcapsules and microspheres: A review of recent developments and prospects for oral delivery of insulin. Vol. 537, *International Journal of Pharmaceutics*. 2018.
20. Xu X, Liu H, Guo J, Huo Z, Liu J, Wu Z, et al. Intra-gastric amorphous calcium carbonate consumption triggered generation of in situ hydrogel piece for sustained drug release. *Int J Pharm*. 2020;590.
21. Li S, Zhang H, Chen K, Jin M, Vu SH, Jung S, et al. Application of chitosan/alginate nanoparticle in oral drug delivery systems: prospects and challenges. *Drug Deliv*. 2022 Dec 31;29(1):1142–9.
22. Li Q, Xue F, Qu J, Liu L, Hu R, Liu C. Nano-in-micro delivery system prepared by co-axial air flow for oral delivery of conjugated linoleic acid. *Mar Drugs*. 2019;17(1).

