TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Farmacia

ANÁLISIS DEL USO DE CARRAGENANOS EN MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS

Autora: Andrea Olmedo Sánchez.
Tutora: Dra. Elena Pérez Izquierdo.

Facultad de Ciencias Biomédicas y de la Salud.

Villaviciosa de Odón (Madrid) , **junio 2025.**

El Trabajo Fin de Grado de Farmacia titulado: “Análisis del uso de carragenanos en medicamentos pediátricos”, desarrollado por la estudiante Andrea Olmedo Sánchez y dirigido por la Dra. Elena Pérez Izquierdo, forma parte de un TFG OneHealth titulado:

“Impacto del Kappa-Carragenano en la Salud: Perspectivas Biomédicas, Nutricionales y Farmacéuticas para analizar su seguridad en colectivos vulnerables”.

Este trabajo fin de grado multidisciplinar ha sido elaborado en colaboración con:

Gloria Ariño Sinusia, estudiante del grado de Biomedicina, cuyo TFG ha sido dirigido por el Dr. Antonio Garrido Tarrio, y Mariana del Carmen Fernández-Fígares Jiménez, estudiante del grado de Nutrición Humana y Dietética, cuyo TFG ha sido dirigido por la Dra. Esmeralda Parra-Peralbo.

Todos vinculados a la Facultad de Ciencias Biomédicas y de la Salud de la Universidad Europea de Madrid.

AGRADECIMIENTOS

La realización del Grado en Farmacia y, en consecuencia, de este Trabajo Fin de Grado, ha sido un proceso de aprendizaje que no habría sido posible sin el apoyo de muchas personas a quienes me gustaría agradecer su presencia a lo largo de estos 5 años.

En primer lugar, quiero dar las gracias a mis padres por haber hecho posible que pudiera cursar este grado y, en consecuencia, convertir en realidad mi vocación. Sin vosotros nada de esto habría sido posible, gracias por una vez más hacer que cumpla mis sueños. También quiero agradecer a mi hermano pequeño por escucharme y ser mi mejor editor jefe siempre que le he necesitado.

Por otro lado, me gustaría agradecer a mi tutora, Dra. Elena Pérez Izquierdo, su dedicación, paciencia y orientación durante todo el desarrollo del trabajo. Su apoyo ha sido fundamental para poder llevarlo a cabo.

Y por último, me gustaría agradecer a todo el equipo docente que me ha acompañado a lo largo de estos años, por compartir sus conocimientos, tiempo y atención, habéis sido un pilar esencial en este proceso de crecimiento académico.

A todos, gracias por haber formado parte de esa etapa tan bonita de mi vida.

ÍNDICE

1. Resumen. 4

Palabras clave 4

2. Introducción. 4

2.1 Características principales de los carragenanos. 5

2.2 Historial de uso. 8

2.3 Medicamentos pediátricos formulados con carragenanos. 9

2.4 Dosis diarias recomendadas. 12

2.5 Problemas de salud relacionados con su consumo. 13

2.6 Alternativas de uso. 15

3. Objetivos. 16

4. Materiales y métodos. 17

4.1 Materiales. 17

4.2 Métodos 17

4.2.1 Método de búsqueda bibliográfico. 17

4.2.2 Procedimiento experimental. 17

5. Resultados y discusión. 20

5.1 Parte bibliográfica. 20

5.2 Parte experimental. 23

6. Conclusiones. 26

7. Bibliografía. 27

8. Anexos. 31

8.1 Prólogo TFG Onehealth. 31

8.2 Conclusiones TFG Onehealth. 32

8.3 Figuras anexadas. 33

ANÁLISIS DEL USO DE CARRAGENANOS EN MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS.

1. Resumen.

Se analiza el uso de distintos tipos de carragenanos desde el punto de vista farmacéutico, y su concentración en formas farmacéuticas comercializadas a nivel nacional e internacional, incidiendo especialmente en aquellas destinadas a la población infantil. A partir de estos resultados, se proponen alternativas de excipientes con características fisicoquímicas similares que permitan reducir el uso de carragenanos en la población infantil. Los resultados de este TFG OneHealth podrían establecer un nuevo paradigma, impulsando a la industria farmacéutica a revaluar el uso y concentración de ciertos excipientes que, en apariencia, son inocuos en poblaciones vulnerables como es la población pediátrica.

Palabras clave: Carragenano; Pectina; Comprimidos orales; Población pediátrica.

2. Introducción.

Actualmente, se ha evidenciado una tendencia creciente en varias industrias hacia la sustitución de compuestos sintéticos o altamente procesados por sustancias de origen natural, impulsada tanto por consideraciones medioambientales como por el auge de consumidores más informados; como resultado, se ha visto incrementado el empleo de algunos compuestos bioactivos naturales como son los carragenanos. En 2022 un análisis de mercado realizado en 19 países reflejó un gasto global de 850 millones de dólares en la industria del carragenano, destinándose un 38% a la industria alimentaria como agente espesante, específicamente, en productos cárnicos y lácteos. Por otro lado, la industria farmacéutica tratando de buscar alternativas eficaces, eficientes y seguras para el desarrollo de fármacos, y sumado a esta demanda actual de componentes naturales, utiliza los carragenanos como excipientes en diferentes formas farmacéuticas. Se estima que, para 2032, el valor de mercado se verá aumentado en más de un 6%, destacando un incremento del 6,5% en el mercado del kappa-carragenano, la variante de carragenano más utilizada en diferentes industrias incluyendo la farmacéutica. (1)

Los carragenanos (CGN) son biopolímeros marinos que se obtienen de fuentes renovables como son las algas de las que se extraen. El uso de carragenanos se describió por primera vez en Irlanda en el siglo XIX dentro de la industria alimentaria, introduciendo el término carragenano o carragenina alrededor del 1829 por la compañía Carrigan Head. También hay evidencias arqueológicas que indican que su uso pudo haber

sido anterior, en China, datándose del 600 a.C, utilizándose principalmente en medicina y como alimento para animales. (2)

En base a su uso en alimentos y gracias a sus propiedades fisicoquímicas como son su alto peso molecular, alta viscosidad, y sobre todo, su biocompatibilidad, además de demostrarse que los carragenanos tienen potencial como sustancias bioactivas, se utilizan en la industria farmacéutica principalmente como excipientes de múltiples formas farmacéuticas. (3)

Hoy en día, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) reconoce como aditivos seguros: los carragenanos (E407) y los carragenanos semi-refinados (E407a). (2)

Sin embargo, en España, según la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), los carragenanos no son excipientes de declaración obligatoria y una vez que se comercializa el fármaco, según el artículo 34 del Real Decreto 1345/2007, no es necesario que aparezca en el etiquetado final, a excepción de preparados inyectables, de administración tópica u oftálmica, en los que sí será necesario que aparezcan todos los excipientes en el etiquetado. Es por ello complejo determinar qué tipo y qué dosis de carragenanos son administrados en diferentes formas farmacéuticas. (4)

El auge del uso de carragenanos en los últimos años ha llevado a considerar si su uso a largo plazo es seguro, o si por el contrario, su consumo de forma prolongada deriva en problemas para la salud de la población. Se han realizado varios estudios en referencia a la seguridad de estos biopolímeros, y en consecuencia, a sus posibles efectos tóxicos en el organismo. Algunos de los efectos tóxicos descritos tienen relación con el sistema inmune, sistema digestivo y con procesos inflamatorios que relacionan ambos. (5)

Por otro lado, su elevada frecuencia de consumo en poblaciones diferenciadas como es la población pediátrica en la industria alimentaria ha hecho cuestionar sucesivas veces si es seguro, hasta el punto, de no estar admitido como aditivo alimentario en fórmulas infantiles para niños menores de 4 meses, limitando su consumo en 2003 en la Unión Europea respecto a la falta de estudios, y admitiéndose exclusivamente su uso a partir de las 16 semanas con una dosis en fórmulas de continuación de 0,3 g/L. Esto nos hace cuestionarnos si su uso en medicamentos pediátricos, al igual que en alimentos, a largo plazo, podría dar lugar a patologías ligadas a la ingesta de carragenanos, y si fuese así, cuáles serían las alternativas más seguras. (6)

2.1 Características principales de los carragenanos.

Los carragenanos son polisacáridos lineares sulfatados compuestos por D-galactosa y/o anhidrogalactosa unidos por enlaces α-1,3 y β-1,4. Se extraen de las paredes celulares

de diferentes géneros de algas rojas de la clase *Rhodophyceae (Chondrus, Furcellaria, Gigartina, Hypnea y Euchema)*. Existen al menos diez variedades de carragenanos, pero los de mayor uso en la industria farmacéutica debido a sus propiedades fisicoquímicas son 3: kappa-carragenanos, iota-carragenanos y lambda-carragenanos. (5)

Se puede observar las estructuras químicas con los distintos grupos funcionales en las **Figuras 1, 2 y 3**:

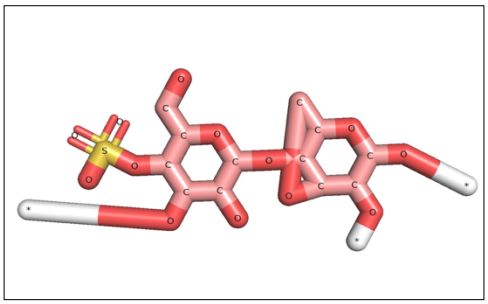


Figura 1. Kappa- carragenano.

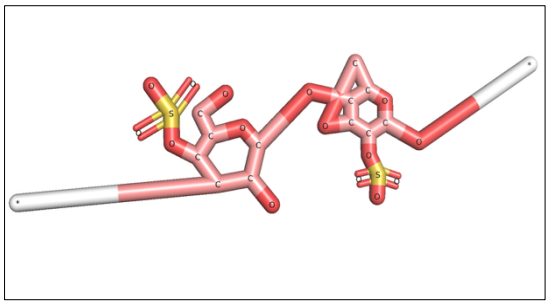


Figura 2. Iota- carragenano.

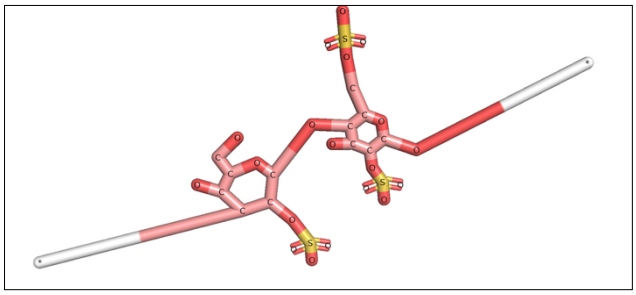


Figura 3. Lambda- carragenano.

Figuras 1, 2 y 3: Fuente: Adaptado de las estructuras de kappa-carragenano, iota-carragenano y lambda-carragenano obtenidas de la base de datos PubChem y editadas con la aplicación de PyMol. (7–9)

Desde el punto de vista químico, como se observa en las estructuras, la composición relativa de cada uno de sus grupos funcionales es clave en la diferenciación de los compuestos. En términos generales, se observa la siguiente distribución:

- **Iota-carragenanos**: contienen aproximadamente un 32% de ésteres sulfato por peso y aproximadamente un 30% de 3,6- anhidro galactosa. (10)
- **Kappa-carragenanos:** contienen aproximadamente un 25% de ésteres sulfato por peso y aproximadamente 34% de 3,6- anhidro galactosa. (10)
- **Lambda-carragenanos:** contienen aproximadamente un 35% de ésteres sulfato por peso y no contiene 3,6- anhidro galactosa. (10)

El análisis estructural revela además tres características distintivas que permiten diferenciar estos polímeros de otros: en primer lugar, el enlace glucosídico permite que las enzimas hidrolasas los degraden, lo que le atribuye su principal característica de biodegradación; en segundo lugar, los grupos sulfatos con propiedades aniónicas mejoran la interacción de este polímero con cationes para formar geles; y en último lugar, los grupos hidroxilo permiten introducir modificaciones químicas necesarias para su manejo con otras sustancias. (2)

Otra de las características diferenciales a destacar entre estos tres tipos de biopolímeros son sus distintos pesos moleculares, siendo en orden descendente y de forma general: Iota-carragenanos 946.74 g/mol, kappa-carragenanos 788.64 g/mol y lambda-carragenanos 594.52 g/mol. (11)

A nivel bioquímico, se ha identificado la participación de al menos tres enzimas clave implicadas en la biosíntesis de los carragenanos (según estudios realizados en carragenanos de los géneros *Chondrus y Solieria).* Las tres enzimas involucradas son: galactosiltransferasa (GT), encargada de formar los enlaces glucosídicos α-1,3 y β-1,4 durante la polimerización de la galactosa; carbohidratosulfotransferasa (CST), involucrada en la formación de los grupos sulfato; y galactosulfurilasa (GS), formadora del enlace 3,6 anhidro. (12)

Los tres tipos principales de carragenanos pueden clasificarse según sus propiedades químicas, tal como se muestra en la **Tabla 1.**

Tabla 1. Clasificación de CGN en función de sus propiedades químicas.

Tipo	**Grupos éster sulfato**	**Solubilidad**			**Gel**	**pH**	**Propiedad del gel**
		En agua fría (20ºC)	En agua caliente (80ºC)	En solventes orgánicos			
Kappa CGN	1	Sí	Sí	No	Sí, con sales de K+	pH > 3.8	Rígido y más frágil.
Iota CGN	2	Sí	Sí	No	Sí, con sales de Ca2+	pH > 3.8	Suave y flexible
Lambda CGN	3	No	Sí	No	Puede con iones trivalentes	-	Espeso

Fuente: Elaboración propia basada en: (2) (10)

Para la producción de los carragenanos, de forma general, se realiza una extracción alcalina a 95-110 ºC con soluciones alcalinas como hidróxido de sodio, hidróxido de calcio o hidróxido de potasio. Posteriormente, se filtra, se condensa, precipita, se seca y se muele el carragenano purificado obtenido. Se considera un proceso de extracción poco costoso, y existen otros métodos más costosos utilizando enzimas, ultrasonidos o incluso microondas. (13)

Además, los carragenanos han ganado importancia en la industria farmacéutica y han sido reconocidos por las diferentes farmacopeas, incluyéndolos en sus archivos, tales como la Farmacopea de Estados Unidos (USP35), la Farmacopea Británica (BP2012) y la Farmacopea Europea (EP7.0), recogiendo a los carragenanos como potenciales excipientes en la industria farmacéutica. (14)

A nivel internacional, la base actual de datos que recoge las sustancias registradas por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) es la GSRS (Global Substance Registration System). Dentro de este sistema aparecen recogidos los carragenanos con el número de identificador (Unique Ingredient Identifier, UNII) 5C69YCD2YJ. (15)

A su vez, en el National Institutes of Health (NIH) vienen recogidos los tres tipos principales de carragenanos con su correspondiente UNII y su estado de comercialización como se puede observar en la **Tabla 2**:

Tabla 2. Clasificación general de carragenanos comercializados según el NIH.

	κ - CGN	**ι -CGN**	**λ - CGN**
UNII	DV181E4639	3582R1F52W	I0624NH1ZY
Estado	Aprobado	Aprobado	Aprobado
Año	-	2021	-
Uso	Estabilizante Codex Alimentarius ins-407a	Excipiente en cápsulas.	-

Fuente: Elaboración propia basada en: (16–18)

2.2 Historial de uso.

Antiguamente los carragenanos se utilizaban como laxantes para tratar el estreñimiento. Se utilizaba 1,5g de alga roja por taza de agua de cocción para formar infusiones que trataban dichas molestias intestinales. Al ser sustancias captadoras de agua ayudan a formar el bolo fecal y con ello, regular el estreñimiento. (19)

Posteriormente, los carragenanos se introdujeron en concentraciones de 0,005-2% p/V en diversos productos alimentarios, incluyendo productos lácteos, carnes procesadas o formulaciones dietéticas. (3)

En productos lácteos se utiliza kappa-carragenano por su interacción beneficiosa con la proteína de la leche, k-caseína. Se puede encontrar en cantidades de 0,1-0,3% p/V como espesante en algunas bebidas lácteas preparadas (como café o chocolate), y también se encuentran presentes en quesos procesados, quesos frescos y quesos cremosos en una concentración de menos del 0,5% p/V. (13)

En productos cárnicos como salchichas bajas en grasa o salchichas fermentadas, y en pescados como el surimi, se encuentran en concentraciones de menos del 1% p/V, siendo su actividad principal el aumento de la elasticidad del producto. También podemos encontrarlos en productos libres de gluten ayudando a retener agua, y en otros productos como noodles, gominolas de frutas o glaseados. (13)

Por otro lado, en la industria farmacéutica, los carragenanos comenzaron a emplearse como excipientes encargados de la formación de diversas formas farmacéuticas, tema que se abordará con más detalle en el apartado de 2.3.1 "Funciones del carragenano como excipiente". En la actualidad, se están estudiando propiedades biomédicas de los carragenanos relacionadas con su actividad antiviral (kappa y iota carragenanos), hipolipemiante (kappa y iota carragenanos), antibacteriana (kappa y iota carragenanos), anticoagulante (lambda carragenanos), antioxidante (kappa carragenanos) y antitumoral (kappa, lambda y iota carragenanos); además de estudiarse para el desarrollo de ingeniería de tejidos. (2)

A su vez, dentro de la industria cosmética también se ha descrito su uso en cremas hidratantes, mascarillas y lociones por su capacidad emoliente, además de formar una barrera protectora de la piel por su capacidad retenedora de agua que previene la sequedad y calma la piel irritada. (20)

2.3 Medicamentos pediátricos formulados con carragenanos.

Actualmente son algunos los medicamentos que han introducido o pretenden introducir los carragenanos como excipientes, o bien, comercializarlos como sustancias bioactivas; esto se debe principalmente a su bajo coste de producción y a las propiedades que le confieren un fácil manejo. Algunos de estos medicamentos se encuentran comercializados mientras que otros siguen en fase de investigación. (2)

Varias de estas formulaciones extraídas de artículos a nivel internacional son para uso en población pediátrica:

1. Gel de liberación sostenida de carbamazepina para el tratamiento de la epilepsia.

   Uno de los tratamientos utilizados actualmente para controlar la epilepsia es la carbamazepina, este fármaco reduce la liberación de glutamato, estabiliza las membranas neuronales y deprime el recambio de dopamina y noradrenalina, de esta forma, estabiliza al paciente y lo previene de posibles ataques epilépticos. (21).

   Dentro de la población admitida para su uso se encuentra la población pediátrica. Según la Asociación Española de Pediatría (AEP) se utiliza como antiepiléptico de elección en epilepsias parciales y generalizadas, y esto se debe principalmente a que su acción depresora a nivel central es menor que en otros fármacos antiepilépticos. El tratamiento en niños menores de 4 años incluye una dosis inicial de entre 20-60 mg/día, mientras que en niños mayores de 4 años las dosis iniciales suelen ser de 100 mg/día, adaptándose a dosis de mantenimiento de 10-20 mg/kg/día dividido en varias tomas (22).

   Estas dosis tan sostenidas y cambiantes hacen que la adherencia al tratamiento en la población pediátrica sea más compleja. Además, en España actualmente sólo hay comercializados comprimidos recubiertos, por lo que si la adherencia ya era compleja debido a las dosis necesarias para mantener la farmacocinética correcta del fármaco, podríamos añadir el poco poder de deglución que tienen los niños. Por ello, formular un gel de liberación sostenida no sólo ayudaría a asegurar la adherencia al tratamiento, sino que también sería mejor tolerado por esta población. (21)

   Para ello, si se analiza la formulación del fármaco en cuanto a excipientes, principalmente se utilizan partículas de alginato junto iota-carragenanos como agentes gelificantes y controladores de la liberación para la formulación del gel. (23).

2. Películas bucales de omeprazol.

   Las películas bucales de omeprazol se diseñaron como alternativa a otras formas farmacéuticas como son los comprimidos o las soluciones orales. Este tipo de formulación presenta una administración sencilla para la población pediátrica, mayor velocidad de disgregación y disolución, evita el primer paso hepático, y además, presenta mayor estabilidad y un sabor más enmascarado que otras formas farmacéuticas. Permite ser administrado en pacientes pediátricos a través de la mucosa bucal. Para su elaboración se utilizó alginato, hidroxipropilmetilcelulosa, carragenanos y propilenglicol al 1% p/p, usando los carragenanos como agentes gelificantes de la formulación. (24).

   Actualmente, en España, la Asociación Española de Pediatría autoriza el uso de omeprazol en pacientes pediátricos mayores de 1 año para el tratamiento de la

esofagitis por reflujo, o bien, como tratamiento sintomático del ardor y la regurgitación ácida en la enfermedad de reflujo gastroesofágico. También autoriza su uso en pacientes pediátricos mayores de 4 años en combinación con antibióticos para el tratamiento de la úlcera duodenal provocada por *Helicobacter pylori.* Las vías de administración que actualmente se encuentran comercializadas son: vía oral (gránulos con recubrimiento entérico y encapsulados), vía intravenosa o suspensión oral bajo solicitud del médico a través de fórmula magistral. (25).

Por tanto, esta sería una alternativa farmacéutica para el tratamiento de estas patologías con un manejo más sencillo respecto a la formulación.

3. Gominolas instantáneas de paracetamol.

Otra de las formas farmacéuticas novedosas que ha sido introducida por la industria farmacéutica de forma exponencial en estos últimos años con respecto a la población pediátrica son las gominolas, estimándose que un 65% de las formulaciones en gominolas se comercializa para niños, dándose su uso en complejos vitamínicos, melatonina e incluso en probióticos. La idea actual es extrapolar su uso a medicamentos, como por ejemplo en este caso, al paracetamol. (26)

En 2020, la Universidad Internacional de Malasia publicó, en el volumen 46 de la revista *Drug Development and Industrial Pharmacy,* un artículo en el cual se describe cómo se encapsuló paracetamol en perlas preparadas principalmente con alginato y quitosano mediante electrospray. Posteriormente, las perlas fueron rociadas con gelatina preparada a partir de glicina, iota-carragenanos y gluconato de lactato de calcio. (27)

De esta forma se busca mejorar la palatabilidad del fármaco, además de mejorar la adherencia al tratamiento respecto a la solución oral de paracetamol comercializada, y que es de frecuente uso como analgésico y antipirético en la población infantil.

4. Espray nasal pediátrico para tratar el constipado común.

En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo se trató a 153 niños entre 1-18 años con una edad principal de 5 años que tenían síntomas de resfriado común, estos niños fueron tratados con un espray que contenía 0.12% de iota-carragenanos y otro que contenía 0.9% de cloruro de sodio como placebo durante un total de 7 días. Como resultado se observó una diferencia poco significativa entre ambos preparados en cuanto al alivio de los síntomas, aunque se observó una reducción de la carga viral en las secreciones nasales gracias a los carragenanos. (28)

Todas las formas farmacéuticas pediátricas descritas tienen en común la introducción de los carragenanos como excipientes, o en el último caso, como sustancia bioactiva; por ese motivo debemos analizar si su uso creciente es seguro.

2.3.1 Funciones del carragenano como excipiente.

Los medicamentos descritos anteriormente muestran que los carragenanos pueden utilizarse en múltiples aplicaciones farmacéuticas incluyendo entre ellas: suspensiones orales, a niveles de ≤0.7% p/V (utilizando generalmente lambda-carragenanos que brindan la viscosidad necesaria a la suspensión); en emulsiones, a concentraciones de 0.1-0.5% p/V; en sustancias mucoadhesivas; y en geles tópicos, utilizando una combinación de los 3 tipos de carragenanos. También pueden utilizarse kappa-carragenanos en la formulación de supositorios por la rigidez que presentan estos polímeros; y en comprimidos masticables, se usan iota-carragenanos y kappa-carragenanos. En la actualidad, se están probado en sistemas de liberación controlada, y se están investigando como ingredientes bioactivos con actividad microbiocida, tanto los lambda-carragenanos como los kappa-carragenanos a modo de prevención de la trasmisión de VIH. (10)

Se ha demostrado además, que el perfil de liberación en sistemas de liberación modificada de aquellos comprimidos fabricados con pellets de kappa-carragenano a 5% p/V presentan una liberación de más del 80% del fármaco con respecto a comprimidos fabricados con pellets de celulosa microcristalina que presentan una liberación en el mismo período de tiempo del 20-30% del fármaco. (29)

2.4 Dosis diarias recomendadas.

En 1973 la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió un informe evaluando los efectos toxicológicos de algunos aditivos alimentarios. En esta revisión se informó sobre las posibles úlceras que podía provocar un tipo particular de carragenano degradado de bajo peso molecular utilizado como agente terapéutico. Gracias a estas conclusiones, se establecieron unas dosis máximas diarias de 0-75 mg/kg/día. (30)

Posteriormente en 2018 la EFSA (European Food Safety Authority) revaluó el uso de los carragenanos aprobados como aditivos en Europa, E407 y E407a, refiriéndose a los carragenanos y a las algas *Eucheuma* procesadas. Recalca además que los poligenanos, un tipo de carragenano artificial extraído mediante hidrólisis ácida (pH 0,9-1,3) con un peso molecular de 10-20 kDa, no está autorizado como aditivo alimentario por asociarse a la producción de úlceras pépticas. Para la revisión se analizaron varios estudios, como por ejemplo, un análisis de 2015 en el cual durante 90 días se administraron kappa-carragenanos con un peso molecular de 196-257 kDa a 344 ratas

Fischer (agrupadas en 20 de cada sexo). Se dosificaron 3394 mg/kg dos veces al día en machos, y 3867 mg/kg dos veces al día en hembras, y no se observó ninguno efecto adverso. Estos datos se extrapolaron a una dosis real de 758,6 mg/kg/día para niños mayores de 12 meses, mientras que la dosis calculada de aquellos que consumen alimentos ricos en carragenanos por indicación médica no debería superar la dosis máxima de 49,4 mg/kg/día (bebés de 12 semanas hasta 11 meses de edad). El artículo finalmente consideró una falta de conclusiones y que la dosis máxima de 75 mg/kg/día debía considerarse temporal y revisarse en un plazo de 5 años. (19)

De esta forma se establece hoy en día una dosis máxima segura de 75 mg/kg/día tras no haberse demostrado posibles efectos tóxicos a estas dosis en un período determinado de tiempo. Por otro lado, actualmente la FDA admite como seguros los carragenanos y no ha sido demostrado ningún tipo de toxicidad aparente.

2.5 Problemas de salud relacionados con su consumo.

Recientemente, la literatura científica ofrece resultados contradictorios sobre la seguridad de los carragenanos, y cada vez es más difícil ignorar que el consumo a largo plazo de estas sustancias puede traer beneficios para la salud o por el contrario, ser el punto de partida para el desarrollo de patologías.

Se han descrito efectos pro-inflamatorios asociados al consumo de carragenanos tras realizarse estudios *in vitro* en ratones BALB/c de 6 meses de edad (etapa adolescente humana) de entre 21-30 g, a los cuales, se les administró diariamente una cantidad de entre 1,7 - 41,7 mg/kg de carragenanos durante 14 días. Se demostró que su consumo producía inflamación en el colón causando colitis, además de aumentar el ratio de mortalidad de los ratones, y agravar la pérdida de peso. (5) (31) Esta evidencia demostró que los carragenanos son agentes inflamatorios, los cuales actúan como sustancias reactivas cuando el tracto intestinal está comprometido durante un proceso inflamatorio. Esto se debe a la estructura del carragenano, en concreto, el enlace α-1,3, el cual es reconocido como un epítopo inmune y los receptores “Toll-like receptors 4” (TLR4) activan una respuesta inmune innata. Por este motivo, los carragenanos causa inflamación intestinal y con ello, un desequilibrio en la microbiota intestinal. (5). Por otro lado, se demostró un aumento de la expresión de otros mediadores proinflamatorios como IL-2, IL-6 y TNF- alfa, y un descenso en la expresión del mediador antiinflamatorio IL-10. (31).

En otro estudio realizado en 2024, en ratones Swiss de 2 meses de edad (equivalente a la edad de un niño de 8 años) se administró durante 15 días una cantidad de 540 mg/kg de kappa-carragenano mezclado en una pipeta de 200 μL de agua.

Posteriormente, se repitió el proceso a los 7 meses (edad adulta) y a los 18 meses (edad anciana). Los análisis realizados a los 7 meses de edad demostraron cambios a nivel de comportamiento, con una pérdida de coordinación motora, equilibrio y vigor muscular. En la microbiota fecal analizada se observó que la eficacia de los *Bacteroides*, encargados de degradar los polisacáridos vegetales, se vio reducida su actividad en la hidrólisis de carragenanos de bajo peso molecular pudiendo dañar la permeabilidad de la barrera intestinal, y por tanto, producir inflamación. También se demostró que aquellos ratones que durante una etapa temprana consumieron carragenanos de forma prolongada, mostraron menor longevidad que aquellos que no lo hicieron. (32)

También, en 2017 se realizó un ensayo clínico doble ciego, randomizado y multicéntrico para estudiar los efectos de una dieta sin carragenanos con respecto a la actividad de la enfermedad de la colitis ulcerosa. En dicho estudio se demostró un incremento en los niveles de los marcadores inflamatorios como la IL-6 en pacientes que tomaron cápsulas de carragenanos durante un año, lo que podría indicar un factor predisponente en la recaída de la colitis ulcerosa. (33)

Algunos estudios más antiguos en ratones han demostrado otras propiedades farmacodinámicas de los carragenanos, entre ellas se recogen: efecto hipotensor de estos polisacáridos, además de la actividad pro-inflamatoria en la vía de las cininas. Este estudio obtuvo como conclusión que los carragenanos disminuyen la presión arterial de las ratas además de intervenir en la vía de las cininas, actuando como un complemento del sistema que tiende a activarlo; esta propiedad además se les atribuye a varios polisacáridos sulfatados. (34)

Se ha demostrado a su vez algunos casos de reacciones alérgicas a los carragenanos. Por ejemplo, en 2018, se reportó un caso de un niño de 10 meses de edad con angioedema labial después de ingerir el glaseado de una tarta que contenía carragenanos, se realizaron pruebas de punción cutánea que resultaron positivas ante la presencia de carragenanos. (35)

Otro caso de anafilaxis fue el presentado por una mujer de 26 años que pasó 8 meses con un historial clínico de náuseas, vómitos, inflamación abdominal y diarrea atribuido a un síndrome del intestino irritable. Tras realizarle un enema de bario para observar el intestino y así poder detectar el problema asociado a su cuadro clínico, la paciente cursó con edema y prurito, que progresó en urticaria, pérdida de conciencia e hipotensión. A la paciente se le realizaron pruebas de alergia con todos los componentes que llevaba el enema de bario (incluyendo al látex que se pensaba que era el causante de la reacción) y dio positivo a los carragenanos presentes al 1,5 % p/V que contenía el enema. En el

estudio se concluyó que el suero de la paciente contenía anticuerpos IgE frente al carragenano y que durante los meses que había sufrido problemas intestinales había estado ingiriendo alimentos que contenían carragenanos como productos lácteos, gelatinas, postres (como helados) y productos cárnicos. (36)

2.6 Alternativas de uso.

Teniendo en cuenta todos los problemas anteriores descritos con relación al consumo de carragenanos, se plantean otras alternativas más seguras al uso de estos biopolímeros. Existen otros hidrocoloides con propiedades similares a las de los carragenanos, como las pectinas, el alginato, la goma xantana, la celulosa y la goma arábica entre otros. (14)

Aunque los carragenanos han sido reconocidos científicamente como los polímeros más efectivos para la liberación controlada de fármacos, los alginatos y las pectinas tienen mayor facilidad para crear complejos. Estos complejos son creados mediante la formación de enlaces con cationes divalentes como por ejemplo el calcio, de esta forma se consigue formar hidrogeles más estables. Por otro lado, tanto los alginatos como los carragenanos son extraídos de algas marinas, por lo que comparten problemas asociados a alteraciones gastrointestinales. En cambio, las pectinas, conocidas como hidrocoloides primarios, se consideran más seguras. (14)

Si se analiza en las pectinas las características diferenciales no tóxicas frente a los carragenanos, se observa que las pectinas son una buena alternativa de uso. La pectina fue extraída por primera vez en 1790 por Louis Nicolas Vauquelin a partir del tamarindo, y actualmente se extrae de múltiples frutas. Su estructura principal consiste en anillos metilados de ácido D-galacturónico (al oxidarse D-galactosa) unidos por enlaces α $(1 \rightarrow 4)$, además de un 2-3% de unidades de l-rhamnosa unidos por β $(1 \rightarrow 2)$ y $(1 \rightarrow 4)$. (37)

Podemos observar la estructura química de la pectina extraída de la manzana en la **Figura 4.**

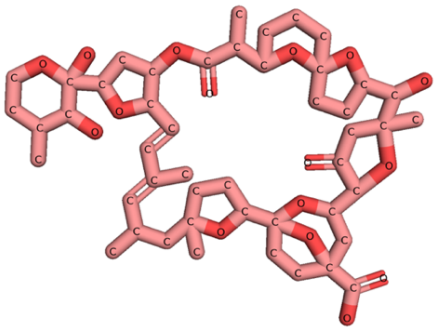


Figura 4. Fuente: Elaboración propia con estructura extraída de PubChem y editada con PyMol. (38)

A su vez, su extracción puede realizarse mediante numerosos procesos como son la extracción enzimática, a través de agentes quelantes como EDTA o mediante agua caliente. Además, en función del tipo de pectina, son capaces de formar geles de diferentes formas, en concreto, la pectina LM es capaz de formar geles en presencia de cationes divalentes como calcio o zinc, al igual que los carragenanos, y en presencia de cationes trivalentes como el aluminio. Estas propiedades han hecho que las pectinas se utilicen en múltiples aplicaciones farmacéuticas como: fármacos de liberación nasal, fármacos de liberación ocular, fármacos de liberación oral, ingeniería de tejidos, fármacos administrados como diana contra el cáncer y cicatrizantes de heridas. (39)

Por tanto, este polímero natural y seguro podría ser una alternativa eficaz al uso de carragenanos en medicamentos pediátricos por presentar características fisicoquímicas similares.

3. Objetivos.

3.1 Principal.

El objetivo principal del estudio es analizar el uso de los carragenanos focalizando el análisis en la formulación de medicamentos pediátricos y, describir los posibles efectos adversos relacionados con su consumo, proponiendo alternativas preliminares para reducir su uso.

Este trabajo contribuye además con la Agenda 2030 de la ONU siendo participe de objetivos de desarrollo sostenible (ODS), respecto a los que busca, tanto el ODS 3 (salud y bienestar) para garantizar la salud de la población, el ODS 14 (vida submarina) donde se busca preservar la fuente principal de carragenanos como son las algas marinas, y el ODS 12 (producción y consumo responsable) donde se busca acotar el consumo de estos biopolímeros, y su producción en diferentes industrias.

3.2 Secundarios.

Como objetivos secundarios se busca:

1- Realizar una revisión bibliográfica del uso de carragenanos.
2- Proponer alternativas viables en varios tipos de formas farmacéuticas destinadas a la población pediátrica.
3- Analizar experimentalmente la efectividad de una de las alternativas anteriores.

4. Materiales y métodos.

4.1 Materiales.

Kappa-carragenano en polvo (Sigma-Aldrich, Filipinas). Etilcelulosa (EC) procedente de Sigma-Aldrich (EE. UU.). Pectina extraída de cáscara de cítricos (Sigma-Aldrich, producida en Dinamarca). Estearato magnésico (Thermo Scientific procedente de Países Bajos). Polvo de talco obtenido de Guinama (España). Celulosa microcristalina 101-Avicel (Fagron, España).

4.2 Métodos

4.2.1 Método de búsqueda bibliográfico.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática utilizando las bases de datos científicas PubMed y Google Scholar mediante una búsqueda avanzada. Los filtros de búsqueda utilizados fueron “carrageenan”, “child: birth-18 years”, “drug delivery” o “pectin”. Se incluyeron artículos entre 1970-2025, en inglés o español, y se excluyeron aquellos que no eran relevantes.

4.2.2 Procedimiento experimental.

Con el objetivo de analizar la efectividad de la pectina como alternativa a los kappa-carragenanos, en comprimidos, se realizaron varios procedimientos experimentales.

Teniendo en cuenta la bibliografía consultada, se seleccionaron 2 concentraciones distintas de pectina y kappa-carragenano (6,5% y 12,3%) para la elaboración de comprimidos previa granulación húmeda. Además de estos dos compuestos, que tienen como función principal actuar como aglutinantes, se añadió el resto de los excipientes reflejados en la **Tabla 3.**

Tabla 3. Composición de los granulados.

Formulación 1 **6,5% Kappa-CGN**		**Formulación 3** **12,3 % Kappa-CGN**	
Formulación 2 **6,5% Pectina**		**Formulación 4** **12,3 % Pectina**	
Kappa-CGN Pectina	750 mg	Kappa-CGN Pectina	1500 mg
Etilcelulosa	40 mg	Etilcelulosa	40 mg
Avicel	6400 mg	Avicel	6400 mg

PVP 40	3660 mg	PVP 40	3660 mg
Estearato magnésico	300 mg	Estearato magnésico	300 mg
Talco	300 mg	Talco	300 mg
Total	11,45g	**Total**	12,2g

Fuente: Elaboración propia, composición basada en: (40) (41)

Los excipientes etilcelulosa, Avicel, PVP 40 y kappa-carragenano (en el caso de las formulaciones 1 y 3) o pectina (en el caso de las formulaciones 2 y 4) fueron pesados con una balanza de precisión (Nahita Blue series 5133), pulverizados y mezclados con el aglutinante líquido correspondiente. Se añadió como aglutinante líquido, además de los excipientes mencionados anteriormente, una solución de pectina o kappa-carragenano a una concentración de 0,75% p/V en agua destilada. Tras mezclar los sólidos pulverulentos con el aglutinante se realizó una extrusión a través de tamices (Omadisa Nº 2012390) con una luz de 1,6 mm y un diámetro de 200 mm para obtener granulados homogéneos. Dicho granulado húmedo se dejó secar completamente en una estufa de aire seco (Stuart Orbital incubador SI500) durante 3h a 40 ºC. Se observa el resultado en la **Figura 5**.

Figura 5. Granulado seco previo a compresión. Fuente: Elaboración propia.

Posteriormente, el sólido fue recubierto con talco y estearato magnésico como lubricantes y antiadherentes, repitiendo el procedimiento de secado en estufa durante 3h a 40 ºC. Una vez obtenido el granulado, se realizó una compresión utilizando una compresora excéntrica (Matrix 2.2; Ataena, Italia) seleccionando una intensidad de motor intermedia.

Los comprimidos obtenidos se analizaron en aspecto y dimensión, friabilidad, dureza y disgregación según la Real Farmacopea Española (RFE) en referencia a los comprimidos (monografía N.º 0478). (42)

Aspecto y dimensión.

Se analizaron las características macroscópicas de dos de los comprimidos seleccionados aleatoriamente de cada una de las cuatro formulaciones. Se describió la forma, textura, olor y color, y se evaluaron las dimensiones con un pie de rey (Fisher Scientific de fibra de carbono resolución 0,1 mm/0,01").

Friabilidad.

Se utiliza un friabilómetro (PTF 20E de PharmaTest) para determinar cuantitativamente el peso final que tienen los comprimidos tras sufrir choques mecánicos. Esto determina el peso final que tendrá el comprimido respecto a su peso inicial, tras exponerse a diferentes operaciones de transporte. Para ello se utilizaron dos de los comprimidos seleccionados aleatoriamente de cada una de las cuatro formulaciones. Se pesan antes y después de la prueba, y se calcula como porcentaje mediante la siguiente fórmula (43):

$$Friabilidad\ (\%) = \frac{peso\ inicial - peso\ final}{peso\ inicial} \times 100$$

Se aceptará el lote si la pérdida de peso se encuentra en un porcentaje inferior al 1%. (43)

Dureza.

Se utiliza un durómetro (PTB 311E de PharmaTest) para medir la resistencia de los comprimidos a una fuerza física externa. Para ello se seleccionaron aleatoriamente dos comprimidos de cada una de las formulaciones y se introdujeron individualmente en la máquina. Posteriormente se analizan los resultados obtenidos respecto a la dureza de los comprimidos en N (Newton).

Disgregación.

Se utiliza un aparato de disgregación (DIST-3 de PharmaTest) en un medio de pH 6,8 fluido intestinal sin pepsina y sin tween 80%. Para ello se seleccionaron dos comprimidos aleatoriamente de cada una de las formulaciones. Se introdujeron en el medio durante 15 minutos a temperatura ambiente y posteriormente se observaron los resultados.

En un segundo procedimiento, se prepararon diferentes concentraciones de kappa-carragenano y pectina disueltos en agua para cuantificar la viscosidad de ambos compuestos. En total, se realizaron 3 soluciones de kappa-carragenano y 3

soluciones de pectina a las siguientes concentraciones: 5, 9 y 13% p/V. La mezcla completa se realizó a 50ºC durante 20 minutos con agitación constante a 220 rpm en una placa calefactora Ibx H20D plus.

Reometría

Las medidas reológicas se realizaron en un reómetro rotacional HAAKE RheoStress 6000 (Thermo Scientific, Alemania) equipado con un sistema cono-placa (60 mm de diámetro). Se empleó un programa de medición de tres etapas, con un aumento lineal de la velocidad de cizallamiento de 0 a 1000 s^{-1} en 300s. Se realizaron medidas de la viscosidad para las tres concentraciones diferentes (5, 9 y 13 %) a temperaturas de 20, 30 y 40 ºC.

5. Resultados y discusión.

5.1 Parte bibliográfica.

Los resultados obtenidos tras la revisión exhaustiva de la literatura científica actual disponible en fuentes nacionales e internacionales de los medicamentos que contienen carragenanos en su composición, se describen en la **Tabla 4**:

Tabla 4. Medicamentos que contienen carragenanos en su composición.

Principio activo	Forma farmacéutica	Tipo de CGN	Dosis CGN	Estado	País	Cita
Estreptomicina Diclofenaco	Apósitos de película compuesta	Kappa-carragenano (Gelcarin GP 812 NF)	1% p/V	Artículo publicado en International Journal of Pharmaceutics	Kent, UK.	(44)
Ambroxol	Suspensión oral de liberación sostenida	Sin especificar	9 mg/mL	Artículo publicado en Pharmaceutical Development and Technology	-	(45)
Carbamazepina	Gel de liberación sostenida	Iota-carragenano	200 mg	Artículo publicado en International Journal of Pharmaceutics	Malaysia, Kuatan.	(23)
Lidocaína	Crema rectal	Extracto de *Rodoficea*	2,5 g	Comercializado	España	(46)

Dabigatrán	Cápsulas	Sin especificar	-	Comercializado	EEUU	(47)
Olanzapina	Comprimidos recubiertos	Sin especificar	-	Comercializado	EEUU	(48)
Omeprazol	Cápsulas de liberación retardada	Sin especificar	-	Comercializado	EEUU	(49)
Iota carragenanos	Spray nasal	Iota-carragenano	-	En investigación	EEUU	(50)
Esomeprazol	Cápsulas duras	Carragenano E-407	-	Comercializado	España	(51)
Dabigatrán	Cápsulas duras	Carragenano E-407	-	Comercializado	España	(52)
Indacaterol Glicopirronio Mometasona	Polvo para inhalación	Carragenano	-	Comercializado	España	(53)
Selumetinib	Cápsulas duras	Carragenano E-407	-	Comercializado	España	(54)
Nilotinib	Cápsulas duras	Carragenano E-407	-	Comercializado	España	(55)

Fuente: Elaboración propia basada en las referencias citadas en la tabla.

Como se puede en observar en la **Tabla 4**, algunos de los medicamentos que aparecen descritos pertenecen a ensayos preclínicos, y otros pertenecen a medicamentos que se encuentran actualmente comercializados. De forma general, no se especifica la dosis y/o el tipo de carragenano que se encuentra presente en todas las formas farmacéuticas, ya que actualmente no se considera un excipiente de declaración obligatoria, como se menciona previamente. Todo ello dificulta la determinación de las dosis de carragenanos a las que se expone el paciente.

A continuación se analizan los datos de algunos de los medicamentos que sí que indican la dosis de carragenanos en su composición en función de las dosis máximas permitidas (actualmente un máximo de 75 mg/kg/día según el consenso de la OMS (30):

1. Crema rectal con lidocaína (Titanorein®).

   Según se describe en la ficha técnica del medicamento, la formulación de Titanorein® contiene 2,5 g de extracto de *Rodofícea* por cada 100 g de producto. El envase comercializado Titanorein® crema rectal contiene 20 g, por lo que su contenido total de carragenanos por envase es de 0,5 g, o bien, 500 mg de extracto de *Rodofícea*. En este caso, la dosis máxima diaria que se recoge en la ficha técnica del medicamento es de 2 aplicaciones al día, lo que, de forma general, serían unos 375 mg de crema por aplicación, siendo 750 mg al día las

dos aplicaciones. Por tanto, tras el uso de las dos aplicaciones diarias, y teniendo en cuenta el contenido total del envase, se estarían aplicando 18,75 mg de carragenanos al día. (46)

Se debe destacar que la forma farmacéutica detallada se administra por vía rectal, por lo que se prevén diferencias en el efecto de la microbiota sobre dicho excipiente así como variaciones en la absorción al compararla con la vía oral. En este sentido, la vía rectal se caracteriza por tener una absorción más lenta y evitar el primer paso hepático, además de depender de algunos factores para su absorción como son: la superficie en la que se administra el fármaco o la lipofilia del fármaco, entre otros. Para determinar la concentración real de carragenano absorbido durante un período de tiempo prolongado se debería estudiar la farmacocinética correspondiente a este medicamento. (56)

2. Gel de liberación sostenida de carbamazepina. (Ensayo preclínico).

   En este caso, la cantidad de iota-carragenanos que se prevé administrar por dosis es de 200 mg. Teniendo en cuenta que la dosis de carbamazepina en niños se encuentra en un rango de 10-20 mg/kg/día como dosis de mantenimiento, podríamos ejemplificar con un niño de entre 6-10 años que tiene pautada una dosis de mantenimiento de 400-600 mg diarios. (22).

   La dosis a lo largo del tratamiento suele ser cambiante, y podría administrarse dosis de hasta 1g diario, por lo que se encuentra cerca de la dosis máxima de carragenanos aceptado por la OMS, y, por tanto, en tratamiento crónicos como ocurre con la carbamazepina, podría causar secuelas en el tracto intestinal, en el sistema inmunológico y, a largo plazo, reducir la absorción del fármaco.

Considerando que los resultados anteriores reflejan los resultados a nivel internacional, se realiza un análisis acotado al ámbito nacional de aquellos fármacos que contienen carragenanos en España. Para el análisis se desarrolla una búsqueda en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) a través del buscador por ficha técnica. Para ello se introduce el término “carragenano” en el apartado “6.1 Lista de excipientes” y se identifican 25 resultados de medicamentos que contienen en su listado de excipientes diferentes tipos de carragenanos. De forma general, los resultados exponen una vista global del uso del carragenano para la formación de cápsulas duras, o bien, para elaborar comprimidos, aunque también se describe su uso en cremas, suspensiones, geles o apósitos. A su vez, de los 25 medicamentos mencionados que se identificaron tras la búsqueda, 4 de ellos pertenecen a principios activos descritos en sus fichas técnicas para el tratamiento de diferentes

patologías en población pediátrica: nilotinib, selumetinib, esomeprazol y dabigatrán. En todos ellos se utilizan los carragenanos como excipientes formadores de la cubierta de la cápsula, por lo que se considera que se podría sustituir por la alternativa propuesta anteriormente, pectina, y de esta forma reducir el consumo de carragenanos. (57)

5.2 Parte experimental.

Para evaluar los resultados obtenidos con relación a la parte experimental para la obtención de comprimidos de kappa-carragenano y pectina, se realizaron los ensayos según la Real Farmacopea Española (RFE) en referencia a la monografía de comprimidos (0478). Los ensayos realizados fueron: aspecto y dimensión, friabilidad, disgregación y dureza. (42)

Previamente se midió el rendimiento del sólido obtenido de los granulados tras secarse en la estufa, y se obtuvo un rendimiento de entre 83-85% para las formulaciones que contenían pectina y un rendimiento de entre 60-64% para las de kappa-carragenano.

Aspecto y dimensión.

Los comprimidos presentan una textura homogénea, compacta, con superficie lisa, color blanco e inoloros. La dimensión de los comprimidos fue medida con un pie de rey. Los comprimidos que contenían 6,5% de kappa-carragenanos median de media 9,4 mm de largo y 2,8 mm de ancho. Los comprimidos con 6,5% de pectina median de media 10,1 mm de largo y 2,7 mm de ancho. Los comprimidos de 12,3% de kappa-carragenanos median una media de 10,1 mm de largo y 3 mm de ancho. Los comprimidos con 12,3% de pectina median de media 9,8 mm de largo y 2,8 mm de ancho.

Se observan los comprimidos obtenidos de 6,5% de pectina en la **Figura 6**.

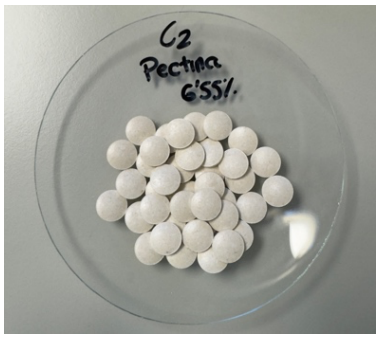


Figura 6. Comprimidos 6,5% de pectina. Fuente: Elaboración propia.

Friabilidad.

Los ensayos de friabilidad de los distintos tipos de comprimidos mostraron un cálculo de F de 1,21% para los comprimidos con 6,5% de k-CGN, 1,02% para los comprimidos

con 6,5% de pectina, 1,55% para los comprimidos de 12,3% de k-CGN y 0,26% para los comprimidos de 12,3% de pectina. Son aceptados aquellos que tienen una friabilidad (F) menor de 1% por lo que se aceptarían sólo aquellos que contenían 12,3% de pectina.

Disgregación.

Los ensayos de disgregación realizados mostraron que se disgregaron de forma óptima aquellos que contenían pectina, mientras que los comprimidos con kappa-CGN se disgregaron parcialmente.

Dureza.

Los ensayos de dureza mostraron los siguientes resultados: los comprimidos que contenían 6,5% de kappa-carragenanos mostraron una dureza media de 31,8 N, los comprimidos que contenían 6,5% de pectina obtuvieron una dureza media de 52,1 N, los comprimidos que contenían 12,3% de kappa-carragenanos obtuvieron una dureza media de 40,6 N y los comprimidos que contenían 12,3% de pectina obtuvieron una dureza media de 54,65 N.

Tras analizar los resultados obtenidos de las pruebas realizadas se considera que aquellos que contenían pectina mostraron mejores resultados que los de kappa-carragenano respecto a dureza, disgregación y friabilidad.

Por otro lado, los resultados obtenidos de las soluciones preparadas para evaluar la viscosidad de ambos compuestos, pectina y kappa-carragenano se describen en el siguiente apartado:

Reometría.

Se muestra un comportamiento no Newtoniano de las muestras, tanto de kappa-carragenano como de pectina, actuando como pseudoplásticos, tal y como se observa en la **Figura 7.** La viscosidad disminuye al aumentar la velocidad de cizallamiento, a diferencia de un fluido Newtoniano donde la viscosidad es constante. (58) En este caso, como se puede apreciar, el gráfico b presenta una viscosidad mayor que el gráfico a, esto se debe a la diferencia de concentraciones, teniendo en cuenta que en el gráfico a se muestra una concentración de pectina 5% p/V y en el b, una concentración de 13% p/V de kappa-carragenano. Además se muestra menor velocidad de cizallamiento en el gráfico b debido a la alta viscosidad del carragenano en este caso. Siendo τ la representante de la viscosidad en Pa y, γ la velocidad de cizallamiento.

(a) $\tau = f(\gamma)$, 5% p/V Pectina. (b) $\tau = f(\gamma)$, 13% p/V Kappa-CGN

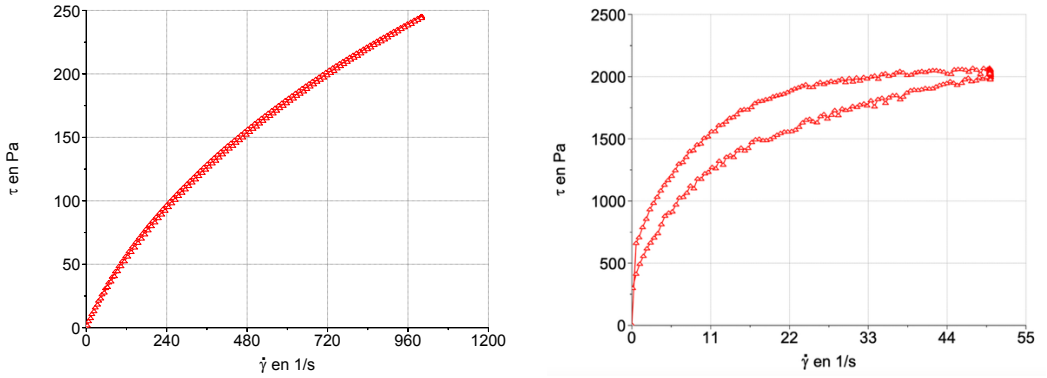
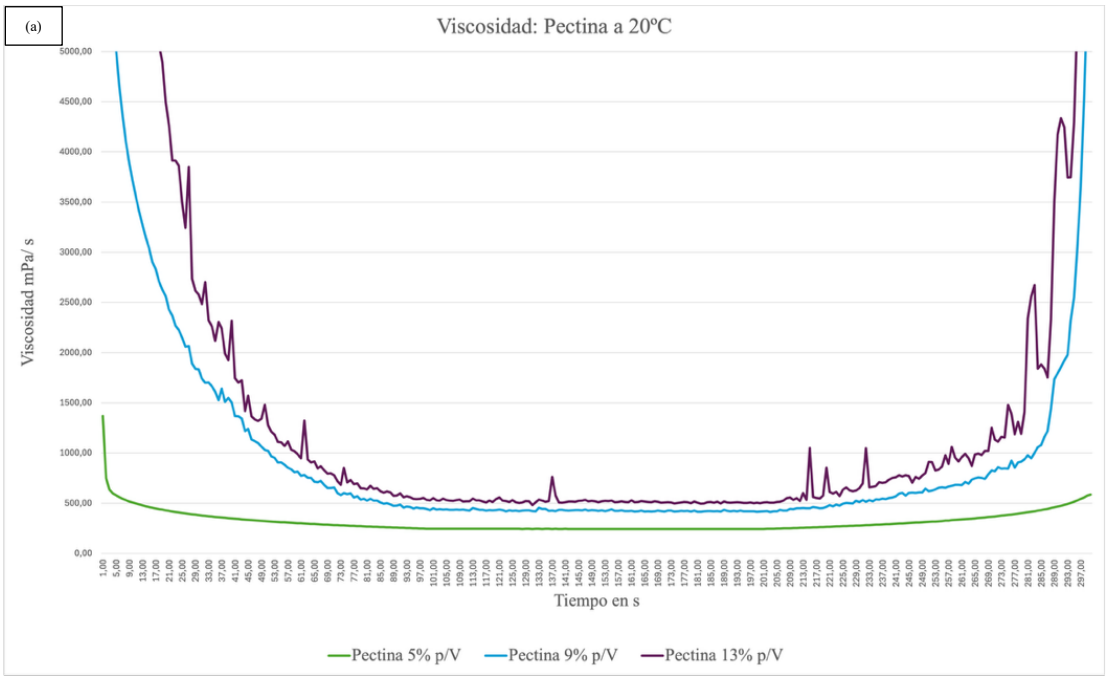


Figura 7. (a) Gráfico representando la viscosidad $\tau = f(\gamma)$, para 5% de pectina a una temperatura de 20 ºC. (b) Gráfico representando la viscosidad $\tau = f(\gamma)$, para 13% de kappa-carragenano a una temperatura de 20 ºC. Fuente: obtenidas de RheoStress 6000.

La viscosidad de ambas sustancias, tanto de pectina como de kappa-carragenano, dependen de otros factores como son el peso molecular, la concentración o el pH. (58). Los resultados obtenidos muestran un aumento significativo de la viscosidad a medida que la concentración se ve incrementada, en ambas soluciones, por lo que ambos se comportan de la misma forma. El valor máximo de viscosidad obtenido a 20ºC es de 64.824,07 mPas/s para pectina de 13% p/V; mientras que el valor máximo obtenido de kappa-carragenano a 20ºC para 13% de kappa-carragenano es de 14.919.773 mPas/s. Por tanto, aunque ambos compuestos siguen el mismo comportamiento, los carragenanos muestran mayor viscosidad. Se recogen todos los valores obtenidos a 20ºC para las 3 concentraciones de pectina y de kappa-carragenanos en la **Figura 8.**



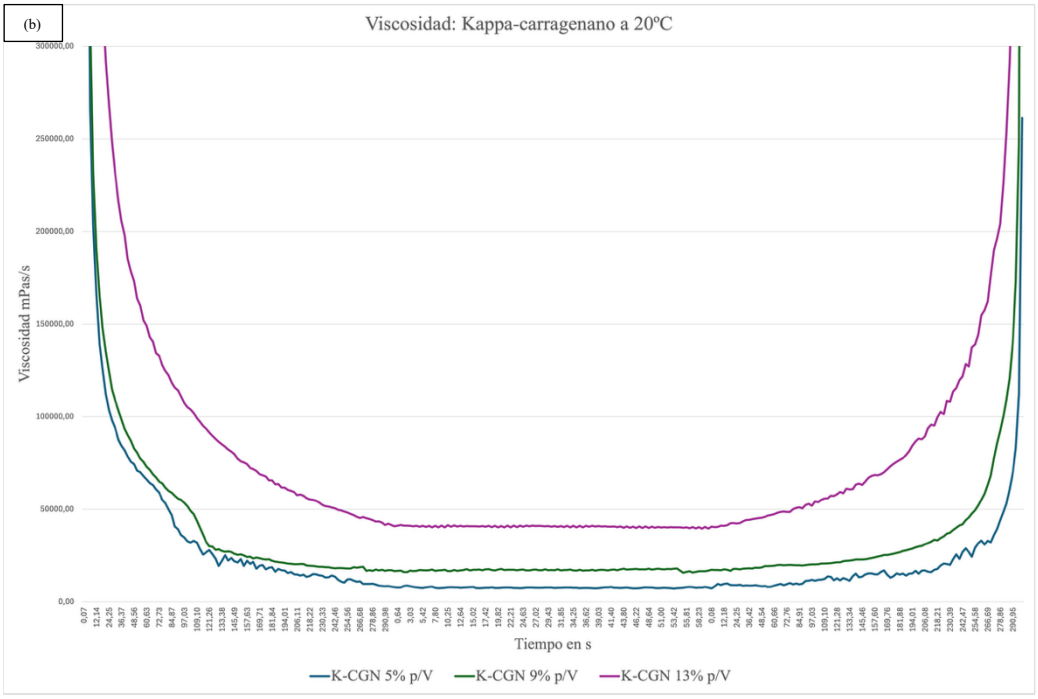


Figura 8. (a) Viscosidad (mPas/s) frente al tiempo (s) de 5, 9 y 13% de pectina a 20ºC. (b) Viscosidad (mPas/s) frente al tiempo (s) de 5, 9 y 13% de kappa-carragenano a 20ºC.

Respecto a los datos obtenidos para 30ºC y 40ºC, se observan valores de viscosidad similares a ambas temperaturas en función de las diferentes concentraciones de pectina, cumpliéndose que a mayor temperatura (en este caso 40ºC), presenta menores valores de viscosidad, siendo 5% p/V de pectina 40ºC la solución que menos viscosidad presenta, y por ende, 13% p/V 20ºC, la solución que mayor viscosidad presenta. Se puede observar en la **Figura 9 (Anexo 8.3).** Por otro lado, en el caso de kappa-carragenano se muestra mayor viscosidad a concentraciones de 13% p/V de K-CGN a 30ºC, y menores, a 5% p/V de K-CGN a 20ºC, presentándose en este caso, mayor viscosidad a 30ºC que a 40ºC y 20ºC. Estos valores se deben al poder superior de gelificación de los carragenanos respecto a las pectinas. Los resultados se muestran en la **Figura 10 (Anexo 8.3).**

Los resultados muestran, por tanto, que la viscosidad depende de la concentración: a mayor concentración de los biopolímeros, mayor viscosidad; y dependiente de la temperatura. Además, se observa que kappa-carragenano presenta una viscosidad mayor que la pectina en condiciones comparables.

6. Conclusiones.

La revisión realizada de la literatura científica actual muestra la posibilidad de que de forma indirecta y desinformada, se está consumiendo este biopolímero sin saber con exactitud cómo de perjudicial puede ser su consumo a largo plazo. Es necesario recalcar, que la mayoría de los fármacos mencionados en la revisión bibliográfica

corresponden a tratamientos para enfermedades crónicas, por lo que el consumo de estos medicamentos durante un período prolongado, y sobre todo, desde edades tan tempranas como ocurre en la población infantil podría suponer el desarrollo de patologías subyacentes relacionadas con el consumo de este biopolímero; como han demostrado algunos estudios en ratones, el consumo precoz de carragenanos han reflejado posteriormente una reducción de la longevidad de los ratones, además de verse incrementada la permeabilidad intestinal provocando un estado inflamatorio crónico por activación precoz del sistema inmune. Se debe destacar, que tal y como se ha mencionado anteriormente, sucesivas veces se ha analizado la seguridad de los carragenanos por falta de información o resultados inconcluyentes, por lo que seguir consumiéndolos tanto en medicamentos como en alimentos sería participar de forma proactiva en la proliferación de otras patologías subyacentes.

En relación con las alternativas evaluadas para las diferentes formas farmacéuticas, se concluye que, los comprimidos formulados con pectina mostraron mejores propiedades (dureza, disgregación y friabilidad) en comparación con aquellos formulados con kappa-carragenano. Por otro lado, los estudios reológicos evidenciaron que, los valores de viscosidad de las soluciones de kappa-carragenano fueron superiores a los de pectina, sin embargo, ambas soluciones mostraron un comportamiento pseudoplástico similar. Esto sugiere que podrían ser intercambiables en formulaciones farmacéuticas siempre que se ajusten adecuadamente las concentraciones.

7. Bibliografía.

1. Global Market Insights Inc. [Internet]. [citado 5 de mayo de 2025]. Carrageenan Market Size Report, Industry Analysis 2032. Disponible en: https://www.gminsights.com/industry-analysis/carrageenan-market

2. Pacheco-Quito EM, Ruiz-Caro R, Veiga MD. Carrageenan: Drug Delivery Systems and Other Biomedical Applications. Mar Drugs. **2020**;18(11):583.

3. Necas J, Bartosikova L. Carrageenan: a review. Vet Med (Praha). **2013**;58(4):187-205.

4. AEMPS. Circular nº1-2018. Actualización de excipientes en medicamentos.pdf [Internet]. [citado 5 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2018/docs/circular_1-2018-actualizacion-excipientes-medicamentos.pdf

5. Borsani B, De Santis R, Perico V, Penagini F, Pendezza E, Dilillo D, et al. The role of carrageenan in inflammatory bowel diseases and allergic reactions: where do we stand? Nutrients. **2021**;13(10):3402.

6. Scientific Commitee on Food. Report of the Scientific Committee on Food on the revision of essential requirements of infant formulae and follow-on formulae. [Internet]. Brussels: European Commission; **2003** [citado 5 de mayo de 2025]. Disponible en: https://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out199_en.pdf

7. PubChem. Kappa-carrageenan [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado 25 de abril de 2025]. Disponible en: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/kappa-CARRAGEENAN

8. PubChem. Iota-carrageenan [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado 5 de mayo de 2025]. Disponible en: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/472406850

9. PubChem. Lambda-carrageenan [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado 6 de mayo de 2025]. Disponible en: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/472405666

10. Rowe RC, editor. Handbook of pharmaceutical excipients. 5th ed. London: Pharmaceutical Press; **2008.** 918 p.

11. Neamtu B, Barbu A, Negrea MO, Berghea-Neamțu CS, Popescu D, Zăhan M, et al. Carrageenan-based compounds as wound healing materials. Int J Mol Sci. **2022**;23(16):9117.

12. Chevenier A, Jouanneau D, Ficko-Blean E. Carrageenan biosynthesis in red algae: a review. Cell Surf. **2023**;9:100097.

13. Udo T, Mummaleti G, Mohan A, Singh RK, Kong F. Current and emerging applications of carrageenan in the food industry. Food Res Int. **2023**;173:113369.

14. Lomartire S, Gonçalves AMM. Algal phycocolloids: bioactivities and pharmaceutical applications. Mar Drugs. **2023**;21(7):384.

15. U.S. Food and Drug Administration. FDA´s Global Substance Registration System [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; **2024** [citado 15 de marzo de 2025] . Disponible en: https://www.fda.gov/industry/fda-data-standards-advisory-board/fdas-global-substance-registration-system

16. NCATS Inxight Drugs. Lambda-carrageenan [Internet]. [citado 15 de marzo de 2025]. Disponible en: https://drugs.ncats.io/substance/I0624NH1ZY

17. NCATS Inxight Drugs. Kappa-carrageenan [Internet]. [citado 15 de marzo de 2025]. Disponible en: https://drugs.ncats.io/drug/DV181E4639

18. NCATS Inxight Drugs. Iota-carrageenan [Internet]. [citado 15 de marzo de 2025]. Disponible en: https://drugs.ncats.io/substance/3582R1F52W

19. European Food Safety Authority (EFSA) Re-evaluation of carrageenan (E 407) and processed Eucheuma seaweed (E 407a) as food additives [Internet]. **2018** [citado 17 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5238

20. Mingu N, Abdul Mail NH, Mamat H, Siddiquee MS, Abd Majid MH, Sarjadi MS. Red seaweed carrageenan: a comprehensive review of preparation in cosmetics - an in depth analysis: red seaweed carrageenan for cosmetics. Borneo J Resour Sci Technol. **2024**;14(2):156-72.

21. Carbamazepina [Internet]. [citado 11 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.vademecum.es/principios-activos-carbamazepina-n03af01

22. Asociación Española de Pediatría (AEP). Carbamazepina [Internet]. [citado 11 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/carbamacepina

23. Mawazi SM, Al-Mahmood SMA, Chatterjee B, Hadi HA, Doolaanea AA. Carbamazepine gel formulation as a sustained release epilepsy medication for pediatric use. Pharmaceutics. **2019**;11(10):488.

24. Khan S, Boateng JS, Mitchell J, Trivedi V. Formulation, characterisation and stabilisation of buccal films for paediatric drug delivery of omeprazole. AAPS PharmSciTech. **2015**;16(4):800-10.

25. Asociación Española de Pediatría (AEP). Omeprazol [Internet]. [citado 21 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/omeprazol

26. Crawford EB, Coco T, Gaines L, Shah N, Slattery A. Pediatric ingestions with gummy formulated medications: a retrospective study. Clin Toxicol. **2021**;59(5):440-4.

27. Almurisi SH, Doolaanea AA, Akkawi ME, Chatterjee B, Ahmed Saeed Aljapairai K, Islam Sarker MZ. Formulation development of paracetamol instant jelly for pediatric use. Drug Dev Ind Pharm. **2020**;46(8):1373-83.

28. Fazekas T, Eickhoff P, Pruckner N, Vollnhofer G, Fischmeister G, Diakos C, et al. Lessons learned from a double-blind randomised placebo-controlled study with a iota-carrageenan nasal spray as medical device in children with acute symptoms of common cold. BMC Complement Altern Med. **2012**;12:147.

29. Ghanam D, Kleinebudde P. Suitability of κ-carrageenan pellets for the formulation of multiparticulate tablets with modified release. Int J Pharm. **2011**;409(1):9-18.

30. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specifications : seventeenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 25 June-4 July **1973** [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1974 [citado 23 de marzo de 2025]. Disponible en: https://iris.who.int/handle/10665/41072

31. Wei W, Feng W, Xin G, Tingting N, Zhanghe Z, et al. Enhanced effect of κ-carrageenan on TNBS-induced inflammation in mice. Int Immunopharmacol. **2016**;39:218-28.

32. Félix J, Bellanco A, Díaz-Del Cerro E, Martínez-Cuesta MC, Requena T, De la Fuente M. High exposure to carrageenan in young mice may impair behavior, immunity, redox and inflammatory states throughout the aging process. Food Res Int. **2024**;197:115143.

33. Bhattacharyya S, Shumard T, Xie H, Dodda A, Varady KA, Feferman L, et al. A randomized trial of the effects of the no-carrageenan diet on ulcerative colitis disease activity [Internet]. **2017** [citado 31 de marzo de 2025]. Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/10.3233/NHA-170023

34. Di Rosa M, Sorrentino L. Some pharmacodynamic properties of carrageenin in the rat. Br J Pharmacol. **1970**;38(1):214-20.

35. Kular H, Dean J, Cook V. A case of carrageenan allergy in a pediatric patient. Ann Allergy Asthma Immunol. **2018**;121(5):S119.

36. Tarlo SM, Dolovich J, Listgarten C. Anaphylaxis to carrageenan: a pseudo–latex allergy. J Allergy Clin Immunol. **1995**;95(5):933-6.

37. Chandel V, Biswas D, Roy S, Vaidya D, Verma A, Gupta A. Current advancements in pectin: extraction, properties and multifunctional applications. Foods. **2022**;11(17):2683.

38. PubChem. Pectin (from apple) [Internet]. [citado 7 de mayo de 2025]. Disponible en: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3722617

39. Munarin F, Tanzi MC, Petrini P. Advances in biomedical applications of pectin gels. Int J Biol Macromol. **2012**;51(4):681-9.

40. Rao KP, Prabhashankar B, Kumar A, Khan A, Biradar SS, Srishail SP, et al. Formulation and roentgenographic studies of naproxen-pectin-based matrix tablets for colon drug delivery. Yale J Biol Med. **2003**;76(4-6):149-54.

41. Barakat NS, Elbagory IM, Almurshedi AS. Formulation, release characteristics and bioavailability study of oral monolithic matrix tablets containing carbamazepine. AAPS PharmSciTech. **2008**;9(3):931-8.

42. AEMPS. Real Farmacopea Española. 4º ed. Madrid: Aranzadi S.A; **2024**.

43. Prueba de friabilidad en la industria farmacéutica: garantía de la calidad y la durabilidad de las tabletas [Internet]. Torontech; **2024** [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: https://torontech.com/es/friability-tester/

44. Boateng JS, Pawar HV, Tetteh J. Polyox and carrageenan based composite film dressing containing anti-microbial and anti-inflammatory drugs for effective wound healing. Int J Pharm. **2013**;441(1):181-91.

45. Bani-Jaber A, Abdullah S. Development and characterization of novel ambroxol sustained-release oral suspensions based on drug-polymeric complexation and polymeric raft formation. Pharm Dev Technol. **2020**;25(6):666-75.

46. Titanorein lidocaína crema - FICHA TÉCNICA [Internet]. [citado 14 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.vademecum.es/espana/ficha-tecnica/21723/titanorein-lidocaina-crema-rectal#COMPOSICIÓN%20CUALITATIVA%20Y%20CUANTITATIVA

47. DailyMed. DABIGATRAN ETEXILATE capsule [Internet]. [citado 15 de marzo de 2025]. Disponible en: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=13649035-a498-4e31-a7ea-8b18cedceca7#section-10

48. DailyMed. OLANZAPINE tablet, film coated [Internet]. [citado 15 de marzo de 2025]. Disponible en: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d6a92eba-0841-474b-96f3-778f060ab133#section-11

49. Drugs.com [Internet]. [citado 2 de abril de 2025]. OME 10 OME 10 Pill Brown Capsule/Oblong - Pill Identifier. Disponible en: https://www.drugs.com/imprints/ome-10-ome-10-11273.html

50. iota-Carrageenan [Internet]. [citado 2 de abril de 2025]. Disponible en: https://go.drugbank.com/drugs/DB15304

51. CIMA. Ficha técnica esomeprazol cinfa 20 mg capsulas duras gastrorresistentes EFG [Internet]. [citado 8 de mayo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82921/FT_82921.html

52. CIMA. Ficha técnica dabigatrán etexilato tecnigen 110 mg cápsulas duras efg [Internet]. [citado 8 de mayo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/88185/FT_88185.html

53. CIMA. Ficha técnica zimbus breezhaler 114 microgramos/46 microgramos/136 microgramos polvo para inhalación (Cápsula dura) [Internet]. [citado 8 de mayo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201440002/FT_1201440002.html#6

54. CIMA. Ficha técnica koselugo 10 mg cápsulas duras [Internet]. [citado 8 de mayo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211552001/FT_1211552001.html#6

55. CIMA. Ficha técnica nilotinib stada 150 mg capsulas duras efg [Internet]. [citado 8 de mayo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/89705/FT_89705.html#6

56. Van Hoogdalem E, de Boer AG, Breimer DD. Pharmacokinetics of rectal drug administration, Part I. General considerations and clinical applications of centrally acting drugs. Clin Pharmacokinet. **1991**;21(1):11-26.

57. CIMA. Buscador avanzado de medicamentos [Internet]. [citado 8 de mayo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html

58. Picout DR, Ross-Murphy SB. Rheology of Biopolymer Solutions and Gels. Sci World J. **2003**;3:105.

8. Anexos.

8.1 Prólogo TFG Onehealth.

El κ-carragenano (κ-CGN) constituye uno de los aditivos más empleados en la industria alimentaria contemporánea, integrado sistemáticamente en productos procesados como agente gelificante y estabilizante. Su aparente inocuidad, respaldada por su origen natural, ha sostenido durante décadas su presencia constante en la dieta diaria. Sin embargo, múltiples estudios en modelos animales señalan al κ-CGN como un compuesto capaz de desregular el estatus oxidativo e inflamatorio del organismo, mecanismos que operan silenciosamente en la progresión de múltiples patologías metabólicas, neurodegenerativas y tumorales. La creciente acumulación de evidencia científica sugiere una necesidad urgente de revisar este compuesto, especialmente atendiendo a la población vulnerable, cuya fisiología puede amplificar los efectos de una exposición continuada.

Desde un abordaje biomédico, y con el objetivo de estudiar las alteraciones inducidas por la ingesta de κ-CGN a nivel sistémico, se ha desarrollado un modelo murino basado en la administración oral de este compuesto durante 15 días a ratones hembra y machos de la cepa Swiss de dos meses de
edad. A partir de esta exposición controlada, se ha llevado a cabo el análisis molecular de órganos diana —concretamente, hígado y corazón— mediante la técnica de Western Blot, evaluando la expresión de mediadores clave implicados en las rutas de inflamación (NF-κB) y respuesta antioxidante (NRF2). Este diseño experimental ha permitido explorar de forma integrada el estatus oxidativo e inflamatorio generado por el κ-CGN, con el propósito de esclarecer sus efectos en órganos periféricos y sentar las bases para nuevas líneas de investigación centradas en su impacto sobre la fisiopatología asociada a la dieta.

Desde la perspectiva dietético-nutricional, se identifican los alimentos en los que se encuentra presente el CGN, así como los grupos de población con mayor nivel de exposición y los posibles efectos que su consumo podría tener sobre la salud humana. Para responder a estos tres objetivos de investigación, se ha realizado una búsqueda sistemática de estudios desarrollados en humanos, con diseños de cohorte, ensayos clínicos aleatorizados y estudios transversales, publicados entre los años 2003 y 2025. Se han excluido los estudios in vitro, en modelos animales y aquellos ensayos de intervención no controlados. Finalmente, se ha llevado a cabo una síntesis crítica de los resultados extraídos de la literatura seleccionada, con el fin de establecer posibles

correlaciones entre el consumo de CGN y la aparición de sintomatología o biomarcadores inflamatorios.

Desde el enfoque farmacéutico, se ha analizado el uso de los distintos tipos de carragenanos empleados como excipientes en medicamentos, así como las concentraciones utilizadas en diversas formas farmacéuticas comercializadas a nivel nacional e internacional. Se presta especial atención a los medicamentos destinados a la población pediátrica, dada su mayor susceptibilidad a agentes bioactivos. A partir de los datos recopilados, se proponen alternativas al uso de κ-CGN, entre ellas la pectina, considerando tanto su perfil de seguridad como su viabilidad tecnológica. Se han desarrollado experimentalmente distintas formas farmacéuticas —entre ellas, comprimidos elaborados con κ-carragenano y su respectiva alternativa con pectinas a diferentes concentraciones— empleando además tecnología de reometría para evaluar comparativamente sus propiedades fisicoquímicas.

Este trabajo nace de la necesidad de interrogar con rigor científico los efectos de sustancias sistemáticamente normalizadas en la alimentación y en la formulación de productos farmacéuticos contemporáneos. El κ-CGN, más que un simple aditivo, emerge así como un modulador potencial de estados celulares inflamatorios y oxidativos, cuyas implicaciones deben ser comprendidas a fondo si aspiramos a reconfigurar las bases de una nutrición verdaderamente segura y sostenible, especialmente en una sociedad que aún no ha delimitado con precisión los efectos acumulativos de su dieta industrializada.

8.2 Conclusiones TFG Onehealth.

El abordaje multidisciplinar de esta investigación desarrollada en el seno de este TFG OneHealth ha permitido concluir:

- En un modelo animal de corta duración y de 2 meses de edad, la exposición oral a κ-CGN modula al alza la expresión de proteínas implicadas en las rutas de inflamación y estrés oxidativo, ocasionando alteraciones moleculares detectables en órganos periféricos clave como el hígado y el corazón.
- El consumo de CGN en humanos disminuye los niveles de colesterol total y LDL, y no tiene efecto en otros parámetros de riesgo cardiometabólico.
- A nivel intestinal, el consumo de CGN a corto plazo no induce modificaciones en la composición de la MI en humanos, aunque podría incrementar la permeabilidad intestinal.
- En sujetos con colitis ulcerosa, el consumo de CGN se asocia con un mayor número de brotes.

- El mayor consumo de CGN se asocia con mayor riesgo de cáncer de mama y diabetes tipo 2.
- Los alimentos en los que se encuentra el CGN con mayor frecuencia son los postres lácteos (flanes, natillas, etc.), los batidos lácteos, los postres gelificados, las leches de continuación, las carnes procesadas, quesos y fórmulas líquidas de nutrición enteral.
- Los grupos de población con un mayor nivel de exposición al CGN son los niños de 12-35 meses de edad y los individuos con enfermedad de Crohn.
- Los comprimidos con pectina demuestran una mayor dureza mecánica, así como una superior capacidad de disgregación en condiciones de pH intestinal en comparación con el k-CGN.
- Los geles formulados con pectina presentan similares propiedades de viscosidad al CGN y características ventajosas en términos de desempeño en formulaciones sólidas.
- La pectina se propone como alternativa tecnológica prometedora frente a los CGN, particularmente en el contexto de medicamentos destinados a la población pediátrica, donde las propiedades de disgregación, textura y seguridad del excipiente son de gran importancia.

8.3 Figuras anexadas.

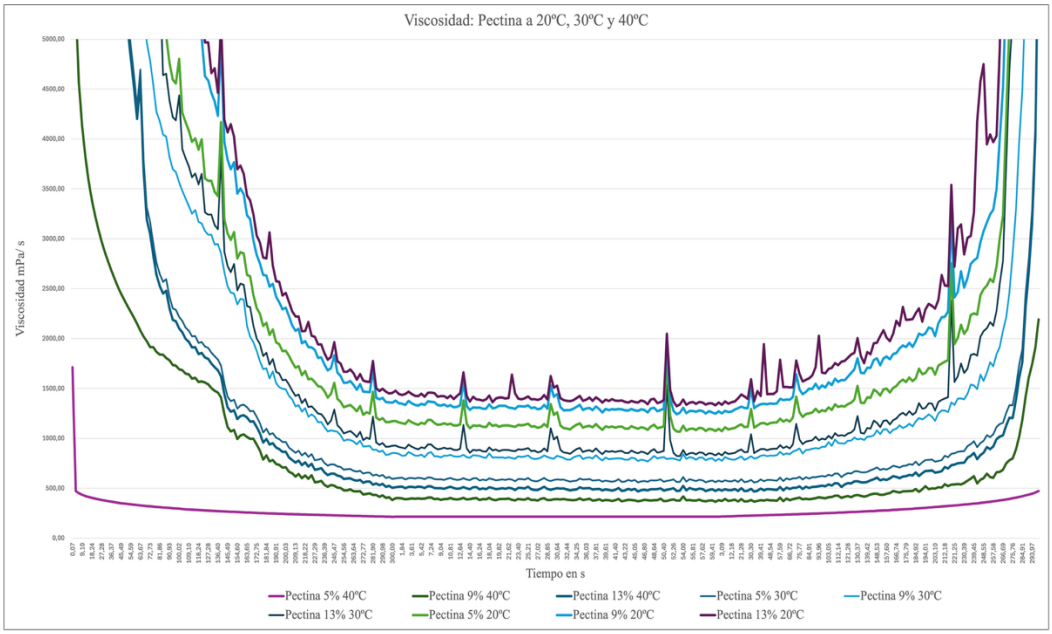


Figura 9. Viscosidad de pectina a 20ºC, 30ºC y 40ºC, para las concentraciones de 5, 9 y 13% p/V. Fuente: Elaboración propia.

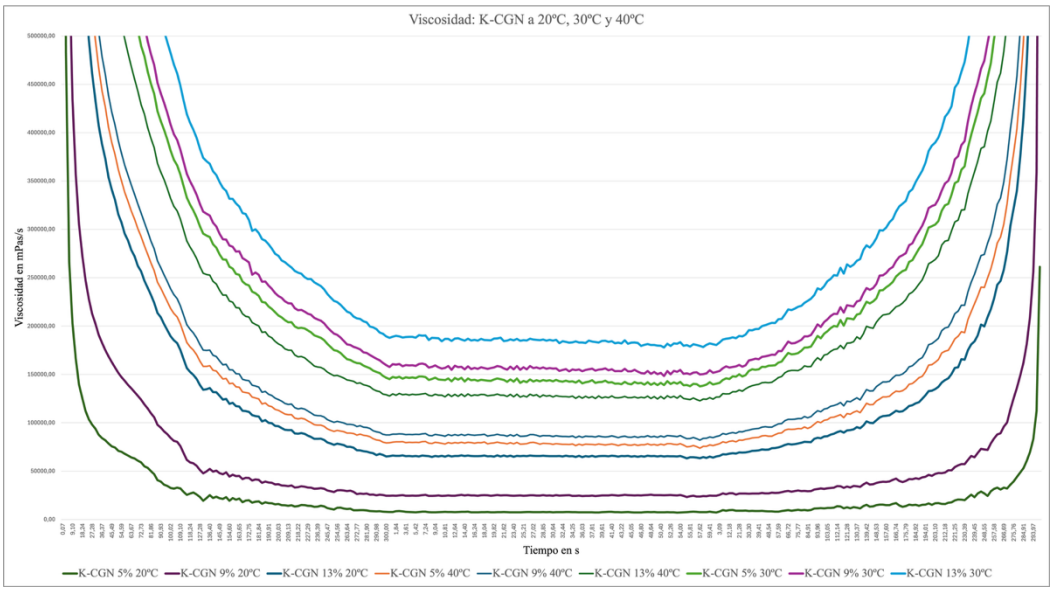


Figura 10. Viscosidad de Kappa-carragenano a 20ºC, 30ºC y 40ºC, para las concentraciones de 5, 9 y 13% p/V. Fuente: Elaboración propia.