

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
(UNAM)

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
FESC - CAMPO 1

FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN VAGINAL

(REVISIÓN BIBLIO-HEMEROGRÁFICA)

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

EVELYN MARLEN MENDOZA ROMERO

ASESORAS:

DRA. ELIZABETH PIÑÓN SEGUNDO
M. EN C. MARÍA GUADALUPE NAVA ARZALUZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán**

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la **Tesis:**

Formas farmacéuticas de administración vaginal (Revisión Biblio-Hemerográfica)

Que presenta la pasante: **Evelyn Marlen Mendoza Romero**

Con número de cuenta: 302339149 para obtener el Título de: Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcallí, Méx. a 21 de Febrero de 2012.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Flora Adriana Ganem Rondero	
VOCAL	Dra. Eva María Molina Trinidad	
SECRETARIO	Dra. Elizabeth Piñón Segundo	
1er SUPLENTE	M.C. Luis Mendoza Romero	
2do SUPLENTE	M.C. María Zaida Urbán Morlán	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).
HHA/pm

FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN VAGINAL
(REVISIÓN BIBLIO-HEMEROGRÁFICA)

Este trabajo se desarrolló con el apoyo del Proyecto CONACYT Ciencia Básica 128799 y del PAPIIT IN-224111.

Evelyn Marlen Mendoza Romero agradece el apoyo económico de la beca de Titulación a través del Programa de Fortalecimiento al Programa de Becas 2010, ya que sirvió de apoyo para la contribución a que concluyera con éxito mi tesis.

DEDICATORIAS

A mis padres Petronilo Mendoza y Cristina Romero, por todo su apoyo, motivación, comprensión y el buen ejemplo que siempre me han dado para poder lograr una meta tan importante como esta.

A mis hermanos Ana Paulina, José Pablo y Daniela por el apoyo y ayuda en los momentos difíciles durante todo este tiempo.

A mis amigos Marisol, Rosalía, Nelly, Omar, Nely, Gaby, Rosa Laura y Karla por su compañía y apoyo durante toda la carrera.

A ti Sergio por estar a mi lado todo este tiempo, por brindarme tu apoyo y comprensión, gracias por ser alguien muy especial y formar parte de mi vida. TE AMO

A la familia Romero Rodríguez por ser un gran ejemplo para mí, gracias tíos y tías los quiero mucho.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México por darme la oportunidad de prepararme profesionalmente y a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por haberme permitido tener una formación profesional.

A MIS ASESORAS:

Dra. Elizabeth Piñón Segundo
M. en C. María Guadalupe Nava Arzaluz

Por su amistad y apoyo durante la realización de esta tesis, gracias por compartir conmigo algunos de todos los conocimientos que poseen.

A la Dra. Elizabeth Piñón Segundo por su paciencia y por todo su apoyo, tanto en el inicio como término de este gran logro.

ÍNDICE

I. JUSTIFICACIÓN	12
II. OBJETIVOS	14
OBJETIVO GENERAL.....	14
OBJETIVOS PARTICULARES	14
III. INTRODUCCIÓN	15
IV. DESARROLLO	18
1. VIAS DE ADMINISTRACIÓN	18
1.1 Vías parenterales	18
1.1.1 Intraarterial	18
1.1.2 Intratecal	18
1.1.3 Intravenosa	19
1.1.4 Intramuscular.....	19
1.1.5 Transdérmica	19
1.1.6 Intranasal	19
1.1.7 Bucal.....	20
1.1.8 Inhalatoria.....	20
1.1.9 Intraperitoneal.....	21
1.1.10Vaginal	21
1.2 Vía Enteral.....	22
1.2.1 Rectal.....	23
2. ANATOMÍA, HISTOLOGÍA Y FISIOLOGÍA VAGINAL	24
2.1 Estructura Celular	25
2.2 Anatomía	27
2.2.1 Órganos genitales externos:	27
2.2.2 Órganos genitales internos:.....	28
2.2.3 Líquidos y enzimas de la vagina.....	30
2.3 Posmenopausia y Menopausia.....	31
2.4 Absorción vaginal.....	33
2.5 Moco Cervical	35

3. ENFERMEDADES VAGINALES.....	36
3.1 Candidiasis vaginal.....	37
3.2 Vaginosis bacteriana.....	37
3.3 Tricomoniasis vaginal	39
3.4 Vaginitis por <i>Chlamydia</i>	40
3.5 Vaginitis gonocócica	40
3.6 Vaginitis viral	40
3.7 Vaginitis no infecciosa	41
4. FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN VAGINAL.	44
4.1 Tabletas Vaginales.....	48
4.1.1 Ventajas de la tableta como forma de dosificación vaginal	48
4.1.2 Desafíos de formulación en tabletas vaginales.....	49
4.2 Cremas y Geles.....	50
4.2.1 Caracterización farmacéutica de los geles vaginales.....	56
4.2.2 Excipientes utilizados en la preparación de geles vaginales.	57
4.2.3 Otras aplicaciones de los geles vaginales	59
4.3 Supositorios u Óvulos.....	60
4.3.1 Características generales	68
4.3.2 Excipientes	68
4.3.3 Clasificación de los excipientes.....	68
4.3.4 Elaboración de los óvulos.....	69
4.3.5 Evaluaciones para óvulos	69
5 FORMAS FARMACÉUTICAS NO CONVENCIONALES DE ADMINISTRACIÓN VAGINAL	71
5.1 Sistemas bioadhesivos.....	71
5.1.1 Microesferas bioadhesivas.....	75
5.1.2 Polímeros utilizados en las microesferas biadhesivas.	77
5.1.3 Aplicaciones en Farmacia.....	77
5.1.4 Mecanismos de liberación del principio activo en las microesferas.....	79
5.2 Nanopartículas	81
5.2.1 Tipos de nanopartículas	82
5.2.2 Preparación de nanopartículas	82

5.3 Liposomas	83
5.3.1 Preparación de liposomas	84
5.4 Anillos vaginales	85
5.5 Películas Vaginales.....	87
5.5.1 Formulaciones de película delgada.....	88
5.5.2 Aplicación de las películas dentro de la vagina.....	88
5.5.3 Aplicación de las películas en la entrega de microbicidas	89
5.5.4 Tipos de películas	89
5.5.5 Proceso de fabricación de películas vaginales.....	89
5.5.6 Factores importantes a considerar para las películas de los microbicidas vaginales.....	90
5.6 Dispositivo Intrauterino (DIU)	90
5.6.1 Mecanismo de acción	91
5.6.2 Riesgos del uso del DIU	93
5.6.3 Ventajas	93
5.6.4 Desventajas.....	93
6 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ABSORCIÓN DE FÁRMACOS EN LA VAGINA	94
6.1 Factores fisiológicos	94
6.2 Propiedades fisicoquímicas de los fármacos.....	95
7 FACTORES FISIOLÓGICOS QUE AFECTAN A LA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE LA MUCOSA VAGINAL	96
7.1 Moco.....	96
7.2 pH vaginal	96
V. CONCLUSIONES	97
VI. REFERENCIAS	99

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. pH de las distintas regiones del tracto gastrointestinal.....	17
Figura 2. Localización de la vagina.....	19
Figura 3. Comparación del espesor del epitelio del tejido vaginal.....	20
Figura 4. Vista transversal de la pared vaginal con un aumento de las capas epiteliales estratificadas	21
Figura 5. Histología de la vagina.....	21
Figura 6. Partes de la vagina.....	25
Figura 7. Comparación de la anatomía vaginal pre y post-menopáusicas.....	28
Figura 8. Evolución de la flora bacteriana en mujeres normales y con vaginosis bacteriana.....	34
Figura 9. Tabletas vaginales	44
Figura 10. Esquema de los pasos involucrados en la teoría de la interpenetración.....	52
Figura 11. Aparato utilizado en el estudio de bioadhesión <i>in vitro</i>	68
Figura 12. Aplicaciones de las microesferas bioadhesivas en la administración de fármacos...	73
Figura 13. Tipos de Nanopartículas.....	77
Figura 14. Una matriz-tipo de silicón de un anillo intravaginal.....	81
Figura 15. Imagen de rayos X que muestra el anillo vaginal en posición próxima al cuello uterino.	81
Figura 16. Anillo vaginal como sistema de entrega.....	82
Figura 17. Película microbicida vaginal.	84
Figura 18. Ubicación del DIU dentro de la vagina.....	85

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Diagnóstico, tratamiento y características de las infecciones vaginales.....	37
Tabla 2. Principios activos para el tratamiento de las infecciones vaginales de acuerdo al tipo de microorganismo que lo produce.....	38
Tabla 3. Algunas otras formas farmacéuticas comercialmente utilizadas en el tratamiento de infecciones vaginales.....	40
Tabla 4. Definiciones de formas farmacéuticas para la administración vaginal.....	42
Tabla 5. Algunos geles vaginales comercialmente utilizados.....	46
Tabla 6. Algunas cremas utilizadas comercialmente para el tratamiento de infecciones vaginales.....	47
Tabla 7. Polímeros hidrofílicos de uso común en geles vaginales.....	53
Tabla 8. Algunos óvulos comercialmente utilizados para infecciones vaginales.....	56
Tabla 9. Clasificación de excipientes para la elaboración de óvulos.	63
Tabla 10. Teorías que explican el mecanismo de bioadhesión.....	66
Tabla 11. Aplicaciones de las microesferas bioadhesivas.....	70

ABREVIATURAS

Símbolo	Significado
VB	Vaginosis bacteriana
DPND	Difosfopiridina Nucleótido-Diaforasa
DPNH	Difosfopiridina Nucleótido
TH	Terapia Hormonal
ETS	Enfermedad de Transmisión Sexual
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
HSV	Virus Herpes Simplex (siglas en inglés)
HVP	Virus del Papiloma Humano (siglas en inglés)
DSC	Calorimetría Diferencial de Barrido
SNC	Sistema Nervioso Central
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
I.V.	Intravenosa
I.M.	Intramuscular
DPCA	Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria
CFS	Fluido Cerebroespinal
AD-MMS	Sistema de Micromatrices Adhesivas
AUC	Área Bajo la Curva (AUC, por sus siglas en inglés)
CMC	Carboximetilcelulosa
EDTA	Ácido Etilendiaminotetraacético
PGEFs	Ésteres de Poliglicerol de Ácidos Grasos.
PLGA	Poli(ácido láctico-co-glicólico)
PCL	Poli-ε-caprolactona
Tg	Temperatura de transición

I. JUSTIFICACIÓN

En este trabajo biblio-hemerográfico se pretende recopilar, seleccionar y analizar la información más relevante y reciente referente al uso de las formas farmacéuticas administradas por vía vaginal, haciendo un énfasis especial en las formas farmacéuticas no convencionales y en los sistemas de liberación de principios activos más novedosos. La inquietud de desarrollar este trabajo surge a partir de la observación de que la mayor parte de los cursos de Tecnología Farmacéutica impartidos en la Facultad, tanto de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo como de Licenciado en Farmacia, son dirigidos a la vía de administración oral.

El propósito final de esta revisión es proporcionar a los alumnos información confiable y actualizada que les permita conocer las formas farmacéuticas destinadas a la vía de administración vaginal. En este trabajo de tesis se incluye una investigación sobre las diversas formas farmacéuticas y medicamentos vaginales que actualmente están disponibles en el mercado o que se encuentran en etapas de desarrollo. Al mismo tiempo se analizarán las ventajas, retos y dificultades asociadas a la entrega sistémica y local de fármacos a través de la vagina.

Las principales ventajas de la administración de fármacos convencionales son: el evitar el metabolismo de primer paso, la facilidad de la administración y la alta permeabilidad de los fármacos de bajo peso molecular. Sin embargo, a pesar de las ventajas que representa su uso, para el diseño de una formulación vaginal deben abordarse varios factores, tales como: la sensibilidad cultural, la higiene personal, la irritación local y la influencia de la violencia sexual en las relaciones sexuales. Además, al administrar fármacos en la vagina se observa una considerable variabilidad en la velocidad y el grado de absorción de los mismos debido a los cambios en el grosor del epitelio vaginal y al pH vaginal [Alexander *et al*, 2004; Song *et al*, 2004].

La vagina se ha utilizado durante mucho tiempo como una vía de administración de fármacos, esta puede tener dos objetivos:

1. Liberación tópica, la cual consiste en aplicar el fármaco de manera tópica para el tratamiento de enfermedades de la vagina. Esta tiene la ventaja de localizar altas concentraciones de fármaco en el sitio de acción, reduciendo los niveles sistémicos de fármaco y por lo tanto reduciendo los efectos adversos sistémicos.
2. Liberación vaginal, esta utiliza el epitelio vaginal como una ruta alternativa para liberación sistémica de fármacos.

Varias clases de fármacos han sido administradas a través de la mucosa vaginal como los antimicrobianos, los espermicidas, y las hormonas sexuales. Fue hasta 1920 que la vagina fue considerada como un órgano capaz de absorber los fármacos de forma sistémica.

Aunque la mayoría de los fármacos están indicados para el tratamiento de las enfermedades locales, algunas de ellas pueden alcanzar niveles plasmáticos en suero suficientes para tener efectos sistémicos [Alexander *et al*, 2004; Song *et al*, 2004]. En realidad, la permeabilidad de la mucosa vaginal ha demostrado ser superior a algunas sustancias como el agua, $17\text{-}\beta\text{-estradiol}$, arecolina, y arecaidine, en comparación con la mucosa intestinal [Van der Bijl, 2003]. El mecanismo de penetración de la mayoría de las sustancias es la difusión simple, donde las sustancias hidrofóbicas son absorbidas preferentemente por vía intracelular, mientras que los hidrofílicos son preferentemente absorbidos por los poros presentes en la mucosa vaginal [Sassi *et al*, 2004].

II. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Realizar una investigación biblio-hemerográfica de las formas farmacéuticas convencionales y novedosas de administración vaginal en libros, bases de datos e internet; que sirva de material de apoyo y consulta para los alumnos de las carreras de Químico Farmacéutico Biólogo y Licenciado en Farmacia.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Analizar y compilar la información relacionada con la vagina y las formas farmacéuticas vaginales.
- Proporcionar una visión general de las formas farmacéuticas vaginales que actualmente están disponibles comercialmente y de aquellas que se encuentran en investigación.
- Analizar tanto formas farmacéuticas convencionales como no convencionales resaltando las principales características de cada una.
- Conocer las desventajas de la forma de administración vaginal.
- Revisar cuales son los retos y dificultades asociadas a la liberación sistémica de fármacos a través de la vía vaginal.
- Proporcionar un documento escrito que incluya la información más sobresaliente relacionada con las formas farmacéuticas vaginales.

III. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, existe un gran interés en la comunidad científica y la industria farmacéutica por explorar diversas formas de dosificación y vías novedosas para la administración de fármacos. Evidencia de ello es el gran número de artículos científicos publicados en revistas farmacéuticas en la última década. Sin embargo, la vagina humana sigue siendo una de las vías de administración menos estudiadas para la administración de fármacos, a pesar de ser una vía no invasiva potencial. La presencia de una densa red de vasos sanguíneos en ella, la convierte en una excelente vía para la administración de fármacos, tanto para efecto sistémico como local.

La vagina, además de ser un órgano genital con funciones relacionadas con la concepción, sirve como una vía potencial para la administración de fármacos. Se utiliza principalmente para la acción local en la región cérvico-vaginal, y tiene el potencial para la administración sistémica de fármacos.

Los sistemas de administración de fármacos por vía vaginal deben ser fáciles de usar, discretos, de aplicaciones indoloras para el paciente, ampliamente disponibles y seguros para la administración continua, además deben permitir la auto-administración [Alexander *et al*, 2004].

La administración por vía vaginal ofrece ciertos beneficios como:

- Posibilidad de administración a largo plazo.
- Posibilidad de liberación continua de fármacos.
- Absorción rápida y estable de sustancias.
- No hay metabolismo hepático de primer paso, con lo que se logra una reducción de los efectos secundarios hepáticos.
- Posibilidad de una dosis menor, disminuyendo los efectos adversos.
- No hay interferencia gastrointestinal en la absorción.
- Uso de pequeñas dosis.
- Reducción al mínimo de efectos secundarios.

Entre los padecimientos ginecológicos más frecuentes y que se tratan con medicamentos convencionales de manera local se encuentran: la Vaginosis Bacteriana (VB), la tricomoniasis y la candidiasis.

La VB se caracteriza por la sustitución de los lactobacilos por *Gardnerella vaginalis*, estos se asocian con frecuencia a anaerobios, como *Bacteroides* spp y *Mobiluncus* spp. Este padecimiento se manifiesta por flujo, comezón, mal olor, pH elevado, y en la prueba diagnóstica de KOH se percibe olor de aminas.

La vaginitis por *Candida* spp, caracterizada por ardor, comezón, flujo e inflamación de la vagina. El principal agente etiológico de la candidiasis vaginal y de otras infecciones ginecológicas como la peritonitis pélvica es *Candida albicans*. La tricomoniasis es causada por el parásito *Trichomona vaginalis*, que causa lesiones muy severas en el cérvix como friabilidad, zonas hemorrágicas y secreción vaginal abundante.

Las formas farmacéuticas vaginales disponibles en la actualidad tienen varias limitaciones, lo que exige la necesidad de desarrollar nuevos sistemas de administración de fármacos [Vermani, 2000].

Entre las limitaciones de los sistemas vaginales podemos mencionar los siguientes: escurrimientos, suciedad y un corto tiempo de residencia; estas características ocasionan inconformidad y malestar en la paciente. Considerando lo anterior, las investigaciones se han orientado al desarrollo de sistemas con un mejor desempeño clínico y que brinden cierta comodidad a las pacientes; por ejemplo, sistemas de liberación controlada que mantengan concentraciones terapéuticas por un periodo de tiempo prolongado después de una dosis única.

La eficacia terapéutica de fármacos que actúan localmente es aumentada por el incremento de la biodisponibilidad en las membranas blanco; por este motivo, es necesario que el diseño de formas farmacéuticas vaginales se oriente al diseño de dispositivos, vehículos o sistemas que optimicen el tiempo de retención en la vagina e indirectamente el tiempo de contacto con el recubrimiento epitelial de la membrana. Simultáneamente debe considerarse el efecto de los

excipientes presentes en las formulaciones farmacéuticas sobre los fluidos vaginales pues pueden originarse cambios en la viscosidad de los fluidos y cambios en el pH, entre otros.

Diseñar tecnologías de liberación controlada es cada vez más importante y necesario en el área farmacéutica ya que los sistemas de liberación controlada presentan ciertas ventajas de dosificación con respecto a otras formas farmacéuticas, entre ellas se encuentran la disminución de los efectos adversos, el tiempo de actividad prolongado y brindar protección a fármacos sensibles a ataques enzimáticos o degradación ácida debido al pH local, etc.

IV. DESARROLLO

1. VIAS DE ADMINISTRACIÓN

Las vías de administración de fármacos se pueden dividir en parenterales y enterales [Welling, 2002].

1.1 Vías parenterales

La vía parenteral no da lugar a la absorción del fármaco en la circulación esplácnica. Por lo tanto, se evita la posibilidad del efecto del primer paso hepático. Algunas de las principales vías parenterales de administración de fármacos son intraarterial, intratecal, intravenosa, intramuscular, transdérmica, intranasal, inhalación bucal, vaginal, y rectal.

1.1.1 Intraarterial

La administración intraarterial se utiliza para administrar medicamentos directamente a órganos, por ejemplo, en la quimioterapia del cáncer, y en el uso de la vasopresina en el sangrado gastrointestinal. La carmustina es eficaz para tratar los tumores cerebrales y la actinomicina D se utiliza para la enfermedad del trofoblástico maligno.

1.1.2 Intratecal

Es una inyección directamente en el fluido cerebroespinal (CFS) asegura la biodisponibilidad completa de los fármacos en el SNC que no puede cruzar la barrera hematoencefálica. Esta ruta se usa para tratar infecciones del SNC graves como la meningitis y ventriculitis; con agentes como la mepivacaína y prilocaína para la anestesia espinal. Los fármacos que se inyectan por vía intratecal inicialmente se distribuyen en aproximadamente 140 ml de LCR, lo que produce altas concentraciones en el SNC, con bajo riesgo de toxicidad sistémica.

1.1.3 Intravenosa

La vía intravenosa (I.V.) presenta la administración de fármacos directamente en la circulación venosa. La forma del fármaco que circula da como resultado un perfil de disolución, el cual se determina por el tamaño, la velocidad y duración de la inyección.

1.1.4 Intramuscular

Tras la administración intramuscular (I.M.), los fármacos deben cruzar una o más membranas biológicas con el fin de entrar en la circulación sistémica. La inyección intramuscular se utiliza sobre todo para los fármacos y vacunas que no se absorben por vía oral, por ejemplo, los aminoglucósidos, la insulina y la vacuna de la hepatitis. La vía intramuscular se utiliza a menudo para medicamentos de liberación sostenida y vehículos especializados, tales como suspensiones acuosas, vehículos oleosos, complejos y microencapsulados, que ha sido desarrollado para la lenta liberación de fármacos por esta vía.

1.1.5 Transdérmica

Esta utiliza la piel como una ruta alternativa para la liberación sistémica de fármacos. La vía transdérmica puede dar una liberación de fármaco constante, la entrada controlada de fármaco disminuye las variaciones de los niveles plasmáticos del fármaco, lo cual reduce los efectos adversos particularmente si el fármaco tiene una ventana terapéutica estrecha, otras ventajas son el fácil término de la liberación por la posible eliminación del dispositivo, y la buena comodidad y cumplimiento del paciente.

1.1.6 Intranasal

La administración intranasal puede ser utilizada para efectos locales o sistémicos. Los efectos locales incluyen el tratamiento de las alergias nasales, rinitis, congestión nasal. La sofisticada estructura y la función especializada de las vías respiratorias y las membranas en la cavidad nasal, y también la pequeña superficie de esta región, puede limitar su capacidad para la entrega del fármaco.

El efecto de la exposición crónica de los fármacos en la integridad de las membranas nasales también debe ser considerado. Este problema puede verse agravado por la evidente necesidad de agentes activos de superficie para lograr la penetración sistémica.

A pesar de estos factores, las características físicas de los compuestos para la absorción intranasal deben ser óptimas, ya que el fármaco se disuelve en los fluidos de la mucosa nasal y por lo tanto debe ser suficientemente lipofílico para atravesar el epitelio de las membranas de la nariz. La absorción nasal es facilitada por la alta permeabilidad de las pequeñas vénulas capilares y con la mucosa nasal.

1.1.7 Bucal

La absorción de fármacos a través de la mucosa oral fue observada por primera vez con la nitroglicerina por Sobrero en 1847. A partir de este hecho la mucosa bucal ha sido investigada como un sitio potencial para la liberación controlada de fármacos cardiovasculares (nitroglicerina, dinitrato de isosorbide, propanolol y nifedipina), analgésicos opioides (morfina y sus derivados) y agentes macromoleculares hidrofílicos, como proteínas, péptidos y polisacáridos, entre los que se pueden mencionar a la insulina, vasopresina, α -amilasa, calcitonina, etc. [Merkle *et al*, 1992 y Nozaki *et al*, 1997]. Los fármacos pueden ser absorbidos en la cavidad oral o por vía sublingual. La absorción por cualquier vía es rápida.

1.1.8 Inhalatoria

Cuando una sustancia se inhala, se expone a las membranas de la boca o la nariz, faringe, tráquea, bronquios, bronquiolos y los alvéolos. El pulmón tiene un potencial de absorción en la superficie cerca de 70 m², una superficie mucho más grande que el intestino delgado. La disponibilidad sistémica de fármacos inhalados puede ser inhibida por el metabolismo del primer paso pulmonar. Los pulmones contienen muchas enzimas que metabolizan a los fármacos, como las oxidasas, monoamino oxidasa y esterases.

1.1.9 Intraperitoneal

La administración de fármacos por vía intraperitoneal no es común. Su uso clínico generalmente se limita a la quimioterapia para los tumores con afectación peritoneal. La peritonitis es frecuente en pacientes con insuficiencia renal que están recibiendo diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). La peritonitis es acompañada a menudo por infección sistémica por lo que los niveles terapéuticos de antibióticos son necesarios tanto en la cavidad peritoneal y en la circulación sistémica.

Se pueden administrar medicamentos por vía oral o por otra vía de administración con el fin de conseguir niveles plasmáticos adecuados, con la esperanza de alcanzar niveles terapéuticos en la cavidad peritoneal. Por otra parte, los medicamentos pueden ser administrados directamente en la cavidad peritoneal con el objetivo de lograr también niveles sistémicos por absorción por vía intraperitoneal.

1.1.10 Vaginal

La vagina humana, es un tubo fibromuscular de 10-15 cm de largo, se extiende hacia arriba y hacia atrás desde la vulva hasta el inferior del cuello uterino. La superficie del epitelio vaginal se mantiene húmeda por las secreciones del cuello uterino. El pH de la vagina es de 4.5 - 5.5. La administración de fármacos dentro de la vagina se utiliza sobre todo para los efectos locales, pero la absorción vaginal puede dar lugar a una rápida y eficiente administración sistémica. La vagina tiene la capacidad de retener dispositivos de administración, los cuales han dado lugar a muchas formas de dosificación vaginal, en particular para los esteroides anticonceptivos. Un gran número de formas de dosificación de liberación controlada están disponibles, incluyendo a los anillos vaginales y microesferas biodegradables [Welling, 2002].

1.2 Vía Enteral

Los fármacos al administrarlos por la vía enteral son absorbidos a lo largo del tracto gastrointestinal. Las sustancias absorbidas en estas zonas entran en la circulación esplácica y pasan por el hígado antes de entrar en la circulación sistémica. El tracto gastrointestinal es el sitio de absorción para la mayoría de los nutrientes; por lo tanto, se facilita la absorción de sustancias. La acción peristáltica del estómago, la secreción de enzimas y ácido clorhídrico, las vellosidades y microvellosidades del intestino, así como el suministro de sangre, facilitan la absorción de estas [Welling, 2002].

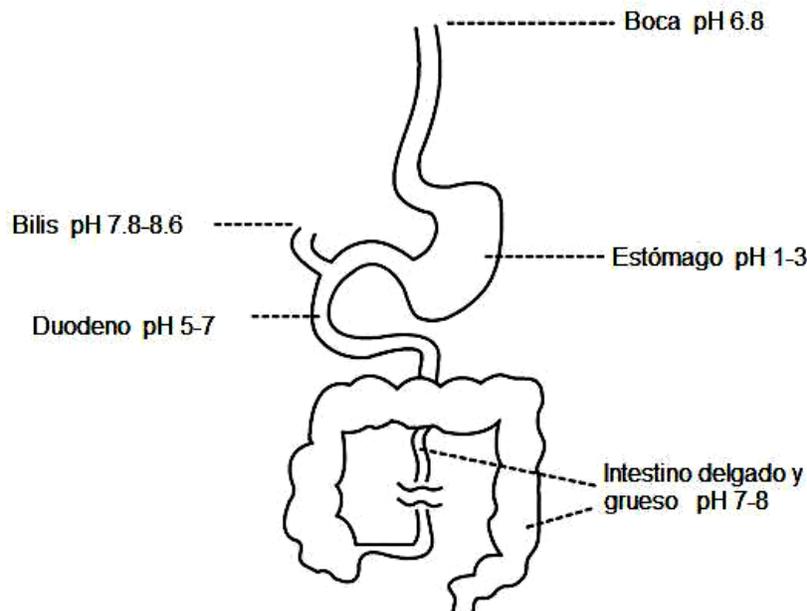


Figura 1. pH de las distintas regiones del tracto gastrointestinal.

La acidez es una consecuencia de la secreción de ácido clorhídrico, esto juega un papel importante en la digestión de los alimentos, en la Figura. 1 podemos observar los diferentes pH's que presentan cada una de las regiones del tracto gastrointestinal. Los fármacos básicos tienden a disolverse fácilmente en el estómago, pero la absorción puede ser prevenida ya que el medicamento se ioniza y por lo tanto, no es suficientemente soluble en la grasa [Welling, 2002].

El estómago es un órgano en forma de saco forrado con una superficie epitelial relativamente suave, la contribución de este órgano a la absorción total de fármacos es modesta. La motilidad del estómago es compleja y está influida por estímulos nerviosos y hormonales. Los alimentos pasan del estómago al duodeno como resultado de estas contracciones rítmicas.

Los fármacos también pueden ser absorbidos por los vasos linfáticos en el epitelio gastrointestinal y llevado por el sistema linfático que drena la zona abdominal en el conducto torácico. Cualquier fármaco que se absorbe a través de este sistema entra en la circulación sistémica directamente y no es susceptible para el metabolismo hepático de primer paso. A pesar de la presencia tanto de la red capilar y el sistema linfático, la absorción de la gran mayoría de los fármacos parece ocurrir principalmente a través de los capilares del sistema asociado con la circulación esplácnica [Welling, 2002].

1.2.1 Rectal

El recto humano es de 15-20 cm de largo. Normalmente se vacía y contiene 3.2 ml de líquido mucoso con pH 8.7. Tiene muchas vellosidades y sólo una superficie limitada. Los vasos sanguíneos y linfáticos son abundantes en el recto; al parecer, los compuestos absorbidos desde la parte inferior del recto, con respecto a los absorbidos por el recto superior, evitan el efecto del primer paso hepático.

La absorción rectal es generalmente más lenta que la absorción oral, pero para algunos fármacos, la fracción absorbida por vía rectal supera a la fracción absorbida por vía oral debido a que en la primera se evita el efecto del primer paso.

2. ANATOMÍA, HISTOLOGÍA Y FISIOLOGÍA VAGINAL.

La vagina es un órgano tubular fibromuscular de aproximadamente 7.5 cm de largo que se extiende desde la vulva hasta el cuello del útero; es la única estructura de los genitales femeninos que juega un doble papel: la reproducción y la sexualidad, en la Figura 2 se puede ver su localización. Está rodeada por músculos y por una mucosa llena de pliegues. Fisiológicamente, la vagina actúa principalmente como un conducto para el paso del fluido seminal, un conducto excretor para el flujo menstrual, y conducto para el paso del feto durante el alumbramiento. El principal suministro de sangre a la vagina es a través de la rama vaginal de la arteria uterina [Kistner, 1978].

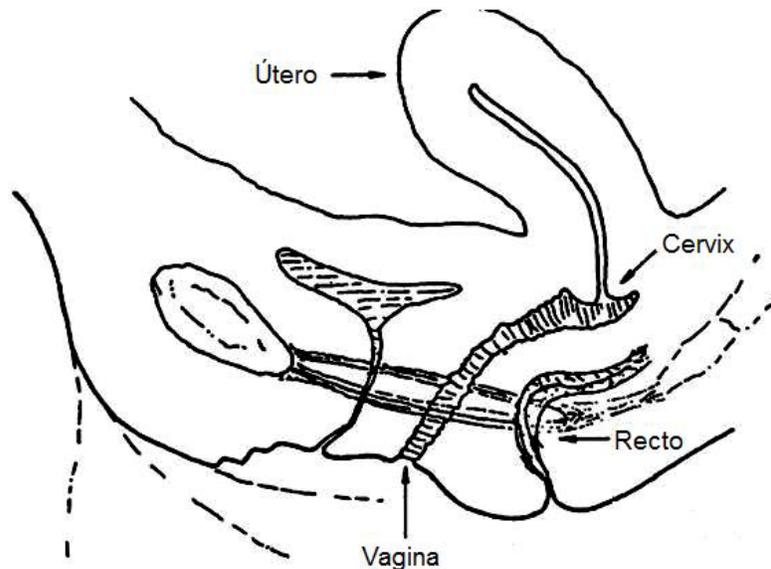


Figura 2. Localización de la Vagina [Modificada de Valenta, 2005].

La capa de moco tiene importantes funciones fisiológicas, jugando un papel importante en la absorción del fármaco o en su acción [Khanvilkar *et al*, 2001]. También cabe destacar que las características de la vagina cambian con el ciclo menstrual, en particular el pH y la secreción vaginal: el valor normal de pH es de alrededor de 4.5-5.5, mientras que el líquido de la vagina varía en gran medida en el volumen, la composición y las propiedades reológicas.

La porción anterior de la vagina en una mujer adulta mide en promedio de 6-7 cm de longitud, mientras que la pared posterior es aproximadamente 7.5-8.5 cm. La pared vaginal está formada por tres capas: la capa epitelial, la capa muscular, y la túnica adventicia. La capa

epitelial está compuesta por una lámina epitelial y una lámina propia. Se trata de epitelio escamoso estratificado que está sujeto a cambios con el envejecimiento. En la capa subepitelial, se encuentra una red de fibras elásticas alrededor de la lámina propia y las fibras de colágeno alrededor de la túnica adventicia. El epitelio es más grueso en la fase proliferativa. La capa muscular de la vagina se compone de músculo liso y fibras elásticas. Una disposición en espiral de estas fibras proporciona apoyo para resistir el estiramiento sin romper la vagina. La túnica adventicia está formada por tejido que está unido a la capa muscular. La vagina está rodeada por un soporte vascular de las arterias, venas y capilares linfáticos, así como los nervios sensoriales y autónomos [Chien, 2002]. Como se puede observar el espesor del epitelio depende también de las diferentes etapas de la vida como recién nacida, niña, adulta y la menopausia (Figura. 3).

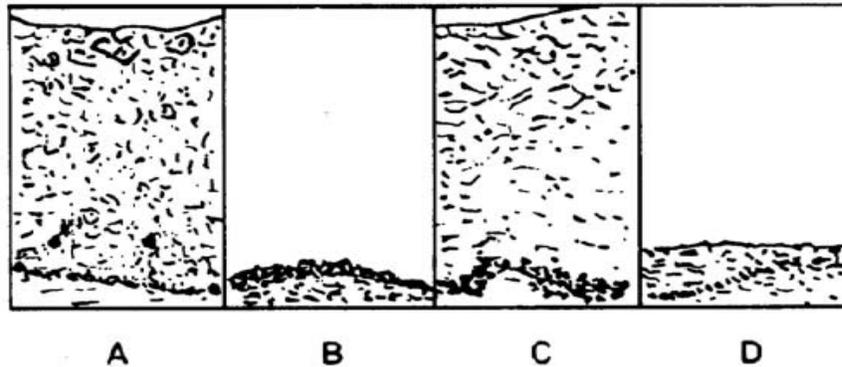


Figura 3. Comparación del espesor del epitelio del tejido vaginal, A: Recién nacida, B: Niña, C: Adulta, D: Menopausia.

2.1 Estructura Celular

El epitelio de la mucosa vaginal tiene cinco capas diferentes de células: La basal, parabasal, intermedias, de transición, y capas superficiales (Figura. 4). Las células basales son típicamente columnares o escamosas con microvellosidades presentes en la superficie de la membrana celular. Las células parabasales son similares a las células basales en tamaño y estructura, pero tienen una mayor formación de microvellosidades superficiales. Las células de la capa intermedia poseen microvellosidades y son células más grandes. Las células superficiales, como se indica en su nomenclatura, son las células de la capa más exterior durante la fase folicular del ciclo. En la Figura. 5 podemos observar la histología de la vagina.

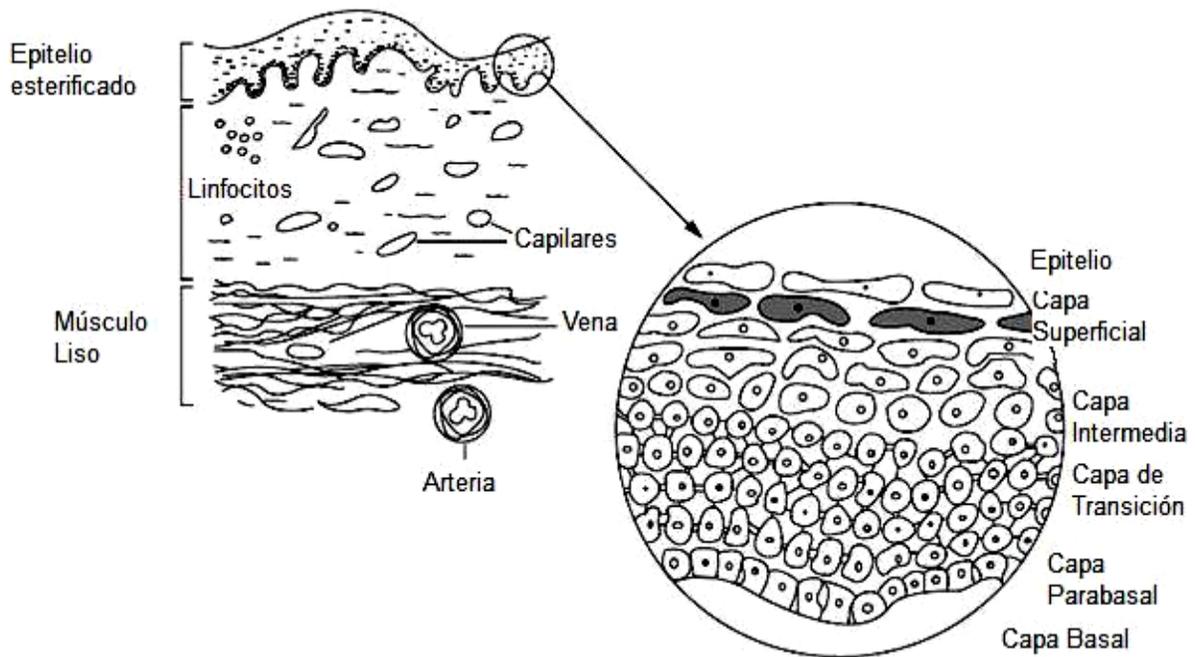


Figura 4. Vista transversal de la pared vaginal con un aumento de las capas epiteliales estratificadas [Modificado de Chien, 1978].

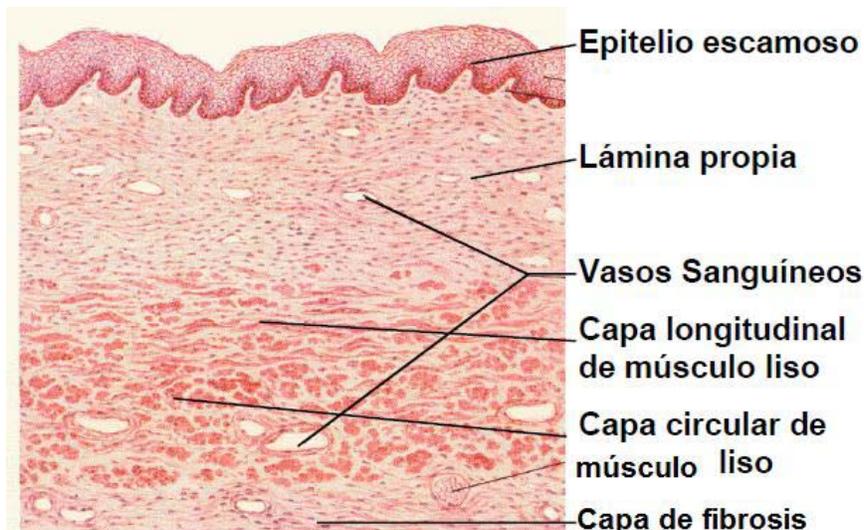


Figura 5. Histología de la Vagina. Figura tomada de [<http://www.organoservicios.info>].

El epitelio vaginal contiene una red de canales intercelulares, que continuamente se desarrollan, alcanzando un máximo durante la ovulación y fase lútea del ciclo menstrual. Los canales presentes en la capa de transición y las capas superficiales no cambian con el ciclo; sin embargo, los de la capa basal, parabasal e intermedias sí cambian.

Estos canales proporcionan un suministro de nutrientes y metabolitos de transporte desde y hacia las capas del epitelio. Dado que en la vagina no hay secreción de glándulas, la lubricación se realiza a través de estos canales. Las uniones intercelulares, incluyendo desmosomas y uniones estrechas, también se han identificado. Los desmosomas son más sobresalientes en la capa intermedia y son progresivamente cada vez menos hacia la capa superficial, la cual puede jugar un papel importante en la descamación de las células vaginales [Chien, 2002].

2.2 Anatomía

Estructuralmente el sistema reproductor femenino está constituido por órganos genitales externos e internos:

2.2.1 Órganos genitales externos:

a) **Vulva**

La vulva está situada debajo de la vagina, representa el conjunto de los órganos genitales externos de la mujer, es una hendidura mediana que está más o menos entreabierta cuando la mujer separa los muslos. Comprende las partes siguientes: el monte de Venus, labios mayores, labios menores, clítoris, prepucio, el vestíbulo; que es una región situada entre los labios menores, orificio de la vagina; la cual está delimitada por el himen, glándulas parauretrales, vestibulares, vestibulares menores y bulbo del vestíbulo [Tortora *et al*, 2002].

➤ Monte de Venus

Zona situada por delante de la sínfisis pubiana cubierta por vellosidades. Los límites de la región del monte de Venus son: hacia arriba, el surco suprapúbico; a los lados, los pliegues inguinales, y hacia abajo se prolonga hasta los labios mayores sin demarcación [Tortora *et al*, 2002].

➤ Periné o Perineo

El perineo es un área en forma de rombo, situada en forma medial a los músculos y glúteos en ambos géneros. Es la pequeña región de 3 o 4 cm comprendida entre los órganos genitales externos y el ano. Constituye la base de la formación conjuntivo muscular cuneiforme (por eso se llama cuña perineal). Compuesto por: los músculos esfínter estriado del ano, isquiocavernoso, bulbocavernoso, transverso superficial del perineo y la extremidad posterior de los manojos puborrectales del elevador del ano [<http://www.anatomia.tripod.com>; Tortora *et al*, 2002].

2.2.2 Órganos genitales internos:

a) Vagina

La vagina es un órgano impar y mediano, situado en la cavidad pelviana y en el periné. La mucosa de la vagina guarda continuidad con la del útero. En lo histológico consta de epitelio escamoso estratificado no queratinizado, además de tejido conectivo areolar dispuesto en una sucesión de pliegues transversos, llamadas arrugas. Esta mucosa contiene grandes reservas de glucógeno, cuya descomposición produce ácidos orgánicos. Su longitud varía con la edad. Cuando la vagina está vacía, tiene la forma de un cilindro aplanado de adelante hacia atrás; sus paredes están en contacto, salvo en la parte superior, donde el cuello del útero las separa [Tortora *et al*, 2002].

b) Trompas de Falopio

Las mujeres tienen dos trompas, una para cada ovario. Las trompas se extienden desde el ovario hasta el útero. Las trompas son conductos entre 10 y 14 cm de largo y de 3 mm de diámetro que permiten la migración del óvulo hacia el útero. Alrededor del ovario la Trompa de Falopio forma un pabellón parecido a un embudo, pegado sobre el ovario para recibir mejor el óvulo que se libera del ovario durante la ovulación [Tortora *et al*, 2002].

c) Útero

El útero es un órgano destinado a recibir el huevo fecundado y asegurar el desarrollo del embrión. Mide un promedio de 7 cm de largo, 4 cm de ancho y 3 cm de espesor. Se parece a un cono con tres partes: el cuerpo, que es la parte principal en la que se desarrolla el embrión, el istmo que es la parte intermediaria entre el cuerpo, y el cuello que se abre en la vagina. El útero está constituido por un músculo muy extensible y una cavidad que está cubierta por un tejido llamado endometrio. El endometrio se regenera cada mes bajo la influencia de las secreciones hormonales y se descama dando lugar a las menstruaciones. El útero es sostenido por ligamentos que mantienen el cuerpo y el útero hacia delante. Si esos ligamentos son un poco dilatados el cuerpo del útero cae hacia atrás y se habla entonces de útero retroverso. Esos ligamentos pueden aflojarse después de varios embarazos lo que genera una bajada del útero llamada prolapsos [Tortora *et al*, 2002].

d) Ovarios

La mujer tiene dos ovarios y ambos se sitúan por cada lado del útero. Tienen una forma ovoide y las dimensiones cambian con la edad. En la mujer adulta miden 4 cm de largo, 2 cm de ancho y 1 cm de espesor. Después de la menopausia su volumen disminuye. Los ovarios tienen dos funciones: primero secretan hormonas femeninas llamadas estrógenos y progesterona y segundo generan los óvulos que van a ser transportados por las trompas y quizás fecundados por los espermatozoides. Desde el nacimiento, los ovarios contienen un gran número de ovocitos (células que se transformarán en óvulos), los cuales disminuyen a lo largo de la vida genital de la mujer y llegando a la menopausia están agotados. En la Figura 6 se

muestra la anatomía de los órganos internos de la vagina [Tortora *et al*, 2002; www.sexualidad-responsables.es].

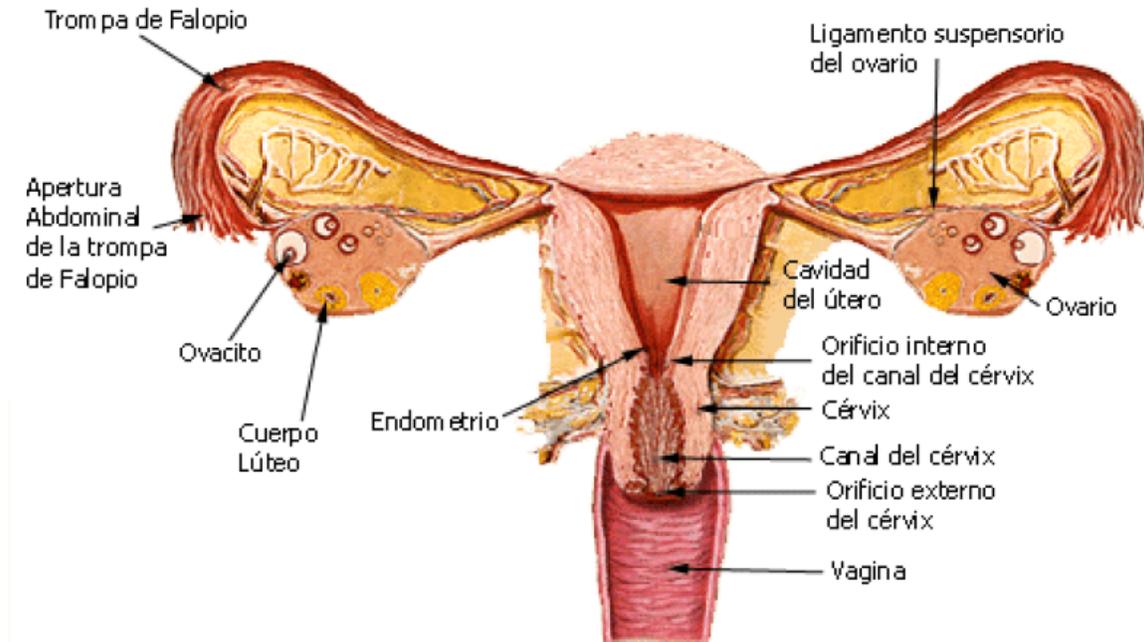


Figura 6. Partes de la vagina [Tomada de www.sexualidad-responsables.es].

2.2.3 Líquidos y enzimas de la vagina.

A pesar de la escasez de las glándulas, el epitelio vaginal es por lo general una película superficial que se mantiene húmeda. Esta película, conocida como el fluido vaginal, consiste en el moco cervical de las células de la vagina. El líquido puede contener carbohidratos, aminoácidos alifáticos, ácidos, proteínas y las inmunoglobulinas (Igs). Normalmente, el fluido vaginal en las mujeres maduras sanas tiene un pH en el intervalo de 4-5 [Schmidt, 1978].

Este ambiente ácido es producido por la presencia de lactobacilos, que convierten los carbohidratos en ácido láctico. El moco cervical, es el componente líquido principal de la vagina, es producido por las unidades glandulares en el cuello del útero y tiene un pH entre 6.5-9. Los cambios del moco en la composición y características físicas con el ciclo menstrual, es lo que facilita al espermatozoides la migración durante la ovulación. En el momento de la ovulación, existen aumentos en el volumen de fluido vaginal. Esto se debe a la cantidad aumentada de las secreciones del cuello uterino.

La variedad de enzimas que se encuentran en la vagina, son una preocupación importante para el desarrollo de los sistemas de aplicación vaginal, en particular con las proteasas y su efecto sobre las proteínas y péptidos. El exterior de las capas de las células de la vagina contiene cantidades variables de β -glucuronidasa, fosfatasa ácida, α -naftilestereasa, difosfopiridina nucleótidos-diaforasa (DPND), fosfoamidasa y succínico deshidrogenasa. La actividad enzimática se ha demostrado en las capas de las células basales [Chien, 2002].

Además de las enzimas, el lumen vaginal es un área no estéril habitado por una variedad de microorganismos, principalmente *Lactobacillus*, *Bacteroides*, y *Staphylococcus epidermidis*, así como patógenos aerobios. La existencia de estos microbios y sus metabolitos también pueden tener un efecto perjudicial sobre la estabilidad intravaginal de un dispositivo en el suministro de medicamentos vaginales.

El pH normal de la vagina en las mujeres pre-menopáusicas tienen un valor entre 4 y 5, en el fondo de las paredes anteriores se presenta un menor valor de pH, se observan valores intermedios de pH en la parte media de la vagina, y los valores más altos se encuentran cerca del vestíbulo. Durante el ciclo menstrual, los cambios del pH se encuentran en coordinación con el nivel de estrógenos [Kim *et al*, 1993].

2.3 Posmenopausia y Menopausia

El envejecimiento natural es un proceso donde resultan cambios significativos en la vagina, incluyendo una disminución en el tamaño, la pérdida de elasticidad, la pérdida de la vascularización, y un adelgazamiento de la mucosa. El epitelio se vuelve notablemente más delgado y con frecuencia es invadido por leucocitos. En la superficie de la vagina, el número de células se reducen considerablemente.

La pérdida de elasticidad se origina cuando el colágeno reemplaza muchas de las fibras elásticas. El glucógeno es muy bajo o ausente por completo, lo que contribuye al cambio en la microbiología vaginal y el pH. Las secreciones vaginales se vuelven escasas y acuosas, y el pH aumenta de 4.5 a 5.5 y de 7.0-7.4. La resistencia a las infecciones bacterianas y fúngicas es reducida debido a la menor población de organismos acidófilos. Las enzimas presentes en la

vagina también aumentan con el inicio de la menopausia, incluyendo β -glucuronidasa, fosfatasa ácida.

A diferencia de otros tejidos, la vagina está muy afectada por la terapia de reemplazo de esteroides y estrógenos. La reducción al mínimo de fluctuaciones epiteliales se traducirá en menos fluctuaciones en la absorción de principios activos tanto a nivel local como sistémico.

Más del 50% de las mujeres posmenopáusicas experimentan síntomas de moderados a severos asociados a modificaciones atróficas en el tracto genitourinario. La terapia hormonal dentro de la vagina ha sido muy eficaz para el alivio de los síntomas locales. La terapia sistémica por vía vaginal se considera para aliviar tanto los síntomas vasomotores como los urogenitales. Formulaciones, como el anillo de estradiol y la crema de estradiol, están disponibles actualmente para este propósito.

Dado que el tratamiento local de baja dosis de estrógenos no ha demostrado absorción sistémica y cambios en el nivel de estradiol sérico, la terapia hormonal (TH) por vía vaginal no se considera eficaz para proteger contra la osteoporosis o sofocos causados por la menopausia. Sin embargo, algunos informes revelan que la terapia vaginal es posible para la absorción sistémica de los estrógenos acompañados con efectos beneficiosos favorables sobre el hueso y los lípidos [Chien, 2006].

La Figura. 7 muestra la anatomía general de la vagina pre y post-menopáusica humana. Las paredes anteriores y posteriores de la vagina se juntan para formar dos pliegues en forma de crestas formando una apariencia en forma de H. El cuello del útero entre la vagina y la pared anterior es más corto (8 cm) que en la pared posterior (11 cm). Esta pequeña "Bolsa" formada por la pared posterior es más grande llamado "fondo de saco vaginal" [Kim *et al*, 1993].

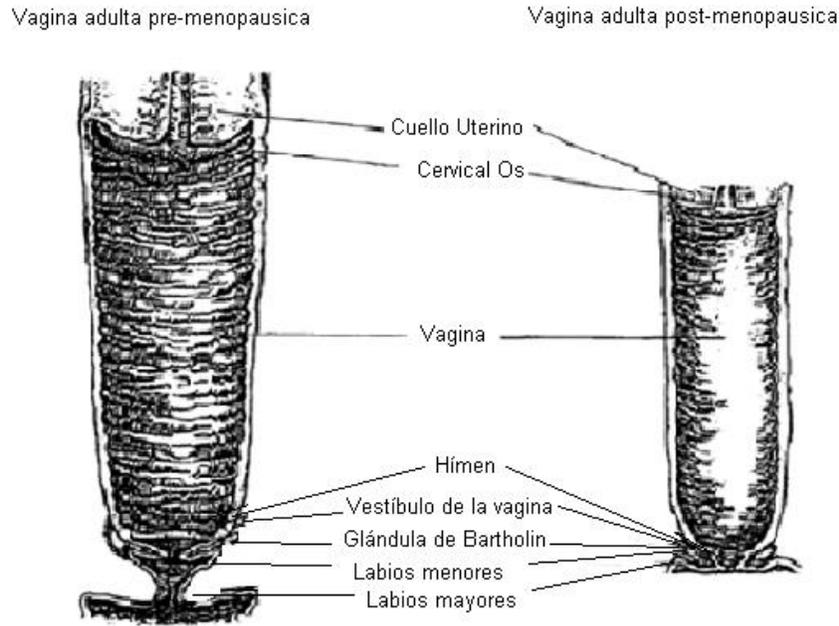


Figura 7. Comparación de la anatomía vaginal pre y post-menopáusicas. Los labios marcan la entrada a la vagina, el orificio cervical marca la entrada al cuello uterino y el útero. La longitud de la vagina y el diámetro disminuye con la edad [Tomada y modificada de Kim *et al*, 1993].

2.4 Absorción vaginal

Al igual que otras rutas de administración de fármacos, el transporte de fármacos a través de la membrana de la vagina se puede producir por varios mecanismos diferentes, entre ellos tenemos:

- (a) difusión a través de la célula debido a un gradiente de concentración (ruta transcelular),
- (b) vesicular o transporte mediado por receptores,
- (c) entre las células a través de las uniones estrechas (vía intercelular).

De manera general, el mecanismo de penetración de la mayoría de las sustancias es la difusión simple, donde las sustancias hidrofóbicas son absorbidas preferentemente por vía intracelular, mientras que las hidrofílicas son preferentemente absorbidas por los poros presentes en la mucosa vaginal [Sassi *et al*, 2004].

La naturaleza de los fluidos vaginales afecta de manera significativa la absorción de los fármacos. Un gran volumen de líquido puede ser ventajoso para la absorción de los medicamentos que se necesitan disolver antes de su transporte. Además, el moco cervical que se encuentran en la vagina puede ayudar en la bioadhesión de formulaciones como micropartículas, mientras que al mismo tiempo actúa como una barrera difusional para la entrada de fármacos. Los esteroides: estradiol, estrona, progesterona, acetato de medroxiprogesterona, norgestrel, noretisterona y la testosterona pueden ser correctamente absorbidos a través de la pared vaginal [Brannon, 1993].

Los medicamentos administrados por vía vaginal son generalmente preparados en forma de cremas, espumas, supositorios, geles o tabletas. Las vías de absorción de los fármacos a través de tejido vaginal no difieren de los que se encuentran en otros tejidos, aunque el sistema de poros extenso en el tejido vaginal puede ser una vía importante para algunos fármacos.

Los fármacos deben ser liberados y estar en solución antes de la absorción: la capa de humedad en la superficie vaginal, sirve de ayuda para disolver algunos fármacos; sin embargo, las secreciones del cuello uterino (moco) también pueden constituir una barrera para la absorción del fármaco y la secreción vaginal puede remover las formas de dosificación de este sitio. Las propiedades físico-químicas de los principios activos tales como: peso molecular, lipofilidad, ionización, tamaño molecular, naturaleza química y acción local pueden influir en la absorción del fármaco. Los cambios en el grosor y la porosidad del epitelio vaginal también pueden afectar la absorción, así también como el pH [Kim *et al*, 1993].

Las hormonas esteroideas tales como el estrógeno y la progesterona se absorben bien por vía vaginal. La absorción vaginal de esteroides se ve afectada por el espesor de la vagina y se ha observado que la absorción de estas es mayor en las mujeres con un epitelio atrófico. Las proteínas y los péptidos son absorbidas en la vagina; además, las prostaglandinas también se absorben bien por vía vaginal [Kim *et al*, 1993].

Se ha observado que los yoduros y los salicilatos se absorben rápidamente por vía vaginal y se excretan en la orina en un plazo de 1 hora. Otros compuestos; sin embargo, se absorben en forma irregular, la quinina y rojo fenol se absorben lentamente, mientras que el azul de

metileno se absorbe en pequeñas cantidades. Las irregularidades pueden deberse a la libre asociación o la unión a las proteínas y las células del tejido.

2.5 Moco Cervical

El moco cervical contiene compuestos inorgánicos y orgánicos, mucinas, proteínas, hidratos de carbono, urea y ácidos grasos ácidos (ácidos láctico y acético). Los estrógenos y la estimulación sexual aumentan la secreción de flujo vaginal.

Es una secreción heterogénea y proporciona una protección y lubricación al epitelio vaginal. En una mujer normal, el moco es producido por el cuello del útero de 20-60 mg / día. Durante la mitad del ciclo, la tasa aumenta a 700 mg / día y es menos viscoso; lo cual facilita la penetración de los espermatozoides [*Chien, 2002*].

Las concentraciones de prostaglandinas en el cuello uterino afecta a la viscosidad del moco cervical, que a su vez afectan al ablandamiento del cuello uterino.

3. ENFERMEDADES VAGINALES

Las infecciones del aparato genital inferior femenino generalmente han sido consideradas como infecciones por transmisión sexual, también conocidas como enfermedades de transmisión sexual (ETS); sin embargo, no todas las infecciones del aparato genital inferior femenino se deben al contacto sexual, por lo que en la actualidad se han intentado clasificar en dos grupos:

- a) Endógenas: Producidas por algunos microorganismos que componen la flora habitual y que bajo determinadas circunstancias pueden desencadenar alguna enfermedad, como en el caso de la candidiasis vaginal y la vaginitis bacteriana.
- b) Exógenas. Producidas por microorganismos que no integran la flora habitual, por ejemplo, la vaginitis por *Chlamydia* o *Trichomonas*.

Las infecciones micóticas del tracto genitourinario comúnmente se tratan con antimicóticos derivados imidazólicos, como clotrimazol; estos son eficientes y no presentan a nivel local efectos secundarios. Los sistemas convencionales en los que se presentan son: cremas, geles, espuma, tabletas y óvulos vaginales.

Los microbicidas son compuestos que pueden ser aplicados dentro de la vagina o el recto para proteger contra infecciones transmitidas sexualmente, incluyendo el VIH. Estos microbicidas pueden ser formulados como geles, cremas, películas, supositorios, etc. Los microbicidas pueden o no tener actividad espermicida [<http://www.who.int/>].

La vaginitis es el término asignado a cualquier inflamación de la vagina. Es un padecimiento ginecológico de alta frecuencia que afecta a mujeres de todas las edades y grupos socioeconómicos y culturales. De hecho, la gran mayoría de la población femenina puede padecer algún proceso de vaginitis a lo largo de su vida.

Las infecciones vaginales como la Vaginosis Bacteriana (VB), la tricomoniasis y la candidiasis son posiblemente los padecimientos ginecológicos mas frecuentes. Estas pueden clasificarse con base en la microbiología, origen y causa; en los siguientes tipos principales:

3.1 Candidiasis vaginal

El agente causal es *Candida spp*, mismo que es considerado como flora normal de la mucosa vaginal. Esta infección fúngica ocurre cuando se altera el equilibrio simbiótico entre el humano, las bacterias y los hongos en condiciones normales y fisiológicas. Si se mata a la bacteria que normalmente protege y mantiene el balance de los hongos vaginales, éstos se reproducen rápidamente. Diversos factores pueden originar este desajuste: la terapia con antibióticos, cambios en los niveles hormonales, patologías inmunosupresoras como la diabetes que altera el equilibrio bioquímico del ambiente vaginal. La vaginitis por *Candida spp*, caracterizada por ardor, comezón, flujo vaginal espeso, blanco y grumoso, e inflamación de la vagina es frecuente en la mujer. Específicamente el principal agente etiológico de la candidiasis vaginal y de otras infecciones ginecológicas como la peritonitis pélvica es *Candida albicans* [Flores *et al*, 2003].

Entre los factores que favorecen la aparición de candidiasis vaginal se encuentran: el embarazo, la diabetes y la fase lútea del ciclo menstrual, y se ha observado un mayor riesgo en mujeres que usan frecuentemente antibióticos, corticosteroides, anticonceptivos orales y la terapia de reemplazo hormonal [Walter *et al*, 2002].

El tratamiento farmacológico puede ser administrado por vía local (óvulos vaginales con nistatina) o sistémica (imidazoles como metronidazol, clotrimazol, isoconazol, ketoconazol y miconazol) [González *et al*, 2004].

3.2 Vaginosis bacteriana

La vaginosis bacteriana (VB) es definida como la infección de los tejidos vaginales diferenciada de la vaginitis por transmitirse por contacto sexual, su etiología es polimicrobiana. Se caracteriza microbiológicamente por la sustitución de la flora normal de *Lactobacillus acidophylus*, con una gran variedad de bacterias, como son *Mobiluncus spp*, *Bacteroides spp*, *Prevotella spp*, *Peptostreptococcus spp*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Mycoplasma hominis*, *Peptococcus spp*, *Ureaplasma urealyticum*, *Streptococcus viridans* y *Gardnerella vaginalis*. Es

un tipo de vaginitis muy común en mujeres en edad reproductiva. En esta enfermedad, ciertas especies de bacterias que forman parte de la flora normal crecen sin control, ocasionando una inflamación. Cuando se desarrolla la vaginosis bacteriana, las concentraciones de muchas especies de anaeróbicos o anaeróbicos facultativos como *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spp* y *Mycoplasma hominis* se incrementan demasiado superando a los lactobacilos; en los casos más severos de vaginosis bacterianas, los lactobacilos prácticamente desaparecen. El cambio en la flora produce cambios bioquímicos en el líquido vaginal, incluyendo el aumento en las concentraciones de diaminas y poliaminas; dando lugar a la producción de un olor característico a “pescado” debido a la liberación de estas aminas y algunos ácidos orgánicos volátiles [Krishna *et al*, 2006].

Este padecimiento se manifiesta por flujo, comezón, mal olor, pH elevado, olor de aminas en la prueba diagnóstica de KOH. Cerca de 50% de las pacientes con VB pueden permanecer temporalmente asintomáticas. Aunque los estudios de VB datan de hace 40 años su conocimiento sigue siendo confuso, debido a que han existido cambios de nomenclatura del principal microorganismo causante, la *Gardenella vaginalis*, ya que los criterios clínicos de la enfermedad no son muy específicos, por lo que este padecimiento continúa siendo subdiagnosticado. La frecuencia de VB en la población mundial varía entre 16 y 26% [Flores *et al*, 2003].

Típicamente el diagnóstico de VB puede efectuarse utilizando los siguientes criterios:

1. La presencia de un flujo homogéneo delgado.
2. El pH del líquido vaginal > 4.5.
3. Positivo en la prueba de aminas.
4. La presencia de células vaginales.

Individualmente, cada una de estas pruebas varía en su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de VB. La tinción de Gram de las secreciones vaginales y la clasificación de la presencia de varios morfotipos bacterianos es otro método utilizado. Estos métodos son sensibles para el diagnóstico de VB [Krishna *et al*, 2006].

La vaginosis bacteriana puede ser asintomática, aunque se puede presentar un exudado vaginal blanco-grisáceo y maloliente, existe irritación vaginal y vulvar, disuria, dispareunia, dolor abdominal, en la Figura 8 se observan las características de este tipo de infección.

Los derivados imidazólicos, como el metronidazol, son los más utilizados para el tratamiento de esta patología. También pueden administrarse aminopenicilinas con inhibidores de la betalactamasa, y la clindamicina, en forma tópica u oral.

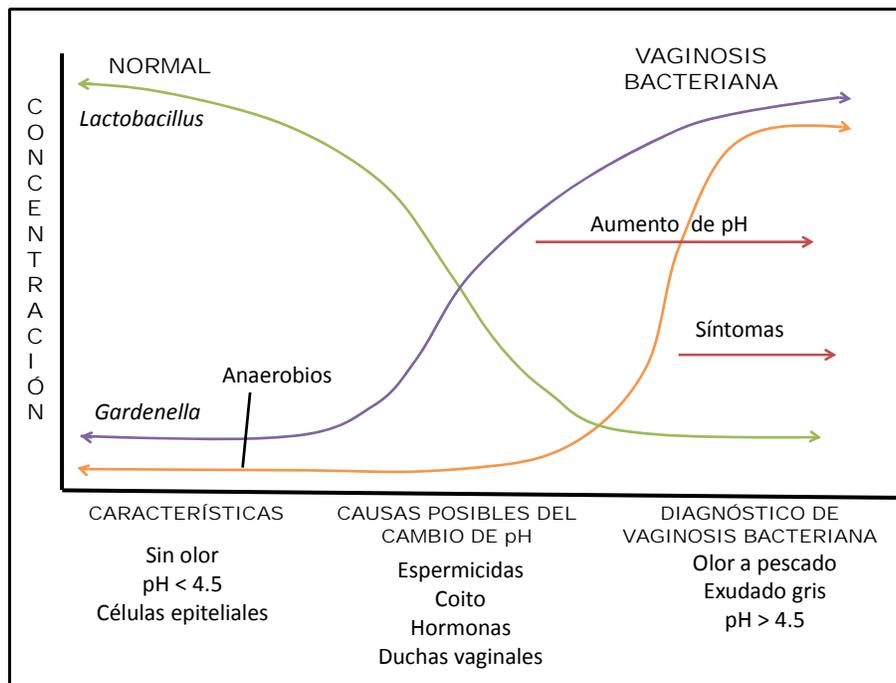


Figura 8. Evolución de la flora bacteriana en mujeres normales y con vaginosis bacteriana. Características de un exudado. Tomada y modificada de [Ángeles, 2008].

3.3 Tricomoniasis vaginal

El agente etiológico causante de este tipo de infección es un protozoo flagelado de ciclo directo con metabolismo anaerobio, que ocasiona en la mujer una enfermedad con un amplio intervalo de manifestaciones clínicas: desde casos asintomáticos (40 %), pasando por signos y síntomas leves, como: flujo vaginal, prurito vulvar, disuria y vaginitis, hasta situaciones más graves que cursan con la invasión de los conductos genitourinarios, glándulas de Bartolino, trompas de Falopio e infertilidad [Nogal, 1999].

La tricomoniasis o trichomoniasis es transmitida exclusivamente por contacto sexual. Es causada por el parásito unicelular *Trichomonas vaginalis*. Es necesario el tratamiento farmacológico en pareja; se usa metronidazol por vía oral y también puede aplicarse metronidazol por vía vaginal.

3.4 Vaginitis por *Chlamydia*

La clamidiasis es una enfermedad de transmisión sexual de muy alta frecuencia, es causada por diferentes cepas de *Chlamydia trachomatis*. El tratamiento contra *Chlamydia* incluye tetraciclinas (especialmente doxiciclina) en combinación con cefalosporinas de tercera generación, azitromicina y en algunos casos macrólidos o fluoroquinolonas.

La clamidiasis, que es provocada por la bacteria *Chlamydia trachomatis*, existe en varias cepas diferentes. Esta forma de vaginitis es la más diagnosticada en mujeres jóvenes de entre 18 y 35 años de edad que tienen muchas parejas sexuales.

3.5 Vaginitis gonocócica

La *Neisseria gonorrhoeae* es el agente causal de esta infección que se transmite por contacto sexual y produce gran inflamación con flujo vaginal purulento. Debe procurarse el tratamiento temprano de la infección con antibióticos (penicilinas en dosis elevadas) para evitar severas complicaciones. La bacteria *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*), es la misma bacteria que causa la enfermedad de transmisión sexual conocida como gonorrea.

3.6 Vaginitis viral

Los virus son causa común de la vaginitis y pueden propagarse por contacto sexual. Este tipo de vaginitis puede deberse a diferentes agentes. Los dos más comunes son el herpes genital y el virus del papiloma humano.

Los virus son una causa común de la vaginitis y la mayoría se propaga a través del contacto sexual como el virus herpes simplex (su sigla en inglés es HSV, o simplemente herpes) que tiene como síntoma principal el dolor en la región genital vinculado a lesiones y llagas y el

virus del papiloma humano (sus siglas en inglés son HPV), virus que también se transmite a través del contacto sexual y que provoca verrugas dolorosas que crecen en la vagina, en el recto, en la vulva o en la ingle.

3.7 Vaginitis no infecciosa

La vaginitis no infecciosa por lo general se refiere a las irritaciones vaginales sin infección. Con frecuencia, la irritación se debe a una reacción alérgica a pulverizaciones y duchas vaginales o productos espermicidas. La vaginitis no infecciosa también puede ser provocada por la sensibilidad a los jabones, los detergentes o los suavizantes perfumados.

Otro ejemplo de vaginitis no infecciosa es la ocasionada por una disminución de los niveles hormonales a causa del climaterio, posterior a la ooforectomía quirúrgica o química, o incluso después del parto, en especial en mujeres que amamantan a sus bebés.

En la Tabla 1 podemos observar de manera resumida alguna de las infecciones vaginales, su etiología, síntomas, tratamiento y diagnóstico, además de su comparación con una vagina sana; y en la Tabla 2 observamos algunos de los principios activos administrados de la vaginitis de acuerdo al tipo de microorganismos que la produce, así como también su uso: local o sistémico.

Tabla 1. Diagnóstico, tratamiento y características de las infecciones vaginales [Modificado de Ángeles, 2008].

	Flora microbiana	Síntomas	Exudado vaginal	pH de exudado	Examen microscópico	Tratamiento
Vagina sana	<i>Lactobacillus</i> spp	Ninguno	Claro o blanco flocular y no homogéneo	Menor a 4.5	Células epiteliales, predominan los <i>Lactobacillus</i>	No
Vulvovaginitis	<i>Candida</i> y otras levaduras	Irritación y prurito vulvar, leucorrea	Blanco en agregados diferentes	Menor a 4.5	Leucocitos, células epiteliales, levaduras en un 80%	Nistatina, Clotrimazol o Miconazol
Vaginosis	<i>Gardenella vaginalis</i> , micoplasmas y anaerobios	Leucorrea maloliente y abundante	Blanco a grisáceo homogéneo	Mayor o igual a 4.5	<i>Lactobacillus</i> , flora mixta	Metronidazol y tinidazoles
	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Leucorrea con un aspecto purulento y homogéneo de baja viscosidad	Blanco a verdoso	Mayor a 4.5	Gran número de leucocitos y <i>Trichomonas</i>	Metronidazol

Tabla 2. Principios activos para el tratamiento de la vaginitis de acuerdo al tipo de microorganismos que la produce [<http://w20.ssaver.gob.mx>].

Vaginitis	Tratamiento (Principio Activo)	Presentación	Dosis	Nivel de acción
Bacteriana	Metronidazol	Tabletas orales	500 mg	Sistémico
		Ampolletas	200 mg	Sistémico
		Suspensión	250 mg /5 ml	Sistémico
		Óvulos	500 mg	Local
		Gel	0.75%	Local
	Clindamicina	Crema vaginal	2%	Local
		Tabletas orales	300 mg	Sistémico
Óvulos		100 mg	Local	
<i>Candida</i>	Clotrimazol	Tabletas vaginales	100 mg	Local
		Crema vaginal	1%	Local
		Tabletas vaginales	500 mg	Local
	Miconazol	Crema	2%	Local
		Supositorios vaginales		Local
	Nistatina	Tabletas vaginales	100000 U	Local
		Crema	2%	Local
Fluconazol	Tabletas orales	100, 150 y 200 mg	Sistémico	
<i>Trichomonas</i>	Butoconazol	Crema vaginal	2%	Local
	Ketoconazol	Óvulos	400 mg	Local
	Tinidazol	Tabletas orales	500mg	Sistémico

4. FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN VAGINAL.

Dentro de los sistemas de administración de fármacos en la vagina disponibles comercialmente se incluyen una gran variedad de formas farmacéuticas, tales como semi-sólidos, tabletas, cápsulas, óvulos, preparaciones líquidas, películas vaginales, anillos vaginales, espumas y tampones (ver la Tabla 3). Las preparaciones más utilizadas para la liberación de fármacos de uso vaginal son las semisólidas; entre las cuales se incluyen cremas, pomadas y geles. Las principales ventajas de los preparados semisólidos son la aceptabilidad, factibilidad, y bajo costo. Por otra parte, la incomodidad y los escurrimientos son sus principales inconvenientes [Hussain *et al*, 2005]. De hecho, uno de los problemas que se presentan por los sistemas convencionales de la administración vaginal de fármacos es una rápida eliminación de la zona de aplicación.

Tabla 3. Algunas otras formas farmacéuticas comercialmente utilizadas en el tratamiento de infecciones vaginales. Información obtenida del Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 2009 (<http://www.facmed.unam.mx>).

Forma farmacéutica	Marca	Indicaciones Terapéuticas	Sustancia (s) activa (s) y dosis	Frecuencia de la Dosis	Compañía
Tabletas	FEMISAN 3D	Tratamiento de la vaginosis bacteriana originada por <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Mobiluncus ssp</i> y otras bacterias anaerobias como <i>Bacteroides fragilis</i> , así como en vaginitis mixtas y candidiasis vaginal	<i>CLINDAMICINA</i> (100mg) <i>KETOCONAZOL</i>	Durante 3 días consecutivos	LABORATORIOS SERVET, S. A DE C. V LABORATORIOS GROSSMAN, S. A.
	FASIGYN VT	Tratamiento de las infecciones vaginales debidas a <i>Candida albicans</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i> o <i>Gardnerella vaginalis</i> , o infecciones mixtas causadas por dos o más de estas especies	<i>TINIDAZOL</i> <i>TIOCONAZOL</i>	Dos veces al día durante tres días o una vez por las noches durante 7 días	PFIZER, S. A. DE C. V.
	FEMIPRIM	Tratamiento de la vaginosis bacteriana aguda, crónica o recurrente (colpitis inespecífica). Para normalizar los desórdenes de la flora vaginal y restaurar el pH vaginal fisiológico	<i>VITAMINA C</i>	Aplicar una tableta vaginal al día por las noches	ARMSTRONG LABORATORIOS DE MÉXICO, S. A. de C. V.
	NIZIN-V	Indicado en el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal tiene actividad contra otras especies de <i>Candida</i>	<i>NISTATINA</i>	una tableta vaginal de NIZIN-V dos veces al día	INDUSTRIA FARMACÉUTICA ANDRÓMACO, S. A. de C. V.

La administración de medicamentos por vía vaginal se remonta a tiempos muy antiguos, el uso de esta vía tiene como objetivo conseguir efectos locales; solo en casos excepcionales se utilizan fármacos destinados a ejercer efectos sistémicos [Palapop, 2003; Ángeles, 2008].

Un fármaco administrado por vía vaginal, para ejercer un efecto local o sistémico, debe poseer al menos cierto grado de solubilidad en el flujo vaginal. Por lo tanto, es importante tener en cuenta la naturaleza del flujo vaginal y, en particular, las características del flujo vaginal que puede afectar la absorción del fármaco [Touitou *et al*, 2007].

En el desarrollo de las formas farmacéuticas de administración vaginal, se deben de tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- El mantenimiento de un pH óptimo para el epitelio vaginal.
- Facilidad de aplicación.
- Distribución del fármaco.
- Retención en la vagina.
- Compatibilidad con la coadministración de otros medicamentos.

Existen varios tipos de preparaciones vaginales como:

- a. Óvulos.
- b. Comprimidos vaginales.
- c. Cápsulas vaginales.
- d. Disoluciones, emulsiones y suspensiones vaginales.
- e. Espumas vaginales.
- f. Tampones vaginales medicamentosos.
- g. Pomadas [Palapop, 2003; Ángeles, 2008].

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos define diversas formas farmacéuticas para la aplicación vaginal. En la Tabla 4 se muestran las siguientes definiciones:

Tabla 4. Definiciones de las formas farmacéuticas vaginales.

FORMA FARMACÉUTICA	DESCRIPCIÓN	PARA USO
Cápsula	Cuerpo hueco, obtenido por moldeo de gelatina, que puede ser de textura dura o blanda; dentro de la cual se dosifica el o los principios activos y aditivos en forma sólida (mezcla de polvos o microgránulos) o líquida. Las cápsulas duras están constituidas por dos secciones que se unen posteriormente a su dosificación; las cápsulas blandas están constituidas por una sola sección y son selladas después de su dosificación. Tanto las cápsulas blandas como las duras pueden ser de liberación controlada, en el caso de las primeras también se pueden presentar en tipo entérico.	Oral Vaginal
Crema	Preparación líquida o semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos necesarios para obtener una emulsión, generalmente aceite en agua, comúnmente con un contenido de agua superior al 20%.	Tópico
Espuma	Preparación semisólida, constituida por dos fases: una líquida que lleva el o los principios activos y aditivos, y otra gaseosa que lleva gas propulsor para que el producto salga en forma de nube.	Vaginal
Gel	Preparación semisólida que contiene el o los principios activos y aditivo, constituido por lo general por macromoléculas dispersas en un líquido que puede ser agua, alcohol o aceite, que forman una red que atrapa a un líquido y que le restringe su movimiento, por lo tanto son preparaciones viscosas.	Tópico Oral
Óvulo	Presentación sólida a temperatura ambiente que contiene el o los principios activos y aditivos, de forma ovoide o cónica, con un peso de 5 o 10 g, preparado generalmente con gelatina glicerinada o con polietilenglicoles. Se funde, ablanda o disuelve a la temperatura corporal.	Vaginal
Pesarios	Preparado sólido a temperatura ambiente, que contiene el o los principios activos; de forma cónica, cilíndrica o de bala, destinado a ser introducido en el recto o uretra. Se funde, ablanda o disuelve a la temperatura corporal.	Rectal Uretral
Tabletas o comprimidos	Preparado farmacéutico obtenido por compresión o moldeo de forma y de tamaño variable. Puede estar recubierto con mezclas de diversas sustancias tales como: polímeros, ceras, plastificantes. Existen variedad de tabletas, tales como: efervescentes, sublinguales, vaginales, multicapa, masticables, dispersables.	Oral Bucal Vaginal

4.1 Tabletas Vaginales

Las tabletas vaginales son ampliamente utilizadas hoy en día. Los comprimidos son fáciles de fabricar y estables. Los comprimidos dentro de la vagina, a menudo referidos como inserciones vaginales, generalmente son ovoides y están acompañados en su embalaje de plástico con una inserción de un dispositivo para facilitar la colocación de la tableta dentro de la vagina [Allen *et al*, 2005].

Las tabletas vaginales contienen los mismos tipos de anti infecciosos y sustancias hormonales en forma de supositorios vaginales. Están preparados por compresión y son comúnmente formuladas para contener lactosa como base, un agente de desintegración, como el almidón, un agente de dispersión, como la polivinilpirrolidona, y un lubricante como el estearato de magnesio. Los comprimidos tienen la intención de desintegrarse dentro de la vagina y la liberación del fármaco en la misma [Allen *et al*, 2005].

Las tabletas vaginales convencionales disponibles en todo el mundo consisten en agentes anti-infecciosos, hormonas, extractos de plantas y *Lactobacillus*. Existen algunos medicamentos de uso común en forma de tabletas como: clotrimazol, miconazol, tinidazol, neomicina y povidona yodada (Betadine). Un número formulado de microbicidas en forma de tabletas incluyen el sulfato de celulosa, sulfonato de poliestireno.

4.1.1 Ventajas de la tableta como forma de dosificación vaginal

Las formulaciones de tabletas ofrecen varias ventajas: incluyendo la portabilidad, dosificación precisa, la facilidad de almacenamiento, manejo y administración, viabilidad de la producción a gran escala y bajo costo. Los comprimidos también ofrecen el potencial para mejorar la estabilidad de los medicamentos en los extremos de temperatura y humedad. Además de los ingredientes activos, los comprimidos contienen excipientes que funcionan como diluyente, aglutinante, disgregante, lubricantes, antiadherentes y deslizante. Las tabletas pueden ser diseñadas con características adicionales, tales como bioadhesión, de liberación sostenida y rápida dispersión con la ayuda de excipientes específicos. En la Figura 9 se muestra la forma de una tableta vaginal normal.



Figura 9. Tabletas Vaginales.

4.1.2 Desafíos de formulación en tabletas vaginales

Los siguientes son algunos de los problemas típicos en el desarrollo de tabletas de microbicidas:

- *La falta de un "estándar"*: ya que los estándares de los microbicidas, actualmente no están en ninguna farmacopea oficial, es difícil tener normas para su evaluación.
- *La dificultad para asegurar la uniformidad de contenido, especialmente con bajas dosis de activos*: ya que la uniformidad de contenido de principios activos de dosis baja puede ser un reto.
- *La dificultad en la optimización de la composición*: porque las tabletas vaginales son ideales cuando se desintegran en forma rápida y homogénea. El logro de estos objetivos puede ser difícil ya que las composiciones de tabletas que contienen relativamente grandes cantidades de excipientes están delimitadas por la cantidad de líquido vaginal disponible.
- *La formulación de los estudios en animales*: ya que las tabletas para uso humano no pueden ser utilizadas en los animales debido a su tamaño, por lo que es fácil establecer una correlación entre los estudios en animales y humanos.
- *La combinación de productos, compatibilidad y análisis*: si hay más de un fármaco en la formulación, la compatibilidad de los activos con excipientes y el establecimiento de un método de análisis combinado de los APIs representará un desafío mayor en comparación con las tabletas preparadas con un solo API [Sanjay *et al*, 2010].

4.2 Cremas y Geles

La vía vaginal ofrece una alternativa favorable a la vía parenteral en algunos fármacos, como bromocriptina, el propranolol, la oxitocina y las hormonas. Por otra parte, la administración vaginal de hidrogeles puede exhibir una acción local en el caso de los microbicidas vaginales. Estos hidrogeles que contienen al fármaco pueden ser auto-administrados por las mujeres antes del coito, y así poder formar una barrera contra la entrada de patógenos. Se ha demostrado que la administración vaginal de geles permite la prevención de la infección de algunos virus como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otras de infecciones de transmisión sexual [Aka *et al*, 2010].

Sin embargo, a pesar de todas estas ventajas, los geles vaginales se diluirán con los fluidos vaginales después de su administración *in vivo* dando como resultado una modificación de sus propiedades reológicas y mucoadhesivas. El tiempo de residencia en el tracto genitourinario de estas formulaciones es por lo tanto, reducido debido a la acción de auto-limpieza de la vagina y la dilución con los fluidos vaginales. La eficacia de las formulaciones puede ser limitada, haciendo necesaria la dosificación frecuente. En este contexto, se cree que la terapia vaginal puede mejorar significativamente al aumentar el tiempo de residencia de la formulación en la vagina. Esto puede lograrse mediante el desarrollo de geles mucoadhesivos capaces de mantener sus propiedades reológicas y su comportamiento mucoadhesivo incluso después de la dilución con los fluidos vaginales [Aka *et al*, 2010].

Los geles son sistemas semi-sólidos que comprenden pequeñas cantidades de sólidos, dispersos en cantidades relativamente grandes de líquido. Estos sistemas forman una red tridimensional, o matriz polimérica, forman largas cadenas, pero las conexiones deben ser reversibles. En la Tabla 5 y Tabla 6, podemos observar algunos geles y cremas vaginales disponibles en el mercado mexicano.

Tabla 5. Algunos geles vaginales comercialmente utilizados. Información obtenida del Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 2009.

Nombre de la marca	Indicaciones Terapéuticas	Sustancia (s) activa (s)	Dosis	Presentación	Compañía
EPAQ™	Indicado en el tratamiento de la vaginosis bacteriana	<i>METRONIDAZOL</i>	Un aplicador lleno de EPAQ (aproximadamente 5 gramos que contienen 37.5 mg de metronidazol) por vía intravaginal una vez al día, durante 5 días por la noche, al acostarse	EPAQ (gel vaginal de metronidazol al 0.75%) se presenta en un tubo de 40 gramos y trae 5 aplicadores vaginales	3M PHARMACEUTICALS DISTRIBUIDO EN MÉXICO POR: 3M MÉXICO, S. A. DE C. V
OESTROGEL	Corrección de las carencias estrogénicas y síntomas por el déficit en estrógenos notablemente ligados a la menopausia natural o artificial; desórdenes vasomotores (bochornos vasomotrices), desórdenes genitourinarios, atrofia vulvo-vaginal, incontinencia urinaria	<i>ESTRADIOL</i>	Un aplicador por día durante 25 días del mes	Tubo con 80 g	LABORATORIOS IMPERIALES, S. A. DE C. V. IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: LABORATORIOS CORNE, S. A DE C. V.
ESSVENTIA					

Tabla 6. Algunas cremas utilizadas comercialmente para el tratamiento de infecciones vaginales. Información obtenida del Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 2009.

Nombre de la marca	Indicaciones Terapéuticas	Infección vaginal causada por:	Sustancia (s) activa (S)	Dosis	Presentación	Compañía
CANDIMON V	Antimicótico vaginal	<i>Candida</i> (especialmente <i>Candida albicans</i>), <i>Trichomonas vaginalis</i> , colpitis por levaduras y/o tricomonas	CLOTRIMAZOL	60 mg / día	Tubo de aluminio con 20 g de CANDIMON V con 3 aplicadores e instructivo	INDUSTRIA FARMACÉUTICA ANDRÓMACO, S. A. DE C.V.
DALACIN V	Crema vaginal al 2% indicada para vaginosis bacteriana	<i>Haemophilus</i> , vaginitis por <i>Gardnerella</i> y vaginitis no específica, vaginitis por <i>Corynebacterium</i> o vaginosis anaeróbica	FOSFATO DE CLINDAMICINA	100 mg / día	Caja con un tubo con 40 g y 7 aplicadores desechables	PFIZER, S.A. DE C.V.
CLOTRIMAZOL	Crema vaginal, síntomas: comezón, ardor o irritación, flujo blanco o amarillento, molestias al orinar, inflamación al orinar, inflamación y coito doloroso	Hongos y levaduras provocadas por la presencia de <i>Candida</i> o <i>balanitis</i> por <i>Candida</i> (levadura)	CLOTRIMAZOL	5 g / día	Caja con tubo con 20 g.	COMERCIALIZADORA FARMACEUTICA DE CHIAPAS, PRODUCTOS FARMACEUTICOS, S.A. DE C.V.
CANESTEN V	Antimicótico de amplio espectro	Infecciones vulvovaginales causadas por hongos y levaduras (especialmente <i>Candida albicans</i>), <i>Candida glabrata</i> ; <i>Trichomonas vaginalis</i> , colpitis por levaduras y/o tricomonas	CLOTRIMAZOL	5 g / día	Cajas con un tubo de aluminio con 20, 25, 30, 35 y 40 g de crema a 2%, 3 aplicadores e instructivo	BAYER DE MÉXICO, S. A. de C. V.

Continuación de la Tabla 6. Algunas cremas utilizadas comercialmente para el tratamiento de infecciones vaginales. Información obtenida del Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 2009.

Nombre de la marca	Indicaciones Terapéuticas	Infección vaginal causada por:	Sustancia (s) activa (S)	Dosis	Presentación	Compañía
CANDIPHEN-V	Tratamiento de infecciones vaginales	<i>Candida</i> (especialmente <i>Candida albicans</i>), <i>Trichomonas vaginalis</i> , colpitis por levaduras y/o tricomonas	CLOTRIMAZOL	5 g / día	Caja con tubo de aluminio con 20 g, 3 aplicadores e instructivo	LABORATORIOS QUÍMICA SON'S, S. A. de C. V.
FITOESTIMULINA VAG / FITOESTIMULINA	Enfermedades cervicovaginales	No aplica	FENOXIETANOL	5 g / día	Caja con tubo de 30 g de crema vaginal, con 6 aplicadores desechables	LABORATORIOS GROSSMAN, S. A.
FEMISAN	Tratamiento de la vaginosis bacteriana	<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Mobiluncus spp.</i> y otras bacterias anaerobias como <i>Bacteroides fragilis</i>	CLINDAMICINA KETOCONAZOL	5 g / día	Caja con tubo con 30 gramos de crema vaginal y 6 aplicadores desechables, en donde un aplicador contiene 5 gramos de crema con 100 mg de clindamicina y 400 mg de ketoconazol	LABORATORIOS GROSSMAN, S. A.
FUNGISTAT	Tratamiento local integral de la candidiasis vulvovaginal inicial o recurrente	<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , y <i>T. glabrata</i>	TERCONAZOL	5 g / día	Caja con tubo con 30 g de crema al 0.8% y un aplicador vaginal universal	JANSSEN-CILAG, S. A. de C. V.

Continuación de la Tabla 6. Algunas cremas utilizadas comercialmente para el tratamiento de infecciones vaginales. Información obtenida del Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 2009.

Nombre de la marca	Indicaciones Terapéuticas	Infección vaginal causada por:	Sustancia (s) activa (S)	Dosis	Presentación	Compañía
FUNGISTAT DUAL	Tratamiento para candidiasis vulvo-vaginal inicial	<i>C. Albicans, C. tropicalis y T. glabrata</i>	TERCONAZOL	Aplicar de 4 a 5 días consecutivos	Tubo con 20 g de crema al 0.8%	JANSSEN-CILAG, S. A. de C. V.
FITOESTIMULINA VAG / FITOESTIMULINA	Enfermedades cervicovaginales que requieren de activación de los procesos de cicatrización y reepitelización	No aplica	FENOXIETANOL (EXTRACTO DE TRITICUM VULGARE)	5 g de crema vaginal, diario al acostarse	Caja con tubo de 30 g de crema vaginal, con 6 aplicadores desechables	LABORATORIOS GROSSMAN, S. A.
HIPO FEMME	Infecciones vulvo-vaginales	<i>Candida</i>	MICONAZOL	Administrar el contenido de un aplicador vaginal 1 vez al día durante 3 ó 7 días	Cajas con un tubo con 20, 30 y 78 g y 1 aplicador. Cajas con un tubo con 78 g de crema y 3 aplicadores	INDUSTRIA FARMACÉUTICA ANDRÓMACO, S. A. de C. V.
GYNO-DAKTARIN	Infecciones vulvovaginales y puede utilizarse para el tratamiento de las micosis infectadas secundariamente por tales microorganismos	<i>Candida.</i>	MICONAZOL	La crema se recomienda para la aplicación vulvar	Tubo con 9 g de crema	JANSSEN-CILAG, S. A. de C. V. Investiga, Descubre y Desarrolla

Continuación de la Tabla 6. Algunas cremas utilizadas comercialmente para el tratamiento de infecciones vaginales. Información obtenida del Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 2009.

Nombre de la marca	Indicaciones Terapéuticas	Infección vaginal causada por:	Sustancia (s) activa (S)	Dosis	Presentación	Compañía
TINIAZOL	Es un antimicótico de amplio espectro, el cual está indicado para micosis vaginales, así como para casi todo tipo de levaduras	<i>Candida albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. stellatoides</i> , <i>Criptococcus neoformans</i> , <i>Torulopsis glabrata</i> , <i>Rhodotorula mucilagnosa</i> , <i>Trichosporon cutaneum</i>	KETOCONAZOL	Una vez al día para cubrir el área afectada	Caja con tubo con 20 g de crema. Caja con tubo con 30 g de crema. Caja con tubo con 40 g de crema	LIFERPAL MD, S. A. de C. V.

4.2.1 Caracterización farmacéutica de los geles vaginales

En cuanto a la administración de medicamentos vaginales formulados en geles, la optimización de los mismos requiere especial atención en características como: hidrofilia, distribución en la vagina, viscosidad y bioadhesión. La caracterización del gel se realizará durante todo el tiempo de almacenamiento [Gallagher *et al*, 2003].

La formulación de geles vaginales, puede verse afectada por varios factores, tales como: el pH y la osmolaridad, los cuales deben ser evaluados, ya que pueden afectar a la difusión y la penetración de los fármacos liberados a partir del gel y el moco vaginal. Para los geles vaginales destinados a lograr una absorción sistémica, deben llevarse a cabo ensayos de permeabilidad [das Neves, 2006].

Las bases del gel pueden ser tóxicas para la mucosa vaginal. Por lo tanto, la potencial toxicidad de estas formulaciones hacia la mucosa debe ser evaluada. A pesar de que una base del gel puede llegar a ser fuerte, también debe proteger la mucosa vaginal cuando se utiliza como un sistema de liberación del fármaco y este sea irritante para la mucosa vaginal, como en el caso de nonoxynol- 9 [Amaral *et al*, 1999].

Las propiedades reológicas de la formulación son importantes para las funciones críticas de propagación y conservación de geles sobre la superficie vaginal, que son fundamentales para su eficacia. La selección de la viscosidad correcta de un gel puede ser determinante para su mantenimiento adecuado y distribución en la vagina. Estas características simples pueden ser determinantes para lograr un efecto terapéutico [Di Fabio *et al*, 2003; das Neves, 2006].

La interpenetración de las cadenas de polímeros a través de la capa de moco que recubre la mucosa vaginal puede resultar en la adhesión. La profundidad de interpenetración depende del coeficiente de difusión y el tiempo de contacto, que influyen en la fuerza de la unión adhesiva [Smart, 2005]. En la Figura. 10, se muestra un esquema de los pasos involucrados en la teoría de la interpenetración de un gel. Además, una adecuada solubilidad del bioadhesivo en el moco vaginal es esencial para una buena mucoadhesión [Huang *et al*, 2000; Edsman &Hagerstrom, 2005]. La unión adhesiva puede ser clasificada como no-específica (la mayoría de los

polímeros sintéticos) o específica (lectinas y otras moléculas biológicas). El mecanismo de bioadhesión inespecífica no se entiende completamente, pero los procesos fisicoquímicos como las fuerzas electrostáticas, interacciones hidrofóbicas, puentes de hidrógeno, y las interacciones de VanDer Waals son importantes [Woodley, 2001].

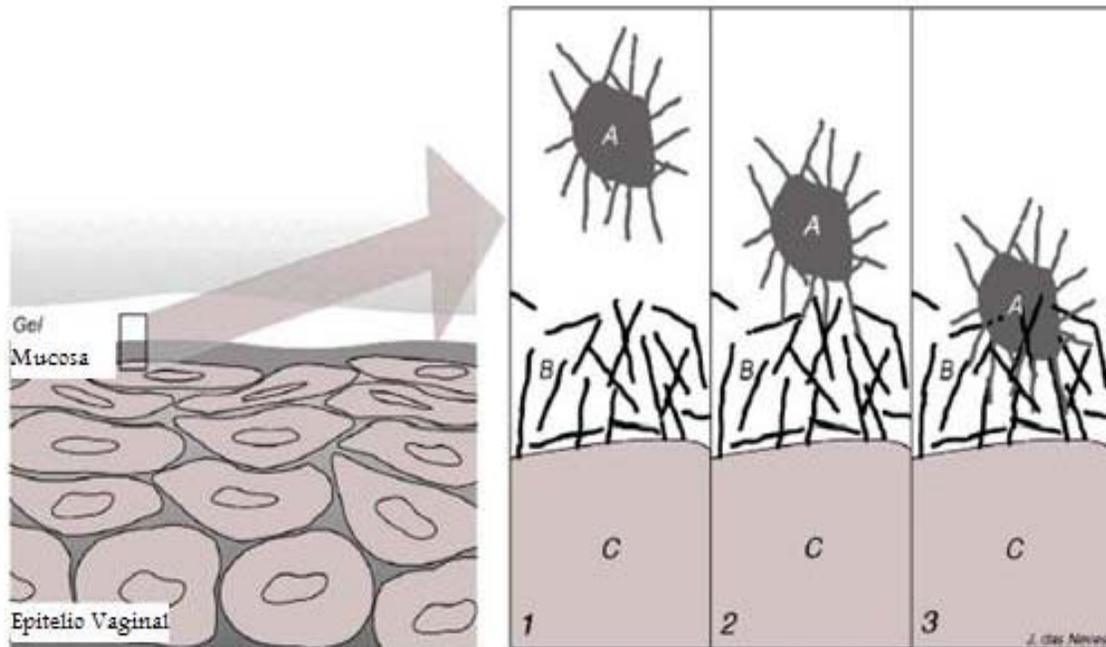


Figura 10. Esquema de los pasos involucrados en la teoría de la interpenetración de un gel. (1) las cadenas del polímero se acerca a la capa de moco. (2) La interpenetración de polímero y cadenas de mucina. (3) La consolidación de las fuerzas de adherencia (A: partículas de polímero; B: capa de moco; C: revestimiento de células epiteliales) [das Neves, 2006].

4.2.2 Excipientes utilizados en la preparación de geles vaginales.

Dentro de los excipientes que suelen añadirse a los geles vaginales están, agentes gelificantes, humectantes, conservadores y los vehículos. Los polímeros utilizados comúnmente como agentes gelificantes en la formulación de geles vaginales hidrofílicos se presentan en la Tabla 7 [das Neves, 2006].

Tabla 7. Polímeros hidrofílicos de uso común en geles vaginales. Información tomada de [das Neves, 2006].

Polímeros hidrofílicos
Carbopol [®] (974P, 980, 971 y 943)
Gelatina
Hidroxietilcelulosa
Hidroxipropilcelulosa
Hidroxipropilmetilcelulosa
Metilcelulosa
Policarbonil
Polietilenglicol
Polivinilpirrolidona
Alginato de sodio
Carboximetilcelulosa de sodio
Almidón

Antes de su uso, los excipientes utilizados para formular los sistemas de administración de medicamentos vaginales deben demostrar su biocompatibilidad. Esta prueba generalmente se realiza en los modelos de cultivos celulares y la biocompatibilidad puede ser determinada por el crecimiento de células y ensayos de viabilidad celular, de citotoxicidad y prueba de nitrito, [Warrier *et al*, 2004]. Además, la calorimetría diferencial de barrido (DSC), también puede ser utilizada para evaluar la biocompatibilidad en modelos animales observando la relación entre la estabilidad de la membrana vaginal y el grado de desorden de las capas de lípidos al exponerla a los sistemas de liberación cuya base es un polímero [Wang & Chien, 2002].

Algunos polímeros sulfatados como carragenatos suelen utilizarse como agentes gelificantes, se utilizan como compuestos microbicidas potenciales. Estos polímeros forman una capa cargada negativamente alrededor de las células mononucleares infectadas por el VIH [Perotti *et al*, 2003]. Además, los datos de un estudio de fase I de seguridad preliminar indican que el Carbopol[®] y el gel de carragenatos que contiene como agente microbicida no causan irritación significativa en el tracto reproductor femenino, lo que puede ser una ventaja sobre otros microbicidas que pueden ser irritantes a la mucosa vaginal [das Neves, 2006].

El quitosano es de uso común en sistemas de liberación de fármacos mucosales, sobre todo de fármacos biotecnológicos [Issa *et al*, 2005]. De hecho, la aplicación del quitosano es actualmente de gran interés para médicos y farmacéuticos, en particular por mejorar la capacidad de penetración de algunos fármacos, junto con otras propiedades intrínsecas tales como: biocompatibilidad, biodegradabilidad, bioadhesividad y efecto bacteriostático [Berger *et al*, 2004]. El mecanismo por el cual mejora la penetración es debido a que el quitosano es capaz de unirse a los tejidos de la superficie de las células, facilitando así la permeabilidad de las barreras epiteliales [Issa *et al*, 2005]. La penetración del fármaco mejora cuando el quitosano es de peso molecular alto, el 5-metil-pirrolidona quitosano es considerado como el más prometedor de los derivados del quitosano para mejorar la absorción del fármacos hidrofílicos a través de la mucosa vaginal [Sassi *et al*, 2004; das Neves, 2006].

4.2.3 Otras aplicaciones de los geles vaginales

Los geles vaginales que contienen agentes antimicrobianos han demostrado que pueden ser tan eficaces como los anticonceptivos orales en el tratamiento de la vaginosis bacteriana. Además, los geles pueden ser una forma de dosificación conveniente para la administración vaginal de liposomas (liposomas de fosfatidilcolina o distearoilfosfatidilcolina) que contienen sustancias antibacterianas como el clotrimazol, metronidazol y cloranfenicol para el tratamiento de las infecciones vaginales. La liberación controlada de antimicrobianos se puede lograr utilizando geles hidrófilos como vehículos [das Neves, 2006].

El uso de un gel de liberación sostenida conteniendo miconazol demostró ser capaz en reducir el número de aplicaciones, e incluso permitir una sola dosis del tratamiento [Mandal, 2000]. Un gel vaginal hidrofílico (hidroxietilcelulosa 1%) que contiene 5-fluorouracilo (1%) ha sido probado para el tratamiento de las verrugas intravaginales. Los resultados clínicos demostraron que el 5-fluorouracilo es un gel hidrofílico vaginal seguro y tolerable y que es significativamente más efectivo que el placebo.

4.3 Supositorios u Óvulos

Los supositorios son formas de dosificación sólidas destinadas para la inserción en los orificios corporales donde se funden, ablandan o disuelven y ejercen efectos locales o sistémicos. La derivación de la palabra supositorio viene del latín “*supponere*”, que significa “*lugar bajo*”, como se deriva de *sub* (bajo) y *ponere* (lugar) [Loyd *et al*, 2005].

Los supositorios son de uso por vía rectal, vaginal y uretral. La forma y el tamaño de un supositorio debe ser tal que se puede insertar fácilmente en el orificio destinado sin causar distensión excesiva, y una vez insertado, deberán conservarse durante el período apropiado. Los supositorios rectales se insertan con los dedos, pero algunos supositorios vaginales, en particular los insertos o comprimidos preparados por la compresión se pueden insertar en la zona alta con la ayuda de un aparato [Loyd *et al*, 2005].

Los supositorios dentro de la vagina, también llamada pesarios u óvulos, por lo general son globulares, ovalados o en forma de cono y pesan alrededor de 5 g. Sin embargo, dependiendo de la base y el producto del fabricante, el peso de los supositorios vaginales puede variar ampliamente. Los supositorios uretrales, también llamados bujías, son delgados, en forma de supositorios de lápiz que se insertan en la uretra masculina o femenina. Cuando la manteca de cacao se emplea como la base, estos supositorios pesan alrededor de 4 g.

Los óvulos son sistemas de liberación vaginal controlada muy comunes y similares a los supositorios de administración rectal, que pueden asegurar la liberación sostenida del fármaco por disolución o fusión, según la elección de los excipientes. Los fluidos vaginales acuosos pueden determinar la disolución de los componentes hidrofílicos, mientras que la presencia de componentes lipofílicos permite la fusión a temperatura fisiológica. Los óvulos son los sistemas más comúnmente utilizados para la maduración vaginal antes del parto y son sistemas locales de las infecciones vaginales. En la Tabla 8 se muestran algunos óvulos utilizados comercialmente.

Estas preparaciones son empleadas principalmente para combatir las infecciones en el tracto genital femenino, para restaurar la mucosa vaginal a su estado normal, y para la anticoncepción. Los organismos patógenos habituales son *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans* y *Haemophilus vaginalis*. Entre los agentes anti-infecciosos en los preparados comerciales vaginales se encuentran: nistatina, clotrimazol, clindamicina y terconazol.

Una vez insertado, la base de supositorio se funde, ablanda o se disuelve, y se distribuyen los fármacos en la región de los tejidos. Estos medicamentos pueden ser destinados a la retención, dentro de la cavidad para obtener efectos locales, o pueden estar destinados para alcanzar efectos sistémicos. Los supositorios rectales destinados a la acción local se usan con más frecuencia para aliviar el estreñimiento o el dolor, irritación, picazón y la inflamación asociados con hemorroides u otras condiciones ano-rectales.

La dosis de un fármaco en un medicamento administrado por vía rectal puede ser mayor o menor que la dosis del mismo medicamento por vía oral, dependiendo de factores tales como la constitución del paciente, la naturaleza fisicoquímica del fármaco y la capacidad para atravesar las barreras fisiológicas a la absorción y la naturaleza del vehículo del supositorio y la capacidad para liberar el fármaco para su absorción [Loyd *et al*, 2005].

Los factores que afectan la absorción vaginal de un fármaco formulado en supositorios se pueden dividir en dos grupos principales:

- a) Factores fisiológicos y
- b) Factores físico-químicos del fármaco y de la base

Tabla 8. Algunos óvulos comercialmente utilizados para infecciones vaginales. Información obtenida del Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 2009.

Nombre de la marca	Indicaciones Terapéuticas	Sustancia (s) activa (s)	Frecuencia de la dosis	Presentación	Compañía
FITOESTIMULINA VAG / FITOESTIMULINA	Enfermedades cervicovaginales que requieren de activación de los procesos de cicatrización y reepitelización: distrofias cervicovaginales posmenopáusicas, ectropión y cervicitis erosiva, cervicovaginitis aguda y crónica, lesiones cervicales poscauterización y consecutivas a cirugía y radioterapia	<i>FENOXIETANOL</i> Extracto acuoso de <i>Triticum vulgare</i>	1 óvulo por día	Caja con 6 óvulos vaginales	LABORATORIOS GROSSMAN, S. A.
DALACIN V	Tratamiento de vaginosis bacteriana (formalmente referida como <i>Haemophilus vaginitis</i> , <i>Gardnerella vaginitis</i> , no específica vaginitis, <i>Corynebacterium vaginitis</i> o vaginosis anaerobia)	FOSFATO DE CLINDAMICINA	Aplicar un óvulo por las noches, durante tres días	Caja con 3 óvulos	PHARMACIA & UPJOHN, S. A. de C. V.
CANESTEN V	Antimicótico de amplio espectro para infecciones vulvovaginales por hongos y levaduras (especialmente <i>Candida albicans</i>), <i>Candida glabrata</i> ; <i>Trichomonas vaginalis</i> , colpitis por levaduras y/o trichomonas	CLOTRIMAZOL	Un óvulo vaginal diario, durante tres días consecutivos, preferentemente al acostarse.	Caja con 3 óvulos de 200 mg	BAYER DE MÉXICO, S. A. de C. V.
FLAGENASE	Vaginosis bacteriana por <i>Gardnerella vaginalis</i> y en la vaginitis por <i>Trichomona vaginalis</i>	METRONIDAZOL	1 óvulo de 500 mg cada 12 horas por 5 días	Caja con 10 óvulos vaginales de 500 mg	LABORATORIOS LIOMONT, S. A. de C. V.

Continuación de la Tabla 8. Algunos óvulos comercialmente utilizados para infecciones vaginales. Información obtenida del Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 2009.

Nombre de la marca	Indicaciones Terapéuticas	Sustancia (s) activa (s)	Frecuencia de la dosis	Presentación	Compañía
NIZORAL	Tratamiento local de candidiasis vulvovaginal aguda o crónica	<i>KETOCONAZOL</i>	Un óvulo vaginal al día por 5 días consecutivos	Caja con 3 ó 5 óvulos de 400 mg	JANSSEN-CILAG, S. A. de C. V.
NEOMICOL	Indicado en micosis vaginales y vulvovaginales ocasionadas por hongos y levaduras, como es el caso de <i>Candida albicans</i> y dermatofitos	<i>MICONAZOL</i> (NITRATO DE MICONAZOL)	Dos óvulos al acostarse durante 3 días	Caja con 6 óvulos	PRODUCTOS MEDIX, S. A. de C. V.
MI-KE-SON'S-V	Tratamiento local de candidiasis vulvovaginal aguda o crónica	<i>KETOCONAZOL</i>	Un óvulo al día por 3 días	Caja con 5 óvulos de 400 mg	LABORATORIOS QUÍMICA SON'S, S. A. de C. V.
FUNGISTAT	Tratamiento local integral de la candidiasis vulvovaginal inicial o recurrente	<i>TERCONAZOL</i>	1 óvulo por día en las noches	Caja con 3 óvulos vaginales de 80 mg	JANSSEN-CILAG, S. A. de C. V.
GYNOTRAN	Tratamiento tópico de la candidiasis vaginal y en el tratamiento local de la vaginitis por tricomonas, vaginosis bacteriana, infecciones vaginales mixtas	<i>METRONIDAZOL</i> <i>MICONAZOL</i>	1 óvulo vaginal por la noche durante 7 días	Caja con 7 óvulos	BAYER DE MÉXICO, S. A. de C. V.
METROFUR	Vaginitis tricomoníasicas, fúngicas, como las provocadas por <i>Candida albicans</i> , bacterianas susceptibles a tratamiento con metronidazol y vaginitis mixtas	<i>METRONIDAZOL</i> <i>NISTATINA</i>	1 ó 2 óvulos al día (por la mañana y/o por la noche)	Caja con 12 óvulos en contenedores de plástico	SANOFI-AVENTIS DE MÉXICO, S.A. de C.V.

Continuación de la Tabla 8. Algunos óvulos comercialmente utilizados para infecciones vaginales. Información obtenida del Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 2009.

Nombre de la marca	Indicaciones Terapéuticas	Sustancia (s) activa (s)	Frecuencia de la dosis	Presentación	Compañía
MADECASSOL C	Vaginitis por bacterias susceptibles, tricomoníasicas, úlceras del cérvix, de las cuales se haya determinado su origen; ectropión, electrofulguraciones, cervicitis, vulvitis	<i>CENTELLA ASIÁTICA</i> <i>METRONIDAZOL</i> <i>NITROFURAL</i>	1-2 óvulos durante 10 días	Caja con 12 óvulos	SANOFI-AVENTIS DE MÉXICO, S.A. DE C.V.
MADECASSOL N	Vaginitis por bacterias susceptibles, úlceras del cérvix de las cuales se haya determinado su origen; ectropión, vaginitis post electrofulguración, cervicitis y vulvitis	<i>CENTELLA ASIÁTICA</i> <i>NITROFURAL</i>	1-2 óvulos durante 10 días	Caja con 12 óvulos	SANOFI-AVENTIS DE MÉXICO, S.A. DE C.V.
FUNGISTAT DUAL	Tratamiento local integral de la candidiasis vulvo-vaginal inicial o recurrente Tratamiento local integral de la pareja sexual	<i>TERCONAZOL</i>	1 óvulo durante tres días consecutivos	Caja con 3 óvulos vaginales de 80 mg	JANSSEN-CILAG, S. A. de C. V.
FLAGYSTATIN V	Infecciones vaginales causadas por <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Candida albicans</i> o vaginitis mixtas	<i>METRONIDAZOL</i> <i>NISTATINA</i>	Diariamente por las noches durante 10 días consecutivos	Caja con 10 óvulos.	AVENTIS PHARMA, S. A. de C. V.
FITUESTIMULINA VAG / FITUESTIMULINA	Óvulos vaginales están indicados en enfermedades cervicovaginales que requieren de activación de los procesos de cicatrización y reepitelización	<i>FENOXIETANOL</i> <i>TRITICUM VULGARE,</i> <i>EXTRACTO DE</i>	1 óvulo o un aplicador con 5 g de crema vaginal, diario al acostarse	Caja con 6 óvulos vaginales	LABORATORIOS GROSSMAN, S. A.

Continuación de la Tabla 8. Algunos óvulos comercialmente utilizados para infecciones vaginales. Información obtenida del Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 2009.

Nombre de la marca	Indicaciones Terapéuticas	Sustancia (s) activa (s)	Frecuencia de la dosis	Presentación	Compañía
GYNOCLINV	Pacientes con infecciones vaginales (vaginitis y vaginosis), candidiasis vaginal o vulvovaginitis bacteriana, causadas por microorganismos sensibles a clindamicina y terconazol	<i>CLINDAMICINA</i> <i>FLUOCINOLONA</i> <i>TERCONAZOL</i>	1 óvulo intravaginal durante 3 días aplicado por las noches	Caja con 3, 6 ó 9 óvulos	JANSSEN-CILAG, S. A. de C. V.
ICADEN V	Micosis vaginales	<i>ISOCONAZOL</i>	Un óvulo (600 mg de nitrato de isoconazol) se emplea como dosis única	Caja con un óvulo y un guante	BAYER DE MÉXICO, S. A. de C. V.
GYNO-DAKTARIN	Infecciones vulvovaginales por <i>Candida</i> . Gracias a su acción antibacteriana contra las bacterias grampositivas y para el tratamiento de las micosis infectadas secundariamente por tales microorganismos	<i>MICONAZOL</i>	1 óvulo preferentemente antes de acostarse	Caja con un óvulo de 1,200 mg	JANSSEN-CILAG, S. A. de C. V.
FURACIN	Indicado como auxiliar en el control temprano de la leucorrea y mal olor debidos a vaginitis y cervicitis, también como profiláctico antes y después de la cirugía cervico-vaginal, electrocirugía, así como en histerectomía y reparaciones en el postparto (episiotomía)	<i>NITROFURAZONA</i>	1 a 2 óvulos al día (por la mañana y por la noche)	Caja con 12 óvulos.	SIEGFRIED RHEIN, S. A. de C. V.

Continuación de la Tabla 8. Algunos óvulos comercialmente utilizados para infecciones vaginales. Información obtenida del Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 2009.

Nombre de la marca	Indicaciones Terapéuticas	Sustancia (s) activa (s)	Frecuencia de la dosis	Presentación	Compañía
ONOFIN-K	Tratamiento de las infecciones agudas o crónicas provocadas por <i>Candida</i> , localizadas en la vulva y la vagina (vulvovaginitis)	<i>KETOCONAZOL</i>	1 óvulo antes de acostarse, durante 3 a 5 días, en forma consecutiva	Caja con 5 óvulos de 400 mg	FARMACÉUTICOS RAYERE, S. A.
ORTHO-GYNEST DEPOT	Vaginitis atrófica y craurosis de la vulva en mujeres post-menopáusicas y para el tratamiento del prurito en la vulva y dispareunia asociada con el epitelio atrófico vaginal en mujeres post-menopáusicas	<i>ESTRIOL</i>	1 óvulo dos veces a la semana	Caja con 3, 6 ó 12 óvulos en contenedor de PVC	JANSSEN CILAG, S. A. de C. V.
TINIAZOL	Es un antimicótico de amplio espectro, el cual está indicado para micosis vaginales, así como para casi todo tipo de levaduras como: <i>Candida albicans</i> , <i>C. tro-pica-lis</i> , <i>C. stellatoides</i> , <i>Criptococcus neoformans</i> , <i>Torulopsis glabrata</i> , <i>Rhodotorula mucilag-nosa</i> , <i>Trichos-poron cutaneum</i>	<i>KETOCONAZOL</i>	1 óvulo durante 5 días, por las noches al acostarse	Caja con 5 óvulos	LIFERPAL MD, S. A. de C. V.
TREXEN	Está indicado para el tratamiento de la vaginosis bacteriana debida: <i>Haemophilus</i> , <i>Gardnerella</i> , <i>Mobiluncus</i> , <i>Corynebacterium</i> o vaginosis anaeróbica	<i>CLINDAMICINA</i>	Un óvulo una vez al día, de preferencia por la noche al acostarse durante 7 días consecutivos	Cajas con 7 y 14 óvulos	ASOFARMA DE MÉXICO, S. A. de C. V.

Continuación de la Tabla 8. Algunos óvulos comercialmente utilizados para infecciones vaginales. Información obtenida del Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 2009.

Nombre de la marca	Indicaciones Terapéuticas	Sustancia (s) activa (s)	Frecuencia de la dosis	Presentación	Compañía
VAGITROL V	Tratamiento de las vaginitis, cervicitis y vulvitis	<i>FLUOCINOLONA</i> <i>METRONIDAZOL</i> <i>NISTATINA</i>	Un óvulo al día, durante 10 días, deberá insertarse profundamente en la vagina, antes de acostarse	Cajas con 5 y 10 óvulos	BAYER DE MÉXICO, S. A. de C. V.

4.3.1 Características generales

Cualquiera que sea la composición de los óvulos, deben satisfacer, en cuanto sea posible, dos importantes condiciones: primera, no modificar el pH normal del líquido vaginal y por el contrario restablecerlo y; segunda, no lesionar el himen. Además, debe procurarse que la acción tópica pueda ejercerse hasta los lugares de difícil acceso de la vagina [Helman, 1982].

4.3.2 Excipientes

Los excipientes utilizados en la preparación de los óvulos tienen que ser adecuados para que se fundan a 37 °C, además debe cumplir con una serie de propiedades como:

- Ser inocuo y bien tolerado por la mucosa vaginal.
- Inerte frente a los fármacos que se les incorporan y al mismo tiempo debe ser estable frente a la acción de agentes externos.
- Su consistencia no debe ser ni muy blanda ni muy rígida.
- Presentar poder de retracción al enfriarse para facilitar el vaciado del molde.
- Debe permitir la liberación rápida y completa del fármaco [Ángeles, 2008].

4.3.3 Clasificación de los excipientes

Para la preparación de los óvulos se emplean dos tipos de excipientes; los cuales se encuentran en la Tabla 9, también se incluyen las características que presentan y algunos ejemplos de los mismos [Ángeles, 2008].

Tabla 9. Clasificación de excipientes para la elaboración de óvulos.

Tipo de excipiente	Características	Ejemplos
Lipofílico	Más utilizado Acción emoliente Forman película hidrófoba protectora de la mucosa	Manteca de cacao Aceites hidrogenados Aceites hidrogenados dispersados en agua
Hidrofílico	No presenta problemas de conservación Irritación de la mucosa	A base de glicerina-gelatina Polietilenglicoles

Uno de los excipientes más utilizado en la producción de los óvulos es a base de glicero-gelatina. La gelatina es obtenida por hidrólisis parcial de colágeno animal, es una sustancia anfótera, incompatible con fármacos del tipo iónico. Este tipo de excipientes son adecuados en una concentración de 70% de glicerina y, 14 % de gelatina, aunque puede aumentar la proporción de esta última [Ángeles, 2008].

4.3.4 Elaboración de los óvulos

Los óvulos se preparan disolviendo la gelatina en la mezcla glicerina-agua que se encuentra a una temperatura de 30 °C; luego se le añade el o los principios activos y se agita hasta su dispersión completa. Después esta mezcla se vierte en moldes y el óvulo solidifica por enfriamiento [Ángeles, 2008].

4.3.5 Evaluaciones para óvulos

Dada la variedad de excipientes disponibles para la elaboración de los óvulos, es necesario realizar determinaciones físicas y químicas.

Dentro de estas evaluaciones encontramos:

- i. *Uniformidad de masa*
- ii. *Disolución:* se utiliza para determinar la velocidad de disolución de los principios activos a partir de la forma de dosificación. Para cada preparación se debe tomar en cuenta lo siguiente:

- Equipo.
- Composición, volumen y temperatura del medio de disolución.
- Velocidad de rotación o flujo del medio de disolución.
- Intervalo de tiempo, sistema y volumen de cada toma de muestra de la disolución sometida a examen o las condiciones de monitorización continua.
- Método analítico.

iii. *Disgregación*: destinada a determinar la mayor o menor capacidad de los óvulos para reblandecerse o disgregarse en medio líquido, en el tiempo indicado. La disgregación puede reportarse como:

- a) La disolución es completa.
- b) Los componentes del óvulo se separan.
- c) Se produce un reblandecimiento, acompañado eventualmente de una modificación de la forma primitiva del óvulo [Ángeles, 2008].

5 FORMAS FARMACÉUTICAS NO CONVENCIONALES DE ADMINISTRACIÓN VAGINAL

Los sistemas de liberación vaginal de fármacos disponibles actualmente muestran una serie de limitaciones tales como escurrimientos, suciedad y un corto tiempo de residencia; estas características ocasionan inconformidad y malestar en la paciente. Considerando lo anterior, las investigaciones se han orientado al desarrollo de sistemas con un mejor desempeño clínico y que brinden cierta comodidad a las pacientes; por ejemplo, sistemas de liberación controlada que mantengan concentraciones terapéuticas por un periodo prolongado después de una dosis única. La eficacia terapéutica de fármacos que actúan localmente es aumentada por el incremento de la biodisponibilidad en las membranas blanco; por este motivo, es necesario que el diseño de formas farmacéuticas vaginales se oriente al diseño de dispositivos, vehículos o sistemas que optimicen el tiempo de retención en la vagina e indirectamente el tiempo de contacto con el recubrimiento epitelial de la membrana. Simultáneamente debe considerarse el efecto de los excipientes presentes en las formulaciones farmacéuticas sobre los fluidos vaginales pues pueden originarse cambios en la viscosidad de los fluidos y cambios en el pH, entre otros.

5.1 Sistemas bioadhesivos

La bioadhesión puede definirse como el estado en el que dos materiales, se mantienen unidos durante largos periodos de tiempo por las fuerzas interfaciales considerando que al menos uno de estos materiales es de naturaleza biológica. La vía vaginal parece ser muy apropiada para la administración de fármacos en sistemas bioadhesivos. La principal ventaja de los sistemas mucoadhesivos es la posibilidad de aumentar el tiempo de residencia *in situ*, reduciendo así el número de aplicaciones. Idealmente, la formulación se mantendrá en la superficie biológica y el fármaco será mantenido cerca de la membrana de absorción, con un aumento consiguiente de biodisponibilidad [Woodley, 2001; das Neves, 2006].

La bioadhesión también la podemos definir como la colocación de una macromolécula biológica o sintética a un tejido biológico; esto genera la formación de una unión adhesiva, ya sea con la capa de células epiteliales, con la capa de moco continua o con una combinación de los dos [Jaspreet *et al*, 2003; <http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/186.pdf>].

Por lo general, la mucoadhesión se obtiene mediante el uso de productos sintéticos y polímeros bioadhesivos naturales. Hasta la fecha, los mucoadhesivos más utilizados son los polímeros sintéticos como los poliacrilatos, aunque algunos otros como el quitosano, carragenina o alginato de sodio han ganado y seguramente ganarán más importancia en un futuro próximo [das Neves, 2006]. En la Tabla 10 se explican algunas de las teorías sobre los mecanismos de bioadhesión.

Tabla 10. Teorías que explican el mecanismo de bioadhesión [Jaspreet *et al*, 2003].

Teoría	Mecanismo de bioadhesión	Comentarios
Electrónica	Fuerzas de atracción electrostáticas entre glicoproteína mucina y la red del material bioadhesivo	La transferencia de electrones se produce entre los dos que forman una doble capa de carga eléctrica en la interfase
Absorción	Las fuerzas de superficie que resultan en el enlace químico	Fuerzas fuertes primarias: los enlaces covalentes. Fuerzas débiles secundarias: enlaces iónicos, enlaces de hidrógeno y las fuerzas de Van der Waals
Humectación	Capacidad de polímeros bioadhesivos para difundir y desarrollar un contacto íntimo con las membranas mucosas	El coeficiente de difusión de los polímeros debe ser positivo. El ángulo de contacto entre el polímero y las células deben estar cercano a cero
Difusión	Entrelazamiento físico de los filamentos de mucina y las cadenas del polímero flexible	Para la máxima difusión y la mejor fuerza de bioadhesión: los parámetros de solubilidad (δ) del polímero bioadhesivo y las mucosas con glicoproteínas debe ser similar
Fracturación	Interpenetración de los filamentos de mucina en la estructura porosa del sustrato polimérico	No requiere entrelazamiento físico de las cadenas de polímero bioadhesivo y cordones de mucina, por lo tanto, es adecuado para estudiar la bioadhesión de polímeros duros, que carecen de cadenas flexibles

En la Figura 11 podemos observar uno de los aparatos que se utiliza para el estudio de la bioadhesión *in vitro*.

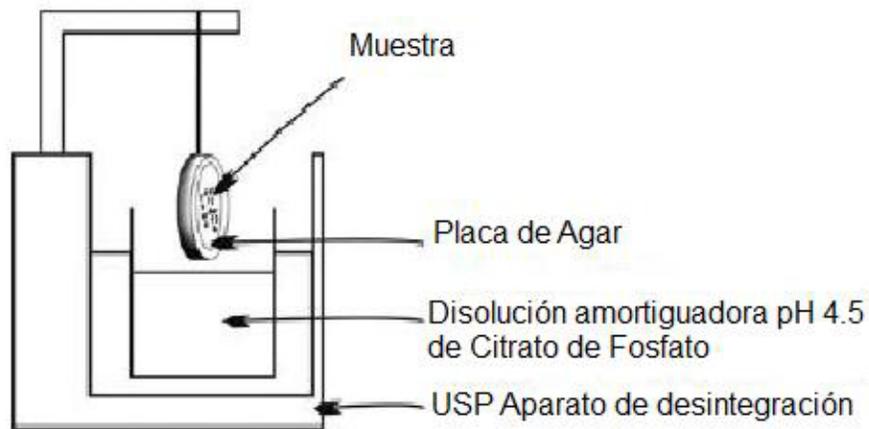


Figura 11. Aparato utilizado en el estudio de bioadhesión *in vitro* [Tomada y modificada de Bachhav *et al*, 2009].

Este es un aparato en el cual se estudia la bioadhesión *in vitro*, primero se prepara una placa de agar (1% p/p) y se coloca en el centro del plato; después de 5 min, la placa de agar se coloca en un desintegrador USP (Figura 11) moviéndose de arriba hacia abajo en un buffer de Fosfato-Citrato pH 4.5 a 37 ± 1 °C. El tiempo de residencia de la muestra en la placa se observa visualmente [Bachhav *et al*, 2009].

Por el contrario, la adherencia a las superficies celulares implica interacciones altamente específicas. El fenómeno de la mucoadhesión; sin embargo, es impredecible debido a:

- variaciones en el tiempo de rotación y la composición del moco,
- un comportamiento diferente del dispositivo mucoadhesivo en el rango de pH, y
- las condiciones de la enfermedad.

La falta de especificidad en la adhesión a determinadas mucosas limita seriamente la administración de fármacos y la orientación a través de esta técnica. Sin embargo, con la introducción del concepto de citoadhesión y los recientes avances logrados por la ciencia de los polímeros, las microesferas bioadhesivas han encontrado nuevas aplicaciones en la liberación de principios activos [Jaspreet *et al*, 2003]

En comparación con las formas de administración convencionales, los fármacos que se entregan en un sistema con capacidad bioadhesivas, se van a encontrar por mucho más tiempo en contacto con el tejido blanco y se podría pensar entonces, en un aumento de la biodisponibilidad del fármaco en cuestión y en sistemas de administración controlada de fármacos. Para que el fenómeno de mucoadhesión tenga lugar, el material bioadhesivo debe estar en íntimo contacto con el tejido absorbente, que en éste caso será una membrana mucosa, pudiendo ser ésta la mucosa oftálmica, la bucal, nasal, vaginal, rectal o intestinal [das Neves, 2006].

Para que un material pueda presentar bioadhesividad, éste debe de interactuar con el moco (*mucus*) que tapiza y protege a las mucosas. El *mucus* es un hidrogel altamente hidratado, viscoso y aniónico, compuesto en gran parte de cadenas flexibles glucoproteicas, las cuales se entrecruzan formando tetrámeros por medio de puentes disulfuro.

La vía vaginal es apropiada para el suministro de principios activos en sistemas bioadhesivos. De esta manera pueden obtenerse ventajas como: mantener el efecto local o mantener el efecto de anticoncepción, mejorar la absorción del fármaco, retención prolongada del fármaco, liberación controlada y protección de principios activos lábiles [das Neves, 2006].

Entre los diversos polímeros bioadhesivos se encuentran: Carbopol[®], Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) e hidroxipropilcelulosa (HPC) que son con frecuencia candidatos al aplicarse a los preparados de bioadhesivos debido a sus características como son: no son tóxicos, no son irritantes, se pueden incorporar fácilmente con los fármacos [Lei, 2008].

Las principales ventajas de los sistemas bioadhesivos sobre los preparados sólidos y semisólidos son los siguientes:

- Bajos costos de producción
- Ausencia de solventes acuosos u orgánicos
- Facilidad de administración autónoma, sin necesidad de utilizar aplicadores
- Consistencia gelatinosa en el estado activado
- Mejora de la estabilidad química y física [Acartürk, 2009].

5.1.1 Microesferas bioadhesivas

Las microesferas, en general, son utilizadas para dirigir y controlar la liberación del fármaco, las propiedades de las microesferas bioadhesivas muestran algunas ventajas adicionales, con respecto a las microesferas no bioadhesivas, por ejemplo: absorción eficiente y mayor biodisponibilidad de los fármacos debido a una superficie de alta proporción del volumen, un contacto mucho más íntimo con la capa de moco.

Las microesferas bioadhesivas se pueden adherir a cualquier mucosa como las que se encuentran en los ojos, cavidad nasal, tracto urinario y gastrointestinal, ofreciendo así la posibilidad de una liberación localizada en un tejido específico, así como también la liberación sistémica controlada de fármacos (ver Tabla 11). La aplicación de microesferas bioadhesivas a los tejidos de la cavidad de la mucosa ocular, el epitelio gástrico y el colon, se utilizan para la administración de fármacos de acción localizada. La última ventaja también puede obtenerse de los fármacos administrados por vía intranasal debido a la reducción en el aclaramiento mucociliar de los fármacos al adherirse a la mucosa nasal [Jaspreet *et al*, 2003].

Tabla 11. Aplicaciones de las microesferas bioadhesivas [Modificada de Jaspreet *et al*, 2003].

FÁRMACO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	POLÍMEROS USADOS	COMENTARIOS
Aciclovir	Ocular	Quitosano	Velocidad de liberación lenta Incremento de la AUC
Metil prednisolona		Ácido hialurónico	Velocidad de liberación lenta
Gentamicina	Nasal	DSM + LPC	Aumento de la absorción nasal
Insulina		DSM + LPC	La entrega eficiente de la insulina en la circulación sistémica por vía nasal
Hormona humana de crecimiento (hGH)		DSM + LPC	Una rápida y mayor absorción
Desmopresina		Almidón	Adición de LPC provoca un aumento de cinco pliegues en C_{max} y dos pliegues aumentan la biodisponibilidad
Furosemda	Gastrointestinal	AD-MMS (PGEFs)	El aumento de la biodisponibilidad y la absorción efectiva
Riboflavina		AD-MMS (PGEFs)	
Amoxicilina		AD-MMS (PGEFs)	Actividad contra <i>Helicobacter pylori</i>
Vancomicina	En Colon	PGEF cubierto con Eudragit® S 100	Absorbe bien incluso sin promotores de la absorción
Insulina		PGEF cubierto con Eudragit® S 100	Absorbida solamente en la presencia de reforzadores, por ejemplo, Sales de EDTA
Factor de crecimiento nervioso (NGF)	Vaginal	HYAFF	Aumento de la absorción de microesferas HYAFF en comparación con solución acuosa de los medicamentos
Insulina			
Calcitonina de salmon			
Ácido pipemídico			

AD-MMS: sistema de micromatrices adhesiva; AUC: área bajo la curva; CMC: carboximetilcelulosa, DSM: microesferas biodegradables de almidón; EDTA: etilendiaminotetraacético ácido; GI: gastrointestinal; HYAFF: ésteres del ácido hialurónico; im: intramuscular; LPC: lisofosfatidilcolina; MRT: tiempo medio de residencia; PGEFs: ésteres de poliglicerol de los ácidos grasos.

5.1.2 Polímeros utilizados en las microesferas biadhesivas.

Las propiedades de las microesferas bioadhesivas, sus características de la superficie, la fuerza de bioadhesión y la liberación del fármaco, se ven afectadas por el tipo de polímeros utilizados para prepararlos. Los polímeros que pueden ser utilizados para formar microesferas bioadhesivas son solubles e insolubles, polímeros biodegradables y no biodegradables. Estos pueden ser hidrogeles o termoplásticos, homopolímeros, copolímeros o mezclas, polímeros naturales o sintéticos [Vallejo & Perilla, 2008].

Los polímeros utilizados para preparar microesferas bioadhesivas se clasifican en:

- Polímeros hidrofílicos: Estos son solubles en agua, se hinchan de forma indefinida en contacto con agua y, finalmente, se someten a su completa disolución.
- Hidrogeles: Estos son materiales hinchables en agua, generalmente un polímero reticulado limita la capacidad de hidratación.
- Polímeros termoplásticos: Estos polímeros incluyen el poliestireno neutral no erosionable y polímeros bioerosionables, que generan los grupos ácidos carboxílicos los cuales se pueden degradar, por ejemplo, polianhídridos y ácido poliláctico.

Varios polímeros sintéticos utilizados en las formulaciones bioadhesivas incluyen el alcohol polivinílico, poliamidas, policarbonatos, polialquilenglicoles, éteres de vinilo, ésteres y haluros, ácido polimetacrílico, polimetacrilato o ácido metacrílico, metilcelulosa, celulosa de etilo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, y carboximetilcelulosa sódica.

5.1.3 Aplicaciones en Farmacia

Las microesferas bioadhesivas han sido ampliamente estudiadas en el área farmacéutica (Figura. 12).

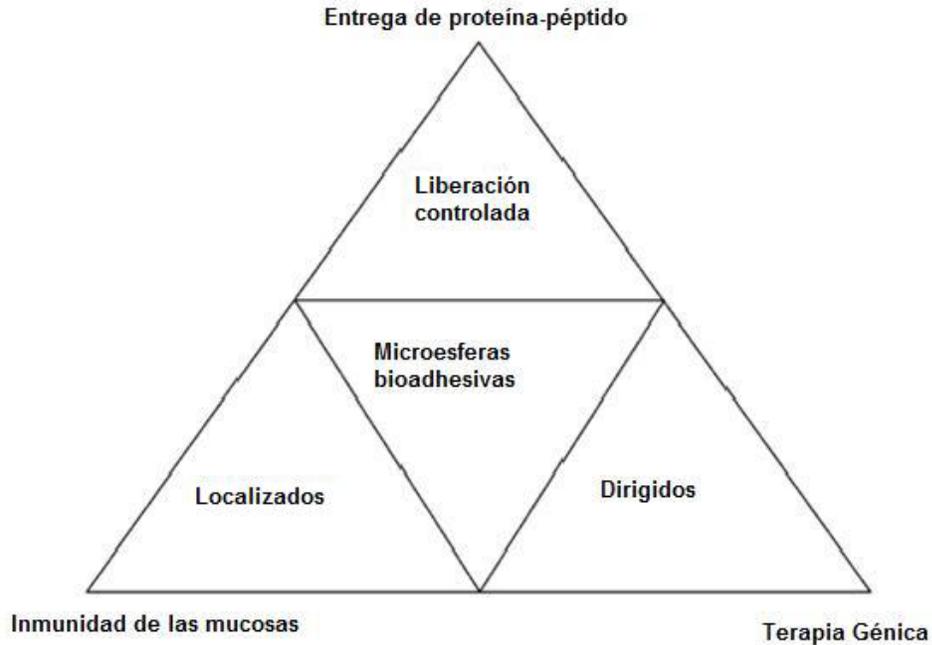


Figura 12. Aplicaciones de las microesferas bioadhesivas en la administración de fármacos.

A continuación se describen algunas de las vías de administración de microesferas:

a) Ocular

Las formulaciones oftálmicas tradicionales como soluciones acuosas y ungüentos presentan baja biodisponibilidad de los fármacos, debido a la reducida superficie disponible para la penetración, la presencia de barreras de absorción, y una serie de factores de eliminación. Estos factores de eliminación incluyen el lagrimeo, el metabolismo de los fármacos, la evaporación de las lágrimas y la posible unión a las proteínas lagrimales. Las ventajas de la microesferas son dos: tienen un mayor tiempo de residencia y se reducen los tiempos de administración [Saettone *et al*, 1999].

b) Nasal

La cavidad nasal ofrece una gran capa subepitelial muy vascularizada para la absorción eficiente. Por otra parte, la sangre se vierte directamente desde la nariz hasta la circulación sistémica, a fin de evitar efecto de primer paso. Sin embargo, la administración nasal de

medicamentos tiene ciertas limitaciones debido a la depuración mucociliar de agentes terapéuticos en el sitio de deposición lo que da como resultado un corto tiempo de residencia que limita la absorción [Soane *et al*, 1999].

c) Vaginal

La vía vaginal ha sido utilizada con frecuencia para la entrega de agentes terapéuticos (espermicidas, antifúngicos, etc.) y anticonceptivos para ejercer un efecto local y para la administración sistémica de fármacos. Se ha utilizado para la entrega de principios activos, que son susceptibles a la degradación gastrointestinal o al metabolismo hepático después de la administración por vía oral. Por ejemplo, estrógenos y progestágenos para el tratamiento de los síntomas climatéricos y la anticoncepción. Esta ruta también ha sido explorada para la entrega de péptidos terapéuticos, por ejemplo: calcitonina y agentes microbicidas para ayudar a prevenir la transmisión de VIH y otras infecciones de transmisión sexual (ETS) [Richardson *et al*, 1996; Jaspreet *et al*, 2003].

La absorción de péptidos dentro de la vagina puede ser aumentada utilizando promotores para su absorción, por ejemplo: los tensioactivos y las sales biliares. Los efectos adversos de la absorción mediante promotores pueden ser anulados mediante el empleo de microesferas bioadhesivas dentro la cavidad vaginal [Richardson *et al*, 1996].

5.1.4 Mecanismos de liberación del principio activo en las microesferas

La liberación de principios activos convencionales desde microesferas de ácido poliláctico/poliglicólico generalmente ocurre por difusión a través de la matriz del polímero, así como a través de los poros de la estructura del polímero. La biodegradación de la matriz del polímero y disolución del polímero degradado continuamente cambia la geometría de la microesfera y la textura de la matriz del polímero. Como resultado, el modelo de liberación de principios activos es una combinación de difusión y degradación. Debido a que la biodegradación del polímero generalmente involucra la erosión de la masa, la microesfera toma agua antes de comenzar la degradación de la matriz y disolución. Después que la hidratación de

la matriz del polímero ha ocurrido, la molécula de principio activo encapsulado comienza a disolverse en el medio acuoso y difunde fuera de la matriz del polímero, por lo tanto, el mecanismo de liberación de principios activos puede verse en 3 etapas:

1. Una liberación inicial del principio activo enlazado a la superficie o embebida en la región superficial de la microesfera.
2. Liberación difusional del principio activo a través de la matriz del polímero y a través de los poros durante la degradación de la matriz.
3. Liberación erosional del principio activo por la desintegración de la matriz del polímero y disolución después que la matriz pierde su integridad y las cadenas del polímero son degradadas a un tamaño lo suficientemente pequeñas como para ser solubilizadas.

Todas estas etapas pueden desempeñar una parte importante en el proceso de liberación, lo que depende de la naturaleza del principio activo encapsulado, las propiedades físico-químicas del polímero y la estructura de la microesfera. El perfil de liberación de un principio activo desde la microesfera depende en gran parte, de la distribución del principio activo. Si el principio activo está heterogéneamente distribuido en la matriz del polímero, la curva de liberación puede poseer un modelo trifásico. Si el principio activo está homogéneamente distribuido en la matriz del polímero la curva de liberación puede poseer un modelo bifásico, es decir, la primera fase no ocurre porque no existe principio activo enlazado a la superficie de la microesfera.

En el caso de proteínas y péptidos no hay difusión a través de la matriz del polímero sólido porque los principios activos no son solubles en el polímero, solamente ocurre difusión a través de los poros o canales acuosos. Estos canales acuosos facilitan la liberación de principios activos solubles en agua. Luego de este primer mecanismo ocurre la liberación por degradación del polímero que está asociado con la generación de porosidad, debido a la toma de agua y final desintegración de la matriz del polímero.

Existen varios factores que afectan la liberación del principio activo desde estos sistemas. Entre ellos se encuentran la composición y masa molecular del polímero, el contenido de principio activo y el tamaño y porosidad de la microesfera [Ramos, 2000].

5.2 Nanopartículas

Las nanopartículas son sistemas sólidos coloidales, cuyo tamaño de partícula oscila entre 10 nm y 1 μ m. En unas y otras, el principio activo se encuentra disuelto, atrapado, encapsulado y/o adsorbido en el seno de la matriz que forma el vehículo [Murillo *et al*, 2001].

Inicialmente, estos vehículos se elaboraron con polímeros no biodegradables (poliacrilamida y polimetilmetacrilato), pero ante la imposibilidad de su administración en humanos por riesgo de acumulación y toxicidad crónica, se diseñaron y utilizaron polímeros biodegradables. Entre los materiales utilizados puede distinguirse los sintéticos, como polialquilmacrilatos, poliésteres (copolímeros del ácido láctico y glicólico, poli (ϵ -caprolactona), los derivados de macromoléculas naturales tipo protéico (gelatina, albúmina y colágeno), y los polisacáridos (ácido hialurónico, ácido algínico, quitosano) [Murillo *et al*, 2001].

La tecnología de las nanopartículas ofrece un potencial desarrollo de la liberación vaginal en la aplicación de microbicidas que puede mejorar la aceptación del usuario. La importancia potencialmente, de la penetración de las nanopartículas puede proporcionar una distribución ventajosa de los microbicidas en todo el tracto reproductivo, incluyendo las superficies epiteliales de la vagina.

Algunas nanopartículas pueden proporcionar la entrega del fármaco durante más de 24 horas, especialmente la entrega de pequeñas moléculas hidrofóbicas. Por ejemplo, con polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como PLGA y el PCL se puede liberar una amplia gama de fármacos de bajo peso molecular. Cuando el moco vaginal es secretado en forma continua, las partículas mucoadhesivas están presentes en la mucosa luminal en donde pueden ser expuestas rápidamente. Por lo tanto, el moco constituye una barrera para la entrega de los fármacos contenidos en las nanopartículas convencionales.

5.2.1 Tipos de nanopartículas

Paralelamente, podemos distinguir dos tipos principales de nanopartículas según el proceso de fabricación: así se pueden obtener nanoesferas de tipo matricial y nanocápsulas de tipo vesicular, formadas por un núcleo rodeado por una fina capa de material polimérico constitutivo (Figura 13).

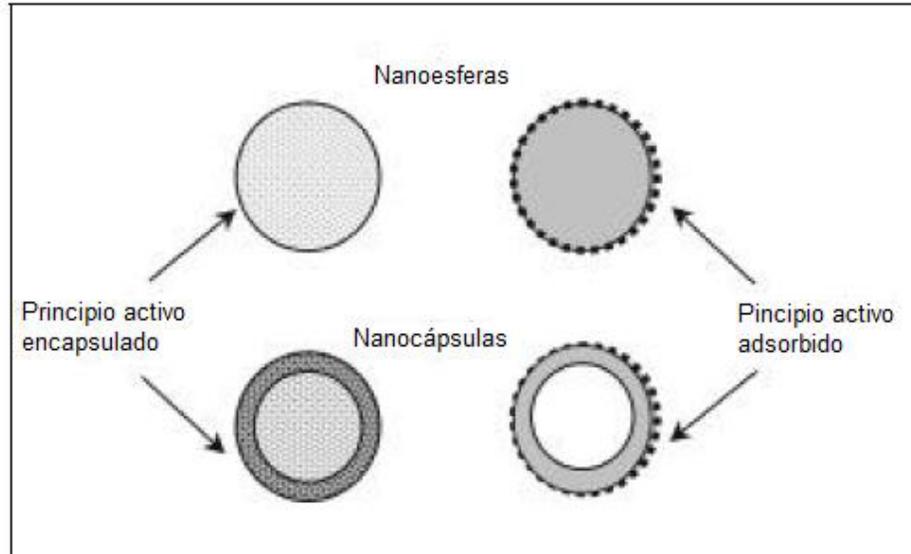


Figura 13. Tipos de nanopartículas.

5.2.2 Preparación de nanopartículas

Existen dos procesos de preparación de nanopartículas, los cuales se pueden dividir en dos categorías principales:

- Métodos basados en la polimerización de monómeros en un medio en que el polímero resultante es insoluble. La formación de las nanopartículas tiene lugar por la adición de un agente inductor de la polimerización que produce la formación de pequeños núcleos de oligómeros que tras una fase de crecimiento precipitan formando las partículas. El monómero puede ser soluble en el medio de la reacción (dispersión-polimerización) o formar en él un sistema bifásico (emulsión-polimerización y polimerización micelar).

- Métodos basados en la precipitación a partir de macromoléculas o polímeros preformados. Se trata de inducir la precipitación de las macromoléculas al modificar las características fisicoquímicas del medio en que se encuentran inicialmente disueltas. La selección del método de preparación dependerá fundamentalmente de las propiedades fisico-químicas del fármaco [Murillo *et al*, 2001].

5.3 Liposomas

Los liposomas consisten en vesículas compuestas de dobles capas o multicapas que contienen fosfolípidos y colesterol que rodean un compartimento acuoso. El fármaco es atrapado dentro de los liposomas y se libera de ellos para su absorción en la superficie de la membrana vaginal [Peter, 2002]. Son capaces de incorporar una variedad de fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos, para mejorar la acumulación del fármaco en el sitio de administración y para reducir los efectos secundarios e incompatibilidades. Los liposomas pueden proporcionar una liberación sostenida y/o controlada de fármacos. Además los liposomas son capaces de tener una mejor biodisponibilidad del fármaco encapsulado para el tratamiento local del herpes genital [Zeljka, 2005].

La aplicación deseable de la viscosidad se puede lograr mediante la incorporación de un vehículo adecuado. Diversos estudios han demostrado que los liposomas son compatibles con los agentes que aumentan la viscosidad; por ejemplo, metilcelulosa y ácido poliacrílico (Carbopol[®]). Además, algunas resinas como el Carbopol[®] han demostrado tener propiedades de bioadhesividad excelente en la superficie de la mucosa. Por lo tanto, parece razonable elegir hidrogeles preparados a partir de las resinas como vehículo para la incorporación de liposomas. Debido a la creciente incidencia de enfermedades de transmisión sexual, especialmente el herpes genital, el tratamiento local apropiado de los agentes antivirales recientemente se ha dado con aciclovir (ACV), uno de los medicamentos antivirales más eficaces, es un fármaco de elección y común en el uso clínico para el tratamiento del virus del herpes genital. Sin embargo, la solubilidad limitada del fármaco, tanto en el agua como los lípidos, hacen que el fármaco presente una muy baja biodisponibilidad, especialmente en las formas farmacéuticas tópicas [Zeljka, 2005].

Existen diversas técnicas para la preparación de liposomas que permiten obtener vesículas de distinto tamaño, volumen y capacidad de encapsulación. Los componentes estructurales más importantes son los fosfolípidos, y de éstos los más comunes las fosfatidilcolinas también conocidas como lecitinas. Los fosfolípidos son moléculas anfipáticas que poseen una región hidrofílica (cabeza polar), compuesta por ácido fosfórico y una molécula de colina (en el caso de las fosfatidilcolinas), unida por una molécula de glicerol a una región hidrofóbica (cola apolar) formada por dos cadenas largas de ácidos grasos.

Debido a las dos cadenas largas de ácidos grasos, la estructura que adoptan en contacto con el agua es de una capa bimolecular, y no micelar, y en su forma más estable, se repliegan formando estructuras cerradas.

Además de fosfolípidos, otros compuestos pueden formar parte de la estructura de los liposomas, como es el caso del colesterol, que también es componente de la mayoría de membranas naturales, como componente estructural de los liposomas, el colesterol reduce la capacidad de movimiento de las cadenas hidrocarbonadas de los fosfolípidos confiriendo rigidez a las vesículas; lo que influye principalmente en su permeabilidad. Por otro lado, también se pueden incluir en la composición lipídica de los liposomas, moléculas que aporten cargas a la estructura como son el dipalmitoil-fosfatidil-glicerol, el diacetilfosfato, que confieren carga negativa; o la estearilamina, que confiere carga positiva a las vesículas.

Por último, la composición del liposoma le confiere cierto grado de fluidez que depende del grado de empaquetamiento de los lípidos, lo cual viene influenciado por la temperatura de transición T_g de estos [Murillo *et al*, 2001].

5.3.1 Preparación de liposomas

Entre los principales métodos pueden citarse:

- Método de hidratación del film: tras disolver los fosfolípidos y el resto de los componentes de la membrana en un disolvente orgánico volátil (cloroformo), se efectúa

su evaporación a presión reducida para lograr la formación de una fina película sobre las paredes del recipiente de evaporación.

- Método de inyección rápida en etanol o éter: los fosfolípidos disueltos en etanol o éter se inyectan a gran velocidad con ayuda de una jeringa sobre un gran volumen de fase acuosa.
- Método de eliminación del detergente: se produce al eliminar el detergente de una suspensión previamente preparada de micelas mixtas detergente/fosfolípidos.
- Método de evaporación en fase reversa: la adición de un pequeño volumen de fase acuosa sobre la solución orgánica con los fosfolípidos (relación 1:3) y posterior sonicación produce la formación de una emulsión. La eliminación de la fase orgánica a presión reducida induce la formación de liposomas a través de un estadio de gel intermedio [Murillo *et al*, 2001].

5.4 Anillos vaginales

Desde su desarrollo en 1970, los anillos vaginales han sido utilizados para la liberación de diferentes compuestos como: el acetato de medroxiprogesterona, el acetato de clormadinona, noretindrona, norgestrel, el levonorgestrel y otros fármacos para la anticoncepción. Estos anillos tradicionalmente han sido fabricados con caucho de silicona [Modificada de Brannon, 1992]. Los anillos son de aproximadamente 6 cm de diámetro y de sección circular de aproximadamente 7.4 mm de diámetro, se colocan en la vagina alrededor del cuello del útero. Por lo general, el dispositivo consiste en un anillo de elastómero inerte cubierto por otra capa de elastómero que contiene el fármaco para que este sea liberado (Ver Figura 14.) [Baloglu *et al*, 2009].

Los anillos vaginales son flexibles, la administración de fármacos en dispositivos elastoméricos proporcionan una liberación a largo plazo, sostenida o controlada de sustancias en la vagina para efectos locales o sistémicos.



Figura 14. Una matriz-tipo de silicón de un anillo intravaginal, con dimensiones: diámetro externo de 54 milímetros, diámetro en la sección transversal de 9 milímetros.

Están diseñados para ser auto-insertados y retirados en la vagina, generalmente junto a el cuello del útero [Barnhart *et al*, 2005] (Figura 15). Aunque la ubicación exacta de la colocación del anillo no es crítico para la eficacia clínica, puede tener implicaciones para la comodidad en algunas mujeres [Karl *et al*, 2010].

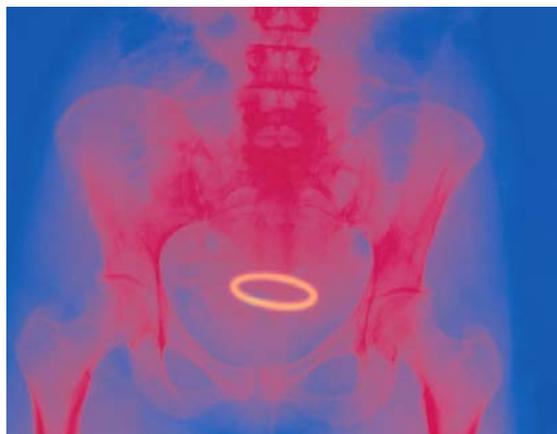


Figura 15. Imagen de rayos X que muestra un anillo vaginal en posición próxima al cuello uterino.

El desafío clave para el desarrollo de estos sistemas es encontrar la dosis óptima que ofrecerá la menor cantidad de fármaco necesaria para garantizar la anticoncepción. Se han logrado avances en el anillo original de dos capas del sistema mediante la adición de una

tercera capa externa (Ver Figura. 16). Este diseño de formulación podría reducir la concentración de fármaco [Modificada de Brannon, 1992].

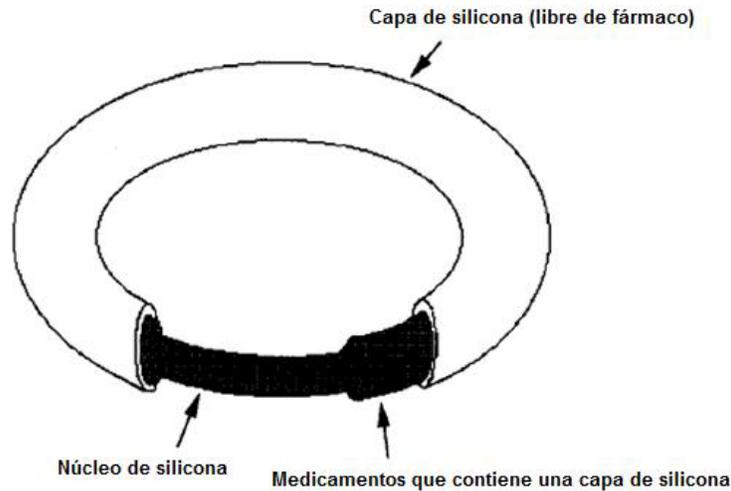


Figura 16. Anillo vaginal como sistema de liberación de fármacos [Modificada de Brannon, 1992].

5.5 Películas Vaginales

Las películas vaginales son finas tiras de polímeros solubles en agua que se disuelven cuando se colocan en la superficie de la mucosa vaginal para liberar el principio activo. Las películas delgadas son las formas de dosificación convenientes que pueden administrarse sin un aplicador. Algunas de las ventajas de estas son: incluyen la portabilidad, fácil almacenamiento, uso discreto, no hay fugas del producto, y el bajo costo de dosis unitarias. Por último, como formas de dosificación sólidas, las películas delgadas pueden utilizarse para estabilizar fármacos susceptibles a la degradación en medios acuosos [Sanjay, 2010].

Las películas delgadas son formas físicas adecuadas para fármacos vaginales y para la entrega de péptidos, existen películas de Carbopol[®], Hidroximetilcelulosa y Polietilenglicol; estas son incoloras, delgadas y suaves; presentan suficiente fuerza para resistir los daños mecánicos durante su producción, manipulación y aplicación. El incremento en el contenido de Carbopol[®] aumenta la resistencia a la tracción e hinchazón de estas, pero disminuye el ángulo de contacto, la erosión y la liberación del sulfato de sodio [Baloglu *et al*, 2009].

5.5.1 Formulaciones de película delgada

Las formulaciones de las películas se componen de ingredientes activos (API) solubles en agua, polímeros, plastificantes, diluentes y colorantes [Hariharan & Bogue, 2009; Rathbone *et al*, 2008]. Los polímeros utilizados no deben ser tóxicos, no irritantes, deben poseer una buena humectación y extensibilidad. Los polímeros seleccionados y el peso molecular de estos pueden afectar significativamente las propiedades de la película, tales como resistencia y el tiempo de desintegración. Las formulaciones de película delgada por lo general incluyen plastificantes para proporcionar flexibilidad y garantizar una textura aceptable. Para mejorar la propiedad de disolución rápida de la película, se utilizan agentes de desintegración.

5.5.2 Aplicación de las películas dentro de la vagina

Las películas delgadas se están usando como formulaciones vaginales. Uno de los productos que se comercializa actualmente en película vaginal son los anticonceptivos (VCF), que contiene el agente espermicida Nonoxinol-9 (N-9). Las películas dentro de la vagina también se han investigado como sistemas de distribución de fármacos, como los antifúngicos, y antibacterianos. En un estudio reciente, el fármaco antifúngico itraconazol (ITR) fue formulado en forma de una película vaginal bioadhesiva para el tratamiento de la *Candidiasis* [Dobaria *et al*, 2009]. Dentro de la vagina las películas bioadhesivas de fosfato de clindamicina sirven para el tratamiento de infecciones bacterianas como la *Vaginosis Bacteriana* (BV).

5.5.3 Aplicación de las películas en la entrega de microbicidas

Las películas delgadas han sido investigadas para su uso en la entrega de sistemas microbicidas vaginales. El poliestireno sulfonato (PSS), es un agente antimicrobiano de anticonceptivos, se formuló en una película vaginal para poder ser utilizado como un producto microbicida. La fuerza bioadhesiva de las películas de PSS demostró ser significativamente mayor que la de las películas que se comercializan actualmente, en la Figura 11 se muestra una película microbicida vaginal [Sanjay, 2010].

5.5.4 Tipos de películas

Los tipos básicos de películas incluyen: películas de desintegración rápida, películas mucoadhesivas no desintegrantes (estas se pueden combinar con las películas de desintegración rápida para controlar tiempo de residencia); y las películas mucoadhesivas de mediana desintegración. En la Figura 17 podemos observar una película microbicida vaginal.



Figura 17. Película microbicida vaginal.

5.5.5 Proceso de fabricación de películas vaginales

Los parámetros que se deben tener en cuenta durante el desarrollo de productos incluyen: hidratación; mecanismo de liberación (sobre todo la difusión después de la hidratación), el diseño del sistema (simple o varias capas), el tamaño del sistema, la tolerancia

local; contenido de humedad en la película; los requisitos de embalaje, y las propiedades mecánicas. Las películas pueden ser diseñadas para proporcionar una liberación inmediata del fármaco en los primeros tiempos (efecto “burst”) lo que genera una alta concentración de principio activo en la mucosa vaginal; también se puede diseñar películas que presenten un efecto “burst” seguido de una liberación sostenida de principio activo. El proceso de fabricación incluye los siguientes pasos: la preparación de la masa para recubrimiento, recubrimiento, secado, corte o troquelado de las formas de dosificación individual y empaquetamiento en envases tipo blister, bolsas, tarjetas, o dispensadores [Sanjay, 2010].

5.5.6 Factores importantes a considerar para las películas de los microbicidas vaginales

La disolución y liberación del fármaco son temas importantes para considerar en la aplicación y la entrega de un microbicida vaginal en una película. Los fluidos vaginales y la microflora pueden afectar a la administración de fármacos a partir de películas. Las películas dentro de la vagina pueden ser diseñadas para la liberación inmediata o para liberación controlada mediante la optimización de la composición polimérica de la película o bien, utilizando películas de capas simples o capas múltiples, además puede combinarse la tecnología aplicada para formar las películas con otras estrategias para la liberación de fármacos. Estas películas delgadas pueden ser utilizadas para la entrega de más de un agente activo simultáneamente.

5.6 Dispositivo Intrauterino (DIU)

El DIU es una pieza pequeña que puede ser de plástico o de polietileno revestido parcialmente con cobre; se coloca en el útero para impedir que una mujer quede embarazada. Este impide que el espermatozoides del hombre llegue al óvulo de la mujer, contienen cobre o una hormona para ayudar a su funcionamiento, en la Figura 18 se observa la ubicación del DIU dentro de la vagina.

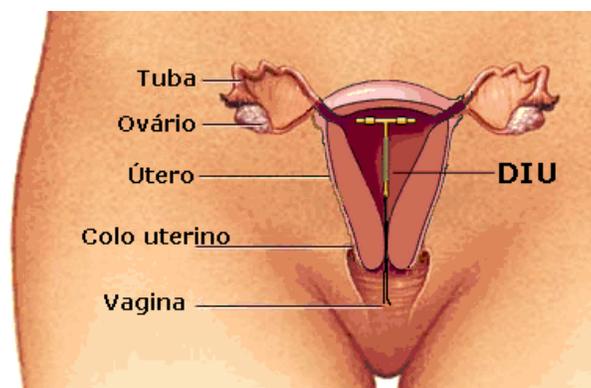


Figura 18. Ubicación del DIU dentro de la vagina.

5.6.1 Mecanismo de acción

No se conoce el mecanismo de acción exacto, pero se puede decir que actúa de dos diferentes formas:

- ✓ El cobre actúa sobre los espermatozoides disminuyendo su cantidad y calidad.
- ✓ Por ser un cuerpo extraño, el DIU provoca una inflamación dentro del útero (endometrio).

Debido a esta inflamación y al efecto del cobre sobre los espermatozoides, es muy poco probable que el óvulo y el espermatozoide se unan, ya que los espermatozoides que llegan son pocos y de mala calidad, y además, cuando está puesto el DIU, el óvulo también se moviliza con dificultad hacia el espermatozoide porque la inflamación existente en el útero le dificulta la movilidad. En el improbable caso en que el huevo llegara a formarse, no podría implantarse dentro de un endometrio, ya alterado por la inflamación, y por lo tanto, no podría desarrollarse el bebé. En esta situación, el huevo se perdería a través de la vagina [<http://www.foroaps.org>].

Hay dos tipos de DIU, ambos funcionan igual:

- Un DIU (hormonal) debe cambiarse cada 5 años. Después de unos meses, las mujeres tienen menos períodos y menos intensos que antes, con menos cólicos. Este libera

pequeñas cantidades de progesterona en el útero, lo cual causa que el moco cervical se haga más grueso. Esto provoca que el moco bloquee el camino a los espermatozoides, además de que hace más lento el avance y que sea menos probable que el óvulo y el espermatozoide se encuentren. También adelgaza el endometrio, lo cual hace que el óvulo fecundado no se pegue a la pared del útero y que el período menstrual sea más ligero.

- El otro DIU (de cobre) puede ser cambiado cada 10 años. Las mujeres que usan este DIU pueden tener sangrados y cólicos más intensos durante sus períodos, pero ningún efecto secundario de las hormonas. El DIU de cobre libera una pequeña cantidad de este metal en el útero. No afecta la ovulación ni el ciclo menstrual; causa una reacción dentro del útero y trompas de Falopio, de modo que previene que el óvulo sea fertilizado o se pegue a las paredes del útero, ya que el cobre funciona como espermaticida, ya que evita que el espermatozoide vaya a través del útero y dentro de las trompas, además de reducir la habilidad del espermatozoide de fecundar el óvulo [<http://www.imigo.com.mx>].

Cada mujer es diferente y no se recomienda el DIU para todas las mujeres. Debido al riesgo de problemas serios de salud, las mujeres con las siguientes condiciones no deben usar el DIU:

- Infecciones pélvicas recientes o repetidas
- Embarazo establecido o sospechado
- Cervicitis severo
- Salpingitis
- Lesiones malignas en la tráquea genital
- Sangrado vaginal sin explicación
- VIH/SIDA
- Si ha tenido un embarazo ectópico
- Historial del Síndrome de Shock Tóxico
- Incapacidad física de revisar el DIU [www.CedarRiverClinics.org]

5.6.2 Riesgos del uso del DIU

Si contrae una infección vaginal cuando esté usando el DIU, puede aumentar la posibilidad de desarrollar una infección pélvica seria. Esto puede resultar en la pérdida de la fertilidad. Por esta razón, las mujeres deben revisar sus propios riesgos de infección. Si se tiene más de una pareja, o si su pareja tiene más de una pareja, su posibilidad de contraer una infección es más alta [[ttp://www.familypact.org](http://www.familypact.org)].

Con el tiempo el DIU puede encarnarse en la pared uterina, aunque aún tiene el mismo funcionamiento puede ser doloroso y es posible que haya que sacarlo. A veces se llega a necesitar cirugía y/o de convertirse estéril si el DIU se encarna. Cuando una persona sale embarazada con el DIU, se recomienda atentamente que se lo retire, pues aumenta el riesgo de tener un aborto espontáneo o un parto prematuro [www.CedarRiverClinics.org]

5.6.3 Ventajas

- Permite la espontaneidad sexual.
- No requiere atención diaria.
- Es efectivo inmediatamente.
- Efecto más prolongado.
- No tiene residuo.

5.6.4 Desventajas

- No protege contra infecciones de transmisión sexual, incluyendo el VIH/SIDA.
- Requiere visitas a la clínica para la inserción y la remoción.
- Puede ser expulsado.
- Puede provocar periodos menstruales más incómodos y/o dolorosos.
- Pone en riesgo su fertilidad en el futuro [www.CedarRiverClinics.org]

6 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ABSORCIÓN DE FÁRMACOS EN LA VAGINA

Al igual que otras rutas de administración, los fármacos administrados por vía vaginal son absorbidos por diferentes mecanismos:

- (i) Transcelular a través de la difusión depende de la concentración a través de las células,
- (ii) Paracelular
- (iii) Vesicular o transporte mediado por un receptor

La absorción del fármaco por vía vaginal se produce en dos etapas principales: la disolución del fármaco en el lumen vaginal y la penetración en la membrana. Cualquier factor biológico o de la formulación que afecte a la disolución del fármaco y al transporte de membrana podría modificar el perfil de absorción de los sistemas de administración de medicamentos vaginales [Hussain, 2005].

6.1 Factores fisiológicos

Como se mencionó anteriormente, los cambios cíclicos en el espesor del epitelio vaginal, el volumen de líquido y la composición, el pH y la excitación sexual podría afectar a la liberación de fármaco de los sistemas de dosificación por vía intravaginal. La absorción vaginal de estrógeno se ha demostrado que es mayor en las mujeres posmenopáusicas en comparación con las mujeres premenopáusicas. Algunos estudios han demostrado que la absorción vaginal de esteroides está influenciada por el espesor del epitelio vaginal; además, la terapias prolongadas con estrógenos pueden disminuir el espesor del epitelio vaginal, aunque también se ha evidenciado un aumento en la absorción vaginal de progesterona en mujeres con deficiencia de estrógenos. La presencia de moco cervical también podría servir como una barrera de permeabilidad para los fármacos [Hussain, 2005].

El volumen, la viscosidad y el pH del líquido vaginal pueden tener ya sea el impacto negativo o positivo en la absorción del fármaco vaginal. La presencia de moco cervical excesivamente viscoso puede ser una barrera a la absorción de fármacos y aumento de volumen de líquido puede eliminar al fármaco de la cavidad vaginal y posteriormente reducir la absorción. Dado que muchos fármacos son electrolitos débiles, el pH puede cambiar su grado de ionización y afectar la absorción del mismo [Hussain, 2005].

6.2 Propiedades fisicoquímicas de los fármacos

Las propiedades fisicoquímicas tales como el peso molecular, lipofilia, ionización, carga superficial, la naturaleza química pueden influir en la absorción vaginal del fármaco. Por ejemplo, la permeabilidad vaginal aumenta con alcoholes alifáticos de cadena recta en una forma dependiente de la longitud de la cadena. Del mismo modo, la permeabilidad vaginal es mucho mayor con esteroides lipofílicos como la progesterona y estrona que a esteroides hidrófilos, como la hidrocortisona y testosterona. Sin embargo, es generalmente aceptado que los fármacos de bajo peso molecular lipofílicos se absorben más que los fármacos de alto peso molecular lipofílicos o hidrofílicos [Hussain, 2005].

7 FACTORES FISIOLÓGICOS QUE AFECTAN A LA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE LA MUCOSA VAGINAL

7.1 Moco

A pesar de la escasez de las glándulas, el epitelio vaginal es por lo general una película superficial que se mantiene húmeda. Esta película, conocida como el fluido vaginal, consiste en el moco cervical de las células de la propia vagina. El líquido puede contener carbohidratos, aminoácidos, ácidos, proteínas e inmunoglobulinas (Igs). Normalmente, el fluido vaginal en las mujeres maduras sanas tiene un pH en el rango de 4-5 [Schmidt & Beller, 1978].

En el momento de la ovulación, existen aumentos en el volumen de fluido vaginal. Esto se debe a la cantidad aumentada de las secreciones del cuello uterino.

7.2 pH vaginal

El pH vaginal se mantiene por los lactobacilos presentes en la vagina sana, jugando un papel importante en el control de la infección por patógenos comunes. Estos organismos también producen otros compuestos bactericidas como el peróxido de hidrógeno y posiblemente, biosurfactantes. El pH vaginal es un parámetro importante de la eficacia de los sistemas de liberación de fármacos, como lo demuestran Ramsey y colaboradores, 2002. Este grupo de investigadores estudiaron la influencia del pH vaginal en la eficacia de un gel de dinoprostona para la maduración cervical o la inducción del parto en 32 mujeres. Los resultados mostraron que la eficacia de este gel estuvo significativamente asociado con el pH de la vagina [Ramsey *et al*, 2002]. Las mujeres post-menopáusicas experimentan cambios importantes en la fisiología vaginal como la atrofia progresiva del epitelio de la vagina, la elevación del pH vaginal (6.0-7.5), y una disminución en la cantidad de secreciones vaginales. Estas características pueden cambiar significativamente el desempeño de los sistemas de administración de fármacos [das Neves, 2006].

V. CONCLUSIONES

Mediante esta revisión biblio-hemerográfica de las formas farmacéuticas de administración vaginal se logró recopilar gran información la cual servirá de apoyo y consulta para los alumnos de las carreras de Químico Farmacéutico Biólogo y Licenciado en Farmacia.

Este trabajo nos permite tener una visión más clara de las formas farmacéuticas de administración vaginal que ya se encuentran en el mercado y de algunas novedosas que están en etapas de desarrollo.

Como es sabido, existen varias formulaciones, tales como tabletas, óvulos, cremas, geles, supositorios y anillos vaginales, los cuales están actualmente disponibles en el mercado; así mismo se tienen tanto beneficios como efectos adversos en la aplicación de cada una de estas formas farmacéuticas; sin embargo, se nos permite elegir la mejor forma farmacéutica para que el paciente tenga una mejor calidad de vida.

Aunque existen otras vías convencionales de administración de fármacos para el tratamiento de padecimientos y enfermedades vaginales; se ha demostrado que la administración de fármacos directamente en la vagina es más eficaz y reduce los efectos adversos.

Los medicamentos vaginales deben tener una potente actividad contra las cepas de la mayoría de los microorganismos que puedan afectar el epitelio vaginal. Es esencial que el compuesto mantenga su actividad ante la presencia de los fluidos vaginales; así como el amplio rango de pH que puede presentarse en la vagina. Lo ideal sería que el medicamento fuera eficaz por varias horas como mínimo. En lo que respecta a la seguridad, el producto no debe alterar a la flora vaginal normal ni a la mucosa vaginal. Los nuevos desarrollos, como los sistemas bioadhesivos y liposomas superan algunas de las principales limitaciones de los productos vaginales convencionales.

La vía vaginal se ha utilizado tradicionalmente para la aplicación local de los fármacos, pero ahora está ganando importancia como posible sitio para la liberación sistémica.

La consideración de las opiniones de las mujeres en productos vaginales también es importante para el desarrollo de formas de dosificación aceptables y con un mejor desempeño. Extenso la investigación es necesaria para una comprensión razonable de los distintos los aspectos de la administración de medicamentos vaginales y el desarrollo racional de la fácil de usar formulaciones.

VI. REFERENCIAS

1. Acartürk, F. (2009). Mucoadhesive Vaginal Drug Delivery Systems. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. 3, 193-205.
2. Aka, A. G., Bouchemal, K., Koffi, A., Agnely, F., Zhang, M., Djabourov, P., Gilles, M. (2010). Formulation of mucoadhesive vaginal hydrogels insensitive to dilution with vaginal fluids. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 76, 296–303.
3. Alexander, N. J., Baker, E., Kaptein, M., Karck, U., Miller, L., Zampaglione, E. (2004). Why consider vaginal drug administration. *Fertility and Sterility*. 82, 1–12.
4. Amaral, E. *et al.* (1999). Vaginal tolerance to ACIDFORM: an acid buffering bioadhesive gel. *Contraception* 60, 361–366.
5. Ángeles, R. M. E. (2008). Elaboración de una Forma Farmacéutica sólida (óvulo) con extracto de *Caléndula officinalis*, para el tratamiento de ectropión e infecciones vaginales humanas. Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Estado de México, México.
6. Bachhav, Y.G, Patravale, V.B. (2009). Microemulsion based vaginal gel of fluconazole: Formulation, *in vitro* and *in vivo* evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. 365, 175–179.
7. Baloglu, E., Senyigit, Z. A., Karavana, S. Y., Schnürch, A. B. (2009). Strategies to Prolong the Intravaginal Residence Time of Drug Delivery Systems. *Journal Pharma Pharmaceutis Sociology*. 12(3) 312 – 336.
8. Berger, J., Reist, M., Mayer, J.M., Felt, O., Gurny, R. (2004). Structure and interactions in chitosan hydrogels formed by complexation or aggregation for biomedical applications. *Europea Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 57, 35–52.
9. Boris, S., Barb'es, C., 2000. Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens. *Microbes Infectiv*. 2, 543–546.
10. Brannon-Peppas, L. (1993). Novel vaginal drug release applications. *Biogel Technology*, 11(1,2) 169-177.
11. Chien, Y. W. Lee, C. H., (2002). Drug Delivery-Vaginal Route. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*; Swarbrick J, Boylan JC (Ed.), New York, 961-985.
12. Das Neves, J., Amaral, M., Bahia, M. F. (2008). Performance of an *in vitro* mucoadhesion testing method for vaginal semisolids: Influence of different testing

- conditions and instrumental parameters. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 69, 622–632.
13. Das Neves, J., Amaral, M., Bahia, M. F. (2006). Gels as vaginal drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 318, 1–14.
 14. Di Fabio, S., Van Roey, J., Giannini, G., van den Mooter, G., Spada, M., Binelli, A., Pirillo, M.F., Germinario, E., Belardelli, F., de Bethune, M.P., Vella, S. (2003). Inhibition of vaginal transmission of HIV-1 in hu-SCID mice by the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor TMC120 in a gel formulation. *AIDS* 17, 1597–1604.
 15. Dobaria, N.B., Badhan, A.C., Mashru, R.C. (2009). A novel itraconazole bioadhesive film for vaginal delivery: design, optimization, and physico-dynamic characterization. *Pharmaceutics Society Technology*. 10, 951–959.
 16. Edsman, K., Hagerstrom, H. (2005). Pharmaceutical applications of mucoadhesion for the non-oral routes. *Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 57, 3–22.
 17. Flores, P. R., Rivera S. R., García J. E. y Arriaga A. M. (2003). Etiología de la infección cérvico vaginal en pacientes del Hospital Juárez de México. *Salud Pública de México*. 45(5), 694-697.
 18. Gallagher, S.J., Trotter, L., Heard, C.M. (2003). Ketoprofen: release from, permeation across and rheology of simple gel formulations that simulate increasing dryness. *International Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 268, 37–45.
 19. González-Merlo, J., *et al.*, (2003). *Ginecología*, 8ª Ed., Barcelona España: Masson Elsevier.
 20. González, P. A., Vázquez, M. R., Zaragoza, O. C. Ponce, R. E. (2004). Factors of risk of bacterial vaginosis. *Atención primaria / Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria*, 34 (7), 360-365.
 21. Huang, Y., Leobandung, W., Foss, A., Peppas, N.A. (2000). Molecular aspects of muco- and bioadhesion: tethered structures and site-specific surfaces. *Journal of Controlled Release* 65, 63–74.
 22. Hussain, A. Ahsan. F. (2005). The vagina as a route for systemic drug delivery, *Journal of Controlled Release* 103, 301–313.
 23. Issa, M.M., Köping-Höggard, M., Artursson, P. (2005). Chitosan and the mucosal delivery of biotechnology drugs. *Drug Discov. Tomo 2*, 1–6.

24. Jaspreet, K. V., Kaustubh, T., Sanjay, G. (2003). Bioadhesive microspheres as a controlled drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*. 255, 13–32.
25. Vermani, Kavita. & Garg, Sanjay. (2000). The scope and potential of vaginal drug delivery. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, (10) 359-364.
26. Khanvilkar, K., Donovan, M. D., Flanagan, D. R. (2001). Drug transfer through mucus. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 48, 173–193.
27. Kim, K., Mansoor, A., Robinson, J. R. (1993). Hydrogel delivery systems for vaginal and oral applications Formulation and biological considerations. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 11, 137-167.
28. Kistner, R. (1978). *Physiology of the Vagina*. The Human Vagina; North Holland Publishing Co.: New York, 109–120.
29. Latarget, L. A. (1980). *Compendio de Anatomía Descriptiva*. Salvat Editores S.A de C.V, Barcelona, España. 723-746.
30. Latarget, M., Ruiz, L. A. (2005), *Anatomía Humana*, 4ta. ed., Tomo 2, Buenos Aires, Argentina. Medica Panamericana. 548-553.
31. Murillo, M., Espuelas, S., Prior, S., Vitas, A. I., Renedo, M. J., Goñi, M. M., Irache1, J. M., Gamazo, C. (2001). Liberación controlada de principios activos mediante el empleo de formulaciones galénicas. *Revista Médica de la Universidad de Navarra*. 45 (4), 19-34.
32. Nogal, R. J., (1999). Modelo experimental de *Trichomonas vaginalis*: estudio de quimiosensibilidad, patogenia e inmunomodulación. Tesis doctoral, Universidad Complutense de Madrid, España.
33. Palapop, R. (2003). *Real Farmacopea Española*. 2º ed. Publicada por el Ministerio de Sanidad y Consumo por Mandato de la ley 25/1990. Madrid, 208-209, 215, 240-241, 616-619, 897-898.
34. Perotti, M.E., Pirovano, A., Phillips, D.M. (2003). Carrageenan formulation prevents macrophage trafficking from vagina: implications for microbicide development. *Biology Reproduction*. 69, 933–939.
35. Ramsey, P.S., Ogburn, P.L., Harris, D.Y., Heise, R.H., Ramin, K.D. (2002). Effect of vaginal pH on efficacy of the dinoprostone gel for cervical ripening/labor induction. *Journal Obstetric Gynecology*. 187, 843–846.

36. Picos, R. D., Carril, G. M., Mena, F. D., de la Fuente, N. L. (2000). Microesferas biodegradables de liberación controlada para administración parenteral. *Revista Cubana Farmacéutica*. 34 (1): 70-77.
37. Richardson, J.L., Armstrong, T.I. (1999). Vaginal delivery of calcitonin by hyaluronic acid formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 115, 9-15.
38. Sassi, A.B., McCullough, K.D., Cost, M.R., Hillier, S.L., Rohan, L.C. (2004). Permeability of tritiated water through human cervical and vaginal tissue. *Journal of Pharmaceutics Sociology*. 93, 2009–2016.
39. Schmidt, E.; Beller, F. (1978). Biochemistry of the Vagina. The Human Vagina; North Holland Publishing Co. 139–149.
40. Smart, J.D. (2005). The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 57 (11), 1556–1568.
41. Soane, R.J., Perkins, A.C., Jones, N.S., Davis, S.S., Illum, L. (1999). Evaluation of the clearance characteristics of bioadhesive systems in humans. *International Journal of Pharmaceutics*. 178, 55–65.
42. Tortora, G, Reynolds, S., (2002). Principios de Anatomía y Fisiología, 9 ed., Editorial Oxford University Press. 1008-1009.
43. Tortora, G. y Reynolds, S., (Eds.). (2003). Principios de Anatomía y Fisiología. 9ª Ed., Oxford University Press. México, pp. 1055-1065.
44. Touitou, E., y Barry B. (2007). Enhancement in Drug Delivery. United States of America: CRC TAYLOR & FRANCIS GROUP.
45. Valenta, C. (2005). Mucoadhesive Polymers: Strategies, Achievements and Future Challenges. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 57 (11), 1553-1555.
46. Valenta, C., Kast, C. E., Leopold, M., Bernkop Schnürch, A. (2002). Design and in vitro evaluation of a novel bioadhesive vaginal drug delivery system for clotrimazole. *Journal of Controlled Release*. 81. 347–354
47. Vallejo, B. M., Perilla, J. E. (2008). Elementos conceptuales para estudiar el comportamiento bioadhesivo en polímeros. *Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas*, 37, 33-61.

48. Van der Bijl, P., Van Eyk, A. D. (2003). Comparative in vitro permeability of human vaginal, small intestinal and colonic mucosa. *International Journal of Pharmaceutics*. 261, 147–152.
49. Vermani, K., Garg, S., (2000). The scope and potential of vaginal drug delivery. *Pharmaceutical Science & Technology Today*. 3, 359-364.
50. Walter, M., Conti, S., Cassone, A., Bernardisand, F., Polonelli, L. (2002). New immunotherapeutic strategies to control vaginal candidiasis. *TRENDS in Molecular Medicine*. 8 (3). 121-126.
51. Wang, Y., Lee, C.H. (2002). Characterization of a female controlled drug delivery system for microbicides. *Contraception*. 66, 281–287.
52. Warriar, B. K., Kostoryz, E., Lee, C. H., (2004). Biocompatibility of components of a female controlled drug delivery system. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 71, 209–216.
53. Welling, P. G. (2002). Absorption of Drugs. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*; Swarbrick J, Boylan JC (Ed.), New York. 8-23.
54. Woodley, J. (2001). Bioadhesion: new possibilities for drug administration? *Clinical Pharmacokinetics*. 40, 77–84.
55. Zeljka, P. (2005). Development and in vitro evaluation of a liposomal vaginal delivery system for acyclovir. *Journal of Controlled Release* 106, 34– 43.
56. <http://www.anatomia.tripod.com/gineco.htm> página revisada el día 8 de septiembre del 2011.
57. <http://www.sexoconseil.com/es/sexualidad/anatomia-mujer.html> página revisada el día 21 de septiembre del 2011.
58. <http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/186.pdf> página revisada el día 21 de septiembre del 2011.
59. http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib_vv=6 pagina revisada del 13 al 17 y del 25 al 30 de diciembre del 2011.
60. http://www.familypact.org/Files/Provider/Client%20Education%20Materials/Spanish/CE_M_IUDInfoSheet_Spn01-14-2008.pdf. Developed by CFHC under contract No. 05-45369 for State of CA, CDPH, for additional copies, visit www.familypact.org and go to Client Education Materials, 2007. Revisada el día 25 de enero del 2012.

61. http://www.imigo.com.mx/interior.cfm?material_id=156&edades=3&sub=6. Instituto Mexicano de Infectología Ginecología y Obstetricia. Revisada el día 8 de marzo del 2012.
62. <http://www.who.int/hiv/topics/microbicides/microbicides/en/>. Organización Mundial de la Salud. Copyright 2012. Revisada el día 22 de Marzo del 2012.