



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE  
MADRID

TRABAJO FIN DE GRADO

Comprimidos Mucoadhesivos Vaginales

Autor: Blanca Cobos Bravo

D.N.I: 44410763v

Tutor: María Dolores Veiga Ochoa

Convocatoria: Junio 2016

## ÍNDICE

1. Introducción.....	1
2. Objetivos.....	2
3. Metodología.....	3
4. Resultados y discusión.....	3
4.1. Mucoadhesión .....	3
4.2. Comprimidos vaginales.....	6
4.1. Polímeros mucoadhesivos.....	7
4.1.1. Quitosano.....	8
4.1.2. Pectinas.....	9
4.1.3. Carragenatos.....	10
4.1.4. Ácido hialurónico.....	11
4.1.5. Almidón.....	11
4.1.6. Alginatos.....	12
4.1.7. Gelatina.....	12
4.1.8. Derivados de celulosa.....	12
4.1.9. Poliácridatos.....	13
4.1.10. Lectinas.....	13
4.1.11. Polímeros tiolados.....	14
5. Conclusiones.....	15
Bibliografía.....	16

## INTRODUCCIÓN

En general los sistemas vaginales pueden presentar ventajas sobre otras vías de administración, en especial para aquellos fármacos que son sensibles al metabolismo intestinal o hepático, o bien causan efectos colaterales en el tracto gastrointestinal. No obstante, como en otras mucosas, bucal, nasal, rectal, la biodisponibilidad y la acción local de los fármacos no es muy alta por ello se han buscado formas bioadhesivas a efecto de conseguir un incremento de la efectividad de la forma de dosificación (1).

Por lo tanto la vagina es un órgano del tracto reproductor femenino que se emplea como vía de administración de fármacos ya que permite conseguir tanto efectos locales como sistémicos puesto que el epitelio vaginal se considera mucosa a pesar de carecer de células de Goblet y liberación de mucina (2). La posición anatómica, la alta vascularización sanguínea y la gran superficie vaginal contribuyen a que sea un buen lugar de administración de fármacos (3). Se trata de un sistema dinámico que consiste principalmente en *Lactobacillus*, el microorganismo vaginal más importante junto con otros muchos aerobios y anaerobios.

El medio vaginal está influenciado por numerosos factores como el contenido de glucógeno en células epiteliales, glucosa, pH, niveles hormonales, cambios en la actividad sexual, métodos anticonceptivos, edad, tratamiento antimicrobiano...

Los cambios hormonales (especialmente de estrógenos) durante el ciclo menstrual provocan cambios en el grosor de la capa epitelial, anchura de los canales intercelulares, pH y secreciones. Las variaciones de la actividad enzimática (endopeptidasas y aminopeptidasas) junto con los cambios hormonales complican más aún la administración de fármacos por esta vía (3). El contenido de glucógeno del epitelio vaginal superficial incrementa durante el ciclo menstrual y se elimina en la última fase premenstrual. Los niveles de estrógenos disminuyen con la llegada de la menopausia junto con la disminución del contenido en glucógeno.

El pH juega un importante papel en la cantidad de absorción de un fármaco y es un importante sistema en la liberación de los mismos. *Lactobacilli* es capaz de producir

suficiente ácido láctico para acidificar las secreciones vaginales, con pH entre 3,5 y 4,5. Estos valores se mantienen gracias a la transformación del glucógeno presente en las células epiteliales en ácido láctico. Las secreciones menstruales, cervicales, uterinas y el semen actúan como agentes alcalinizantes incrementando los valores del pH (3).

Los sistemas de administración por esta vía deben ser acordes a la cantidad de fluido vaginal, para evitar una distensión de la barrera epitelial.

La vía vaginal es una buena ruta de administración frente a la vía parenteral con determinados fármacos como bromocriptina, propanolol, oxitocina, calcitonina, hormona del crecimiento y todo tipo de hormonas empleadas en terapias de reemplazamiento hormonal o anticonceptivas (4). También se considera un lugar idóneo en la liberación de fármacos de efecto local como antibacterianos, antifúngicos, antiprotozoarios, antivirales, antiinflamatorios, agentes espermáticos, prostaglandinas y esteroides. En la última década se han desarrollado nuevos avances en el campo de los microbicidas frente a la transmisión sexual o no de enfermedades, incluido el VIH (5).

Comparado con la cavidad oral la vagina presenta mejor liberación de principios activos ya que evita interacciones del tracto intestinal. Además la ruta vaginal puede ser empleada como lugar de acción de fármacos en útero (progesterona y danazol) (6). Las concentraciones de progesterona administradas por esta vía son mayores en la arteria uterina que en la arteria radial, indicando un lugar preferencial para la distribución de progesterona en el útero (7).

## **OBJETIVOS**

En los últimos años se han aplicado preparaciones vaginales mucoadhesivas como nuevas formas que controlan la liberación de fármacos tanto para enfermedades tópicas como sistémicas. La ventaja principal radica en la posibilidad de mantener en la vagina el medicamento durante prolongados períodos de tiempo reduciendo la frecuencia de la administración.

Por ello se estudian excipientes mucoadhesivos para la prevención o el tratamiento de posibles patologías de la vía vaginal, es decir, excipientes capaces de adherirse al

mucus, compuestos por una mezcla de glicoproteínas, mucinas, agua, electrolitos, células epiteliales y bacterias propias de la flora bacteriana. De esta forma se evita la degradación del fármaco por efecto de primer paso hepático o gastrointestinal. Al tener esta composición tan heterogénea pequeños cambios cuali o cuantitativos pueden alterar los perfiles de adhesión del medio vaginal.

Como consecuencia se busca modificar la composición de los sistemas de liberación convencionales añadiendo polímeros biocompatibles naturales, sintéticos o semisintéticos que permitan una mayor residencia del principio activo en la superficie de la mucosa vaginal.

Con este objetivo se han desarrollado numerosas formulaciones entre las cuales destacan comprimidos, geles, emulsiones, óvulos, anillos, duchas vaginales, y en los cuales se busca dos propiedades principales: mucoadhesión y liberación sostenida.

## **METODOLOGÍA**

Se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica minuciosa sobre publicaciones científicas relacionadas con la mucoadhesión en el empleo de comprimidos vaginales. Se han consultado bases de datos como PubMed y UpToDate.

En primer lugar se han estudiado las características esenciales que deben presentar los comprimidos de administración vaginal y en segundo lugar los polímeros mucoadhesivos más importantes en administración vaginal con la finalidad de aumentar la efectividad de estos comprimidos y conseguir un mayor tiempo de residencia en la cavidad vaginal.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **Mucoadhesión**

La adhesión se describe como la capacidad de ciertas macromoléculas, sintéticas o biológicas, de adherirse a los tejidos del organismo. En efecto, todo material puede adherirse a un tejido biológico sobre todo a las mucosas gracias a la naturaleza viscosa de la capa que la recubre. El mayor componente de las secreciones mucosas es la mucina. Se trata de glicoproteínas altamente glicosiladas que están constituidas por

subunidades de 500 kDa unidas por puentes disulfuro, dando lugar a estructuras que atrapan gran cantidad de agua proporcionando una capa viscoelástica protectora sobre la superficie de la mucosa.

Pues bien, teniendo en cuenta que la mayoría de vías de administración de fármacos están revestidas de una capa de mucus, surgió la idea de adaptar el fenómeno de adhesión a la fijación de una forma farmacéutica a una zona específica del cuerpo, desde dónde se liberará el fármaco. La adhesión entre el polímero y la mucosa se establece mediante mecanismos termodinámicos y cinéticos debidos a la interacción y el entrecruzamiento de cadenas del polímero y glicoproteínas de la capa mucosa. Dependiendo de los grupos funcionales de ambos componentes se van a establecer diversas interacciones físicas o químicas (9).

La flexibilidad, la forma estructural y el peso molecular de las cadenas son parámetros relevantes al momento de la interpenetración de estas y la formación del entramado, por esto se considera que las moléculas deben ser flexibles, lineales o con pocas ramificaciones y no pueden ser demasiado largas porque van a limitar la difusión.

La concentración del mucoadhesivo es importante para el desarrollo de una unión fuerte entre el polímero y la capa mucosa, debido a que a altas concentraciones de adhesivo se forman redes tridimensionales muy entrelazadas que no dejan suficientes grupos disponibles para ejercer interacción con las moléculas del mucus, y a concentraciones bajas aunque las cadenas se interpenetran, no hay gran cantidad de moléculas por unidad de volumen para generar una interacción fuerte.

El mecanismo de mucoadhesión (figura 1) implica en primer lugar una etapa de contacto, en la cual hidratación, humectación y difusión son los pasos más importantes, posteriormente tiene lugar la etapa de consolidación que consiste en el fortalecimiento de la unión polímero-mucina gracias a la interpenetración de las cadenas de polímeros en la capa mucosa (principalmente enlaces de Van der Waals, enlaces de hidrógeno o interacciones electrostáticas) (10). De acuerdo a estas características las sustancias que presentan mejores características para el proceso de mucoadhesión son aquellas que:

- Presentan alto número de grupos funcionales, por ejemplo grupos hidroxilo o grupos carboxilato ionizados.
- El peso molecular no debe ser muy alto para no dificultar la hidratación o el enredo de las cadenas poliméricas de mucina, pero tampoco demasiado bajo pues se puede producir una mala cohesión.
- La flexibilidad es una característica a tener en cuenta pues ayuda a mejorar la interpenetración con el mucus.
- Los grupos ionizables permiten una mejor mucoadhesión ya que son capaces de interactuar con los restos aniónicos de las mucinas del moco vaginal. Las propiedades mucoadhesivas permiten un mejor contacto de la formulación con la superficie vaginal y prolongar el tiempo de acción.

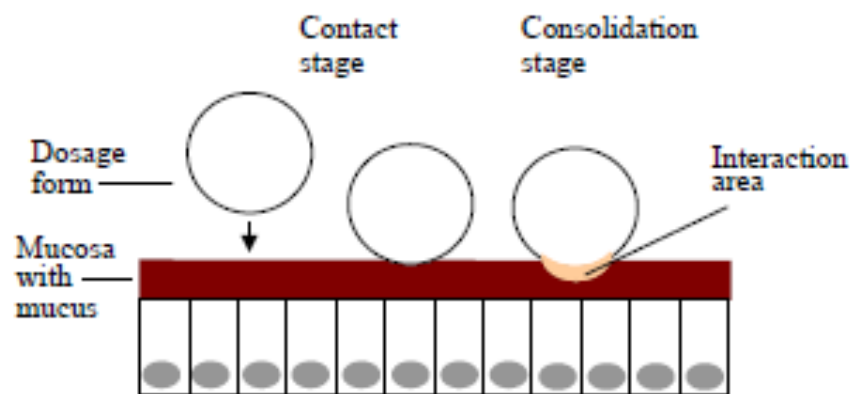


Figura 1. Etapas en la mucoadhesión (10)

Las principales ventajas de los mecanismos de mucoadhesión en la administración de fármacos son las siguientes:

- Localización del medicamento en una región determinada del organismo, a pesar de los procesos naturales de eliminación.
- Disminución de la velocidad del tránsito del medicamento.
- Mejora del contacto del medicamento disuelto con la mucosa a través de la que se realiza el proceso de absorción.
- Liberación controlada o prolongada del principio activo.

## Comprimidos vaginales

Los comprimidos vaginales (figura 2) son de pequeño tamaño, lisos, ovales y con un diámetro aproximado de 5-8 mm. Los comprimidos mucoadhesivos se ablandan adheriéndose suavemente a la mucosa y manteniendo su posición hasta la completa disolución y/o liberación del fármaco (8).



Figura 2. Típicos comprimidos vaginales (2)

En general, los comprimidos administrados por vía vaginal se emplean como sistemas de liberación sostenida ya que, en su mayoría, contienen excipientes mucoadhesivos, generalmente polímeros (8). Estos excipientes proporcionan importantes ventajas a los comprimidos vaginales como: mejor absorción y biodisponibilidad debido a una mayor superficie de contacto con la capa mucosa, se pueden adaptar a cualquier tipo de superficie mucosa, permiten el uso de fármacos empleados para una acción local, liberación durante un período prolongado, reduce frecuencia de administración y mejoran la adherencia al tratamiento por parte del paciente, proporcionan cantidad de dosificación exacta, mejor estabilidad del fármaco, permiten prescindir de agentes antimicrobianos para la conservación del fármaco, fácil manejo y almacenamiento y costes más bajos gracias a su producción a gran escala. Su administración es mucho más fácil que las formas semisólidas, ya que no se precisa del empleo de aplicadores (8).

Existen dos tipos de comprimidos de aplicación vaginal: comprimidos de rápida disolución, diseñados para extenderse a lo largo de la superficie vaginal y comprimidos con sistema de liberación sostenida cuyo objetivo es prolongar el tiempo de liberación del fármaco (2).

Los comprimidos de rápida disolución están diseñados para permitir el paso del estado sólido a una dispersión o gel en un corto período de tiempo. Además de diluyentes, aglutinantes, lubricantes y excipientes habituales, se añade por lo general un superdesintegrante.

Comprimidos de liberación modificada en los cuales la retención del fármaco en la mucosa vaginal puede mejorarse gracias al empleo de polímeros mucoadhesivos. Hay que tener en cuenta la baja cantidad de fluido acuoso disponible, por esta razón se deben llevar a cabo estrategias dirigidas a asegurar la disolución adecuada de fármacos poco solubles. Numerosos estudios asocian una mejora en la solubilidad del fármaco mediante el empleo de polímeros como ciclodextrinas, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, metil- $\beta$ -ciclodextrina o sulfobutiléter- $\beta$ -ciclodextrina. Para mejorar la retención vaginal del fármaco se emplean polímeros mucoadhesivos como HPMC y carbopol 934P (C934P).

### **Polímeros mucoadhesivos**

En la interacción entre el polímero y el tejido tiene un papel importante el mucus, que forma una cubierta protectora de los órganos internos que están en contacto con el medio externo. Una variación en la composición cuantitativa según el tejido o estado patológico de cada paciente tiene importancia a la hora de diseñar el sistema. Los polímeros utilizados en su composición son de tres tipos:

- Polímeros que contienen grupos hidroxílicos
- Polímeros que contienen grupos carboxílicos
- Polímeros iónicos

Existen dos clases de sistemas:

- Monolíticos: para polímeros con buen poder bioadhesivo y buena capacidad de liberación controlada.
- Multicomponente: cuando el principio activo se tiene que dirigir hacia la mucosa o cavidad circundante. Se utilizan con varios propósitos: cuando el principio activo tiene actividad local y las altas concentraciones dañan la

mucosa; o cuando se tiene que absorber a través de la mucosa para conseguir actividad sistémica.

El mucus está constituido por una mezcla de alta cantidad de glicoproteínas (mucinas), agua, electrolitos, células epiteliales, enzimas, bacterias, productos bacterianos y otro tipo de sustancias dependiendo de la localización del moco (11).

En la actualidad, las formas empleadas en la liberación de fármacos por vía vaginal presentan importantes limitaciones. La cantidad de fluido vaginal en una mujer adulta suele estar en un rango de 2-3 g/24 h, la presencia de este flujo provoca una disminución en la absorción y el tiempo de residencia de los fármacos en la vía de administración vaginal (3).

Por este motivo, se plantean nuevas formulaciones con sistemas de liberación vaginal que aseguren mayor absorción y un mayor tiempo de residencia del fármaco en su lugar de acción, tratando de alcanzar un equilibrio adecuado entre la eficacia clínica y comodidad para la paciente.

Con este objetivo, se están investigando formulaciones que contienen polímeros mucoadhesivos y biocompatibles que permiten una liberación controlada del fármaco, gracias a un proceso de adherencia a la mucosa vaginal, aumentando su tiempo de acción. Entre estos polímeros encontramos:

### **Polímeros naturales**

#### **Quitosano**

Se trata de un polímero policatiónico natural constituido por glucosa y unidades de N-acetilglucosamina. Se obtiene principalmente por desacetilación de la quitina extraída del exoesqueleto de crustáceos (figura 3).

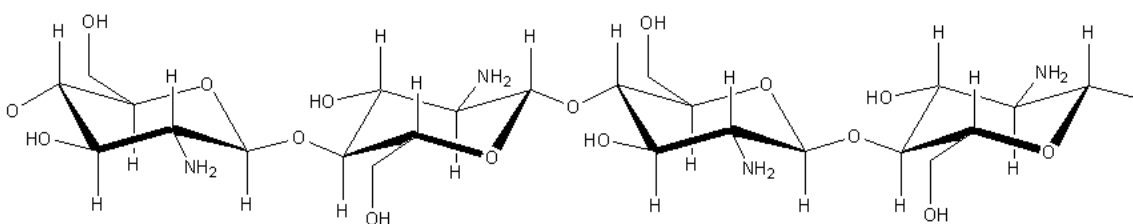


Figura 3. Estructura química del quitosano

El quitosano es un material biocompatible, biodegradable y no presenta toxicidad. Su marcado carácter catiónico y la presencia de grupos funcionales le convierten en un biopolímero muy interesante en numerosas aplicaciones biomédicas y farmacéuticas.

Este compuesto ha sido empleado como excipiente en distintas formas farmacéuticas como comprimidos, polvos, emulsiones o geles. Además garantiza un sistema de liberación controlado de diferentes principios activos. También ha mostrado propiedades mucoadhesivas y actividad antimicrobiana.

La introducción de grupos tioles mejora las características mucoadhesivas del quitosano manteniendo su biocompatibilidad, dando lugar a un mayor período de liberación del fármaco en la zona de aplicación (3,12).

### Pectinas

Las pectinas son polímeros lineales de ácido  $\alpha$ -D-poligalacturónico, unidos por enlaces (1-4), con una determinada proporción de sus grupos carboxilo esterificados con metanol (Figura 4).

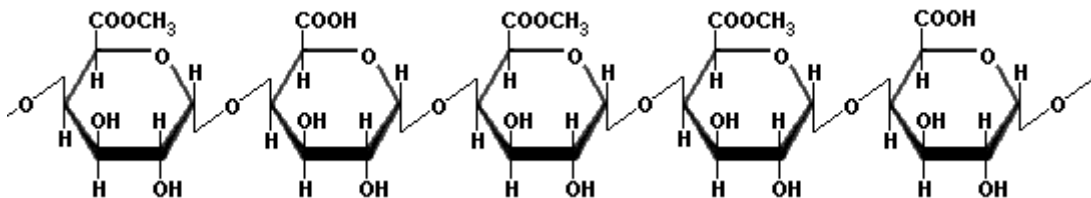


Figura 4. Estructura química de las pectinas

La pectina es el principal componente de la pared celular de los vegetales y frutas solubles en agua. Tiene la habilidad de formar geles en medio ácido y en presencia de azúcares. Existen dos tipos de pectinas, las de alto grado de metilación, superior al 50%, que forma geles irreversibles y las pectinas débilmente metiladas, que son tecnológicamente importantes porque pueden formar geles termo reversibles, en presencia de ciertos iones metálicos divalentes como el calcio (13).

## Carragenatos

Son polímeros sulfatados (figura 4) obtenidos de una familia de algas rojas denominada *Rhodophyceae*. Formados por cadenas lineales de unidades repetitivas de D-glucosa y 3,6 anhidro D-galactosa (3,6 AG) unidas a través de enlaces glicosídicos  $\alpha$ -1,3 y  $\beta$ -1,4. La posición y el número de grupos de éster sulfato así como el contenido de 3,6 AG determinan las diferencias primarias entre los tipos de carragenatos kappa, iota y lambda (figura 5). Los mayores niveles de éster sulfato implican una menor fuerza de gelificación y baja temperatura de solubilización.

- Carragenina tipo kappa: 25-30% de éster sulfato y 28-35% de 3,6-AG
- Carragenina tipo iota: 28-35% de éster sulfato y 25-30% de 3,6-AG
- Carragenina tipo lambda: 32-39% de éster sulfato y no contiene 3,6-AG

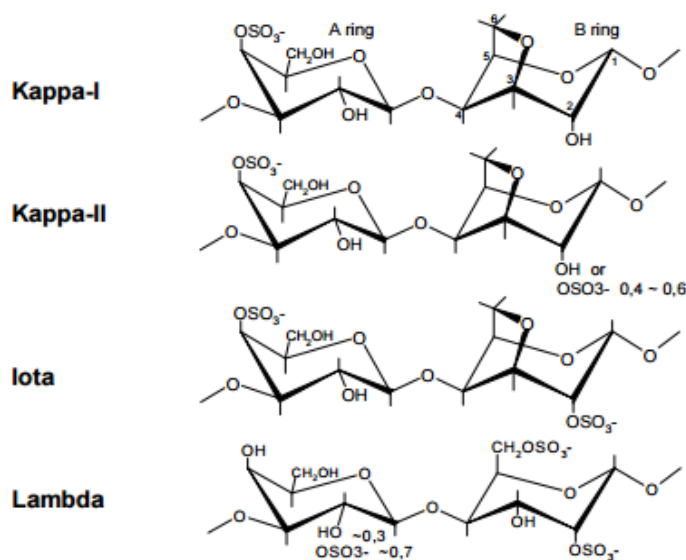


Figura 5. Estructura química de los distintos tipos de carragenatos

Los carragenatos presentan una gran estabilidad, conservando sus propiedades a altas temperaturas y en amplios intervalos de pH, manteniendo su actividad en el interior vaginal durante varias horas. Además al no absorberse no provocan efectos sistémicos.

La aplicación de carragenatos por vía vaginal, puede prevenir el riesgo de contagio de enfermedades de transmisión sexual. Extractos acuosos de diversas algas rojas son activos frente a rotavirus, inhibiendo el virus del herpes simple (VHS) y el de la inmunodeficiencia humana (VIH) inhibiendo específicamente la transcriptasa inversa.

Es utilizada en diversas aplicaciones en la industria alimentaria como espesante, gelificante, agente de suspensión y estabilizante, tanto en sistemas acuosos como en sistemas lácticos (3,14).

### Ácido hialurónico y derivados

El ácido hialurónico es un polímero natural que se encuentra en el organismo y pertenece al grupo de los glucosaminoglucanos (Figura 6).

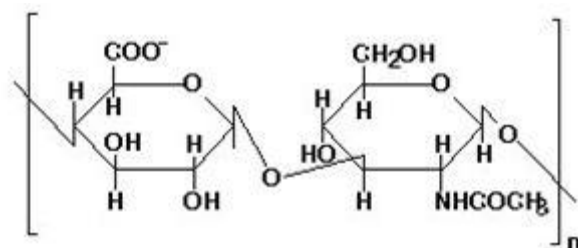


Figura 6. Estructura química del ácido hialurónico

El hecho de que sea un compuesto propio del organismo supone biocompatibilidad a la hora de administrar este polímero, además de un agente capaz de mantener una liberación sostenida del fármaco (3).

Se han empleado microesferas de ácido hialurónico (15) como sistemas de liberación de calcitonina por vía vaginal o para combatir la sequedad vaginal en muchas mujeres. La principal ventaja de formulaciones con ácido hialurónico es la mayor retención del principio activo en su lugar de acción y una mayor efectividad de los bacillos de Döderlein en el mantenimiento del pH vaginal.

### Almidón

Se trata de una macromolécula compuesta de dos polisacáridos, la amilosa (20%) y la amilopectina (80%). Su composición química es la de un polisacárido formado únicamente por unidades glicosídicas, es decir, es una macromolécula formada por gran cantidad de moléculas de glucosa que se repiten.

Una de sus principales propiedades es la gelatinización, que tiene lugar entre los 60-67°C, lo que consiste en un hinchamiento de las moléculas de almidón debido a que el

agua penetra en su estructura molecular, esto permite un mayor tiempo de residencia del comprimido en el medio vaginal (16).

### Alginato sódico

Polímero formado por cadenas de ácido D-manurónico y L-gulurónico que se unen entre sí (figura 7). Perteneciente a la familia de las algas *Laminariaceae* y *Fucaceae*.

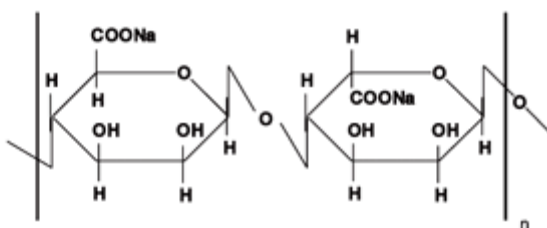


Figura 7. Estructura química del alginato sódico

La disposición que presenta L-gulurónico favorece la interposición del agua y que se genere un gel de alginato (3).

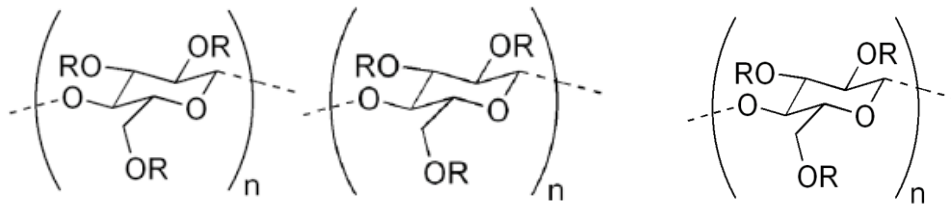
### Gelatina

Se considera el polímero más usado desde la antigüedad como liberación de fármacos por vía vaginal, es decir, estos fueron los primeros sistemas de liberación mucoadhesivos (17).

### Polímeros semisintéticos

#### Derivados de celulosa

Son polímeros obtenidos por tratamiento y modificación de la celulosa, obteniendo así derivados celulósicos, entre los cuales se encuentran carboximetilclulosa sódica (NaCMC), metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (figura 8), siendo el primero de carácter iónico al ser un polianión y los otros dos de carácter neutro.



R = H or CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H      R = H or CH<sub>3</sub>      R = H or CH<sub>3</sub> or CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>  
 Figura 8. Derivados de celulosa. Estructura de NaCMC, MC y HPMC.

Los derivados celulósicos han sido comparados en numerosos estudios con los poliacrilatos y resultaron prácticamente equivalentes. El-Kamel et al. compararon las tasas de disolución de comprimidos vaginales de metronidazol constituidos por sodiocarbometilcelulosa (NaCMC), metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y Carbopol 934. Se obtuvo el siguiente orden de rango de velocidades de disolución: MC>NaCMC>Carbopol>HPMC (3).

### **Polímeros sintéticos**

#### **Poliacrilatos**

Son derivados sintéticos de ácidos poliacrílicos procedentes de la polimerización de ésteres y sales del ácido acrílico. Favorecen la cesión prolongada del principio activo gracias a su elevada viscosidad y sus propiedades de hinchamiento. Los poliacrilatos han sido empleados en la formulación farmacéutica para vías de administración como ocular, bucal, cervical pero sin duda son los polímeros bioadhesivos más estudiados por vía vaginal, se han empleado en la formulación de geles anticonceptivos, sequedad vaginal, inmunización vaginal... (3,18).

#### **Polímeros mucoadhesivos de segunda generación**

Los polímeros de segunda generación permiten la formación de puentes directos con la capa mucosa.

- Lectinas

Las lectinas son un grupo de proteínas de origen no inmune que comparten la propiedad de enlazarse de forma específica y reversible a los carbohidratos, ya sean libres o que formen parte de estructuras más complejas. Estas proteínas usualmente

tienen al menos dos sitios de unión por molécula: un azúcar específico y una molécula glicosilada.

Estas proteínas presentan doble funcionalidad ya que ejercen su acción sobre el tejido diana y además se permiten la formación de un sistema de liberación del fármaco de forma controlada.

Cabe destacar que la exposición prolongada a lectinas puede provocar la generación de anticuerpos bloqueando la función de mucoadhesión o en casos más graves de larga exposición anafilaxia sistémica (12,19).

- Polímeros tiolados

Son polímeros mucoadhesivos de segunda generación derivados de polímeros hidrofílicos como poliacrilatos o quitosano.

La presencia de grupos tioles permite la formación de enlaces covalentes con la cisteína (enzima abundante en el mucus), permitiendo un mayor tiempo de residencia del fármaco en su lugar de acción y aumentando su biodisponibilidad. Los grupos tioles mimetizan el mecanismo natural de las glicoproteínas secretadas por el mucus que también se une de forma covalente a la capa mucosa mediante la formación de enlaces disulfato. Estos enlaces covalentes son menos susceptibles a sufrir cambios iónicos y de pH (12,21).

Tabla 1- Clasificación cualitativa de la capacidad adhesiva de polímeros bioadhesivos

<p><b>BUENO O EXCELENTE</b></p>	<p>Acido poliacrilico                      Alginato sódico                      Carbopol                      Carbopol e Hidroxipropilmetilcelulosa                      Carbopol 934 y EX 55                      Carboximetilcelulosa sódica                      Carragenato                      Goma guar                      Hidroxietilcelulosa                      Homopolimeros y copolimeros de ácido crílico y butilacrilato                      Metilcelulosa 10 cPs                      PEG de peso molecular muy alto                      Poliacrilamida                      Policarbofil                      Tragacanto</p>
<p><b>MEDIANO</b></p>	<p>Acido poliacrilico reticulado con sacarosa                      Acido polimetacrilico                      Carbopol base con vaselina/parafina hidrofílica                      Goma de karaya                      Hidroxipropilcelulosa                      Gelatina</p>
<p><b>POBRE</b></p>	<p>Acacia                      Acido alginico                      Agar-agar                      Amilopectina                      Carboximetilcelulosa cálcica                      Polihidroxietilmetacrilato (PHEMA)                      Metilcelulosa, mayor de 100 cPs                      Pectina                      Polietilenglicol                      Polivinilpirrolidona                      Carragenato degradado                      Dextranos</p>

## CONCLUSIONES

1. Las formas farmacéuticas más empleadas en la administración vaginal son los comprimidos mucoadhesivos ya que no se precisa de aplicadores para su administración.
2. La naturaleza del polímero empleado y su biocompatibilidad con la mucosa vaginal deben ser las adecuadas para un proceso óptimo de mucoadhesión.
3. Los polímeros mucoadhesivos permiten la localización del sistema medicamentoso en la vagina, superando hasta cierto punto, los procesos naturales de eliminación local/sistémica, consiguiendo un aumento del tiempo de efectividad del fármaco, con una disminución de la actividad enzimática y un mejor cumplimiento de la paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez I.C, Cerezo A, Salem I.I. *Bioadhesive delivery systems*. *ArsPharmaceutica* 2000; 41:1: 115-128
2. Caramella C.M, Rossi S, Ferrari F, Bonferoni M.C, Sandri G. *Mucoadhesive and thermogelling systems for vaginal drug delivery*. *Adv. DrugDelivery Rev.* 2015;92:39-52
3. Valenta C. *The use of muoadhesive polymers in vaginal delivery*.*AdvDrugDeliv Rev.* 2005;57:1692-1712
4. R.K. Malcolm. *The intravaginal ring*. *DrugsPharm. Sci.* 2003;126:775-790
5. Perotti M.E, Pirovano A, Phillips D.M. *Carrageenan formulation prevents macrophage trafficking from vagina: implications for microbicide development*. *Biol. Reprod.* 2003;69:933-939
6. Einer-Jensen N, Cicinelli E, Galantino P, Pinto V, Barba B.H.R. *Uterine first pass effect in postmenopausal women*. *Hum. Reprod.* 2002;17:3060-3064
7. De Ziegler D, Bulleti C, De Monstier B, Jaaskelainen A. *The first uterine pass effect*.*Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1997;828:291-299
8. Boddupalli BM, Mohammed ZN, Nath RA, Banji D. *Mucoadhesive drug delivery system: An overview*. *J Adv Pharm Technol Res.* 2010;1:381-7
9. Andrade JP, Gomez CM, Castellanos L, Osorno O. *Preformulation study for the development of a polymer-based gel with mucoadhesive properties for its use in allelopathy assays in marine invertebrates*. *Acta boil. Colomb.* 2010;15
10. Smart J.D. *The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion*. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2005;57:1556-1568
11. Owen D.H, Katz D.F. *A vaginal fluid simulant, Contraception.* 1999;59:91-95
12. Andrews G.P, Laverty T.P, Jones D.S. *Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery*. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2009;71:505-518
13. Hintzen F, Hauptstein S, Perera G, Bernkop-Schnürch A. *Synthesis and in vitro characterization of entirely S-protected thiolated pectin for drug delivery*. *Eur J PharmBiopharm.* 2013;85:1266-1273.

14. Liu Y, Zhu Y, Wei G, Lu W. *Effect of carrageenan on poloxamer-based in situ gel for vaginal use: Improved in vitro and in vivo sustained-release properties.* Eur J PharmSci. 2009;37(3-4):306-12.
15. Richardson J.L, Trevor T.I. *Vaginal delivery of calcitonin by hyaluronic acid formulations.* Drugs Pharm. Sci. 1999;98:563-599.
16. Richardson J.L, Illum L. *The vaginal route of peptide and protein drug delivery.* Adv. Drug Deliv. Rev. 1992;8:341-366.
17. Digenis G.A, Nosek D, Mohammadi F, Darwazeh N.B, Anwar H.S, Zavos P.M. *Novel vaginal controlled-delivery systems incorporating coprecipitates of nonoxynol-9.* Pharm. Dev. Technol. 1999;4:421-432.
18. Dittgen M, Durrani MJ, Lehmann K. *Acrylic polymers: A review of pharmaceutical applications.* STP Pharma. 1997;7:403-437.
19. Clark M.A, Hirst B, Jepson M. *Lectin-mediated mucosal delivery of drugs and microparticles.* Adv. Drug Deliv. Rev. 2000;43:201-223.
20. Leitner V, Walker G, Bernkop-Schnurch A. *Thiolated polymers: evidence for the formation of disulphide bonds with mucus glycoproteins.* Eur. J. Pharm. 2003;56:207-214.
21. Albrecht K, Greindl M, Kremser C, Wolf C, Debbage A, Bernkop-Schnurch A. *Comparative in vivo mucoadhesion studies of thiomers formulations using magnetic resonance imaging and fluorescence detection.* J. Control. Release. 2006;115:78-84.