



FORMULACIONES DE ADMINISTRACIÓN VAGINAL PARA LA PREVENCIÓN DEL HERPES GENITAL

Autor: Cazorla Luna, Raúl

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

TRABAJO DE FIN DE GRADO, JUNIO 2015

INTRODUCCIÓN El Herpes genital

El Herpes genital es una enfermedad de transmisión sexual (ETS) cuyo agente etiológico es el Virus Herpes Simplex (VHS) tipo 2 (Figura 1).

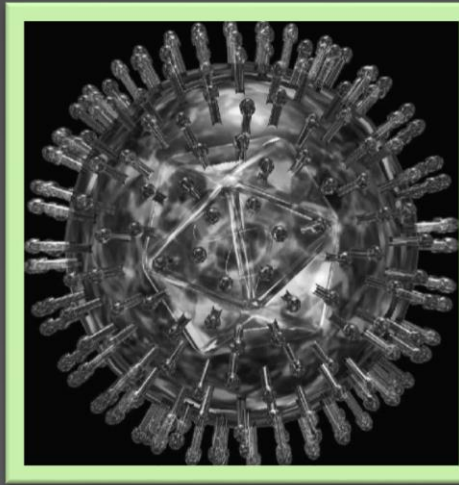


Figura 1 - Representación del VHS

A nivel epidemiológico, es la ETS de mayor prevalencia e incidencia y, al contraerla, puede aumentar el riesgo de infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Los infectados son generalmente asintomáticos o presentan síntomas leves que se confunden con otras afecciones de la piel. No obstante, pueden existir episodios sintomáticos con llagas que aparecen generalmente en el ano o en el recto.

La transmisión del virus se produce frecuentemente por vía sexual directa, siendo mucho menos frecuente la transmisión vertical (materno-fetal o perinatal). Es de vital importancia el hecho de que la transmisión es mucho más frecuente del hombre a la mujer. Puesto que además, los sistemas de prevención para uso femenino son ineficaces, esto se traduce en una situación de desprotección para la mujer en riesgo.

El tratamiento actual se basa en el uso del fármaco Aciclovir y de su profármaco, el Valaciclovir. En el caso de infecciones resistentes a Aciclovir, se prefiere el uso de Famciclovir (1) (Figura 2).

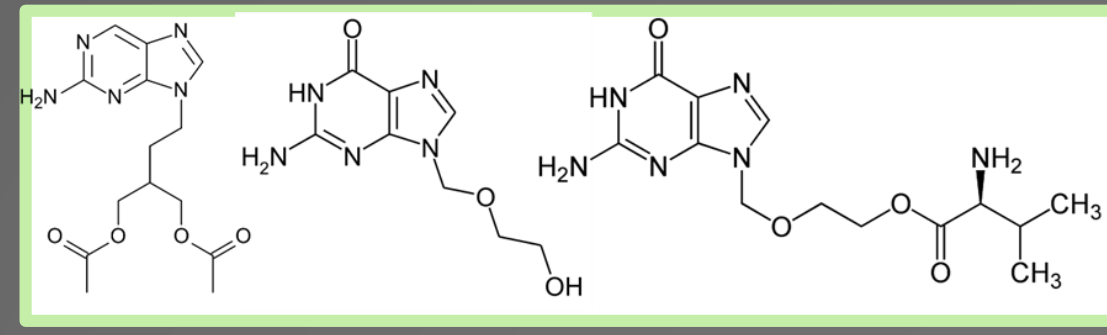


Figura 2 - De izquierda a derecha, estructuras de los fármacos Famciclovir, Aciclovir y Valaciclovir

Formas de prevención

Actualmente se están estudiando sistemas vaginales de aplicación tópica que contengan un **microbicida adecuado**:

Cualquier fármaco o agente que se incorpore en una formulación tópica vaginal (anillos, duchas vaginales, geles, emulsiones, óvulos y comprimidos) y destinado a prevenir patógenos sexuales por inactivación directa del microorganismo, generando barreras físicas entre las células y los patógenos o elevando los mecanismos de protección naturales del cérvix y la vagina (2).

Surfactantes y detergentes que inactivan directamente al virus

Compuestos que evitan la adhesión y/o fusión del virus con las células del huésped

Productos que aumentan las defensas naturales de la vagina

El principal problema a la hora de administrar fármacos por vía vaginal reside en que el principio activo es arrastrado por el fluido vaginal. Con el fin de aumentar la permanencia del principio activo en la zona de aplicación, se buscan sistemas con dos propiedades principales, mucoadhesión y cesión sostenida:

Mucoadhesión

Se entiende por bioadhesión a la capacidad de un sistema para permanecer adherido a una superficie biológica. Cuando esta bioadhesión se da en mucosas, se prefiere el término mucoadhesión (3).

Cesión sostenida

Los sistemas en estudio persiguen una cesión sostenida de fármaco que se corresponda con el tiempo de bioadhesión para que se consiga protección frente al patógeno durante el periodo que permanezcan mucoadheridas dichas formulaciones.

OBJETIVO

A la vista de las necesidades terapéuticas en el campo que nos ocupa, el objetivo del presente estudio es la revisión y comparación bibliográfica de los polímeros mucoadhesivos empleados como excipientes en el diseño de distintos sistemas de liberación de agentes microbicidas para la prevención del herpes genital, así como la revisión de los distintos sistemas empleados para la evaluación *in vitro* de dichas formulaciones.

METODOLOGÍA

Se ha procedido a realizar una minuciosa búsqueda bibliográfica de publicaciones científicas relacionadas con sistemas de liberación sostenida y/o mucoadhesivos, seleccionando aquellos en los que se evalúa el uso de polímeros naturales, semisintéticos y sintéticos para la administración de fármacos por vía vaginal. Se han empleado como bases de datos PubMed y Cochrane. Se han estudiado dos aspectos:

- Los polímeros más empleados en el desarrollo de sistemas mucoadhesivos vaginales.
- Los métodos de caracterización utilizados para comprobar la eficacia de esos polímeros a la hora de regular la cesión del principio activo o del microbicida, así como para evaluar la capacidad mucoadhesiva de los mismos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN Polímeros mucoadhesivos

NATURALES

Quitosano (Figura 4) Ácido hialurónico y derivados

Pectina

Carragenano (Figura 5) Ácido alginico y derivados

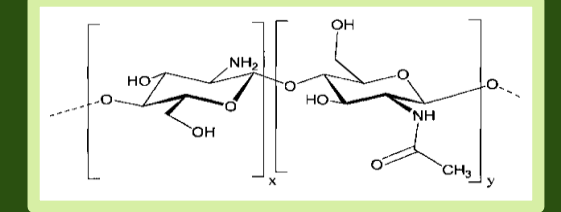


Figura 4 - Estructura química del quitosano

SEMISINTÉTICOS

Derivados de celulosa (Figura 6)

Polisacáridos sulfatados

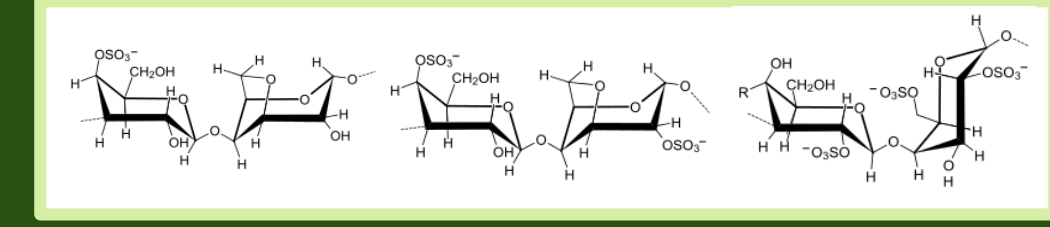


Figura 5 - De izquierda a derecha, estructura química de kappa-carragenano, lambda-carragenano y lambda-carragenano

SINTÉTICOS

Poliacrilatos

Polietilenglicol

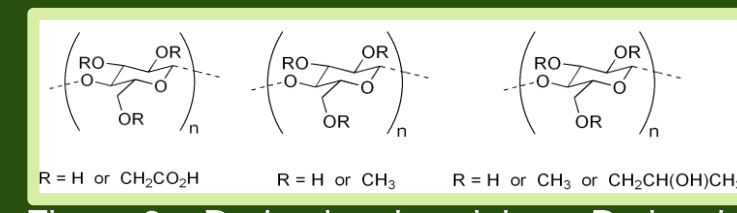


Figura 6 - Derivados de celulosa. De izquierda a derecha, estructuras químicas de NaCMC, MC y HPMC

Tabla 1 - Clasificación cualitativa de la capacidad adhesiva de polímeros bioadhesivos (4)

BUENA O EXCELENTE	Ácido poliacrílico	Hidroxietilcelulosa
	Alginato sódico	Homopolímeros y copolímeros de ácido acrílico y butilacrílico
	Carboximetilcelulosa sódica	Metilcelulosa 10 cPs
	Carbopol e Hidroxipropilmetilcelulosa	PEG de peso molecular muy alto
MEDIA	Carragenano	Poliacrilamida
	Ácido poliacrílico reticulado con sacarosa	Carbopol base con vaselina/parafina hidrofílica
ESCASA	Ácido polimetacrílico	Hidroxipropilcelulosa
	Polihidroxietilmetacrilato (PHEMA)	Metilcelulosa, mayor de 100 cPs
	Ácido alginico	Pectina
	Carboximetilcelulosa sódica	Polietilenglicol
	Carragenato degradado	

A la vista de esta clasificación, el uso de mezclas de polímeros puede ser una interesante opción a la hora de desarrollar sistemas con la cesión de fármaco y la mucoadhesión deseadas. Aquellos polímeros que permitan una cesión sostenida prolongada pero con baja adhesión a las mucosas podrían combinarse con aquellos que presentan una fuerte mucoadhesión. De esta forma, podrían obtenerse los sistemas ideales para conseguir la prevención del Herpes genital, combinando ambos polímeros en concentraciones óptimas.

Métodos de caracterización de los sistemas mucoadhesivos vaginales

Hinchamiento

En el caso de comprimidos a base de polímeros, es de vital importancia el hinchamiento de los mismos en medio acuoso, ya que es un buen indicador para predecir las capacidades mucoadhesivas y cohesivas del polímero ensayado (5). Los parámetros determinables son los siguientes:

$$\text{Hinchamiento } [\%] = \frac{(P_t - P_0)}{P_t} \times 100$$

$$\text{Porcentaje de erosión} = \frac{(P_0 - P_f)}{P_0} \times 100$$

- P_0 es el peso inicial del comprimido
- P_t es el peso del comprimido en cada uno de los tiempos establecidos de medida
- P_f es el peso del comprimido tras conseguir una desecación completa de la formulación después de llevar a cabo el ensayo

Mucoadhesión

La mucoadhesión se puede determinar por proceso *ex vivo*. Tras fijar las formulaciones a una muestra de mucosa vaginal de origen animal, se someten a una agitación constante en las condiciones más similares a las del medio vaginal. La mucoadhesión se monitoriza hasta observarse la completa disolución o erosión o bien el desprendimiento de la forma farmacéutica (6).

Cesión del fármaco

Es sumamente importante conocer los perfiles de liberación del fármaco a partir de las matrices poliméricas desarrolladas. Por ello, se han desarrollado sistemas cuyo objetivo es caracterizar de forma precisa las cinéticas de liberación del fármaco mediante un procedimiento *in vitro* (7):

Introducción de la muestra en fluido vaginal simulado (FVS, pH=3,5-4,5), a 37 °C y agitación constante.

Toma de alícuotas a tiempos preestablecidos. El volumen extraído se repone con FVS limpio.

La cantidad de fármaco liberado se determina por un sistema de detección, como la espectroscopia UV-visible.

CONCLUSIONES

1. La cesión del principio activo a partir de los sistemas está condicionada por varios parámetros, los cuales determinan la cinética de liberación. Estos parámetros dependen del tipo de formulación, pero también están fuertemente relacionados con la naturaleza del polímero.
2. La naturaleza del polímero empleado como excipiente en las formulaciones estudiadas condiciona la capacidad mucoadhesiva de las mismas.
3. El hinchamiento en medio acuoso de los sistemas obtenidos es un buen indicador de las propiedades del sistema en cuanto a liberación del fármaco, mucoadhesión y erosión o disolución de la matriz en la zona de aplicación.
4. La combinación de dos o más polímeros permite modular de forma más precisa la cesión del fármaco y la mucoadhesión de la formulación que empleando sólo uno de ellos como excipiente, obteniendo así formulaciones vaginales que pueden prevenir la transmisión sexual del Herpes genital.

1. Cdc.gov [Internet]. Atlanta: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [Actualizado 23 Ene 2014, Citado 10 Mar 2015]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/std/spanish/herpes/stdfact-herpes-s.htm>
2. Keller MJ, Tuyama A, Carlucci MJ, Herold, BC. Topical microbicidas for the prevention of genital herpes infection. J Antimicrob Chemother. 2005;55:420-423.
3. Rodríguez IC, Cerezo A, Salem II. Bioadhesive delivery systems. Ars Pharmaceutica. 2000;41(1):115-128.
4. Hunt G, Kearney P, Keallaway IW. Mucoadhesive polymers in drug delivery systems. En: Jhonson P y Lloyd-Jones JG (eds.). Drug delivery systems. Fundamentals and techniques. Ellis Horwood, Series in Biomedicine, Chichester. 180-199.
5. 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 Pharm Biopharm. 2013;85:1266-1273.
6. Perioli L, Ambrogi V, Pagano C, Massetti E, Rossi C. Chitosan and a modified chitosan as agents to improve performances of mucoadhesive vaginal gels. Colloids Surf B Biointerfaces. 2008;66:141-145.
7. Bonferoni MC, Sandri G, Rossi S, Ferrari F, Gibin S, Caramella C. Chitosan citrate as multifunctional polymer for vaginal delivery. Evaluation of penetration enhancement and peptidase inhibition properties. Eur J Pharm Sci. 2008;33:166-176.