



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**Desarrollo de geles de aplicación vaginal para la
prevención de enfermedades de transmisión sexual**

Autor: Ana Martínez Rodríguez

D.N.I.: 51142044-A

Tutor: María Dolores Veiga Ochoa

Convocatoria: Junio 2016

RESUMEN

Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) son infecciones producidas mediante bacterias, virus o parásitos. Estas enfermedades causan daños más relevantes en el caso de las mujeres que en el de los hombres. Las ETS víricas como son el Herpes genital o el VIH, no tienen cura, siendo necesario por esto, su tratamiento y su prevención. Para su prevención son de gran utilidad las formulaciones de administración vaginal como el caso de los geles, siendo de carácter semisólido y con diversas ventajas como es el caso de su fácil aplicación, su aceptación y su bajo coste. Con este tipo de formulación se consigue, además, una mucoadhesión a la vagina de la mujer y una liberación controlada del fármaco retardando así la administración de la siguiente dosis.

Por esto, el objetivo de este trabajo se basa en el estudio bibliográfico de los geles, actualmente en desarrollo, formulados con diferentes activos que puedan resultar adecuados para impedir la adquisición de dichas enfermedades.

Encontramos distintos tipos de geles dependiendo de su composición y de sus cambios dependiendo de las condiciones ambientales. Estos sistemas, además, constan de unas propiedades específicas de los mismos como son el hinchamiento o las propiedades mecánicas entre otras.

Para la formación de los geles es necesario el uso de polímeros mucoadhesivos, que facilitan la permanencia de la formulación en la mucosa vaginal. Se utilizan polímeros de origen natural, como el quitosano, semisintéticos, como los derivados de celulosa, siendo estos de gran interés en la síntesis de geles, y sintéticos como en el caso de los derivados acrílicos.

Estas formulaciones tienen que caracterizarse mediante métodos propios para los mismos como son el test de extrusión, extensibilidad, el hinchamiento o la bioadhesión al tejido de la vagina en fluido vaginal simulado.

INTRODUCCION

Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) son diversas infecciones ocasionadas por parásitos, bacterias o virus que se adquieren mediante las relaciones sexuales. Estas enfermedades afectan tanto a hombres como a mujeres, pero los problemas ocasionados en la salud pueden ser mayores en las mujeres que en los hombres. Las ETS causadas por virus como en el caso del VIH o el Herpes Genital no tienen cura, aunque sí tratamiento, por lo que es de gran importancia su prevención (1). La aplicación tópica a nivel vaginal para la prevención de ETS es un avance al usarse como alternativa a las vacunas.

La administración vaginal se basa en la aplicación de la forma farmacéutica en la vagina de la mujer. La vagina es un conducto que forma parte de los órganos genitales internos femeninos y que se extiende desde el cuello del útero hasta la vulva. De naturaleza muscular y membranosa, su longitud es de unos 7-10 cm por 2-3 cm de ancho y se encuentra situada detrás de la uretra y delante del recto. Sus paredes están formadas por tres capas muy elásticas y con una gran capacidad de distensión: una capa conjuntiva externa, una muscular situada en posición media y una capa mucosa interna. La capa mucosa interna está formada por epitelio pavimentoso estratificado y sufre modificaciones cíclicas en función del ciclo menstrual. El pH de la vagina es ácido, exactamente de 4-4,2, para prevenir el desarrollo de microorganismos patógenos lo que se consigue por los bacilos de Döderlein que utilizan el glucógeno de las células vaginales para transformarlo en ácido láctico (2).

La administración vaginal puede presentar ventajas sobre otras vías, debido a que se evita el metabolismo intestinal y hepático. En los últimos años se han aplicado preparaciones vaginales mucoadhesivas como nuevas formas que controlan la liberación de fármacos tanto para enfermedades locales como sistémicas.

El mucus vaginal o moco cervical es una sustancia viscosa producida en el cuello del útero que actúa como barrera protectora del mismo (3). Es una secreción viscosa, translúcida que forma una capa continua, delgada y adherente en la superficie de la mucosa epitelial, cuyo espesor varía desde 50 a 450 μm en humanos. Las funciones fundamentales son la lubricación y la protección de las células epiteliales subyacentes de agresiones de tipo mecánico o químico. El mucus está en constante renovación habiéndose establecido un equilibrio dinámico entre la cantidad continuamente

secretada por las células y la pérdida por acción mecánica, proteólisis o por solubilización de las moléculas de mucina que, con carácter temporal, forma capas externas a las del gel adherente al mucus (4). La mucoadhesión es un proceso que se define como la adhesión entre dos materiales, mediante fuerzas interfaciales, en alguna zona del cuerpo, siendo uno de los cuales una superficie mucosa. Por este motivo, en vez de bioadhesión, hablamos de mucoadhesión. En la zona donde se produzca la mucoadhesión tendrá lugar la liberación del fármaco, siendo ésta normalmente una cesión sostenida (5).

Múltiples fármacos microbicidas han sido formulados en distintos sistemas de liberación vaginal como son los geles, anillos, films o comprimidos. La actividad de estos fármacos contra ETS como el VIH se debe a diversos mecanismos de acción dentro de los fluidos vaginales y/o mucosas que contienen células que pueden ser infectadas. La misión del microbicida es distribuir concentraciones, en tiempo y espacio, en fluidos y mucosas cuya actividad sea suficiente para prevenir la infección (6).

Los geles son formulaciones semisólidas en las cuales una fase líquida es atrapada dentro de una red tridimensional formando una estructura supramolecular, pudiendo absorber disolvente pero siendo insoluble en él (7-8). Las interacciones responsables de la absorción del disolvente corresponden a fuerzas de capilaridad, ósmosis e interacciones moleculares polímero/disolvente entre otras, y son lo suficientemente fuertes como para ejercer una influencia considerable en la estructura del gel.

Como inconvenientes de estas formulaciones hay que tener en cuenta la imprecisión en la dosis y que su control sobre la liberación del principio activo es limitado.

Estos geles se pueden clasificar en hidrogeles (componente líquido polar) y organogeles (componente apolar). Los hidrogeles tienen grandes aplicaciones dentro de la rama de la salud, mientras que los organogeles están en proceso de investigación.

Para la formación de los geles es necesario el uso de polímeros, que deben cumplir la condición de mucoadhesividad. En función del tipo de enlace entre sus componentes se clasifican en:

Geles químicos: son aquellos en los que la red está formada a través de enlaces covalentes. Este tipo de enlace es muy fuerte y su ruptura conduce a la degradación del gel. Este tipo de enlaces da lugar a un proceso de gelificación fuerte.

Geles físicos: presentan una red tridimensional formada por uniones que no son completamente estables, sino que están asociadas a una reacción de enlace- no enlace, que se puede dar en los dos sentidos. Generalmente, las uniones son del tipo de van der Waals, muchos más débiles que las uniones covalentes. (8)

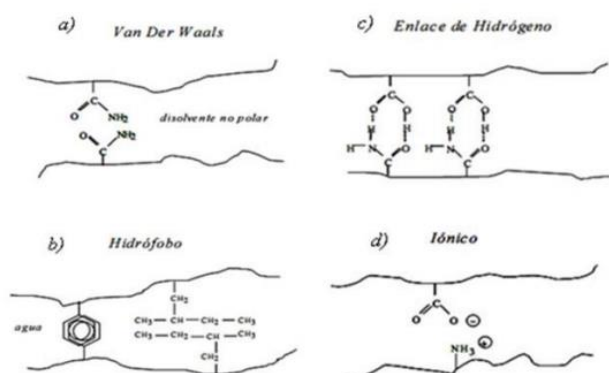


Figura 1. Tipos de interacciones posibles en la formación de geles

Objetivo

Dada la gran importancia de la prevención de enfermedades de transmisión sexual, y puesto que los geles de aplicación vaginal son una buena herramienta en manos exclusivamente de la mujer para evitar ser contagiada, en este trabajo se aborda el estudio bibliográfico de los geles, actualmente en desarrollo, formulados con diferentes activos que puedan resultar adecuados para impedir la adquisición de dichas enfermedades.

Materiales y Métodos

Para desarrollar este trabajo se han efectuado las pertinentes consultas bibliográficas, utilizando las bases de datos disponibles en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid. Así, se ha consultado PubMed que es un motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos MEDLINE de citas y resúmenes de artículos de investigación biomédica ofrecido por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. A partir de estas citas y resúmenes se ha accedido a artículos en texto completo publicadas en revistas con las que la UCM tiene concierto para el libre acceso.

RESULTADOS

Microbicidas

Un microbicida vaginal se puede definir como cualquier agente incluido en una formulación tópica destinada a prevenir la transmisión de patógenos sexuales ejerciendo su acción por muerte celular, inactivación de mecanismos celulares, formación de una barrera física entre las células y los patógenos o por la mejora de los mecanismos de protección naturales encontrados en el cuello del útero o la vagina.

El VIH es un virus que infecta las células del sistema inmunitario, alterando su función. La infección con este virus produce un deterioro del sistema inmunitario, llamándose por esto “virus de la inmunodeficiencia humana”. Este virus puede ser transmitido por las relaciones sexuales vaginales, anales u orales con una persona infectada, la transfusión de sangre contaminada o el uso compartido de agujas, jeringuillas u otros instrumentos punzantes. Asimismo, puede transmitirse de la madre al hijo durante el parto (9).

Para su tratamiento y prevención se han desarrollado distintos tipos de geles con diversos microbicidas, siendo todos antirretrovirales utilizados contra el VIH. Entre ellos podemos destacar:

- Los reforzadores de las defensas vaginales como en el caso del BufferGel® que refuerzan la acidez de la vagina reforzándose así las propias barreras del cuerpo de la paciente.
- Los surfactantes que dañan las membranas superficiales de los patógenos como en el caso de G31G provocando la muerte celular.
- Los inhibidores de la entrada y la fusión al unirse a los patógenos o a las células sanas antes de ser invadidas como en el caso del Carraguard®, PRO 2000® y el sulfato de celulosa. Un microbicida inhibidor de la fusión muy empleado contra el VIH es el Maraviroc.
- Los inhibidores de la replicación que se encuentran en estudios preclínicos o en la fase I y II de los ensayos clínicos no habiendo llegado a la fase III. Aquí encontramos los geles de Tenofovir, Dapivirina y Aciclovir, impidiendo que el virus pueda infectar a las células y replicarse.

En los ensayos iniciales para la prevención del VIH se observó un gran uso de surfactantes y otros microbicidas. En cambio, actualmente los más utilizados son los inhibidores de la replicación avanzando en gran medida en sus ensayos. En el caso del Tenofovir, posiblemente uno de los fármacos más estudiados para las infecciones producidas por el VIH, son de interés diversos ensayos como es el caso del ensayo CAPRISA 004. En este ensayo se demostró que un gel que contiene un 1% de dicho microbicida es capaz de reducir en un 39% la incidencia de esta patología, convirtiéndose así en la primera prueba de que un antirretroviral administrado por vía vaginal podía ser efectivo. En este estudio, también se pudo comprobar como el Tenofovir producía una reducción del 51% en la incidencia del virus del herpes simple (HSV-2), siendo algo novedoso ya que no se tenían estudios sobre la potencia de este microbicida contra este tipo de virus. En la actualidad se desarrollan ensayos clínicos confirmatorios (como el caso del ensayo FACTS 001) buscando la extensión de lo descubierto con anterioridad.

Otro tipo de antirretrovirales utilizados son los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (ITINAN). Éstos, son inhibidores no competitivos que inducen cambios conformacionales afectando así al sitio activo de la enzima. En este grupo encontramos fármacos como la Nevirapina, Delivirdina o Efavirenz utilizándose en la terapia combinada debido a ventajas como su alta potencia y a su baja toxicidad en comparación con otro tipo de retrovirales. Uno de los fármacos de este grupo más utilizados en el desarrollo de formulaciones para la prevención del VIH es la Dapivirina (DPV). La Dapivirina es un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINAN), que ha sido formulado en geles y anillos vaginales.

Los ensayos necesarios para el estudio e investigación de estos microbicidas utilizados en la prevención del VIH son realizados en gran medida en mujeres africanas ya que la incidencia en esta población es mucho mayor debido a la falta de prevención contra este tipo de virus.

A pesar de la gran variedad de geles con potencial microbicida evaluados en los distintos ensayos clínicos que se han ido realizando, tan solo aquellos que incluyen fármacos antirretrovirales han demostrado eficacia en ensayos clínicos. La baja adherencia al tratamiento ha sido crucial en los resultados de los ensayos, y esto ha provocado que la atención se haya desplazado hacia el desarrollo de formulaciones que requieran un menor compromiso por parte de la paciente (10).

Tipos de geles

Dentro de los geles, podemos diferenciar distintos tipos dependiendo de sus características principales y si son sensibles o no a determinados cambios de condiciones, como puede ser la temperatura o el pH. Conocer esto es de gran importancia a la hora del almacenamiento y uso. Dependiendo de sus características principales, y como se ha mencionado con anterioridad, los geles pueden clasificarse en hidrogeles y en oleogeles, estando estos últimos en investigación.

Hidrogeles

Un hidrogel es una red tridimensional compuesta de cadenas flexibles de polímeros que absorben cantidades considerables de agua. Éstos, presentan una serie de características particulares y bien conocidas, siendo de carácter hidrófilo debido a la presencia de grupos solubles en su estructura química, pero insolubles en agua por la presencia de la red polimérica tridimensional. Además, presentan una consistencia suave y elástica al tratarse de un gel y se hinchan en agua aumentando considerablemente su volumen sin perder su forma. Su conformación tridimensional ocurre en soluciones acuosas concentradas siendo el polímero inicial capaz de gelificar con la consecuente formación de redes interpenetradas no covalentes (IPNs)

Son sistemas muy apropiados en la administración vaginal debido a su buena interacción con los tejidos vivos, siendo biocompatibles debido a su consistencia blanda, elástica y a su alto contenido en agua. Gracias a su capacidad de hinchamiento, se convierten en sistemas de gran interés debido a su capacidad de liberación controlada y/o sostenida de principios activos. Dentro de esta aplicación, los hidrogeles han sido ampliamente utilizados como portadores inteligentes de principios activos, y sus características han sido evaluadas para lograr de este modo su optimización.

Asimismo, la cinética de liberación del fármaco, incluida la velocidad de difusión, depende de sus propiedades físicas, especialmente de su peso molecular y de su solubilidad en agua y en el propio hidrogel, además del área superficial, geometría y densidad de la membrana del sistema.

Dentro de esta clasificación y tratándose en gran medida de hidrogeles se podrán clasificar además según su estabilidad y su naturaleza en:

Geles sensibles al medio

Los hidrogeles pueden sufrir cambios en su volumen debido a las condiciones externas. Ese volumen, depende del balance entre interacciones específicas repulsivas y atractivas existentes en la red tridimensional. La combinación de las distintas interacciones moleculares como las fuerzas de van der Waals, interacciones hidrófobas, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas determinan el grado de hinchamiento del hidrogel en el equilibrio.

Las variables más estudiadas en relación con los cambios producidos en el hidrogel son el pH y la temperatura ya que son de gran importancia en los sistemas fisiológicos, biológicos y químicos. Además, también se evaluarán otras variables pudiendo así seleccionar el gel de mayor interés en cada ocasión.

Estímulos	Respuesta
$\Delta(\text{pH})$ $\Delta(\text{temperatura})$	- Química/bioquímica (estimula e inhibe las reacciones o los procesos de reconocimiento).
$\Delta(\text{agentes químicos o bioquímicos})$ $\Delta(\text{disolventes o sales})$	- Separación de fase (precipitación). - Forma (hinchamiento o deshinchamiento).
$\Delta(\text{campo eléctrico})$ $\Delta(\text{radiación EM})$ $\Delta(\text{tensión mecánica})$	- Superficie (se vuelve hidrófobo). - Permeabilidad (aumenta o disminuye acusadamente). - Propiedades mecánicas (se endurece o reblandece). - Óptica (se hace más transparente o más opaco, se colorea). - Eléctrica (genera señales, ocurre una reacción electroquímica).

Tabla 2. Relación de las variables del medio evaluadas con la respuesta del gel

Geles sensibles al pH

La sensibilidad al pH depende de si el hidrogel posee grupos funcionales ionizables en su estructura. Una determinada variación en el pH conduce al hinchamiento del sistema aumentando el tamaño de los poros de la red polimérica y, de esta forma, facilitando la migración de las moléculas del fármaco hacia el exterior.

Este tipo de geles, son ácidos o bases débiles susceptibles de ionizarse o neutralizarse. El estudio de este tipo de geles ha potenciado en gran medida las aplicaciones médicas en las cuales se utilizan, siendo de gran importancia debido a los cambios de pH producidos en los distintos sustratos, como en el caso del pH ácido propio de la vagina.

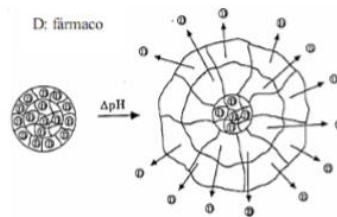


Figura 2. Representación esquemática del efecto del pH en un hidrogel cargado con principio activo.

Geles sensibles a la temperatura

La temperatura es uno de los parámetros que más afecta al comportamiento de los geles.

Estos geles, pueden expandirse o contraerse dependiendo de la temperatura a la que son sometidos, como el gel de poliacrilamida, siendo de gran utilidad al permitir que la energía eléctrica o química sea transformada en trabajo mecánico. Gracias a esto, se puede regular la liberación del fármaco consiguiendo, así, una cesión sostenida.

Este tipo de hidrogeles son, al igual que los geles sensibles al pH, de gran importancia gracias a su capacidad de producir una liberación controlada del fármaco.

Geles sensibles a otros estímulos.

Múltiples estímulos además del pH y la temperatura pueden influenciar en el comportamiento de este tipo de sistemas. Éstos son:

- Geles sensibles a la luz: este efecto se manifiesta mediante un incremento de la temperatura dentro de un gel termosensible debido a la luz visible. La transición de fase producida se puede deber, según diferentes estudios, a un calentamiento local de las cadenas de los polímeros, debido a la absorción y posterior disipación de la energía luminosa del cromóforo.
- Geles sensibles al campo eléctrico: el efecto de la aplicación de campos eléctricos en los procesos de hinchamiento fue conocido con anterioridad a la

transición de fase. Este tipo de estímulo influye en la liberación del fármaco junto con la composición del gel. Este efecto se atribuye a la migración y redistribución de los iones y contraiones añadidos dentro del gel.

- Geles sensibles a reacciones bioquímicas: un gel puede presentar un cambio en su estado de hinchamiento al estar en contacto con elementos bioquímicamente activos, tales como enzimas o receptores, donde el elemento activo puede formar un complejo, el cual altera el equilibrio del gel induciendo de esta forma la transición de fase de hinchamiento o el colapso.

Este tipo de estímulos tienen una menor importancia, pero también es necesario tenerlos en cuenta (8).

Propiedades de los geles

Existe una relación directa entre las propiedades de un hidrogel y su estructura, de tal forma que ambas características no pueden considerarse de forma aislada, ya que el método de síntesis influye de gran manera sobre ambas.

Hinchamiento

Una red polimérica tridimensional, como es un gel, puede absorber una gran cantidad de agua o fluido con el que se ponga en contacto. Durante el hinchamiento, las cadenas que forman la red adquieren una configuración elongada apareciendo además, una fuerza retráctil en oposición al proceso del hinchamiento que actúa como una presión que las cadenas de la red ejercen sobre el disolvente que contiene dicha formulación.

A este hinchamiento le influyen diversos factores siendo alguno de ellos, por ejemplo, la relación entre los moles de agente reticulante y las unidades del monómero. Cuanto mayor sea el entrecruzamiento, más compacta será la estructura y el hinchamiento será menor.

Otro factor influyente en esta propiedad es la estructura molecular del polímero. Los geles que contienen grupos hidrófilos, se hinchan en mayor grado que aquellos que contienen grupos hidrófobos, ya que estos últimos colapsan en presencia de agua, minimizando la interacción y por tanto, el hinchamiento.

Esta propiedad influye en otras como es el caso de la permeabilidad, las propiedades mecánicas y superficiales y la biocompatibilidad.

Por otro lado, la capacidad de estas formulaciones de absorber un soluto y liberarlo de forma controlada está relacionada con las propiedades de hinchamiento del gel (8).

De la misma forma, los geles tienen otras propiedades típicas de este tipo de fórmula que se deben mencionar haciéndose referencia a los parámetros estructurales que las condicionan. Algunas de ellas, con importancia en la aplicación vaginal, son las propiedades mecánicas.

Propiedades mecánicas

La resistencia mecánica representa la capacidad de un material para soportar la acción de una fuerza sin romperse y generalmente se caracteriza por el esfuerzo que induce dicha rotura. La respuesta de un material a la acción de una fuerza puede tener dos comportamientos extremos:

- *Viscoso*: todo tipo de fuerza aplicada deforma el material, y al dejar de actuar, permanece la deformación
- *Elástico*: una vez cesa la fuerza aplicada, desaparece la deformación volviendo al estado inicial.

Entre estos dos comportamientos, encontramos el comportamiento viscoelástico definiéndose como la combinación de ambos. Los materiales poliméricos poseen la capacidad de sufrir deformaciones temporales cuando se les aplica un esfuerzo externo de intensidad limitada. Esta deformación, desaparece cuando cesa la fuerza aplicada. Cuando el material se encuentra entrecruzado, como se da en los geles, formando una red tridimensional, éste puede soportar esfuerzos mayores sin perder su forma, ya que los enlaces intermoleculares evitan el desplazamiento de unas cadenas con respecto a otras. A esto se le denomina elastómero.

Polímeros utilizados en la formación de hidrogeles

Entre los polímeros utilizados para el desarrollo de geles, podemos encontrar los siguientes:

Quitosano

El quitosano es un polímero natural, siendo el único polímero con carga positiva al protonarse en contacto con el fluido vaginal, provocando una posible interacción con la mucosa vaginal. Al aumentar la concentración de este polímero en el sistema, se

modifica el tiempo de residencia de los fármacos lo que contribuye a un incremento de la penetración consiguiendo así la cesión controlada del principio activo. Además, presenta otras propiedades de interés como son la biocompatibilidad, biodegradabilidad, mucoadhesión, actividad antimicrobiana y la formación de films.

El quitosano se obtiene por desacetilación de la quitina, uno de los polisacáridos más abundantes en la naturaleza. Los hidrogeles de derivados de quitosano han mostrado una adhesión en la mucosa vaginal mayor que los geles comerciales. La sal de citrato de quitosano permite la incorporación de sustancias con un menor potencial de permeabilidad en la administración vaginal (11).

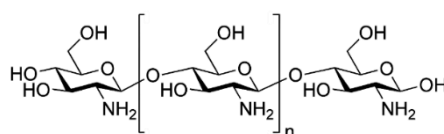


Figura 4. Estructura química de quitosano

Goma Guar

La goma guar es un polímero de origen vegetal con capacidad para formar geles y establecer interacciones con superficies biológicas gracias a su naturaleza mucoadhesiva, lo cual resulta interesante para aquellas formas farmacéuticas destinadas a su aplicación sobre la piel o las mucosas que pretendan una liberación controlada del principio activo en el lugar de acción.

Este polímero consta de polisacáridos de alto peso molecular compuestos de galactomananos con cadenas lineales (1,4)-B-D-manopiranosas con ramificaciones en 6 de residuos de alfa-D-galactosa dándole su acción espesante y gelificante (7).

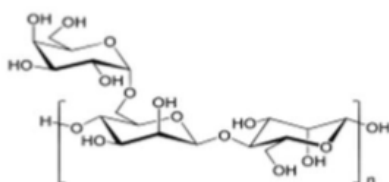


Figura 5. Estructura química de la goma guar

Carragenano

Es un polímero de origen natural obtenido de diversas especies de algas rojas. Tres tipos de carragenanos, los cuales son utilizados en gran medida son el Lambda, Kappa e Iota carragenano cuyas diferencias estructurales les dotará de propiedades reológicas distintas. El uso de carragenanos en geles de administración vaginal conlleva ciertas desventajas ya que es incapaz de mantener la estructura del gel una vez aplicado.

Poliacrilatos

En este grupo están los derivados de la polimerización de ésteres y sales del ácido acrílico. El ácido poliacrílico es un polímero soluble con buena capacidad absorbente. Puede soportar valores de pH de 7 en geles y de 5 en líquidos. Las modificaciones hidrofóbicas de este polímero como el caso del HMPAA muestran propiedades reológicas excelentes, elevada viscosidad, y elevado hinchamiento. En formulaciones bioadhesivas se usan derivados del ácido acrílico de alto peso molecular (12).

Carbopol 934: es un coloide soluble en agua, mucoadhesivo y biodegradable. Consiste en cadenas de ácido poliacrílico mezclado con el 0,75-2% de agentes reticulantes. Normalmente se usa en la preparación de formulaciones semisólidas como los geles de administración tópica. Este polímero posee capacidad bioadhesiva que es atribuible a la formación de puentes de hidrogeno con la mucina presente en la mucosa (13).

Carbomer 974P: También llamado Carbopol 974P se incorpora a formulaciones de administración oral o tópica, en forma de geles viscosos, emulsiones y suspensiones.

Es un polímero altamente reticulado y origina geles de alta viscosidad. La cesión del fármaco es afectada por diferencias en la hidratación y en el hinchamiento del polímero del hidrogel el cual es alto (14).

Polímeros policarboxílicos

Los polímeros policarboxílicos son aquellos en los que encontramos como mínimo un grupo carboxi. La combinación de polímeros policarboxilicos y el Carbomer 974P (Crinone®) muestran propiedades sinérgicas influyentes en la mucoadhesión consiguiéndose una menor frecuencia de administración (15).

Poliacrilamidas

La poliacrilamida es un polímero reticulado que conserva su naturaleza hidrófila y puede absorber una gran cantidad de agua y aumentar su volumen. Algunas de las ventajas que presentan los hidrogeles basados en acrilamida es que son químicamente inertes, transparentes y estables en un amplio intervalo de pH's, temperatura y fuerza iónica (16). Está formado por unidades de acrilamida, conociéndose su neurotoxicidad. Pero a pesar de la toxicidad de la misma, los polímeros de poliacrilamida, por sí mismos, no son tóxicos, pero su uso es controvertido por su capacidad para liberar acrilamida. La poliacrilamida puede mezclarse con el quitosano para la formación de hidrogeles. Esto se debe a que son biocompatibles, usándose para la liberación de sustancias antimicrobianas (12).

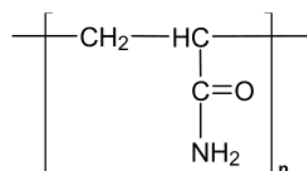


Figura 6. Estructura química general de poliacrilamida

Derivados de celulosa

Son polímeros semisintéticos obtenidos por tratamiento y modificación de la celulosa. En la metilcelulosa, algunos de los grupos OH son remplazados por grupos metoxi (CH₃), lo cual atenúa los enlaces de hidrógenos disminuyendo la cristalinidad de la celulosa y aumentando la solubilidad en agua (16).

Otros derivados de celulosa como la hidroxietilcelulosa (HEC), CarboxiMetilCelulosa sódica (CMC sódica) y HidroxiPropilCelulosa (HPC) o HidroxiPropilMetilCelulosa (HPMC) se utilizan también en matrices sólidas para cesión prolongada de fármacos, debido a la viscosidad que proporcionan a la formulación (17).

Métodos de caracterización de los geles

Hinchamiento

Para determinar el hinchamiento de la muestra, es necesario que ésta se encuentre en el medio de estudio, en este caso fluido vaginal simulado, y así poder observar el aumento de peso progresivo en relación con el peso en seco, calculándose de esta forma el hinchamiento.

Se utiliza el porcentaje de hidratación o índice de hinchamiento en peso, determinándose de esta forma la proporción de agua absorbida por el gel.

$$H = \left(\frac{\text{peso húmedo} - \text{peso seco}}{\text{peso seco}} \right) \times 100$$

La composición química del hidrogel, así como su densidad de entrecruzamiento, condicionan el hinchamiento y puede variar al modificar las fracciones molares de los monómeros de estos geles en su síntesis (8).

Bioadhesión

La capacidad de bioadhesión se determina mediante la medida de la fuerza necesaria para que la fórmula se desprenda del sustrato. Las muestras se pegan en un soporte usando un adhesivo de cianocrilato y aplicándose una fuerza de 0,5 N durante 60 segundos para asegurarse de la correcta adhesión de la muestra al sustrato.

Con esto, se obtienen curvas de fuerza-elongación gracias al analizador de textura. La bioadhesión se determinará mediante el área bajo la curva obtenida.

Estudios de extrusión

Se basa en el trabajo necesario para expulsar la formulación de una jeringuilla. Esto se determina con un analizador de textura. Cada formulación se carga en jeringuillas que se sitúan en vertical en un soporte y se pone el punzón en el analizador de textura en contacto con el émbolo de la jeringa.

El punzón se mueve a una velocidad de 2mm/s a una distancia de 2 cm, determinando, de esta forma, el trabajo necesario para expulsar la formulación de la misma.

Test de extensibilidad

La extensibilidad es definida como el área ocupada por una cantidad dada de muestra sometida a una presión estándar entre dos placas de cristal. Las muestras se comprimen entre las placas gracias a la fuerza ejercida por determinados pesos, desde 50 hasta 250 gramos, durante 30 segundos. Después de este tiempo se toma una imagen del área siendo esta última determinada con un programa de análisis de la imagen (15).

Propiedades reológicas de los geles

La caracterización reológica se realiza mediante un reómetro como es el caso AR-1000N con un analizador como AR2500, formado por un plato y un cono de 6 cm de diámetro y 2°. Las muestras son equilibradas durante 2 minutos a 25°C con una frecuencia de barrido entre 0,1 y 50 rad/s, utilizando una fuerza de oscilación de 0,1 Pascales. Como resultado, una rampa de fluido continua se forma en un intervalo entre 0,1 y 10 s⁻¹ a 25°C (15).

En otros ensayos realizados para el estudio y diseño de geles de administración vaginal, se han utilizado otros métodos para caracterizar las propiedades reológicas. Este otro método consta en el uso de un reómetro, como en el caso anterior, siendo este el AR 1500 equipado con un plato de acero inoxidable de 40 mm de diámetro. La temperatura utilizada en este ensayo es de 37° C incrementándose el estrés de cizallamiento de 0 a 200 Pascales en 10 minutos. Se deben hacer cuatro réplicas para poder determinar la media de los valores resultantes y así observar la reproducibilidad del ensayo (24).

CONCLUSION

Con lo expuesto en este trabajo, se puede concluir que las enfermedades de transmisión sexual son relevantes en la actualidad, sobretodo en el caso del VIH. Por este motivo, se está avanzando en gran medida en el estudio de microbicidas siendo los más utilizados los inhibidores de la replicación de este virus pero necesitando aún un gran estudio en sus formulaciones.

Además, se puede decir que en la adherencia al tratamiento tienen una gran importancia las formas farmacéuticas utilizadas como los geles que, aunque tienen grandes ventajas, también presentan numerosos inconvenientes. En este caso, el polímero es de gran importancia influyendo en el hinchamiento y, de esta forma, en la liberación sostenida del fármaco de interés. En esta característica también es de gran importancia la mucoadhesión utilizándose por esto polímeros con capacidad bioadhesiva como la goma guar. De esta forma, y con el uso de diferentes polímeros, se intenta desarrollar un tipo de gel que facilite la adherencia al tratamiento gracias a sus condiciones físicas y químicas. A pesar de esto, los polímeros más utilizados en la actualidad son los derivados de celulosa al presentar unas características adecuadas para la aplicación de interés.

Debido al avance del estudio de las ETS y a la dificultad de la adherencia al tratamiento por parte de la paciente, a corto plazo se puede observar un desarrollo de nuevas formas farmacéuticas que faciliten esto como es el caso de los biofilms y anillos vaginales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Enfermedades de transmisión sexual. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/sexuallytransmitteddiseases.html> (consulta: abril 2016)
2. Diccionario médico [Internet] Disponible en: <http://salud.doctissimo.es/diccionario-medico/vagina.html> (consulta: abril 2016)
3. CCM salud [Internet] Disponible en: <http://salud.ccm.net/faq/10232-moco-cervical-definicion> (consulta: abril 2016)
4. Rodríguez IC, Cerezo A, Salem II. Bioadhesive delivery systems. *Ars Pharmaceutica*. 2000;41(1):115-128
5. Shaikh R, Raghu Raj Singh T, Garland M.J, Woolfson A.D, Donnelly R. F. Mucoadhesive drug delivery systems. *J Pharm Bioallied Sci*. 2011 Jan-Mar; 3(1): 89–100
6. Gao Y, Yuan A, Chuchuenl O, Ham A. Yang K. H, Katz D.F. Vaginal deployment and tenofovir delivery by microbicide gels. *Drug Deliv. and Transl. Res.* (2015) 5:279–294
7. Singh V.K, Banerjee I, Agarwal T, Pramanik K, Bhattacharya M. K, Pal K. Guar gum and sesame oil based novel bigels for controlled drug delivery. *Colloids and surfaces B: biointerfaces* 123 (2014) 582-592.
8. Real Félix D. Estudio del efecto de pH y la temperatura en la liberación controlada de teofilina a partir de hidrogeles de redes interpenetradas formadas por Poli(acrilamida) y Poli(ácido- γ -glutámico). [Tesis doctoral] Sonora: División de Ingeniería. Universidad de Sonora; 2010.
9. VIH/SIDA. Disponible en: http://www.who.int/topics/hiv_aids/es/ (consulta: mayo 2016)
10. Fernández Romero JA, Gilb PI, Ré V, Robbiani M, Paglini G. Microbicidas para la prevención de infecciones de transmisión sexual: estado actual y estrategias para la evaluación preclínica de nuevos candidatos. *Revista Argentina de Microbiología* 2014; 46(3):256-68.

11. Frank L, Sandri G, D'autilia F, Contril R. V, Bonferoni M. C, Caramella C, Frank A. G, Pohlmann A. R, Guterres S. S. Chitosan gel containing polymeric nanocapsules: a new formulation for vaginal drug delivery. Dovepress journal: International journal of nanomedicine. 28 june 2014
12. Kadajji V. G, Betageri G. V. Water Soluble Polymers for Pharmaceutical Application. Polymers 2011, 3, 1972-2009
13. Singh V.K, Anis A, Banerjee I, Pramanik K, Bhattacharya M. K, Pal K. Preparation and characterization of novel carbopol based bigels for topical delivery of metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis. Materials Science and Engineering C 44(2014) 151–158
14. Carbopol® 974P NF Polymer. Disponible en: <https://www.lubrizol.com/LifeScience/Products/Carbopol/Carbopol-974P-NF.html> (consulta: mayo 2016)
15. Campaña-Seoane M, Peleteiro A, Laguna R, Otero-Espinar F. J. Bioadhesive emulsions for control release of progesterone resistant to vaginal fluids clearance. International journal of Pharmaceutics 477 (2014) 495-505
16. Ortiz Lucio E, Antonio Cruz R, Cruz Gómez J, Mendoza Martínez A. M, Morales Cepeda A. B. Síntesis y caracterización de hidrogeles obtenidos a partir de acrilamida y metilcelulosa. Revista Iberoamericana de Polímeros Ortiz et al. Volumen 7(4), Diciembre de 2006
17. Deyjak Novak S, Sporar E, Baumgartner S, Vrecer F. Characterization of physicochemical properties of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) type 2208 and their influence on prolonged drug release from matrix tablets. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Volume 66, July 2012, 136–143