



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**LIBERACIÓN DE FÁRMACOS A PARTIR DE
FILMS VAGINALES MUCOADHESIVOS**

Autor: Diana Garrido Hernández

Tutor: M^a Dolores Veiga Ochoa

Convocatoria: Junio 2018

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
2.1 Vagina como vía de administración de medicamentos	3
2.2 Formas farmacéuticas de administración vaginal	4
3. OBJETIVOS	7
4. METODOLOGÍA	7
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	8
5.1 Muchoadhesión.....	8
5.2 Films como forma farmacéutica: ventajas e inconvenientes.....	9
5.3 Fabricación de Films.....	11
5.4 Aplicaciones.....	13
5.6 Films VCF.....	16
5.6 Nonoxynol y VIH.....	17
6. CONCLUSIONES	19
7. BIBLIOGRAFÍA	19

RESUMEN

La cavidad vaginal tiene potencial para la administración transmucosa no invasiva y controlada de compuestos terapéuticos activos tanto locales como sistémicos.

El desarrollo de diferentes formas farmacéuticas garantiza que las mujeres tengan una **amplia gama de opciones** y, por lo tanto, cada usuaria puede seleccionar el que mejor se adapte a sus necesidades y preferencias. Los films están demostrando que tienen potencial real como forma farmacéutica.

La formulación y administración de **microbicidas** se está desarrollando como un nuevo enfoque para **prevenir el VIH y otras enfermedades de transmisión sexual** (ETS). Recientemente, la vagina se ha estudiado como una nueva ruta para la administración de **agentes quimioterapéuticos** para el tratamiento del cáncer (1).

Los films han mostrado resultados positivos y prometedores tanto en pruebas de laboratorio como en ensayos clínicos. Además, las películas vaginales han demostrado ser formas de dosificación femeninas aceptables. Su comodidad, portabilidad y discreción los hacen fáciles de usar y también mejoran el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente (2).

INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

VAGINA COMO VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS

La vagina es un **tubo fibromuscular** de aproximadamente 10 cm de longitud compuesto de tres capas distintas, una capa adventicial externa, una capa muscular media y una capa mucosa más interna. La **rugosa vaginal y los microrridados** en la superficie de las células epiteliales permiten que la vagina se expanda. Permiten la colocación de formulaciones vaginales y aumentan el área de la superficie de la vagina, mejorando así la **absorción** del fármaco. La vagina tiene **características** notables en términos de secreción vaginal, pH, actividad enzimática y microflora. Estos factores afectan la propagación y retención de la formulación, así como la absorción y la liberación del fármaco en la vagina (1).

La cavidad vaginal tiene una **baja actividad enzimática** que conduce a una menor degradación de las proteínas y los fármacos peptídicos en la vagina que en el tracto gastrointestinal.

El pH del tracto genital femenino sano es **ácido** (pH 3.5-4.5). El pH cambia con la edad, la etapa en el ciclo menstrual, las infecciones, los niveles de estrógenos y las variaciones en los niveles de moco cervical. El control del pH vaginal es un **factor crítico** para la administración con éxito de fármacos por vía vaginal (1).

La vagina presenta varias ventajas como lugar para la administración de fármacos, **como área de superficie grande, suministro abundante de sangre, evita el efecto de primer paso, tiene alta permeabilidad y permite la autoinserción.**

Las formas de dosificación vaginal tradicionales se han asociado con desventajas tales como **incomodidad y bajo tiempo de residencia**, en el cual también influye la acción autolimpiante del tracto vaginal. Estas desventajas **han sido superadas** por los sistemas de administración de fármacos recientemente diseñados, en particular los basados en polímeros mucoadhesivos (2).

En la vagina, las **arterias y las venas** forman una red densa que proporcionan un **abundante suministro de sangre** dando lugar a una rápida absorción de los compuestos. Los medicamentos administrados a través de la vagina no están sujetos al efecto de primer paso y se evitan las interferencias gastrointestinales con la absorción de la medicación. La administración vaginal **minimiza los efectos secundarios** asociados con la vía oral (1).

En los **últimos años**, el nivel de interés en el diseño y la aplicación de diferentes formas de dosificación para el uso vaginal **ha aumentado considerablemente**. La administración vaginal de medicamentos se refiere específicamente a la administración de medicamentos **dentro o a través de la mucosa vaginal** para la acción farmacológica **local o sistémica**, abarcando una amplia gama de compuestos que incluyen **proteínas y péptidos** como la **Insulina**. La tasa y el grado de absorción del fármaco después de la administración intravaginal **pueden variar** según la fisiología vaginal, la edad del paciente, el estadio del ciclo menstrual, las condiciones patológicas y los factores de formulación. La investigación se ha centrado en los sistemas de administración vaginal de fármacos como **alternativas lógicas** a la administración oral o parenteral de medicamentos (1).

FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN VAGINAL

Existen numerosas formas farmacéuticas de administración vaginal y se pueden clasificar en función de su estado físico:

- **Formulaciones líquidas:** soluciones y duchas vaginales
- **Formulaciones semisólidas:** geles, espumas y cremas,
- **Formulaciones sólidas:** comprimidos, cápsulas, óvulos, films, anillos intravaginales, y esponjas (3).

GELES

Los geles son las formulaciones farmacéuticas **más ampliamente estudiadas** para el desarrollo de microbicidas vaginales. Tienen la ventaja de ser fácilmente aplicables por las mujeres, lo que hace que el uso de tales formulaciones mejore en gran medida la adherencia al tratamiento. Además, su coste de fabricación no es muy alto, especialmente en comparación con otras formas farmacéuticas más sofisticadas, y son fáciles de producir a escala industrial.

Los geles son formulaciones capaces de garantizar que el microbicida comience a ejercer su acción **rápidamente**; sin embargo, generalmente **no pueden retener el medicamento y proporcionar una liberación sostenida a lo largo del tiempo**.

También requieren ciertas condiciones de conservación, ya que no son particularmente estables frente a condiciones ambientales adversas (4).

ANILLO VAGINAL

La tecnología de anillo vaginal ofrece un vehículo innovador para una administración adecuada de **agentes hormonales**. La tecnología del anillo vaginal tiene la capacidad de administrar una dosis relativamente **constante** de fármaco intravaginalmente durante un **período prolongado** en una sola aplicación, para tratar afecciones como depresión, trastornos alimentarios, migraña, dolor, trastornos disfóricos premenstruales (TDPM) y trastornos obsesivos compulsivos (1).

Dado que el anillo vaginal es un excelente vehículo para la administración de múltiples fármacos, se evaluó la **combinación** de TFV y aciclovir para prevenir la transmisión del VIH y del virus del herpes simple al mismo tiempo. También se probó la adición de levonorgestrel para diseñar un anillo que protegiera contra la transmisión del VIH y además tuviera un efecto **anticonceptivo** (4).

COMPRIMIDOS

La investigación actualmente está explorando la posibilidad de fabricar comprimidos vaginales de **liberación controlada formulados con polímeros mucoadhesivos**, como carragenano, quitosano o derivados de celulosa, con una alta capacidad de unión a la mucosa durante períodos de tiempo significativos. Varios estudios incluyen estos polímeros en formulaciones vaginales para **augmentar su tiempo de residencia** en el sitio de acción. Si estas formulaciones incluyeran un polímero mucoadhesivo adecuado o una mezcla de polímeros, podría desarrollarse una formulación óptima para la liberación controlada del fármaco (4).

FILMS

Son sistemas **mucoadhesivos** poliméricos generalmente de forma cuadrada, con superficies suaves y homogéneas con medidas aproximadas de 5-10 cm que se pueden colocar sin necesidad de un aplicador. Se pueden plegar antes de la inserción en la vagina.

Estas formas de dosificación son tiras finas de sustancias poliméricas **solubles en agua** que se dispersan cuando se colocan en la cavidad vaginal para liberar los ingredientes farmacéuticos activos (2).

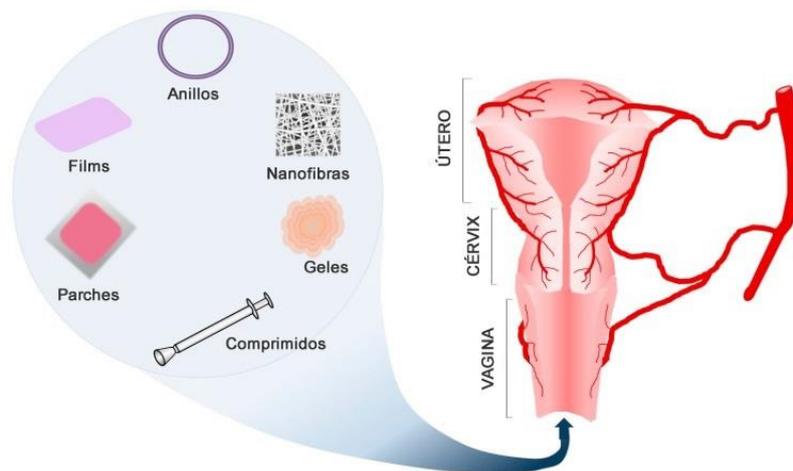


Figura 1. Diferentes formas farmacéuticas vaginales (12)

Algunos de los productos vaginales recientemente introducidos en el mercado y en diversas etapas de desarrollo se enumeran en la siguiente tabla. Como muestra la Tabla 1, solo se encuentra comercializado un producto cuya forma farmacéutica son los **films vaginales**. Se trata del producto **VCF (Vaginal Contraceptive Film)** que contiene el ingrediente activo Nonoxynol-9 (**N-9**). Como se puede ver, los films de Apothecus no son las únicas formulaciones comercializadas con nonoxynol-9 como principio activo.

Product name/ Dosage Form	Active Ingredient	Manufacturer or Developed by	Status
Prochieve™ 4% (Bio-adhesive gel)	Progesterone	Columbia laboratory	Market (USA)
Advantage- S	Nonoxynol-9	Columbia laboratory	Market (USA)
Chronodyne™ (Bio-adhesive gel)	Terbutaline	Ardana bioscience Ltd	Phase II clinical trial
Lidocaine	Lidocaine	Columbia laboratory	Phase III clinical trial
Testosterone (gel)	Testosterone	Columbia laboratory	Phase III clinical trial
Prepidil (cervical gel)	Dinoprostone	Pharmacia & Upjohn Company	Market
Culturelle VC (capsule)	Probiotics	Pharma Dyanemics (Pvt.) Ltd.	Market
Pro 2000 (gel)	Naphthalene2- sulfonate	Indevus Pharmaceuticals, Inc.	Phase III clinical trial
Vagifem® (tablet)	Estrogen	Novo Nordisk	Market
Crinone	Progesterone	Wyeth-Ayerst laboratories	Approved (1997)
Gynazole-1	Butoconazole nitrate 2%	KV Pharmaceuticals, USA	Market
Clindesse	Clindamycin phosphate	KV Pharmaceuticals, USA.	Market
Gyno-V	Neomycin Sulfate Polymyxin B Sulfate Nystatin	Unimed Pharm, Inc.	Market
Camazole (Tablet)	Clotrimazole	Keun Wha Pharmaceutical Ltd.	Phase II/III clinical trial
Emmelle (gel)	Dextrin sulphate	M - L Laboratory	Phase III clinical trial
Cervidil (Insert)	Dinoprostone	Forest Pharmaceutical Inc.	Market
Savvy™	Glyminox	Biosyn	Phase III clinical trial
Vaginal contraceptive Film	Nonoxynol-9	Apothecus Pharmaceutical	Market
Estring (Vaginal ring)	Estrogen	Pharmacia & Upjohn Company	Approved (1998)
Gynol II (Jelly)	Nonoxynol -9	Ortho -McNeil	Market
KY Plus (Jelly)		Johnson & Johnson	Market
Ovule	Miconazole nitrate Nonoxynol- 9	Personal Care Products, NJ	Phase IV
Protectaid (Sponge)	Benzalkonium chloride	Axcan Pharma	Market
Invisible condom	Sodium lauryl sulphate	Laval university	Phase I/II clinical trial
Viread (gel)	Tenofovir	Gilead Science	Phase II clinical trial
UsherCell (gel)	Cellulose sulphate	Polydex Pharmaceuticals	Phase III clinical trial
Carraguard (gel)	Carrageenan/ PC-515	Population Council	Phase III clinical trial
Placebo gel	Hydroxy ethyl cellulose	Biosyn	Phase I clinical trial
Vaginal gel	Cellulose sulphate	Family healthcare	Phase III clinical trial

Tabla 1. Lista de Formulaciones Vaginales desarrolladas recientemente o en Fase III de ensayos clínicos (1)

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo fue conocer el estado actual acerca de los films mucoadhesivos de administración vaginal y su potencial aplicación en terapéutica como alternativa a otras vías de administración tradicionales.

METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha procedido a la revisión bibliográfica de artículos científicos relacionados con las formulaciones de administración vaginal y, más concretamente sobre los films vaginales, sus características, aplicaciones y situación actual.

Esta búsqueda de información se llevó a cabo utilizando diversas bases de datos como PubMed, Google Scholar y Web of Science.

Tras seleccionar y estudiar los artículos científicos encontrados, se extrajo, sintetizó y comparó la información dada, que después se ha incluido en este trabajo.

En primer lugar, se buscó información acerca de cuestiones generales del trabajo, como son la vía vaginal y las formulaciones actualmente empleadas mediante esta vía. Después la búsqueda se centró más concretamente en los films, haciendo especial hincapié en su situación actual en el mercado y perspectiva de cara al futuro.

Por último, para la redacción de la bibliografía se empleó el gestor bibliográfico Zotero, que permite citar de manera sencilla de acuerdo con las normas Vancouver, los artículos empleados en la elaboración del trabajo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

MUCOADHESIÓN

Algunas de las formas farmacéuticas de administración vaginal están asociadas con una serie de problemas que causan incomodidad a las usuarias, estos incluyen fugas, molestias y la expulsión del producto debido a la acción de autolimpieza del tracto vaginal (5). Estos problemas se pueden solucionar mediante el uso de un sistema de administración **bioadhesivo**. Las formulaciones vaginales bioadhesivas se localizan fácilmente en la **región de aplicación** mejorando así la biodisponibilidad de los fármacos. Esto permite la modificación de la permeabilidad tisular para la **absorción** de macromoléculas como proteínas y péptidos. Posibilita la **residencia continua y prolongada** de la forma de dosificación en el sitio de aplicación. Al **evitar la administración repetida** del medicamento se mejoran el cumplimiento por parte del paciente y se reducen los efectos secundarios (1). Estos sistemas ayudan a mantener una concentración efectiva del medicamento en el lugar de acción.

La **bioadhesión** se ha definido como la unión de macromoléculas sintéticas o naturales a un tejido biológico y la **mucoadhesión** se considera un caso particular de bioadhesión donde el **tejido biológico está cubierto por moco** (2).

Durante la década de 1980, este concepto comenzó a aplicarse a los sistemas de administración de fármacos. Consiste en la incorporación de moléculas adhesivas en algún tipo de formulación farmacéutica destinada a permanecer en estrecho contacto con el tejido de absorción, liberando el fármaco cerca del sitio de acción, aumentando así su biodisponibilidad y promoviendo efectos locales o sistémicos. Por lo tanto, un sistema bioadhesivo que controle la liberación del fármaco podría mejorar el tratamiento de las enfermedades, ayudando a **mantener una concentración efectiva** del medicamento en el sitio de acción (6).

Como se puede ver en la figura 2, el mecanismo de mucoadhesión generalmente se divide en **dos pasos**, la etapa de **contacto** y la etapa de **consolidación**. La preparación mucoadhesiva debe **extenderse sobre el sustrato** para iniciar el contacto cercano promoviendo la **difusión de sus cadenas dentro del moco**. Surgen las **fuerzas de atracción y repulsión** y, para que una fórmula mucoadhesiva tenga éxito, las **fuerzas de atracción** deben dominar (6).

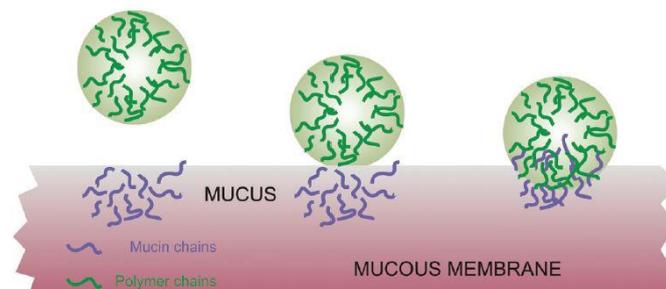


Figura 2. Fenómeno de la Mucoadhesión (6)

LOS FILMS COMO FORMA FARMACÉUTICA: VENTAJAS E INCONVENIENTES

Los films vaginales son formas de administración de fármacos que se disuelven rápidamente en contacto con los fluidos vaginales. Han sido estudiados para resolver algunos problemas genitales femeninos, como su uso como **anticonceptivos, antimicrobianos o microbicidas**. Se **requieren procesos precisos y complejos de fabricación** y caracterización para lograr una formulación vaginal exitosa que cumpla con el objetivo terapéutico (2).

La formulación del sistema de administración de fármacos mucoadhesivos depende de la **selección de un polímero** adecuado con buenas propiedades adhesivas y biocompatibilidad con la mucosa (7). Gracias a estos polímeros podemos conseguir fórmulas de liberación controlada (1).

Los polímeros elegidos deben ser no tóxicos, no irritantes, carentes de impurezas lixiviables, poseer buenas propiedades humectantes y esparcibles, así como resistencia a la tracción. Los poliacrilatos, el polietilenglicol, el alcohol polivinílico y los derivados de la celulosa son los **polímeros de elección** para formular films vaginales. De hecho, el tipo de polímero y su peso molecular influyen de manera significativa en las propiedades del film, como la resistencia mecánica y el tiempo de desintegración. La inclusión de **plastificantes** (por ejemplo, glicerol, polietilenglicol) proporciona flexibilidad y asegura los parámetros de textura adecuados de las películas (2).

El **tamaño y el grosor** de los films **dependen** en gran medida de la dosificación de principio activo que se pretende incluir, pero también están condicionados por las **características de desintegración** que se pretende que tenga el film. Las películas diseñadas para administración **vaginal** suelen ser más **grandes y gruesas** porque el **tiempo de desintegración no es tan crítico** como en el caso de las películas de administración **oral** y porque a nivel vaginal se busca una **mayor residencia** en la cavidad antes que una desintegración rápida (8).

La **textura** del film es principalmente una cuestión de **preferencia del consumidor**, y la **sensación de flexibilidad de la película puede influir en el cumplimiento** de la paciente. En el caso de las películas vaginales, la **textura** es una preocupación importante porque afecta directamente la **facilidad de aplicación** (8).

Al desarrollar una nueva forma farmacéutica, es fundamental tener en cuenta la opinión del consumidor al que va dirigido, en este caso las mujeres, ya que esto condicionará la adherencia al tratamiento. Aunque los datos relativos a la aceptabilidad de los films vaginales son escasos, los pocos estudios publicados sobre este tema indican que los films vaginales son **preferidos sobre otras formas de dosificación** como geles, espumas u óvulos, debido a sus ventajas de portabilidad y facilidad de aplicación, almacenamiento y manejo.

Un ensayo clínico, completado en la Universidad **de Pittsburg en 2011** fue diseñado para descubrir qué características físicas eran las más importantes para las mujeres en cuanto a los films para la

prevención del VIH, centrándose en su eficacia y perfil de manejo (9).

Se han evaluado las **preferencias** de las mujeres con respecto a las características fisicoquímicas de estas películas, y de acuerdo con un estudio, prefieren películas cuadradas lisas, finas, translúcidas (4).

En los últimos 20 años se han **patentado** numerosas formulaciones de films vaginales. Estas patentes cubren varias aplicaciones diferentes que van desde **antimicrobianos hasta anestésicos e incluso incluyen medicamentos homeopáticos** y con frecuencia es difícil identificar el objetivo preciso del producto bajo patente. En general, se refieren a una amplia gama de composiciones cualitativas y cuantitativas, y algunas de ellas incluyen incluso formas de dosificación diferentes para la misma aplicación, como gel, ungüento, comprimido, film u óvulo. La mayoría de las patentes incluyen polímeros bioadhesivos, principalmente carbómeros y derivados de celulosa, destacando la intención de **retención prolongada**. Las nuevas patentes se pueden consultar en el portal web de la *European Patent Office* (10).

VENTAJAS

Los films abarcan **beneficios** de las formas de dosificación tanto líquidas como sólidas. Al igual que los comprimidos, la estructura física de una película y su **bajo contenido de humedad** lo convierten en un entorno inhóspito para el crecimiento microbiano, lo que **minimiza la necesidad de incorporar conservantes y ofrece una mayor estabilidad y vida útil**. A diferencia de las formas de dosificación sólidas tradicionales, las tiras de polímero delgadas y flexibles **no son friables**, lo que les **permite resistir los tipos de degradación física** que sufrirían los comprimidos y cápsulas normales (8).

Los films no tienen **la necesidad de un aparato con el que administrarlas**, como por ejemplo los comprimidos o geles que precisan el uso de aplicadores para su inserción. Las películas destinadas a la administración vaginal se pueden **aplicar manualmente**. Tras el contacto con el fluido vaginal, los ingredientes que forman el film se hidratan para **formar un hidrogel** que funciona como lo haría un producto de gel vaginal normal. El **uso de ingredientes** formadores de película que también tienen propiedades mucoadhesivas ayuda a que la formulación permanezca en el sitio de administración después de la hidratación (8).

INCONVENIENTES

A pesar de ser tan prometedores, los films vaginales, como formas de dosificación recientes, pueden presentar algunas limitaciones en el proceso de **fabricación**, como la estandarización de los métodos de fabricación, caracterización tecnológica y cuestiones regulatorias (2).

La adherencia de las preparaciones sobre la membrana mucosa puede verse afectada por el **sistema de aclaramiento mucociliar**. ES un **mecanismo de defensa** natural del cuerpo contra la deposición de impurezas en la membrana mucosa que también podría eliminar la formulación farmacéutica (6).

Algunas de las posibles **desventajas** después de la administración son la irritación local y la influencia sobre las relaciones sexuales (4).

FABRICACIÓN DE FILMS

La formulación de los films es única ya que **combina la tecnología tanto de geles como de formas de dosificación sólidas**. Como formas de dosificación sólidas, las películas permiten una dosis exacta y tienen poca susceptibilidad a la contaminación microbiológica. La hidratación de la película por los fluidos vaginales convierte la forma de dosificación sólida en un gel que recubre el revestimiento de la mucosa (2).

El grosor y la morfología de la superficie son parámetros físicos que caracterizan las películas vaginales. Controlar el **contenido de agua** de los films es un parámetro importante con respecto a la estabilidad, ya que se debe procurar evitar la sequedad total de la película. La capacidad para **hidratarse** cuando entran en contacto con líquidos es **crucial** para su comportamiento bioadhesivo y, por consiguiente, tiene un gran impacto en la estabilidad y los perfiles de liberación del fármaco (2).

El **pH** es un parámetro crucial que debe determinarse en las formulaciones vaginales, ya que pueden afectar las enfermedades vaginales. La evaluación de la capacidad de amortiguación también es relevante ya que la formulación no solo debe tener un pH adecuado, sino también debe ser capaz de **mantenerlo** (2).

Los films están compuestos principalmente por **polímeros solubles en agua**. Los polímeros se **seleccionan** no solo por las **características físicas** que imparten a las películas sino también por la **velocidad** a la que se disuelven. Ajustar la velocidad de disolución puede ser un **proceso tan simple** como variar la concentración de dos polímeros de diferentes pesos moleculares (8).

Los **plastificantes**, como la glicerina, el propilenglicol y el polietilenglicol se pueden agregar a la formulación para **alterar las propiedades mecánicas** de la película final. Al reducir la temperatura de **transición vítrea** de los polímeros, las películas resultantes no solo tienen características de **textura más agradables**, sino que también son **más fuertes** y **más flexibles**.

Se añaden otros ingredientes, tales como **conservantes**, según sea necesario, pero a menudo en cantidades inferiores a las que se necesitarían para una forma de dosificación líquida porque la película disuelta, hidratada con trazas de humedad de la mucosa, está **altamente concentrada** (8).

Dos métodos predominan en la fabricación de films: **disolución/evaporación** y **extrusión por fusión en caliente**. Ambos tienen ventajas e inconvenientes, dependiendo de la naturaleza de los principios activos usados y las características deseadas del producto final (8).

FILMS OBTENIDOS POR DISOLUCIÓN/EVAPORACIÓN

El principio activo se suspende o **disuelve** en una solución de polímeros, plastificantes y cualquier otro ingrediente disuelto en un solvente volátil, como agua o etanol. Este material se extiende sobre un rollo continuo de medio de liberación, como papel impregnado con plástico. El medio recubierto se pasa a través de un **aparato de secado**, tal como un horno o una cámara de convección **para eliminar los disolventes**. La película seca se **troquea** en tiras y se envasa individualmente en bolsas selladas resistentes a la atmósfera. Esta técnica es ideal para fabricar films que contienen **principios activos sensibles al calor** ya que las temperaturas requeridas para eliminar los solventes son relativamente bajas en comparación con las necesarias para un proceso de extrusión por fusión en caliente. Sin embargo, estas películas podrían contener **trazas de solventes residuales**.

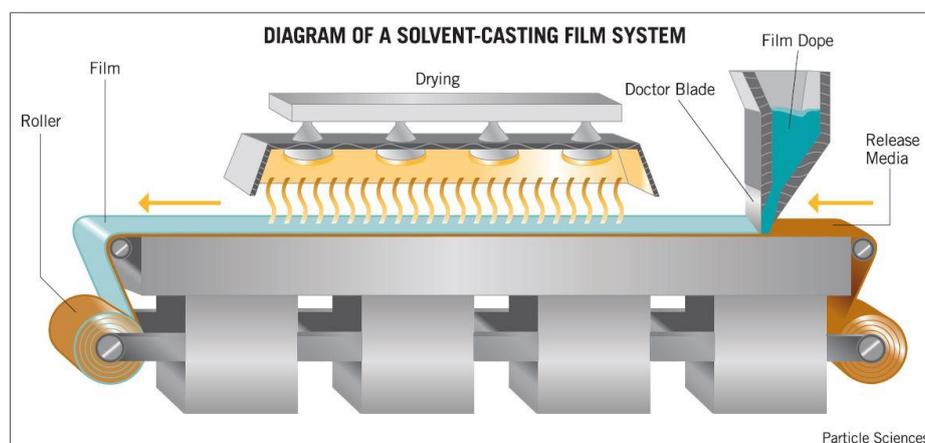


Figura 3. Mecanismo Films por Disolución/Evaporación (8)

FILMS OBTENIDOS POR EXTRUSIÓN

En la extrusión por **fusión en caliente**, los ingredientes secos de la película se calientan y homogeneizan por la acción de un tornillo extrusor hasta que se funden y se mezclan. El material fundido se hace pasar a través de una matriz de extrusión plana que modela el material según la forma de película deseada.

El **grosor y la resistencia** del film pueden verse afectados además por los rodillos de elongación mientras el material todavía está caliente y flexible. La película extruida se enfría, corta y empaqueta. El principal inconveniente de la extrusión por fusión en caliente es que somete los ingredientes del film a **altas temperaturas**, lo que podría causar la **degradación térmica**.

El calor del procesamiento hará que dichas contenciones **hiervan y cree vacíos en la película**, lo que afectará su uniformidad, resistencia y apariencia (8).

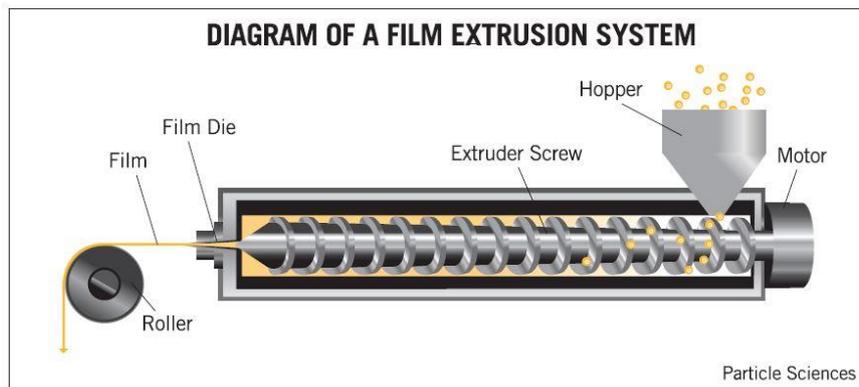


Figura 4. Mecanismo Films por Extrusión (8)

APLICACIONES

Los sistemas vaginales de administración de medicamentos se han usado **tradicionalmente** para la administración de **anticonceptivos y medicamentos destinados a tratar las infecciones vaginales**. Con el tiempo, la vía intravaginal se ha utilizado principalmente para el suministro de fármacos activos localmente, como **antibacterianos, antifúngicos, antiprotozoarios, antivirales, agentes espermicidas, prostaglandinas y esteroides** (2).

Se ha observado un progreso significativo en el área de los microbicidas vaginales. Actualmente hay más de 50 productos potencialmente microbicidas en desarrollo a nivel mundial, de los cuales 16 están en ensayos clínicos de fases I-III. Recientemente, la vagina ha sido redescubierta como una ruta potencial para el **suministro de microbicidas y anticonceptivos**. Actualmente, hay muchas compañías farmacéuticas que se centran en el desarrollo de nuevos sistemas de administración de fármacos vaginales para la **anticoncepción, el tratamiento de las infecciones vaginales, las ETS y otras afecciones ginecológicas** (1).

Las consideraciones acerca de la seguridad de los films también deben incluir la duración prevista de la exposición a la película: las formulaciones destinadas a tratar infecciones y otras afecciones agudas se ocuparán de la **toxicidad aguda**, mientras que las películas microbicidas y otras preventivas están destinadas para uso a largo plazo y pueden, por lo tanto, promover la **toxicidad crónica** (2).

CANCER DE CÉRVIX

En los últimos años, se han realizado numerosos estudios con estrategias de administración localizada de fármacos para tratar el cáncer de cuello uterino.

Aunque estas estrategias podrían **reducir la toxicidad sistémica**, aún se necesita una **mejora** significativa en las estrategias de administración para mejorar el **cumplimiento** por parte del paciente y reducir los efectos secundarios relacionados con la quimioterapia.

La **administración localizada** de fármacos quimioterapéuticos en el cuello uterino ofrece una serie de ventajas tales como una **mayor eficacia y menores efectos secundarios** debido a la administración directa al lugar donde se localiza el cáncer, lo que evita la circulación sistémica de los fármacos quimioterápicos. Los sistemas locales de administración de fármacos **no son efectivos en tumores metastásicos (20% de las pacientes)**. Lo cual supone que el restante 80% de mujeres sí podrían beneficiarse de ello. El uso terapéutico de estos dispositivos y formulaciones de administración de fármacos **variaría dependiendo de la etapa del cáncer del paciente**.

Aunque la administración localizada de medicamentos quimioterapéuticos directamente en el cuello uterino mejorará la calidad de vida general del paciente y reducirá el costo hospitalario, se **necesita realizar más investigación** que caracterice la acumulación local y la eficacia de los medicamentos en el cuello uterino (12).

ANTIMICROBIANOS

Las infecciones urogenitales (vaginosis bacteriana, infección del tracto urinario y vaginitis) afectan, en **todo el mundo**, a más de mil millones de mujeres por año. Las tres causas principales de infecciones vaginales son la **vaginosis bacteriana, la candidiasis vulvovaginal y la tricomoniasis**. Debido a sus altas prevalencias y la creciente incidencia de **farmacorresistencia**, en este momento los investigadores se centran no solo en tratar de identificar nuevos compuestos activos para combatir estas infecciones, sino también en desarrollar nuevos sistemas de administración de fármacos ya que parecen tener más probabilidades de ser exitosos en estos casos (2).

El **metronidazol**, un agente antibacteriano, ha demostrado ser muy eficaz para el tratamiento de amebiasis, tricomoniasis, lambliasis e infecciones anaerobias. El metronidazol intravaginal es seguro, eficaz, bien tolerado y tiene la ventaja de ser un compuesto ampliamente estudiado. Muchos estudios han concluido la eficacia del metronidazol como espermicida local (13).

Se llevó a cabo un estudio en el que se diseñó un film mucoadhesivo de metronidazol vaginal para ser usado como anticonceptivo y antimicrobiano. Se concluyó que el film era efectivo, estableciéndose películas vaginales de metronidazol fáciles de usar (5). También se evaluó la eficacia de otro film de Metronidazol para tratar la candidiasis vaginal el cual demostró buenos resultados como terapia local para tratar dicha infección (14).

MICROBICIDAS

Un microbicida vaginal puede definirse como cualquier agente incluido en una formulación tópica diseñada para prevenir o reducir la propagación de patógenos de transmisión sexual a través de la muerte celular, la inactivación de mecanismos celulares, la inhibición de la replicación viral, la formación de una barrera física entre células y patógenos, o mejorando los mecanismos naturales de protección del cuello uterino y la vagina (4). Las investigaciones recientes se centran especialmente en la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (2).

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sigue siendo un problema mundial de salud pública y es especialmente grave en los países de ingresos bajos y medianos. La violencia sexual generalizada y la pobreza, entre otros factores, aumentan el riesgo de infección en las mujeres, mientras que los **métodos de prevención disponibles actualmente están fuera del control de la mayoría**. Esto ha **impulsado** el estudio de microbicidas vaginales para prevenir la transmisión sexual del VIH de hombres a mujeres en las últimas décadas. Los primeros microbicidas evaluados fueron formulados como **geles** para uso diario y contenían diferentes sustancias tales como surfactantes, acidificantes y anticuerpos monoclonales, que **no demostraron eficacia** en ensayos clínicos. Proteger a las mujeres con formulaciones de microbicidas vaginales sería, una herramienta valiosa para evitar la transmisión sexual del VIH (4).

Esto se debe a que los métodos actuales para prevenir las ETS, como la abstinencia, los preservativos y la monogamia, a menudo son ineficaces y están **fuera del control de las mujeres**; muchos hombres se oponen al uso de preservativos y las mujeres no tienen la autoridad para insistir en que sus parejas los usen. Por lo tanto, hoy en día, **más del 50% de las nuevas infecciones por el VIH están en mujeres**. Es más probable que el comportamiento sexual sea la causa de la transmisión de ETS en ciertos países. Los últimos datos apuntan a un aumento significativo de la **poligamia** en varios países, así como una **disminución** en el uso del **preservativo**. Por lo tanto, es necesario tener métodos controlados por mujeres, como los microbicidas, que se pueden usar para **prevenir la adquisición vaginal del VIH** (4).

Bajo estas condiciones, se está desarrollando una nueva categoría de agentes profilácticos y formulaciones conocidas como microbicidas como un medio para controlar y **detener la rápida diseminación de las ETS** (2). Se ha pensado que la **vacunación** es la solución más convincente para la prevención del VIH / SIDA. Sin embargo, después de 25 años de investigación, el desarrollo de una vacuna eficaz **no ha tenido éxito** debido a diversos obstáculos, incluidos recursos inadecuados, problemas de capacidad regulatoria, cuestiones de propiedad intelectual y, principalmente, desafíos científicos. La alta tasa de infección, la aparición de cepas de VIH resistentes y los efectos colaterales tóxicos de los actuales fármacos antirretrovirales requieren sistemas de administración intravenosa con perfiles de seguridad superiores y para un mejor cumplimiento del paciente.

Los últimos años han visto un interés creciente en el desarrollo de películas vaginales microbicidas, ahora producidas con la incorporación de medicamentos antirretrovirales. En los estudios in vitro sobre estas formulaciones corroboran su **potencial para inhibir la transmisión** del VIH (4).



Figura 5. Envase de los Films EEUU (15)

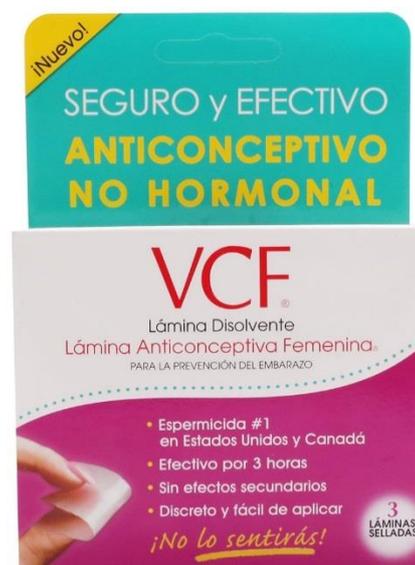


Figura 6. Envase de los Films México

Asimismo, en **YouTube** podemos encontrar videos publicitarios sobre los films vaginales de Apothecus:

<https://www.youtube.com/watch?v=av9IFh-9ddE>

Los films no son la única forma farmacéutica comercializada por Apothecus Pharmaceutical (2), También han sacado al mercado una espuma en forma de **aerosol** (16) y un **gel** (17). Tanto la espuma como el gel incluyen un **aplicador** para facilitar la inserción del producto. Todos sus productos contienen nonoxynol como agente espermicida y su finalidad es la **contracepción**.

Sin embargo, los estudios han demostrado que el uso frecuente de N-9 conduce a **irritación vaginal y lesiones en el epitelio**, lo que incluso podría aumentar el riesgo de transmisión de ETS, incluido el VIH (5).

En 2001, la OMS organizó la "Consulta técnica sobre Nonoxynol-9". Se consideró que el nonoxynol-9, **cuando se usa solo, es moderadamente eficaz como anticonceptivo**. Sin embargo, N-9 se definió como un surfactante que altera la membrana celular, siendo **irritante** tanto en modelos animales como humanos (18).

NONOXYNOL Y VIH

El VIH sigue siendo un problema de salud mundial que requiere más inversión en **prevención**. Los **microbicidas** vaginales son productos basados en medicamentos antirretrovirales destinados a ser administrados localmente para **prevenir** la transmisión del VIH a nivel de la mucosa (11).

Hasta ahora, solo un **gel** de tenofovir (TFV) y un **anillo** de dapivirina (DPV) se mostraron seguros y capaces de reducir la adquisición del VIH por las mujeres en los ensayos clínicos. Sin embargo, la protección contra la infección fue solo modesta: la reducción en la incidencia general del VIH osciló entre el 27% para el anillo y el 39% en el caso del gel. La falta de prevención completa de la transmisión viral se asoció en gran medida con una **adherencia errática y/o uso indebido del producto**, lo que condujo a una farmacocinética genital deficiente (11).

También se llevaron a cabo estudios para probar el nonoxynol como agente profiláctico ante diversas infecciones sexuales, incluido el VIH. En uno de los estudios llevados a cabo para evaluar la acción de este compuesto se vio que el uso de una película vaginal de nonoxinol-9 **no redujo la tasa de nuevas infecciones por VIH, gonorrea o clamidia**. Y, como era de esperar, hubo un **aumento de las úlceras genitales** en el grupo de mujeres con nonoxynol 9. Estas úlceras además podrían aumentar el riesgo de contraer alguna enfermedad de transmisión sexual (4).

Hay muchas razones posibles para explicar el hecho de que el film vaginal de nonoxynol 9 no previno las enfermedades de transmisión sexual. La película puede no ser la formulación adecuada; el nonoxynol 9 puede **no ser un microbicida adecuado**; las mujeres pueden no haber usado el producto **correctamente** o con tanta **frecuencia** como sea necesario (19).

La **falta de protección efectiva** para las mujeres destacada por los estudios llevó al **rechazo** rápido del uso de surfactantes en formulaciones de microbicidas

Algún tiempo después del fracaso del nonoxinol-9, se desarrollaron películas que contenían otras sustancias con actividad potencial contra el VIH, aunque ninguna de ellas llegó a ensayos clínicos (4).

CONCLUSIONES

La industria farmacéutica ha **incrementado** su **interés** por las formas de administración que suministran fármacos directamente a través de vehículos, como los **films vaginales mucoadhesivos**.

La vía vaginal se ha utilizado para la aplicación local de fármacos, pero ahora se está convirtiendo en una ruta potencial para la administración transmucosa no invasiva y controlada de compuestos terapéuticos activos **tanto locales como sistémicos**.

Los films vaginales constituyen un área de crecimiento cuyo objetivo es el desarrollo de nuevos dispositivos y **polímeros más "inteligentes"**. Con la gran afluencia de nuevas moléculas derivadas de la investigación de fármacos, los sistemas mucoadhesivos pueden desempeñar un papel cada vez más importante en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos.

Los films mucoadhesivos permiten un mayor tiempo de permanencia en el lugar de administración, lo cual favorece la **liberación sostenida** del principio activo y el **mantenimiento** de concentraciones efectivas para mejorar la eficacia.

Los resultados sugieren que los films como sistemas de administración de fármacos vaginales deben **continuar en investigación**, ya que representan excelentes alternativas para prevenir y tratar una amplia gama de **enfermedades no solo relacionadas con el aparato reproductor femenino**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dobaría N, Mashru R, Vadia NH. Vaginal drug delivery systems: A Review of Current Status. East Cent Afr J Pharm Sci [Internet]. 20 de febrero de 2008 [citado 20 de abril de 2018];10(1). Disponible en: <http://www.ajol.info/index.php/ecajps/article/view/9754>
2. Machado RM, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-De-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira R. Vaginal films for drug delivery. J Pharm Sci. julio de 2013;102(7):2069-81.
3. Machado RM, Palmeira-de-Oliveira A, Gaspar C, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira R. Studies and methodologies on vaginal drug permeation. Adv Drug Deliv Rev. 15 de septiembre de 2015;92:14-26.
4. Notario-Pérez F, Ruiz-Caro R, Veiga-Ochoa M-D. Historical development of vaginal microbicides to prevent sexual transmission of HIV in women: from past failures to future hopes. Drug Des Devel Ther. 2017;11:1767-87.
5. Kawarkhe S, Poddar SS. Designing of the Mucoadhesive Intravaginal Spermicidal Films. Indian J Pharm Sci. 2010;72(5):652-5.
6. Carvalho FC, Bruschi ML, Evangelista RC, Gremião MPD. Mucoadhesive drug delivery systems. Braz J Pharm Sci. marzo de 2010;46(1):1-17.

7. Shaikh R, Raj Singh TR, Garland MJ, Woolfson AD, Donnelly RF. Mucoadhesive drug delivery systems. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011;3(1):89-100.
8. Dissolving Films: Film Manufacture, Solvent-Cast Films, Extruded Films [Internet]. [citado 20 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.particlesciences.com/news/technical-briefs/2010/dissolving-films.html>
9. Fan MD, Kramzer LF, Hillier SL, Chang JC, Meyn LA, Rohan LC. Preferred Physical Characteristics of Vaginal Film Microbicides for HIV Prevention in Pittsburgh Women. *Arch Sex Behav.* 1 de mayo de 2017;46(4):1111-9.
10. Office EP. Home [Internet]. [citado 27 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.epo.org/index.html>
11. Neves J das, Sarmento B. Antiretroviral drug-loaded nanoparticles-in-films: a new option for developing vaginal microbicides? *Expert Opin Drug Deliv.* 3 de abril de 2017;14(4):449-52.
12. Ordikhani F, Erdem Arslan M, Marcelo R, Sahin I, Grigsby P, Schwarz JK, et al. Drug Delivery Approaches for the Treatment of Cervical Cancer. *Pharmaceutics* [Internet]. 20 de julio de 2016 [citado 20 de abril de 2018];8(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5039442/>
13. El-Gizawy SA, Aglan NI. Formulation and evaluation of metronidazole acid gel for vaginal contraception. *J Pharm Pharmacol.* 55(7):903-9.
14. Younus Pasha M, Bhat SR, Hani U. Formulation design and evaluation of bioadhesive vaginal films of metronidazole for vaginal candidiasis. *Lat Am J Pharm* [Internet]. 2012 [citado 25 de mayo de 2018];31, n.º 1. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10915/8433>
15. How Does VCF Contraceptive Film Work [Internet]. [citado 27 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://vcfcontraceptive.com/how-vcf-works.html>
16. DailyMed - VCF CONTRACEPTIVE- nonoxynol-9 aerosol, foam [Internet]. [citado 20 de abril de 2018]. Disponible en: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f7a7b388-e55e-4f55-b271-0a60bb7aa694>
17. DailyMed - VCF CONTRACEPTIVE PRE-FILLED APPLICATORS- nonoxynol-9 gel, metered [Internet]. [citado 27 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=34be97cd-3646-427d-8112-ba0030ff8d88>
18. WHO | WHO/CONRAD Technical Consultation on Nonoxynol-9 - Geneva, 9-10 October, 2001 [Internet]. WHO. [citado 21 de abril de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/RHR_03_8/en/
19. Roddy RE, Zekeng L, Ryan KA, Tamoufé U, Weir SS, Wong EL. A controlled trial of nonoxynol 9 film to reduce male-to-female transmission of sexually transmitted diseases. *N Engl J Med.* 20 de agosto de 1998;339(8):504-10.
20. Ensign LM, Cone R, Hanes J. Nanoparticle-based drug delivery to the vagina: a review. *J Control Release Off J Control Release Soc.* 28 de septiembre de 2014;0:500.