



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

“FORMULACIONES MUCOADHESIVAS”

Autor: Rafael Rodrigo Rodríguez

Tutora: Dña María Dolores Veiga Ochoa

Convocatoria:Febrero

1. RESUMEN

Las formulaciones mucoadhesivas suponen una forma de potenciar la acción tanto local como sistémica de gran variedad de principios activos. El desarrollo de este tipo de sistemas implica una serie de procesos multidisciplinares que van desde la elección del polímero adecuado hasta la evaluación de la mucosa diana y el estudio del comportamiento de la formulación en ésta.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:

El término adhesión aparece definido en el diccionario de la RAE como: “*Acción y efecto de adherir o adherirse*”. Esta definición hace referencia de manera escueta al proceso por el cual dos superficies establecen interacciones moleculares que permiten generar fuerzas atrayentes entre ambas, resultando en el fenómeno de la adhesión. Respecto a la mucoadhesión en el ámbito galénico, se puede definir como el proceso que implica la generación de interacciones entre una forma farmacéutica y una mucosa del organismo, estas interacciones permiten la fijación semipermanente de dicha forma farmacéutica a la mucosa.

Es a principios de los años 80 cuando el concepto de mucoadhesión empieza a generar verdadero interés en el desarrollo de formulaciones más novedosas. Hasta la actualidad, sigue suponiendo un campo de innovación y desarrollo debido a las ventajas que ofrecen, destaca de entre ellas la capacidad de permanecer en la mucosa diana durante un mayor periodo de tiempo que otras formas farmacéuticas más clásicas. Este aumento de la permanencia en el lugar de acción o absorción mejora la biodisponibilidad y características tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas de muchos principios activos, potenciándose su efecto local o sistémico. Otra ventaja destacable es la posibilidad de poder ser formuladas para que presenten cierta especificidad por un tejido mucoso en particular.

3. OBJETIVOS

En esta memoria se pretende establecer una visión global de las formulaciones mucoadhesivas y sus aplicaciones en el ámbito farmacéutico, presentándose los siguientes objetivos:

- Explicar el concepto de mucoadhesión, detallando los mecanismos fisicoquímicos que rigen este proceso así como los factores que lo condicionan.
- Describir los distintos tipos de polímeros que presenten capacidad mucoadhesiva, atendiendo a propiedades tales como: naturaleza, composición y comportamiento biológico.
- Definir el concepto de mucosa y examinar los diferentes tipos presentes en el organismo, así como sus características funcionales. Las mucosas en las que se centrará este trabajo corresponden a las que tapizan la región vaginal, bucal, nasal y ocular.
- Analizar las distintas formas farmacéuticas mucoadhesivas existentes, relacionándolas con las respectivas mucosas diana presentes en el organismo. Todo ello con el objetivo de dar a conocer sus aplicaciones.

4. MÉTODOS

Esta memoria se ha realizado mediante la revisión bibliográfica de publicaciones provenientes de distintas fuentes, seleccionadas a través de las plataformas científicas: PubMed, Research Gate y Google Académico.

5. RESULTADOS

► **MUCOSAS : ASPECTOS GENERALES**

El término mucosa se designa a la capa epitelial que recubre las paredes internas de determinados órganos (p.e: estómago) y cavidades externas (p.e: boca). Tiene funciones secretoras, absorptivas y protectoras frente a agresiones tanto mecánicas (acción lubricante) como químicas. La estructura se basa en un epitelio externo en contacto directo con la luz del órgano o cavidad caracterizado por presentar capas celulares con estrechas uniones intercelulares así como presencia de células calciformes, responsables de la secreción de mucus. Subyacente a esta capa se encuentra la lámina propia, un estrato de tejido conectivo seguido de otro altamente vascularizado, presenta función de soporte al epitelio superior y contiene células secretoras, tejido linfóide y una gran variedad de células inmunológicas. Ciertos tejidos mucosos como el del estómago e intestino poseen una tercera capa compuesta por músculo liso y con función fundamentalmente locomotora del tejido adyacente.

Si algo tienen en común las distintas mucosas del organismo es la presencia de “*mucus*”, un fluido viscoso y translúcido que se adhiere a la superficie del epitelio externo permitiendo la lubricación y protección adecuada del tejido. El mucus es producido mayoritariamente por glándulas secretoras de células calciformes, como las células de Goblet, que están presentes en la mayoría de mucosas del tracto digestivo y respiratorio. Está compuesto principalmente por agua (95%) y minoritariamente por otros elementos como proteínas, lípidos, aminoácidos y sales inorgánicas, además de elementos específicos de cada mucosa. Sin duda, los componentes más destacados son las mucinas: glicoproteínas de elevado peso molecular (500000 g/mol/unidad funcional) que poseen una estructura basada en un esqueleto peptídico de aproximadamente 800 aminoácidos rico en prolina, treonina y serina; estas dos últimas, gracias a la presencia de grupos hidroxilo se encuentran unidas a cadenas laterales de oligosacáridos. Destaca en la composición de estas ramificaciones la presencia de: N- acetilglucosamina, N-acetilgalactosamina, galactosa, fucosa y ácido siálico; este último presenta restos sulfuro en su estructura que condicionan el carácter polianiónico de las mucinas a pH neutro.

Las mucosas dotadas de interés en el uso de formulaciones mucoadhesivas serán la bucal, vaginal, ocular, nasal, gastrointestinal y rectal. Cada mucosa es diferente tanto en su composición como en su entorno y características, lo que determina que cada una presente una serie de ventajas y limitaciones. La mucosa vaginal, nasal, bucal y ocular serán analizadas oportunamente para relacionarlas con las correspondientes formulaciones mucoadhesivas.

► MUCOADHESIÓN

•CONCEPTO TEÓRICO Y MECANISMOS •

La mucoadhesión supone un fenómeno por el cual una molécula, generalmente de naturaleza polimérica, se fija a la superficie de una mucosa por la generación de fuerzas de atracción entre ambas.

El mecanismo propuesto para este fenómeno se divide en dos fases: contacto y consolidación. La primera engloba el momento en el que se produce el contacto entre el mucoadhesivo y la superficie de la mucosa, iniciándose la expansión e hinchamiento del material polimérico que propicia el contacto profundo con la mucosa.

Es en la fase de consolidación cuando los materiales poliméricos son activados por la presencia de agua, provocando la plastificación del sistema mediante el hinchamiento y la expansión de la red polimérica. Este proceso es crítico, ya que favorece el libre movimiento de las cadenas que presentan actividad mucoadhesiva y permite que se

establezcan interacciones débiles por fuerzas de Van der Waals y enlaces de hidrógeno, generándose la fuerza de atracción necesaria para la fijación.

Las teorías que tratan de explicar este proceso son varias, cada una puede implicar un subproceso dentro del fenómeno de la mucoadhesión y por lo tanto trabajarían en conjunto en lugar de existir un predominio de una sobre el resto. Estas teorías suelen dividirse en dos categorías: procesos físicos (teorías del humedecimiento, difusión y mecánica) y procesos químicos (teoría electrónica, cohesiva y de adsorción):

- a) **Teoría del Humedecimiento:** explica la gran afinidad que presentan los sistemas líquidos por la superficie mucosa debido a la capacidad que su estado físico les otorga para expandirse sobre ésta. Se toma como elemento crítico el ángulo de contacto, cuanto menor sea éste, mayor afinidad habrá; así, valores en torno a 0° determinarán una extensibilidad óptima sobre la superficie y favorecerán la adecuada interacción entre el polímero y la mucosa.
- b) **Teoría de la difusión:** explica cómo se produce la interpenetración entre las cadenas del bioadhesivo y las glicoproteínas presentes en la mucosa, generándose interacciones débiles y enlaces semipermanentes que derivan en entrecruzamientos; los cuales, cuanto más grado de interpenetración posean, mayor fuerza adhesiva presentarán. Este fenómeno está influenciado por factores del polímero como pueden ser su carga electrostática y la presencia de cadenas flexibles con grupos capaces de establecer enlaces por puentes de hidrógeno. La profundidad de la interpenetración depende directamente del coeficiente de difusión del material adhesivo en la mucosa, siendo de importancia la compatibilidad entre ambos ya que a mayor parecido estructural, mejor entrecruzamiento.
- c) **Teoría mecánica:** esta hipótesis se apoya en la difusión del líquido en los “micro-cracks” e irregularidades presentes en la superficie de la mucosa, derivando en la formación de una estructura entrecruzada de ambos y por lo tanto, en su adhesión.
- d) **Teoría mecánica de la fractura:** toma como referencia la fuerza que se debe aplicar para separar dos superficies una vez ha tenido lugar la adhesión. Tiene en cuenta la resistencia que ofrece la adhesión, la fuerza efectuada y el área total; sin embargo, obvia la interpenetración de cadenas y la difusión del polímero. Permite explicar y medir el proceso de adhesión en formas sólidas, las cuales no siguen el mismo comportamiento que las líquidas.

- e) **Teoría electrónica:** esta teoría describe la adhesión como un proceso de transferencia de electrones entre la mucosa y el polímero, generándose interacciones electrónicas que favorecen la adhesión.
- f) **Teoría de la adsorción:** en este caso se postula que la adhesión es el resultado de numerosas interacciones entre el material polimérico y la superficie de la mucosa. Dichas interacciones podrían dividirse en primarias: iónicas, covalentes y metálicas (indeseables debido a su carácter permanente) y secundarias: fuerzas de Van der Waals, hidrofóbicas y por puentes de hidrógeno (interacciones deseadas por ser semipermanentes).
- g) **Teoría cohesiva:** aquella que se produce por interacciones entre estructuras moleculares similares.

En definitiva y a modo de síntesis, se puede determinar que el proceso de mucoadhesión es dependiente del predominio de fuerzas atractivas (fuerzas de Van der Waals, enlaces de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y atracciones electrostáticas) sobre fuerzas repulsivas (repulsión electrostática y repulsión estérica).

•FACTORES CONDICIONANTES DE LA MUCOADHESIÓN •

La adhesión entre un polímero y una mucosa sigue un mecanismo complejo que se encuentra modulado por multitud de factores:

a) Factores relacionados con el polímero:

- a.1 Peso molecular y conformación espacial: las propiedades mucoadhesivas de un polímero lineal dependen enormemente del peso molecular de éste. Los polímeros lineales tienden a mejorar su capacidad mucoadhesiva con el aumento de su peso molecular, siendo aquellos valores por encima de 100,000 los que otorgarán mejores características bioadhesivas. Este hecho es fácilmente observable en el caso del polietilenglicol(PEG) y sus variantes: el PEG de peso molecular 20,000 tiene unas propiedades adhesivas pobres, el PEG 200,000 exhibe una adhesión mejor y el PEG 400,00 presenta una capacidad mucoadhesiva superior. Los polímeros no lineales siguen otras tendencias debido a su estructura, así el dextrano (PM= 19,500,00) presenta una fuerza adhesiva similar a la del PEG 200,000. Esto puede explicarse por la estructura helicoidal que presenta el dextrano, la cual provoca el atrapamiento de los grupos funcionales responsables de las interacciones que favorecen la adhesión.

- a.2 Flexibilidad de las cadenas poliméricas: el aumento en la flexibilidad conduce a una mejor difusión en la red estructural de la superficie mucosa y por lo tanto está directamente relacionada con un incremento en la capacidad de interpenetración.
- a.3 Capacidad de formar enlaces de hidrógeno: estas interacciones participan activamente en el fenómeno de la mucoadhesión. La capacidad de formar enlaces de hidrógeno de un polímero está estrechamente relacionada con su conformación espacial y la flexibilidad de sus cadenas.
- a.4 Hidratación: requisito fundamental en la etapa de consolidación para que el polímero se plastifique y se expanda, propiciando que los grupos funcionales capaces de formar enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas queden expuestos. Sin embargo, se ha de considerar el exceso de hidratación como un factor indeseable, por la formación de un polímero resbaladizo que no presente la adhesividad oportuna.
- a.5 Densidad de entrecruzamientos poliméricos: es de importancia tener en cuenta el tamaño de poro, la densidad del entrecruzamiento, así como el peso molecular medio. Un exceso de entrecruzamiento dificulta el acceso del agua al interior del polímero, produciéndose una disminución en el hinchamiento y en la correcta plastificación del sistema polimérico durante la fase de consolidación .
- a.6 Concentración del polímero activo: cada polímero presenta un rango de concentración óptimo, por debajo del cual las cadenas que penetran en la capa mucosa son insuficientes para generar una interacción satisfactoria. Por otro lado, el aumento en la concentración incrementa el número de cadenas con posibilidad de acceder a la superficie mucosa. Sin embargo, existe una concentración crítica a partir de la cual el polímero adopta una conformación más densa, rígida y estable ; disminuyendo su porosidad y, en consecuencia, la entrada de agua, fundamental para la adhesión.
- a.7 Carga electrostática: es de suma importancia la selección de un polímero que posea las características electrostáticas adecuadas para conseguir una correcta adhesión. Las moléculas de mucina están cargadas negativamente a ph neutro, por lo tanto un polímero catiónico será idóneo para esta circunstancia. Sin embargo, a bajos valores de ph la mucina no está cargada, por lo que los polímeros catiónicos no resultan aptos en estas stiuaciones mientras que los polímeros aniónicos representan una excelente opción.

b) Factores relacionados con el medio:

b.1 Fuerza aplicada: la aplicación de una presión mecánica puede ser un requisito en ciertas formulaciones mucoadhesivas sólidas, aunque existen polímeros capaces de adherirse incluso en ausencia de presión como el ácido poliacrílico reticulado y el ácido polimetacrílico. Este apartado supone una limitación en la administración de formas farmacéuticas sólidas mucoadhesivas a dianas donde este factor no puede controlarse, como la mucosa gastrointestinal.

b.2 Ph: los diferentes rangos de ph del medio pueden afectar a: la capacidad adhesiva del polímero(desplazando su equilibrio iónico) , su grado de hidratación y la densidad de carga electrostática de la superficie de la mucosa. La presencia de medios ácidos o alcalinos fuertes en regiones como el estómago supondrán un desafío a la hora de diseñar la formulación.

b.3 Tiempo de contacto inicial: condiciona de forma directamente proporcional el grado de hinchamiento del polímero, influyendo en la capacidad de interpenetración.

b.4 Presencia de agua: la hidratación supone, como ya se ha observado, un requisito fundamental para la correcta mucoadhesión.

c) **Factores de la mucosa**: cada mucosa es distinta, tanto en su composición como en el entorno en el que se encuentra, condicionando el diseño de la formulación. Además, se ha de tener en cuenta que el organismo es un medio en constante variación de sus condiciones, en las mucosas son de importancia las siguientes situaciones:

c.1 Renovación de las mucinas: la capa de mucus esta sometida a una constante renovación de su superficie, lo cual es trascendente por dos motivos: se incrementa el número de moléculas de mucina libres que se adhieren a la formulación comprometiendo su acción mucoadhesiva y se altera el tiempo de residencia de la forma farmacéutica, pudiendo provocar su desprendimiento prematuro.

c.2 Estados patológicos: las propiedades de las mucosas diana en condiciones normales pueden variar drásticamente cuando se instaura algún tipo de patología. Situaciones como: inflamación, vasodilatación, úlceras, proliferaciones bacterianas y fúngicas pueden alterar la fisiología y/o características de la mucosa y, en consecuencia, afectar a la correcta adhesión de la formulación a ésta. Será de especial importancia evaluar estos escenarios cuando la formulación se diseña para actuar en mucosas en estado patológico.

► POLÍMEROS MUCOADHESIVOS

•ASPECTOS GENERALES•

La selección de los excipientes poliméricos supone la piedra angular para diseñar un sistema mucoadhesivo que interaccione correctamente con la mucosa diana . En términos generales, un polímero mucoadhesivo ideal será: biocompatible, biodegradable, no tóxico ni irritativo, apto para incorporar la dosis de principio activo oportuna, capaz de adherirse por enlaces semipermanentes de forma rápida y específica a la mucosa diana, resistente a la degradación tanto en su almacenamiento como a lo largo de su vida útil y asequible económicamente.

Los polímeros que presentan buenas propiedades adhesivas suelen reunir una serie de características moleculares como: conformación espacial adecuada, elevado peso molecular, presencia de grupos funcionales capaces de formar enlaces por puentes de hidrógeno, cadenas flexibles, carga electrostática adecuada y propiedades de tensión superficial adecuadas que permitan el correcto humedecimiento y plastificación del sistema.

La biocompatibilidad y biodegradabilidad suponen dos de los aspectos más importantes a la hora de seleccionar un polímero mucoadhesivo. La primera engloba la capacidad del polímero de interactuar adecuadamente con el medio biológico en el que se encuentra, sin generar toxicidad ni efectos indeseables en éste. Estrechamente ligado a este concepto se encuentra el de biodegradabilidad, por el cual el material es descompuesto en estructuras más elementales que pueden ser asimiladas y/o eliminadas del organismo por vías metabólicas normales. La capacidad de biodegradación de un polímero depende de factores tales como: su estructura, composición química, presencia de grupos iónicos, peso molecular, morfología, homogeneidad de las unidades poliméricas y procesos a los que ha sido sometido.

•CLASIFICACIÓN Y TIPOS DE POLÍMEROS MUCOADHESIVOS•

Los polímeros mucoadhesivos pueden dividirse en varias categorías, en este caso, la clasificación se realizará atendiendo a su origen y naturaleza:

POLÍMEROS DE ORIGEN NATURAL	POLÍMEROS SINTÉTICOS	
	BIODEGRADABLES	NO BIODEGRADABLES
Colágeno: BC BD BPA Componente natural de proteínas. Estructura en triple hélice.	PLA: “Poly Lactic Acid” BD Unidades de ácido láctico. Termoplástico.	Derivados de celulosa: **HPMC: AA *HPC: AM ***CMC Sódica: AA CMC Cálcica: AB
Gelatina: BC BD BPA AM Obtención: colágeno desnaturalizado. Agar-agar: origen marino. AB Buena solubilidad acuosa. En forma de gel, admite sistemas de liberación prolongada (liposomas).	PGA: “Poly Glycolic Acid” BD Duro/resistente/cristalino. Elevado punto de fusión y mala solubilidad en solventes más comunes → Uso limitado.	Siliconas: polidimetil siloxanos, sílice coloidal, polimetacrilatos, ...
Albúmina: BC BD Conjuga con PEG para formar geles.	PHB: “PolyHidroxy Butarate” BD BC	Otros: PVP AB
Alginato: BC BD BPA Obtención: algas y bacterias. Estable, buena solubilidad acuosa, ↑viscosidad, económico. Al. Sódico: AA Ácido Algínico: AB	PLGA: “Polylactide-co-glycolide” BD Copolímero PGA y PLA. PGA: ↑cristalización: poco soluble. ↑PLA: ↓cristalización → ↑hidratación. ↑PLA: degradación más rápida.	Poloxaminas Poliuretanos
Dextrano BC BD Unidades: Glucosa y glucopiranosido Buena solubilidad acuosa. Comercialización: 40 y 70 Kdaltons.	PCL: “Poly(e-caprolactone)” BD Duro/flexible/P.fusión: 61 °C Estado gomoso: ✓ Permeabilidad	
Quitosano BC BD AA Glucosamina y N-acetil glucosamina. Obtención: crustáceos./ Policatiónico ↑nº de grupos que forman puentes de H (-OH,-NH ₂).	PDS: “Polydioxanone” BD Productos de degradación de muy baja toxicidad. Estructura química confiere buenas propiedades de flexibilidad al sistema	
Gomas vegetales Goma guar AA Tragacanto AA Acacia AB Karaya AM	PEG: “PolyEthylene Glycol” BD BC ↑Pmolecular: AA	BC : Excelente biocomp. BD : Biodegradable BPA : Bajo Perfil Antigénico AA : Adhesividad Alta AM : Adhesividad Media AB : Adhesividad Baja *HPC: <i>Hidroxipropilcelulosa</i> *HPMC: <i>Hidroxipropilmetilcelulosa</i> ***CMC: <i>Carboximetilcelulosa</i>

POLÍMEROS DE ORIGEN NATURAL	POLÍMEROS SINTÉTICOS BIODEGRADABLES	NUEVOS POLÍMEROS SINTÉTICOS
Derivados de celulosa Obtención: fibras vegetales. Unidades: D-glucopiranosas. Mala solubilidad acuosa.	Polianhídridos BD AM: Unidades conectadas por enlaces de tipo anhídrido.	Polímeros tiolados AA Adición de grupos -SH a polímeros como quitosano o alginato. Mejora bioadhesividad.
Almidón BC BD AB -AM Obtención: vegetales. Formado por: D-glucosa. Pectinas: estructura lineal. Amilopectinas: lineal+ramificaciones Admite grandes cantidades de PA. Permite controlar la liberación.	Poliamidas: “nylon” BD Amida-(alcano)n-Amida-(alcano).. Moléculas lineales/ Semicristalinas Termoplásticas/ ↑Utilizadas.	Polyox WSR AA BC Óxidos de homopolímeros polietilénicos. Hidrófilos. Elevado peso molecular. ↑nº de grupos capaces de formar puentes de hidrógeno. Toxicidad muy baja. Puede formularse en: geles, comprimidos, films, microesferas y jarabes.
Ácido hialurónico BC BD BPA Unidades: ácido glucurónico y N-acetil glucosamina. En seres vivos: fluido sinovial y ojo. Viscoelasticidad modificable por variación de PM y concentración.	Poliacrílicos: (Carbopol) BC BD AA ↑Pmolecular/ Aniónico a pH neutro. ✓ Formación de geles. ✓ Viscosidad ✓ Solubilidad acuosa	BC : Excelente biocomp. BD : Biodegradable BPA : Bajo Perfil Antigénico AA : Adhesividad Alta AM : Adhesividad Media AB : Adhesividad Baja
Ciclodextrinas BD Unidades de 6-8 glucosas. Estructura cíclica. Gastrorresistente.	Otros: poliortoésteres, poliuretanos, policianocrilatos, poliacetales BD	
Carragenanos: algas marinas AA BC BD		

*HPC: Hidroxipropilcelulosa **HPMC: Hidroxipropilmetilcelulosa ***CMC: Carboximetilcelulosa

► FORMULACIONES MUCOADHESIVAS

•FORMAS FARMACEÚTICAS•

Las principios activos incorporados a las distintas formas farmacéuticas mucoadhesivas, especialmente aquellos destinados a acceder a circulación sistémica, precisan interactuar con las membranas biológicas de las distintas mucosas del organismo para que tenga lugar su absorción. Existen cuatro mecanismos posibles: endocitosis, acceso por proteínas transportadoras, difusión activa y difusión pasiva; esta última representa el mecanismo predominante a través de rutas intercelulares y transcelulares. En el primer caso, se produce la difusión del fármaco por los espacios existentes entre las células, cuya laxitud es variable según el tipo de tejido; la naturaleza hidrofílica de estos espacios les convierte en una ruta de absorción adecuada para moléculas hidrófilas de pequeño tamaño. Por otro lado, la vía transcelular se caracteriza por el paso del fármaco a través de las células, las cuales presentan membranas lipídicas que facilitan el acceso de principios activos lipófilos. La correcta

absorción de un fármaco dependerá de numerosos factores como su velocidad de disolución, su solubilidad en el medio, el pH del entorno, etc. Destaca de entre todos el coeficiente de permeabilidad efectiva, este parámetro representa la capacidad del fármaco de atravesar la membrana, pudiendo ser potenciado gracias al uso de polímeros mucoadhesivos.

Por otro lado, para medir la fuerza y capacidad adhesiva de una forma farmacéutica existen diversos métodos: unos basados en la determinación de la fuerza requerida para separar las superficies adheridas y otros fundamentados en técnicas de fluorescencia (membranas lipídicas) y técnicas de marcaje radio-opaco (tracto gastrointestinal). Numerosos ensayos in vivo e in vitro son llevados a cabo con el objetivo de determinar parámetros relacionados con la adhesividad, absorción, permeabilidad, etc. Además, es frecuente el desarrollo de estudios ex vivo en muestras de mucosas procedentes de animales, lo que permite observar de manera más directa y detallada el comportamiento adhesivo de la formulación.

Las formas farmacéuticas mucoadhesivas más comunes son las siguientes:

Comprimidos:

Formas farmacéuticas pequeñas y de consistencia sólida que pueden ser formuladas con un recubrimiento mucoadhesivo, el cual en contacto con agua se plastificará permitiendo la adhesión a la mucosa diana. La incorporación de polímeros adhesivos permite, aparte de modular la liberación del principio activo, mejorar la absorción y biodisponibilidad de éste gracias al estrecho contacto entre el comprimido y la superficie mucosa. Este tipo de formulaciones son ampliamente utilizadas en la mucosa bucal, gastrointestinal y vaginal. Suelen presentarse con el principio activo incluido en una matriz polimérica, la cual se fija a la mucosa objetivo y libera el fármaco por fenómenos de erosión. Pueden requerir de una fuerza o presión para su correcta fijación a la diana, lo que puede suponer una limitación, especialmente en el tracto gastrointestinal donde no existe un acceso directo.

Parches:

Formas farmacéuticas sólidas constituidas por una estructura simple en forma de disco adhesivo o por un sistema compuesto de varias láminas. Los sistemas multilaminares suelen presentar capas con distintas funcionalidades: actuar de reservorio del principio activo, facilitar la adhesión a la mucosa, tener función protectora del parche, etc. A su vez pueden incluirse láminas impermeables que permitan dirigir la liberación del fármaco pudiendo obtener sistemas de liberación unidireccionales (b,d) o bidireccionales (a y c).

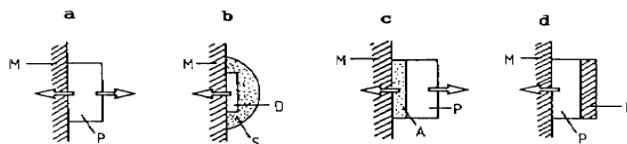


FIGURA 4.- Esquema de cuatro tipos de parches adhesivos para liberación bucal de péptidos. M, mucosa. P, polímero con péptido. D, depósito de fármaco. S, protector adhesivo. A, capa adhesiva. B, capa impermeable de refuerzo.

Ars Pharmaceutica, 41:v1; 115-128, 2000

Films

Formas farmacéuticas sólidas de escaso grosor que se caracterizan por ser flexibles y elásticas. Son de interés a la hora de diseñar sistemas mucoadhesivos, especialmente aquellos destinados a la región bucal, ya que ofrecen mayor comodidad que los comprimidos bucoadhesivos y a la vez mejor resistencia a la saliva que la mayoría de los geles. Además, permiten proteger heridas bucales reduciendo el dolor y el acceso de bacterias a éstas.

Geles

Se trata de preparaciones semisólidas que contienen el principio activo y aditivos sólidos atrapados en una fase líquida formando una red de partículas, que puede ser de naturaleza acuosa, alcohólica u oleosa. Tienen la ventaja de extenderse y dispersarse fácilmente a través de la superficie de la mucosa, sin embargo, los geles convencionales presentan poco tiempo de retención en ella. Este problema se ha abordado gracias al uso de geles mucoadhesivos, que dotan a la formulación de una mayor permanencia en la diana. En la práctica se encuentran distintos tipos de geles como: hidrogeles, oleogeles, geles in situ, geles termosensibles (gelifican a una temperatura determinada), nanogeles, etc

Soluciones

Sistemas formados por uno o varios solutos disueltos en una fase líquida. En formulaciones mucoadhesivas suelen emplearse vía ocular o nasal, pudiendo contener sistemas encapsuladores de principio activo como microesferas y nanopartículas.

Otros

Existen formulaciones, incorporadas recientemente, como nanopartículas y micropartículas elaboradas con polímeros mucoadhesivos. Este tipo de formulaciones presentan características funcionales de gran interés como son la encapsulación de principios activos y el control sobre la liberación del fármaco. Estas ventajas, unidas a la capacidad de mucoadhesión, aumentan aún más las posibilidades en el diseño de formas farmacéuticas mucoadhesivas más innovadoras. Existen formulaciones en forma de sprays, granulados, etc.

•APLICACIONES DE LAS FORMULACIONES MUCOADHESIVAS•

Cada mucosa tiene sus características particulares y un entorno determinado, por lo que el diseño de una formulación mucoadhesiva requerirá el análisis minucioso del tejido diana. Esta memoria describirá las aplicaciones de las formulaciones mucoadhesivas a nivel vaginal, bucal, nasal y ocular:

Formulaciones de administración vaginal

La región vaginal se caracteriza por poseer un epitelio de estratificación variable y altamente vascularizado que se encuentra recubierto de una capa mucosa con funciones protectoras y depurativas de la vagina. Posee una secreción rica en mucina y macronutrientes que favorecen la presencia de la microbiota vaginal, la cual fermenta el glucógeno a ácido láctico derivando en valores de pH ácidos que oscilan en torno a 3,8-4,5 en condiciones normales. El pH puede verse afectado por la producción hormonal, la cual está muy ligada al periodo menstrual y a la edad. A su vez, el pH puede aumentar debido a la presencia de infecciones, semen y ciertos productos de uso íntimo. Cuanto mayor sea el pH, más fácil será la colonización de la vagina por parte de cepas microbianas patológicas, no obstante, el exceso de pH por sobreproducción de ácido láctico puede generar molestias de tipo irritativo y escozor.

Como ruta de administración, la vía vaginal presenta una gran superficie de absorción y permite mejorar la biodisponibilidad de fármacos que sufren efectos de primer paso hepático o procesos degradativos gastrointestinales. Mientras que en formulaciones más clásicas pueden darse valores de biodisponibilidad bajos por fenómenos de migración de la forma farmacéutica dentro de la vagina, los sistemas mucoadhesivos tienen la posibilidad de permanecer adheridos a la mucosa vaginal y modular la liberación del principio activo. Se dispone de numerosos polímeros adhesivos con buen rendimiento en esta región como: el carbopol(934), la hidroxipropilmetilcelulosa, el ácido poliacrílico y el quitosano. A partir de ellos, se han desarrollado numerosos sistemas mucoadhesivos de administración vaginal en forma de comprimidos matriciales, discos vaginales, geles, hidrogeles, geles termosensitivos, suspensiones microparticulares, etc.

FORMA FARMACÉUTICA	PRINCIPIO ACTIVO	EXCIPIENTES	RESULTADOS	OBSERVACIONES
Hidrogel termosensible de Tenofovir encapsulado en microesferas.	Tenofovir [1] (TFV) 1ªPrevención transmisión del VIH. 2ªProtección de la mucosa (BSP).	Quitosano(QS)MA BSP(<i>Bletilla striata</i> polysaccharid) Alginato sódico (AS) Glicerofosfato(GP)	-Formulación con adhesión adecuada. -Liberación prolongada. -Doble actividad mucoadhesiva (gel y microesferas).	Preparación de microesferas QS-BSP-TFV por spray en seco. Hidrogel por incorporación de AS a solución QS-GP.
Pasta adhesiva	Doxepina [2] (DO) Dolor ginecológico postoperatorio	Orafix© MA <i>Pectin 1 – 5 %</i> <i>Silica 5 – 10 %</i> , <i>Na+ CMC 5 – 10 %</i> , <i>Paraffinum liquidum..</i>	-Formulación con buenas capacidades mucoadhesivas. -Liberación y retención adecuadas.	Estudios de permeabilidad sugieren una absorción sistémica (indeseable) insignificante
Granulados compactos	Aciclovir Antivírico, prevención herpes genital [21]	HPMC + Anhídrido(ANH) A:+ Quitosano (QS) B: + Carragenanos	TL óptimo: 8-9 días en A y B. Adhesión: 72h Mejor: A HPMC + QS	A: QS protege a la mucosa de daños HPMC: mejora TL ANH: estabiliza el sistema polimérico
Comprimido vaginal bicapa: capa externa efervescente + matriz interna (polímero + PA)	Lactobacillus spp. [3] Infecciones vaginales. Prevención de candidiasis vaginal.	Carbopol® MA Na-CMC MA Quitosano MA	TP adecuado (aprox. 24h.) Buena mucoadhesión. Dos perfiles de liberación distintos.	<u>Liberación inmediata</u> por disolución de capa externa y superficie de la matriz. <u>Liberación prolongada</u> (24h aprox.) del resto de la matriz.
Comprimido vaginal.	Tenofovir [4] Prevención de la transmisión del VIH	HPMC MA Quitosano MA Goma Guar MA Eudragit® MA Varias formulaciones con distintos %	Buena combinación polimérica: TP = 96h TL = 72h	Mayores concentraciones de quitosano que de HPMC resultan en comprimidos de aplicación más cómoda.
NPs vehiculizadas en comprimido nuclear simple con matriz polimérica.	Amoxicilina encapsulada [5] Tratamiento de vaginitis atrófica.	<u>NPs:</u> quitosano ascorbato. MA <u>Matriz:</u> PVP y manitol.	Buenas propiedades antimicrobianas. Buena capacidad regenerativa del tejido gracias al QS.	La matriz polimérica se disuelve rápidamente en contacto con fluidos vaginales liberando las NPs. NPs de QS: buena adherencia

MA: mucoadhesivo TP: tiempo de permanencia TL: tiempo de liberación NPs: nanopartículas.

Formulaciones de administración bucal, sublingual y gingival

Aunque tenga una superficie muy limitada de aproximadamente 50 cm², esta región se caracteriza por ser cómoda y controlable debido a su fácil acceso, presentar una adecuada vascularización y permeabilidad así como un escaso contenido de enzimas degradativas. Todas estas características la convierten en una buena diana para una formulación mucoadhesiva, especialmente aquellas cuyos principios activos sufren de notables pérdidas sistémicas por efecto de primer paso hepático o degradación enzimática, ya que se evita esta problemática. Por otro lado, encontramos la mucosa sublingual, un epitelio extremadamente vascularizado y que permite una rápida absorción sistémica. La mucosa bucal es de interés para diseñar una formulación mucoadhesiva con liberación prolongada del activo, apta tanto para la absorción sistémica de éste como para un efecto local; mientras que la mucosa sublingual es idónea para una formulación de liberación rápida, por lo tanto no sería adecuada como diana en formulaciones mucoadhesivas. La mucosa gingival tiene aplicaciones en el desarrollo de formulaciones anestésicas mucoadhesivas, de aprovechamiento en procedimientos odontológicos.

FORMA FARMACÉUTICA	PRINCIPIO ACTIVO	EXCIPIENTES	RESULTADOS	OBSERVACIONES
Pasta adhesiva con PA encapsulado en liposomas.	Doxorubicina [6] Cáncer oral.	Alginato MA Liposomas LP	Buena MA (80% adherido). Buen perfil de LP (20% tras 2h)	El cross-linking polimérico ofreció resultados más satisfactorios de MA y LP
Comprimido mucoadhesivo	Risperidona. [7] Anti-psicótico	Carbopol® MA Alginato MA 16.4% Carbopol 20.3% Alginato	PA y excipientes compatibles. LP : 90% a las 8h.	Liberación por hinchamiento de la matriz y erosión.
Parche mucoadhesivo	Atenolol [8] AntiHTA.	Mucílago de fenogreco MA (<i>Trigonella spp.</i>) HPMC MA Etilcelulosa: capa impermeable.	Mezcla polimérica con buena fuerza adhesiva. LP : 12h	Buena alternativa a formas clásicas por reducir el intervalo posológico.
Parche mucoadhesivo de Mirto	Extracto de “Myrtus communis” Aftas orales [9]	PVP MA Gelatina MA Metilcelulosa MA Pectina MA	Buen TP con desintegración completa pasadas las 24h.	%óptimos PVP: 7.20 mg Gelatina: 35.04 mg Metilcelulosa:50.52 mg Pectina:7.22 mg Extracto de Mirto: 20 mg

FORMA FARMACÉUTICA	PRINCIPIO ACTIVO	EXCIPIENTES	RESULTADOS	OBSERVACIONES
Film mucoadhesivo	Prilocaina Lidocaína [10] Anestesia bucal.	Film mucoadhesivo. (no especificado)	Modelo in vivo demostró efecto anestésico de duración adecuada.	Efecto anestésico: Comienzo: 5 min. Pico máx: 15-25 min. Duración efecto: 50 min.
Nanopartículas Mucoadhesivas	Coenzima Q10 [11] Antiox.	Quitosano Sulfato de dextrano sódico.	Mejora de la absorción y biodisponibilidad de CoQ10.	Concentración óptima de polímeros: 0,5 mg/ml Mejora notable de la solubilidad, fotoestabilidad y termoestabilidad de CoQ10.
Gel nano lipídico con PA encapsulado en NPs sólidas.	Miconazol [12] Candidiasis bucal	Phospholipon® Softisan®	Mayor TL y mejor actividad antifúngica que forma comercial (Daktarin® gel)	Gel nanolipídico estable, viscoelástico, pseudoplástico y con buena extensibilidad.
Parche mucoadhesivo [13]	Ibuprofeno Inflamación dental/bucal	PVP(film) CMC(MA)	LP: PA en saliva 5 h.	PA con rango de dosis aceptable, sin producir irritación.(70–210 µg/ml).

MA: mucoadhesivo LP: Liberación Prolongada TP: tiempo de permanencia

Formulaciones de administración nasal

Tejido mucoso que desarrolla una importante función protectora debido a que filtra, calienta y humidifica el aire inhalado a su entrada en el tracto respiratorio. La filtración de este aire provoca la retención de partículas y microorganismos en el epitelio mucoso, el cual dispone de mecanismos mucociliares que favorecen el aclaramiento de estos elementos junto con el mucus hacia la garganta y posteriormente, al tracto gastrointestinal. Las formulaciones mucoadhesivas persiguen aumentar el tiempo de permanencia en la región nasal, tratando de superar los mecanismos mucociliares y de drenaje que posee esta zona.

La mucosa nasal posee una superficie efectiva de 150-200 cm² con un espesor de 2-4 mm, presenta una alta vascularización junto con buenas características de permeabilidad que permiten una excelente absorción de principios activos. Confiere una buena absorción sistémica sin degradación gastrointestinal ni efecto de primer paso hepático y con curvas de concentración- tiempo con características cercanas a la administración intravenosa. Como inconvenientes, destacan el poco volumen de medicamento admitido y los efectos secundarios que implican desde una irritación de la mucosa y aumento de la actividad inmunológica hasta el desarrollo de un cuadro de rinitis atrófica por destrucción del sistema mucociliar. Por ello,

la tolerabilidad y la no irritabilidad de los tejidos mucosos y mucociliares es un requisito prioritario para las formulaciones destinadas a esta vía. Otro factor a tener en cuenta es la posibilidad de que parte de la dosis administrada acceda a la región pulmonar; por consiguiente deberían evaluarse los potenciales efectos secundarios derivados .

TIPO DE FORMULACIÓN	PRINCIPIO ACTIVO	EXCIPIENTES	RESULTADOS	OBSERVACIONES
Microemulsión mucoadhesiva	Rivastigmina (RV) [14] Demencia	Quitosano MA	Soluciona problemas de RV ↑Biodisponibilidad ↓Frec. Posológica	Problemas RV: ↓soluble/↓penetración ↑efecto primer paso ↓ BD (36%)
Nanopartículas Mucoadhesivas	*Desvenlafaxi -na [15]	PLGA MA Quitosano MA	Mejora parámetros FD , FC y BD	Preparación de NPs por evaporación del solvente.
Nanopartículas Mucoadhesivas	Insulina [16] <i>Antidiabético</i>	Almidón reticulado MA	↓70% de glucosa plasmática. Duración: 6h. Pico máximo: 1 h.	Reticulación de intensidad media con epiclorohidrina da resultados óptimos.
Microesferas (ME) Mucoadhesivas	Metocloprami -da [17] <i>Antiemético</i>	Quitosano (QS) MA Alginato (AL) MA	Tiempo de Liberación: 1-3 h. ↑Mucoadhesión. QS: ↑permeabilidad al PA.	ME de QS+AL presentan control de la liberación. ↑Penetración en mucosa de ME: QS+AL que las ME: AL

MA: mucoadhesivo *Desvenlafaxina: Antidepresivo **FD**: Farmacodinámicos **FC**: Farmacocinéticos **BD**: biodisponibilidad

Formulaciones de administración ocular.

La región ocular se caracteriza por su gran accesibilidad, pero presenta una serie de limitaciones como: entorno fisiológico delicado, admisión de bajos volúmenes de medicamento, poco porcentaje de penetración intraocular (1-3% de la dosis) y la presencia de mecanismos de drenaje como generación constante de lágrima, vaciado lacrimal y parpadeo. Así, formas farmacéuticas más clásicas presentan tiempos de residencia disminuidos, siendo este punto donde toman importancia las formulaciones mucoadhesivas. Se emplean sistemas de parches, insertos oculares y geles mucoadhesivos. Dentro de la gran variedad de polímeros disponibles, destaca el ácido hialurónico por su excelente biocompatibilidad, ya que se encuentra formando parte de las estructuras oculares.

TIPO DE FORMULACIÓN	PRINCIPIO ACTIVO	EXCIPIENTES	RESULTADOS	OBSERVACIONES
Gel termosensible + PA en micropartículas (MP)	Tobramicina [18] <i>Antibiótico</i>	Quitosano: MP y gel. Tripolifosfato(MP). Poloxamer: gel.	↑Concentración de PA en diana que colirios clásicos. ↑Permeabilidad	Gelifica a 32 °C Comportamiento pseudoplástico.

TIPO DE FORMULACIÓN	PRINCIPIO ACTIVO	EXCIPIENTES	RESULTADOS	OBSERVACIONES
Inserto ocular	Fluoresceína [19] <i>Diagnóstico</i>	Ácido poliacrílico (PAA) sin modificar.	↓ TP /similar a gotas oculares.	Buena aceptación por los usuarios.
Inserto ocular	Fluoresceína [19] <i>Diagnóstico</i>	Ácido poliacrílico Tiolado (-SH).	↑ TP respecto a gotas oculares y PAA sin modificar. TP: 8 h.	Buena aceptación por los usuarios. PAA tiolado: excelente candidato.
Liposomas recubiertos de Quitosano.	Ciprofloxacino [20] <i>Antibiótico</i>	Liposomas: PC+CH+SA+DP. Recubrimiento: Quitosano MA	Buena liberación prolongada de PA (8h)	Recubrimiento de Quitosano otorga una mayor retención del PA.

TP: Tiempo de Permanencia PC: fosfatidilcolina CH: colesterol SA: estearilamina DP: fosfato de diacetilo

6. CONCLUSIONES

Las formulaciones mucoadhesivas ofrecen un sinnúmero de posibilidades en la innovación galénica, por ello es de gran interés que se continúe en su investigación y desarrollo. La exploración de los mecanismos que rigen la mucoadhesión, la incorporación de nuevos polímeros bioadhesivos y el perfeccionamiento de las técnicas de elaboración de las distintas formulaciones permitirá expandir aún más sus aplicaciones en la industria farmacéutica.

7. BIBLIOGRAFÍA

“Advances in oral transmucosal drug delivery” Viralkumar F. Patel¹, Fang Liu¹, Marc B. Brown. School of Pharmacy, University of Hertfordshire, Hatfield, UK.

“Polymers in mucoadhesive drug delivery system-latest updates” B. Saraswathi, Anna Balaji and m.s. Umashankar. Trinity College of Pharmaceutical Sciences, Peddapalli, Karimnagar, India. Publicado en International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science ISSN- 0975-1491 Vol. 5, Supp. 32013.

“Mucoadhesive drug delivery system: An overview” Bindu M. Boddupalli, Zulkar N. K. Mohammed, Ravinder Nath, David Banji. Department of Pharmaceutics, Nalanda College of Pharmacy, Nalgonda, Andhra Pradesh - 508 001, Faculty of Technology, Osmania University, Hyderabad, Andhra Pradesh, India.

“Polymers in pharmaceutical drug delivery system: a review” Krushnakumar J Gandhi*, Subhash V Deshmane, Kailash R Biyani Department of Pharmaceutics, Anuradha College of Pharmacy, Chikhli, Dist- Buldana 443201, India.

“Sistemas de liberación Bioadhesivos” Rodríguez, I.C.; Cerezo, A.; Salem, I.I. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, 18071 Granada.

[1] “Thermosensitive Chitosan Hydrogels Containing Polymeric Microspheres for Vaginal Drug Delivery” Ting-Ting Yang, Yuan-Zheng Cheng, Meng Qin, Yong-Hong Wang, Hong-Li Yu, An-Lin Wang and Wei-Fen Zhang.

- [2] “Development of a mucoadhesive delivery system for control release of doxepin with application in vaginal pain relief associated with gynecological surgery” Sanz R., Clares B., Mallandrich M., Suñer-Carbó J., Montes M.J., Calpena A.C.
- [3] “A novel double-layer mucoadhesive tablet containing probiotic strain for vaginal administration: Design, development and technological evaluation” Sánchez M.T., Ruiz M.A., Castán H., Morales M.E.
- [4] “Optimization of tenofovir release from mucoadhesive vaginal tablets by polymer combination to prevent sexual transmission of HIV” Notario-Pérez F., Cazorla-Luna R. Martín-Illana A., Ruiz-Caro R., Tamayo A., Rubio J., Veiga M.D.
- [5] “Chitosan Ascorbate Nanoparticles for the Vaginal Delivery of Antibiotic Drugs in Atrophic Vaginitis” Silvia Rossi, Barbara Vigani, Antonella Puccio, Maria Cristina Bonferoni, Giuseppina Sandri, and Franca Ferrari
- [6] “Mucoadhesive alginate pastes with embedded liposomes for local oral drug delivery” Shtenberg Y., Goldfeder M., Prinz H., Shainsky J., Ghantous Y., Abu El-Naaj I., Schroeder A., Bianco-Peled H.
- [7] “Risperidone mucoadhesive buccal tablets: formulation design, optimization and evaluation” Çelik B. Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Bezmialem Vakıf University, Fatih, Istanbul, Turkey.
- [8] “Buccal patches of atenolol formulated using fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) seed mucilage” Adhikari S.N.R., Panda S.
- [9] “Formulation and Optimization of Oral Mucoadhesive Patches of *Myrtus Communis* by Box Behnken Design” Hashemi M., Ramezani V., Seyedabadi M., Ranjbar A.M., Jafari H., Honarvar M., Fanaei H.
- [10] “Combining amino amide salts in mucoadhesive films enhances needle-free buccal anesthesia in adults” do Couto R.O. , Cubayachi C. , Calefi P.L. , Lopez R.F.V., Pedrazzi V., De Gaitani C.M., de Freitas O.
- [11] “Preparation and Characterization of Mucoadhesive Nanoparticles for Enhancing Cellular Uptake of Coenzyme Q10” Lee J.S. , Suh J.W. , Kim E.S. , Lee H.G.
- [12] “Novel solidified reverse micellar solution-based mucoadhesive nano lipid gels encapsulating miconazole nitrate-loaded nanoparticles for improved treatment of oropharyngeal candidiasis” Kenechukwu F.C. , Attama A.A., Ibezim E.C.
- [13] “Development of mucoadhesive patches for buccal administration of ibuprofen” Luana Periolia, Valeria Ambrogia, Fausta Angelicia, Maurizio Riccia, Stefano Giovagnolia ,Marinella Capucella, Carlo Rossia.
- [14] “Formulation and In-vivo Pharmacokinetic Consideration of Intranasal Microemulsion and Mucoadhesive Microemulsion of Rivastigmine for Brain Targeting” Shah B., Khunt D., Misra M., Padh H..
- [15] “Development and evaluation of Desvenlafaxine loaded PLGA-chitosan nanoparticles for brain delivery” Tong G.F., Qin N., Sun L.W.
- [16] “Effective insulin delivery using starch nanoparticles as a potential trans-nasal mucoadhesive carrier” Akhlesh Kumar Jain, Roop K.Khar, Farhan J.Ahmed , Prakash V.Diwan.

[17] “*Mucoadhesive microspheres for nasal administration of an antiemetic drug, metoclopramide: in-vitro/ex-vivo studies*” Elisabetta Gavini, Giovanna Rassa, Vanna Sanna, Massimo Cossu, Paolo Giunchedi.

[18] “*Improvement in Ocular Bioavailability and Prolonged Delivery of Tobramycin Sulfate Following Topical Ophthalmic Administration of Drug Loaded Mucoadhesive Microparticles Incorporated in Thermosensitive In Situ Gel*” Khan S., Warade S., Singhavi D.J. Institute of Pharmaceutical Education and Research , Wardha, Maharashtra, India .

[19] “*Mucoadhesive ocular insert based on thiolated poly(acrylic acid): development and in vivo evaluation in humans*” Hornof M., Weyenberg W., Ludwig A., Bernkop-Schnürch A. Institute of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics, University of Vienna, Althanstrasse 14, A-1090 Vienna, Austria.

[20] “*Ocular ciprofloxacin hydrochloride mucoadhesive chitosan-coated liposomes*” Abdelbary G , Department of Pharmaceutics and Industrial Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Cairo University, Cairo, Egypt.

[21] “*Chitosan and Kappa-Carrageenan Vaginal Acyclovir Formulations for Prevention of Genital Herpes. In Vitro and Ex Vivo Evaluation*” María-Pilar Sánchez-Sánchez, Araceli Martín-Illana, Roberto Ruiz-Caro, Paulina Bermejo, María-José Abad, Rubén Carro, Luis-Miguel Bedoya, Aitana Tamayo, Juan Rubio, Anxo Fernández-Ferreiro, Francisco Otero-Espinar, and María-Dolores Veiga.