



FORMULACIONES MUCOADHESIVAS

INTRODUCCIÓN

El término adhesión se refiere al fenómeno por el cual dos superficies establecen interacciones moleculares, generando una fuerza de atracción entre ambas, lo que resulta en su fijación.

En el ámbito galénico, la mucoadhesión permite la fijación de una forma farmacéutica a una mucosa, aumentando el tiempo de permanencia de la formulación en la diana.

Este hecho permite mejorar la biodisponibilidad y características tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas de gran variedad de principios activos, potenciándose sus efectos sistémicos o locales.

OBJETIVOS

- Explicar el concepto de mucoadhesión, detallando los mecanismos físico-químicos que rigen este proceso así como los factores que lo condicionan.
Describir los distintos tipos de polímeros mucoadhesivos atendiendo a propiedades tales como composición, comportamiento biológico y fuerza adhesiva.
Definir el concepto de mucosa y examinar los distintos tipos presentes en el organismo así como sus características funcionales. Este trabajo se centrará en la mucosa vaginal, bucal, ocular y nasal.
Analizar las distintas formas farmacéuticas mucoadhesivas existentes, relacionándolas con las respectivas mucosas con el fin de dar a conocer sus aplicaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

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

RESULTADOS

MUCOSAS: ASPECTOS GENERALES

FUNCIONES

Secreción y Absorción.
Protección: agresiones mecánicas (lubricación) y químicas.

ESTRUCTURA

Por lo general posee dos capas diferenciadas. Algunas mucosas como la intestinal y estomacal presentan una tercera capa de músculo liso.

Epitelio externo en contacto directo con la luz del órgano o cavidad, con un número variable de estratos celulares y células calcálcicas secretoras.
Lámina propia: estrato de tejido conectivo con alta vascularización que ofrece funciones de soporte al epitelio externo.
Presenta: células secretoras, tejido linfoide y gran variedad de células inmunológicas.

MUCUS

Fluido viscoso y traslucido que se adhiere a la superficie del epitelio externo permitiendo la lubricación y protección del tejido subyacente. Es producido mayoritariamente por células calcálcicas, como las células de Goblet.

Composición: agua (95%) + mucinas + proteínas + lípidos + aminoácidos + sales inorgánicas + elementos de cada mucosa.
Mucinas: glicoproteínas responsables de la interacción con los materiales mucoadhesivos. Poseen un elevado peso molecular con una estructura basada en un esqueleto peptídico de aprox. 800 aminoácidos, rico en prolina, treonina y serina.
Estos aminoácidos permiten la unión de cadenas laterales de oligosacáridos: N-acetilglucosamina, N-acetilgalactosamina, galactosa y ácido silícico. Estas cadenas laterales son las responsables del carácter polimérico de las mucinas a pH neutro.

BUCAL Y GINGIVAL

Superficie de absorción limitada de 50 cm2.
Región cómoda y controlable por su fácil acceso con buena vascularización y escasas enzimas degradativas. Diana adecuada para formulaciones que sufran pérdidas por efecto de primer paso hepático y/o degradación estomacal.

Mucosa bucal y gingival aptas para formulaciones con liberación prolongada del activo, mientras que la sublingual lo es para una liberación rápida, por lo tanto no es de interés para una formulación mucoadhesiva.

NASAL

Tejido que realiza una importante función protectora debido a que filtra, calienta y humidifica el aire inhalado a su entrada en el tracto respiratorio. Esta filtración provoca la retención de partículas y microorganismos que, gracias a la presencia de un sistema mucociliar de drenaje nasal, son desplazados a la garganta y posteriormente al tracto gastrointestinal.

Superficie de absorción de 150-200 cm2 con un espesor de 2-4 mm. Posee valores de permeabilidad óptimos para la absorción sistémica de principios activos sin efecto de primer paso hepático ni degradación gastrointestinal.

Como inconvenientes destacan: el bajo volumen de admisión de fármacos, el posible acceso de parte de la dosis a la región pulmonar y los efectos secundarios en forma de daños sobre la mucosa y sistema mucociliar, causados por excipientes irritantes para el tejido.

MUCOSAS DE INTERÉS

Región caracterizada por su gran accesibilidad. Limitada por:
Delicado entorno fisiológico.
Admisión de bajos volúmenes de medicamento y poco porcentaje de penetración intracelular (1-3%).
Mecanismos de drenaje: generación de lágrima, vaciado lacrimal, parpadeo.

Mientras que las formulaciones clásicas son removidas rápidamente de la región, las formulaciones mucoadhesivas ofrecen un aumento en el tiempo de permanencia.

OCULAR

Región caracterizada por su gran accesibilidad. Limitada por:
Delicado entorno fisiológico.
Admisión de bajos volúmenes de medicamento y poco porcentaje de penetración intracelular (1-3%).
Mecanismos de drenaje: generación de lágrima, vaciado lacrimal, parpadeo.

Mientras que las formulaciones clásicas son removidas rápidamente de la región, las formulaciones mucoadhesivas ofrecen un aumento en el tiempo de permanencia.

VAGINAL

Epitelio de estratificación variable y altamente vascularizado con función protectora y depurativa de la región vaginal. Presenta una alta permeabilidad y una buena superficie de absorción.

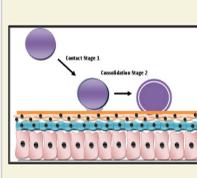
Mucus rico en mucinas y macromoléculas que favorecen la presencia de la microbiota vaginal, la cual fermenta glucógeno a ácido láctico. Gracias a esta fermentación, la vagina posee un ambiente normal en pH de 3,8-4,5. El aumento de este pH favorece la colonización de la vagina por microorganismos patológicos.

Como diana, permite la mejora de la biodisponibilidad de fármacos que sufran pérdidas por efecto de primer paso hepático y/o degradación intestinal.

Las formulaciones mucoadhesivas permiten un aumento en el tiempo de permanencia en comparación con las formas más clásicas, que se ven afectadas por fenómenos de migración dentro de la vagina.

MUCOADHESIÓN

FASES DE LA MUCOADHESIÓN



1. CONTACTO

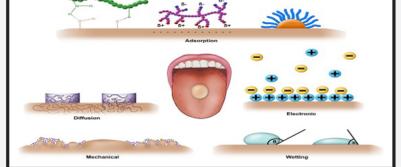
Se produce el contacto entre el polímero y la superficie de la mucosa, iniciándose la expansión y el hinchamiento del material polimérico que propiciará el contacto profundo con la mucosa.

2. CONSOLIDACIÓN

El material polimérico se activa en presencia de agua, plastificándose el sistema por hinchamiento y expansión de la red polimérica.
Fase crítica, ya que favorece el libre movimiento de las cadenas con capacidad adhesiva, permitiendo que interacciones con las glicoproteínas de la mucosa.

MECANISMOS RESPONSABLES DE LA MUCOADHESIÓN

- Teoría del Humedecimiento: formas líquidas presentan gran afinidad por la superficie mucosa gracias a la capacidad que su estado físico les otorga para expandirse sobre ésta. Toma como elemento determinante el ángulo de contacto.
Teoría Electrónica: la transferencia de electrones entre el polímero y la superficie de la mucosa genera interacciones electrónicas que propician la mucoadhesión.
Teoría de la Difusión: se produce una interpenetración entre las cadenas del polímero y las glicoproteínas de la mucosa. Depende del coeficiente de difusión del polímero sobre la mucosa, así como del número de cadenas poliméricas capaces de interactuar con el epitelio.
Teoría Mecánica: difusión del líquido en los microcracks e irregularidades de la superficie de la mucosa.
Teoría mecánica de la fractura: determina la capacidad adhesiva por la fuerza que hace falta para separar dos superficies adheridas.
Teoría Cohesiva: a mayor parecido estructural entre las superficies, mejor adhesión.
Teoría de la Adsorción: la adhesión se produce por interacciones de tipo semi-permanente como fuerzas de Van der Waals, hidrofóbicas y por puentes de hidrógeno.



FACTORES QUE AFECTAN A LA MUCOADHESIÓN

- RELACIONADOS CON EL POLÍMERO:
Peso molecular / Conformación espacial / Flexibilidad de las cadenas
Capacidad de formar enlaces de hidrógeno / Hidratación
Densidad del entrecruzamiento polimérico / Carga electrostática
Concentración del polímero activo
RELACIONADOS CON EL MEDIO:
Ph / Presencia de agua / Tiempo de contacto inicial / Fuerza aplicada
RELACIONADOS CON LA MUCOSA:
Factores específicos de cada mucosa (p.e: drenaje lacrimal ocular)
Renovación de las mucinas / Estados patológicos

FORMAS FARMACÉUTICAS Y APLICACIONES

- COMPRESIDOS: Simplex, bicapa, PA en matriz polimérica.
GELES: Hidrogeles, Oligogeles, Geles in situ Nanogeles, Geles termosenesibles.
FILMS: Flexibles y elásticos, Gran variedad de usos en región bucal y vaginal.
PARCHES: Simplex, disco adhesivo, Multilaminares: con liberación unidireccional.
SOLUCIONES: Uso en vía nasal y ocular.
LIPOSOMAS NANOPARTÍCULAS MICROPARTÍCULAS:
OTROS: Sprays, Pastas adhesivas, Granulados.

Table with columns: FORMA FARMACÉUTICA, PRINCIPIO ACTIVO, EXCIPIENTES, RESULTADOS, OBSERVACIONES. Rows include Hidrogel termosenesible de Tenofovir, Pasta adhesiva, Granulados compactos, Comprimido vaginal bicapa, Comprimido vaginal, NP vehiculadas en comprimido nuclear simple con matriz polimérica.

Table with columns: FORMA FARMACÉUTICA, PRINCIPIO ACTIVO, EXCIPIENTES, RESULTADOS, OBSERVACIONES. Rows include Pasta adhesiva con PA encapsulada en liposomas, Comprimido mucoadhesivo, Parche mucoadhesivo, Parche mucoadhesivo de Mirta, Film mucoadhesivo, Nanopartículas, Gel nano lipídico, Parche mucoadhesivo (1).

Table with columns: FORMA FARMACÉUTICA, PRINCIPIO ACTIVO, EXCIPIENTES, RESULTADOS, OBSERVACIONES. Rows include Microesferas mucoadhesivas, Nanopartículas Mucoadhesivas, Nanopartículas Mucoadhesivas, Microesferas (ME) Mucoadhesivas.

Table with columns: FORMA FARMACÉUTICA, PRINCIPIO ACTIVO, EXCIPIENTES, RESULTADOS, OBSERVACIONES. Rows include Gel termosenesible + PA en nanopartículas MNP, Inserto ocular I, Inserto ocular II, Liposomas recubiertos de Quitosano.

POLÍMEROS MUCOADHESIVOS

TIPOS DE POLÍMEROS

Table with columns: POLÍMEROS DE ORIGEN NATURAL, POLÍMEROS SINTÉTICOS, and sub-columns for Biodegradables, No Biodegradables, Polihidroxi, etc.

POLÍMERO IDEAL

- BIOCOMPATIBLE BIODEGRADABLE
NO TÓXICO NO IRRITATIVO
APTO PARA INCORPORAR LA DOSIS DE PA
ADHESIÓN SEMI PERMANENTE
RESISTENTE A DEGRADACIÓN EN SU VIDA ÚTIL
ASEQUIBLE ECONÓMICAMENTE
CONFORMACIÓN ESPACIAL ADECUADA
ELEVADO PESO MOLECULAR
GRUPOS FUNCIONALES CAPACES DE FORMAR ENLACES POR PUENTES DE HIDRÓGENO
CADENAS FLEXIBLES
CARGA ELECTROSTÁTICA
TENSIÓN SUPERFICIAL ADECUADA

Table with columns: NUEVOS POLÍMEROS SINTÉTICOS, LEYENDA. Rows include Polímeros de grupos -SH, Polímeros WSR, etc.

CONCLUSIONES

Las formulaciones mucoadhesivas ofrecen un sinfín de posibilidades de cara a la innovación dentro del sector farmacéutico, 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 permitirán expandir aún más sus aplicaciones en la industria farmacéutica.

BIBLIOGRAFÍA

List of references including articles on mucoadhesion mechanisms, polymer synthesis, and drug delivery systems.