

Administración vaginal de fármacos



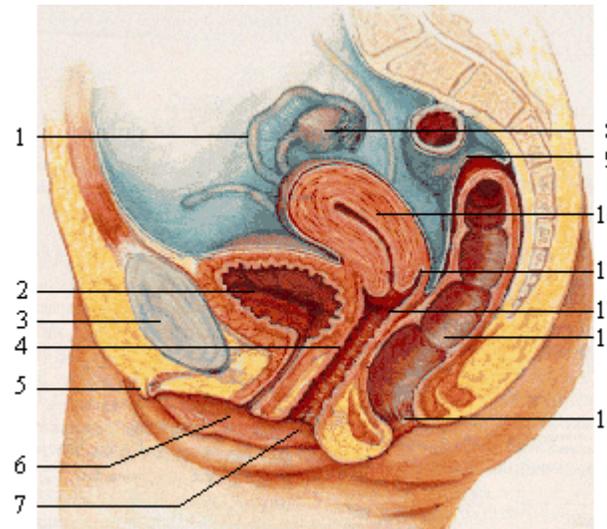
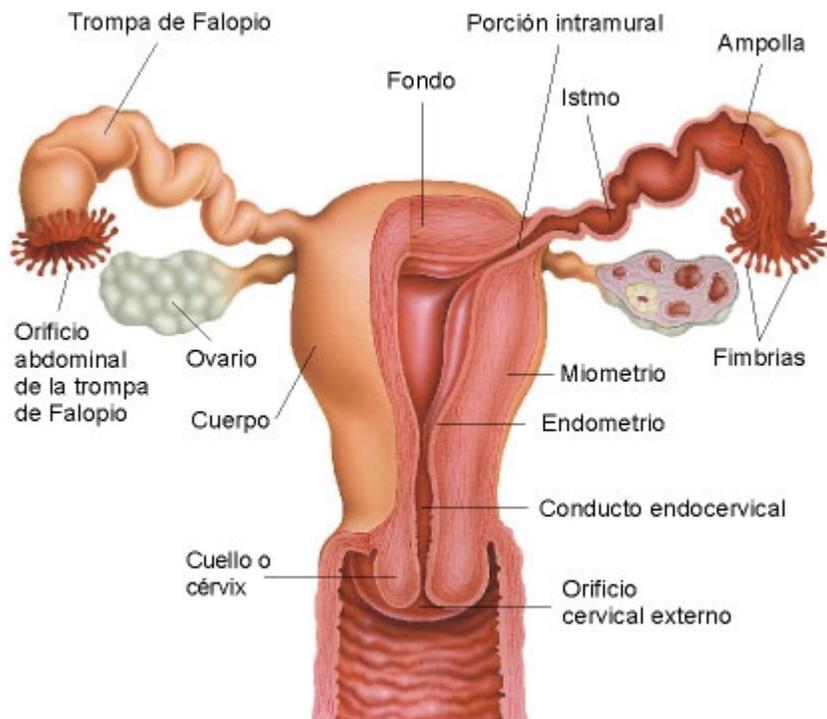
Tema 19

Índice de contenidos

1. Introducción
2. Anatomía y fisiología de la vagina
3. Objetivos y riesgos de la administración vaginal
4. Factores que afectan a la absorción vaginal
5. Mecanismos de absorción
6. Fármacos administrados por vía vaginal
7. Preparaciones vaginales
8. Métodos de estudio

Anatomía y fisiología de la vagina

Órganos del aparato reproductor femenino



- 1) trompas de Falopio
- 2) vejiga urinal
- 3) sínfisis púbica
- 4) cavidad vaginal
- 5) clítoris
- 6) uretra
- 7) vagina
- 8) ovario
- 9) colon sigmoides
- 10) útero
- 11) fondo del saco vaginal
- 12) cervix o cuello uterino
- 13) recto
- 14) ano

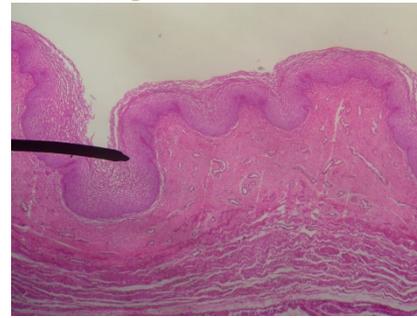
Publicada en Wikispaces con licencia Creative Commons Attribution Share-Alike 3.0 License.
http://los6sblologicos.wikispaces.com/file/view/Sistema_Reproductor_Femenino.jpg/232611278/Sistema_Reproductor_Femenino.jpg

Publicada en Wikimedia con licencia GNU Free Documentation License, Version 1.2.
http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/6a/Female_reproductive_system_lateral_nolabel.png

Anatomía y fisiología de la vagina

Estructura de la pared de la vagina:

1. Epitelio
2. Capa muscular o media
3. Capa conjuntiva o profunda



Publicada en Wikimedia con licencia
creative Commons.

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Vagina_%28mucosa%29.JPG

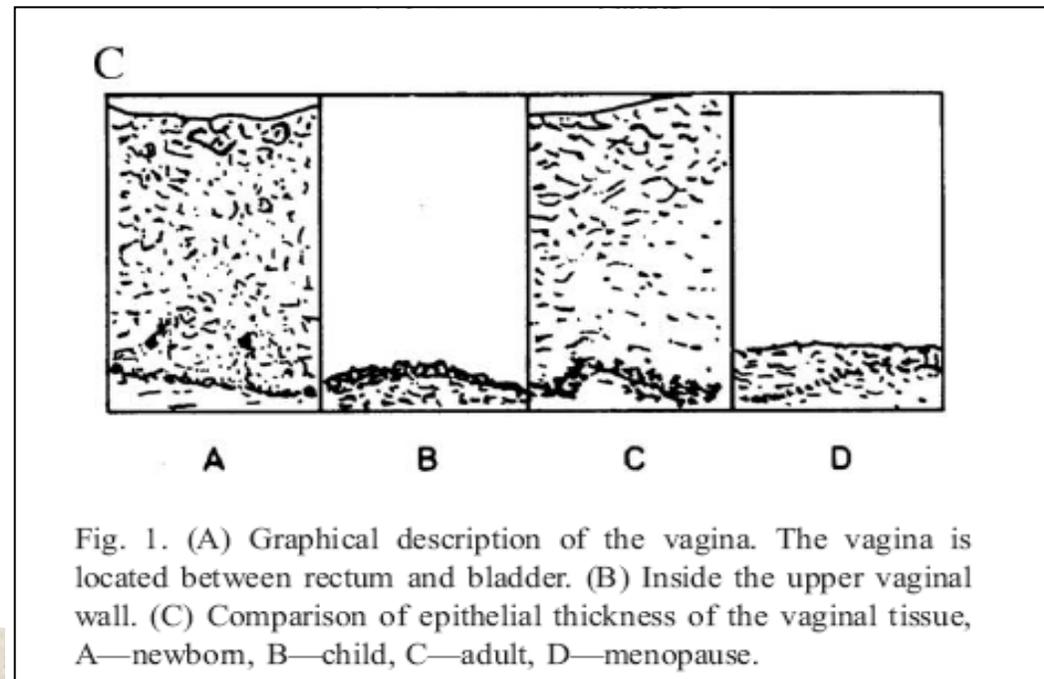
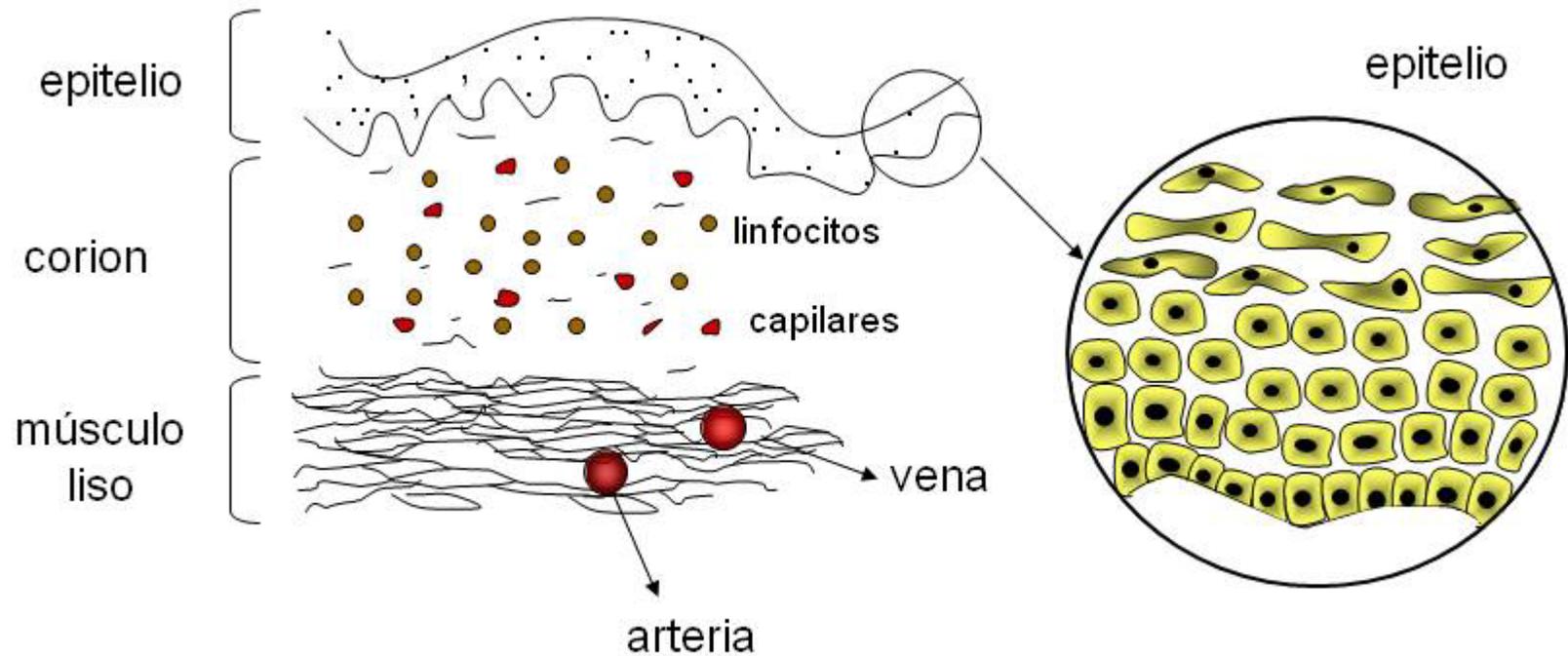


Fig. 1. (A) Graphical description of the vagina. The vagina is located between rectum and bladder. (B) Inside the upper vaginal wall. (C) Comparison of epithelial thickness of the vaginal tissue, A—newborn, B—child, C—adult, D—menopause.

Anatomía y fisiología de la vagina



Esquema de la pared vaginal

Anatomía y fisiología de la vagina

1. Irrigación abundante (arteria uterina y arteria vaginal)
2. Alto contenido en glucógeno de las células epiteliales
3. Descamación continua (Renovación celular: 10-15 capas/7 días)
4. Microflora: Lactobacillus (bacilo de Döderlein)
5. pH secreción vaginal: 3,5-4,5 (glucógeno → ac. Láctico)
6. Cambios con el ciclo menstrual y con la edad:
 - a. Cambios en los niveles de hormonas (estrógeno)
 - b. Grosor del epitelio
 - c. Porosidad
 - d. pH

Administración vaginal: objetivos y riesgos

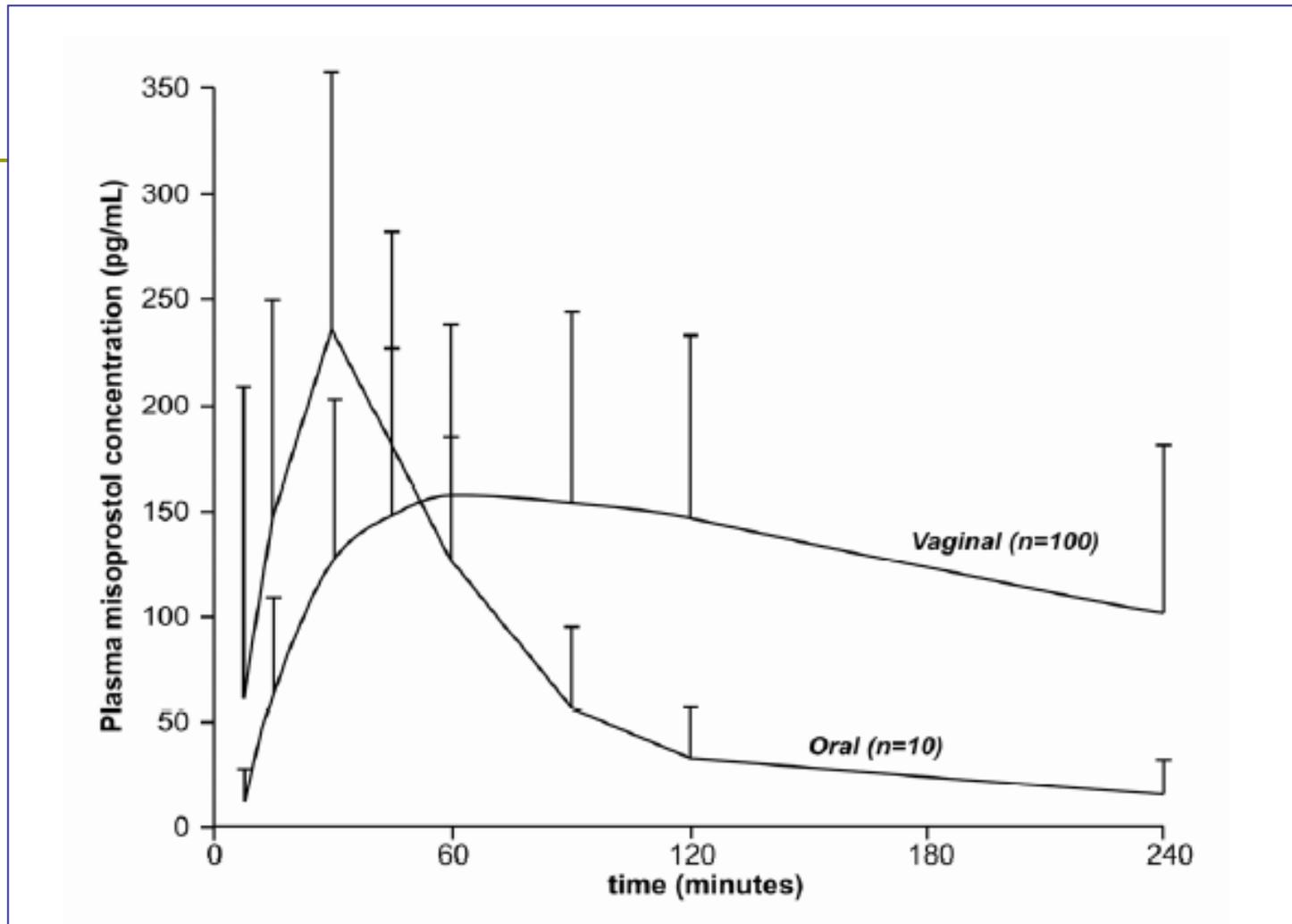
1. Vía local:

- a. Antifúngicos
- b. Antiinflamatorios
- c. Antiprotozoarios
- d. Antivíricos
- e. Agentes espermicidas
- f. Esteroides
- g. Prostaglandinas

2. Vía sistémica:

- a. Alta vascularización
- b. Amplia superficie de absorción
- c. No hay efecto de primer paso hepático
- d. Sólo para mujeres
- e. Variaciones con el ciclo y la edad

Uso no generalizado



Concentraciones plasmáticas de misoprostol tras la administración oral y vaginal

Permeabilidad de la mucosa vaginal

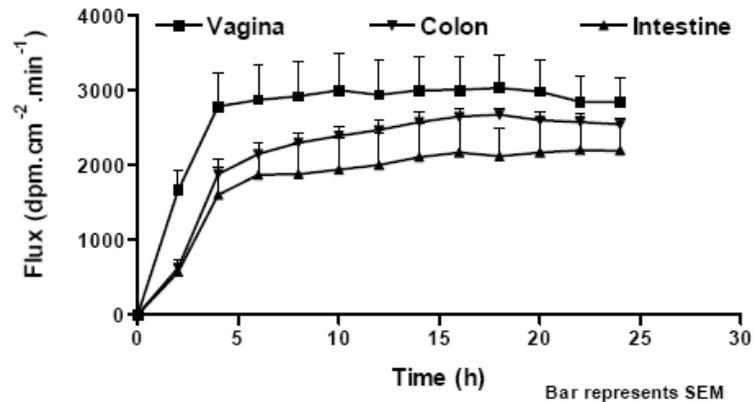


Fig. 1. Overall mean flux values of water across human vaginal, colonic and small intestinal mucosa.

van der Bijl y cols. *Int J Pharmaceut* 2003; 261:147-152

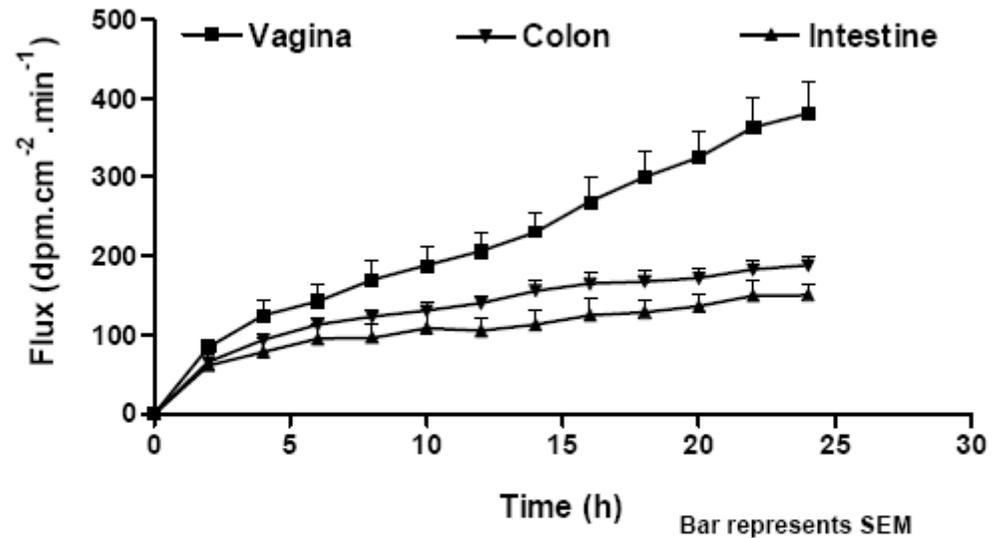


Fig. 2. Overall mean flux values of 17 β -estradiol across human vaginal, colonic and small intestinal mucosa.

Administración vaginal: riesgo de absorción sistémica

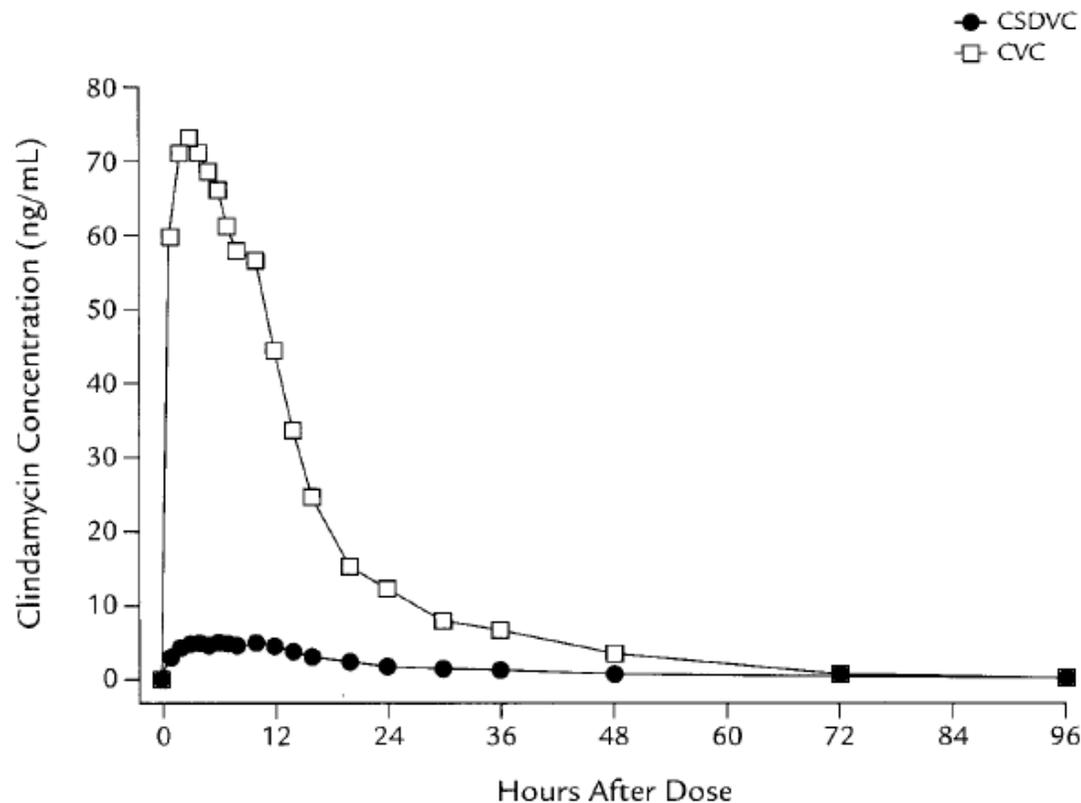
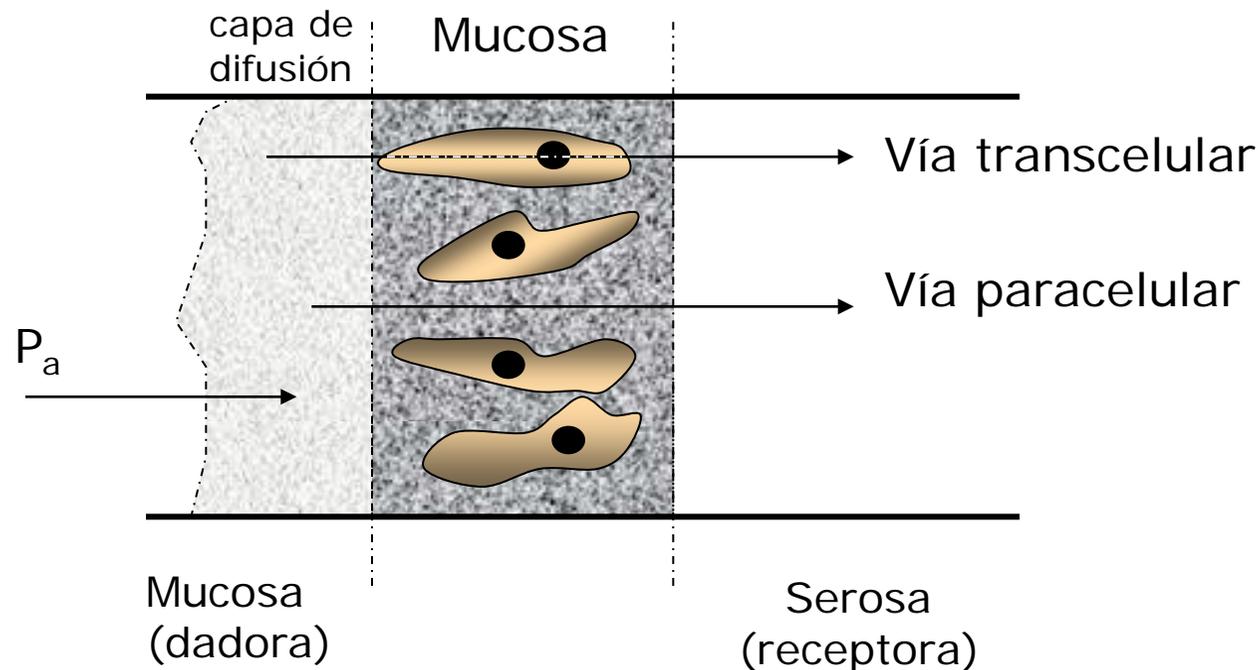


Figure. Linear plot of mean plasma concentration versus time for single doses of clindamycin single-dose vaginal cream (CSDVC) and conventional clindamycin vaginal cream (CVC). The lower limit of clindamycin detection in the assay was 0.2 ng/mL.

Absorción vaginal: mecanismos de absorción

Mecanismos de absorción:

1. Transporte transcelular
2. Transporte paracelular
3. Transporte mediado por transportadores



Factores que modifican la absorción

1. Factores fisiológicos:

- a. Cambios con el ciclo
- b. Espesor y porosidad del epitelio
- c. Viscosidad del fluido vaginal
- d. pH del fluido vaginal

2. Propiedades físico-químicas:

- a. Peso molecular
- b. Lipofilia
- c. Grado de ionización (pKa)

Fármacos administrados por vía vaginal con efecto local

□ Antifúngicos

- Macrólidos
 - Anfotericina B
 - Nistatina
- Derivados de imidazol
 - Miconazol
 - Clotrimazol
 - Tioconoazol
- Nitrofuranos
 - Nifuroxima
 - Furazolidona

□ Tricomoniácidas

- Metronidazol
- Furazolidona
- Povidona/yodo
- Ac. bórico
- Ac. láctico

□ Antibacterianos

- Nitrofurazona
- Aminacrina
- Sulfamida
- Metronidazol

□ Hormonas sexuales femeninas

- Estrona
- Análogos del estradiol
 - Dienestrol
 - Estilbestrol
 - Dietilestilbestrol

□ Espermicidas

- Tensoactivos no iónicos
 - Monoxynol + ag. Quelantes
- Detergentes aniónicos:
 - Laurilsulfato sódico

Fármacos administrados por vía vaginal con efecto local

□ Otros:

■ Antisépticos:

- Ac. Bórico
- Cresoles
- Germicidas catiónicos

■ Astringentes:

- Sulfato de zinc
- Óxido de zinc
- Taninos

■ Anestésicos:

- Lidocaína
- Ciclometacaína

Fármacos administrados por vía vaginal con efecto sistémico

1. Terapia hormonal: estradiol
2. Anticoncepción:
 - Etonogestrel
 - Etinil estradiol
 - Desogestrel
3. Infertilidad: progesterona

Fármacos comercializados para administración vaginal

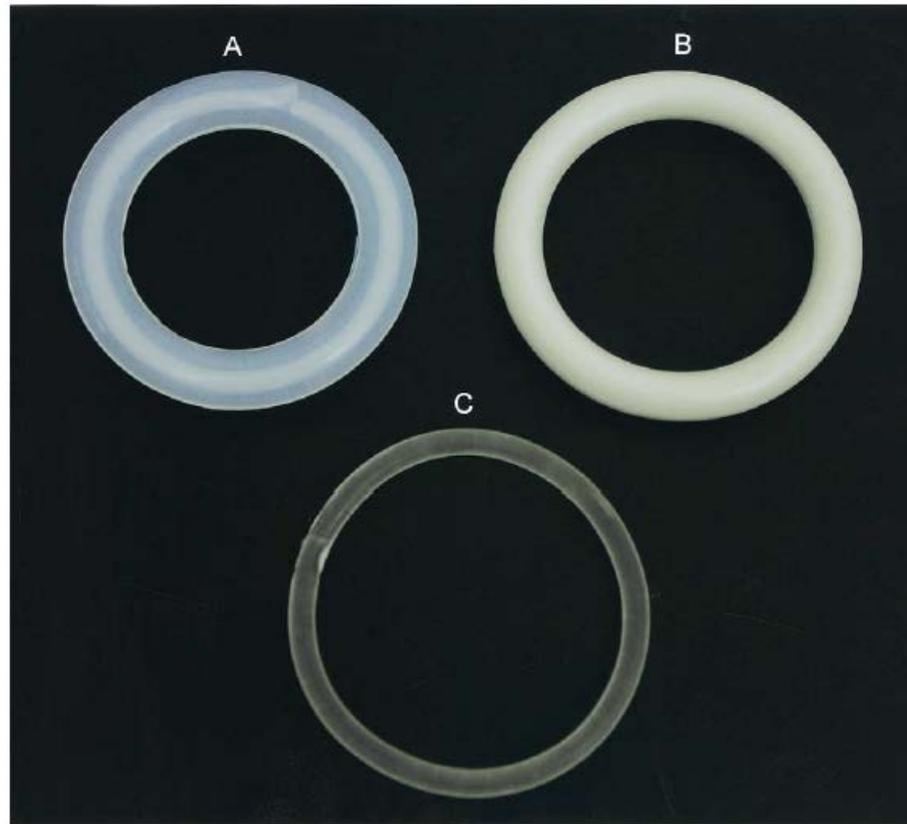
Therapeutic drug (brand name)	Intended use	Dosage form	Comments	Company
Etonogestrel+ethinyl estradiol (NuvaRing®)	Contraception	Vaginal ring	Commonly reported adverse events are vaginitis, leukorrhea, weight gain	Organon
Progesterone (Prochieve®)	Infertility, secondary amenorrhea	Bioadhesive vaginal gel	Possible side effects are constipation, pain around vaginal area, breast pain	Fleet Laboratories
Desogestrel+ethinyl estradiol (Desogen®)	Contraception	Vaginal tablet	Adverse effects may include shortness of breath, headache, flushing	Organon
Metronidazole (Metrogel-vaginal®)	Bacterial infection	gel	Side effects are vaginal discharge, vulvovaginal irritation, cervicitis	3M Pharmaceuticals
Dinoprostone (Cervidil®)	Induction of labor	suppository	Other effects include abdominal cramps, diarrhea, fever	Controlled Therapeutics
Estradiol (Estring®)	Hormone therapy	ring	Frequently reported side effect is increased vaginal secretions	Pharmacia and Upjohn
Tioconazole (Vagistat-1®)	Anti-fungal, vaginal candida infection	Ointment	Possible side effects are shortness of breath; swelling of lips, face, or tongue	Bristol Myers Squibb
Clotrimazole (Trivagizole®)	Anti-fungal	Cream	Partners may experience minor skin irritation	Taro Pharmaceuticals
Estradiol tablets (Vagifem®)	Atrophic vaginitis	Vaginal tablet	Mild adverse effects are vaginal spotting, vaginal discharge, allergic reaction	Novo Nordisk

Preparaciones vaginales

1. Óvulos
2. Comprimidos vaginales
3. Cápsulas vaginales (óvulos encapsulados)
4. Soluciones, emulsiones y suspensiones vaginales
5. Comprimidos para soluciones y suspensiones vaginales
6. Preparaciones vaginales semisólidas: pomadas, cremas o geles
7. Espumas vaginales
8. Tampones vaginales medicamentosos
9. Anillos vaginales (acción sistémica)

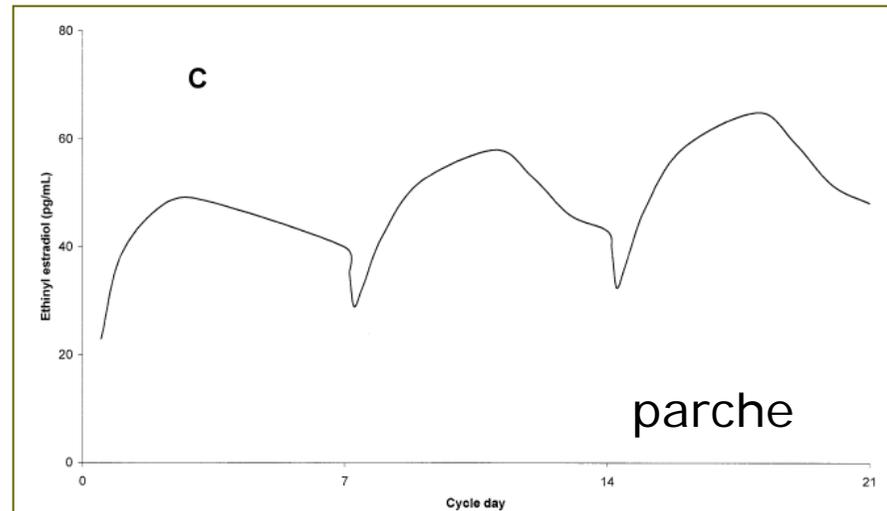
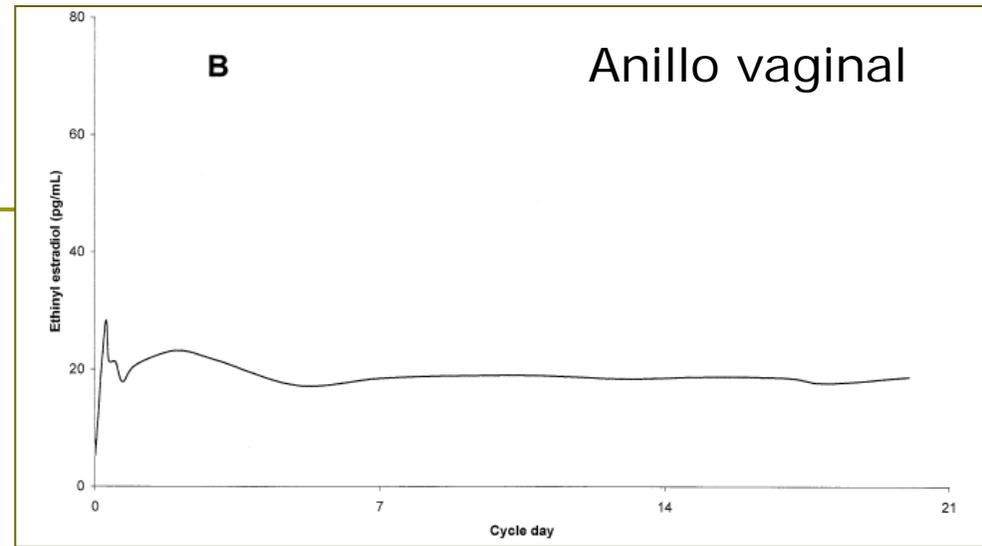
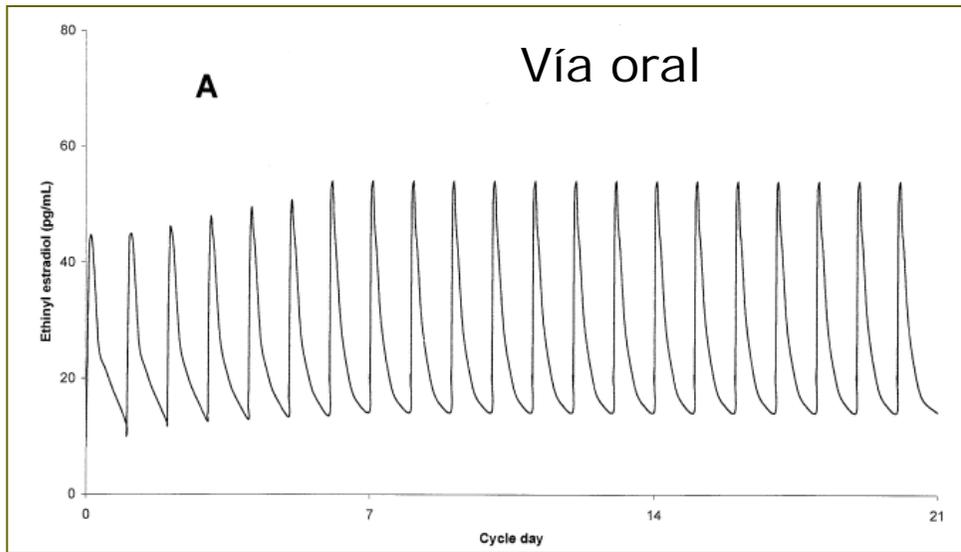
Anillo vaginal

Vaginal rings marketed in the United States. (A) Estring® (estradiol vaginal ring, Pfizer). (B) Femring® (estradiol acetate vaginal ring, Warner Chilcott). (C) NuvaRing® (etonogestrel/ethinyl estradiol vaginal ring, Organon).



Alexander. Vaginal drug administration. Fertil Steril 2004.

Alexander NJ, Baker E, Kaptein M, Karck U, Miller L, Zampaglione E. Fertil Steril 2004; 82: 1-12



Niveles plasmáticos de etinil estradiol

*Alexander NJ, Baker E, Kaptein M, Karck U, Miller L, Zampaglione E.
Fertil Steril 2004; 82: 1-12*

Métodos de estudio

1. In vitro:

- a. Membranas sintéticas
- b. Mucosa vaginal
- c. Cultivos celulares

2. In vivo:

- a. Animales de experimentación
- b. Humanos

Modelos animales para el estudio de la administración vaginal

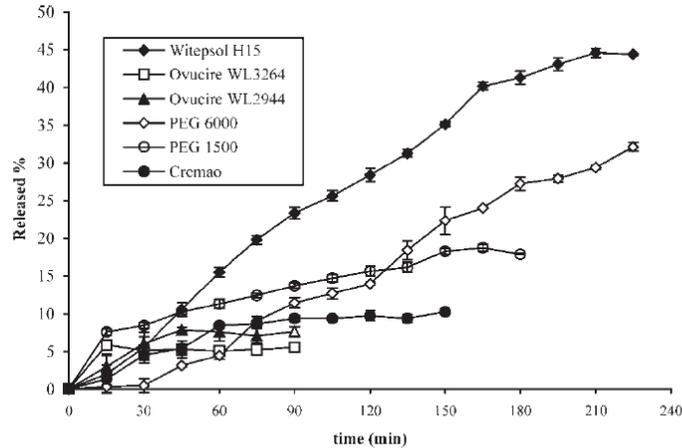


FIGURE 5 Diffusion rates of unlabeled metronidazole released from vaginal suppository formulations through synthetic cellophane membrane with pore size 8–9 Å and 30 μm thickness, (Extra corporeal EX-29, USA) in pH 4.5 lactate buffer at 37 ± 0.5°C at 50rpm. The suppositories prepared with each base contains 500 mg metronidazole. The released amounts were determined spectrophotometrically at 320nm. The error bars shows standard deviation, n = 3.

Estudio *in vitro* con membrana de celofán

Özyazici y cols. *J Drug Target* 2003; 11:177-185

Estudio *in vitro* con mucosa vaginal de conejo

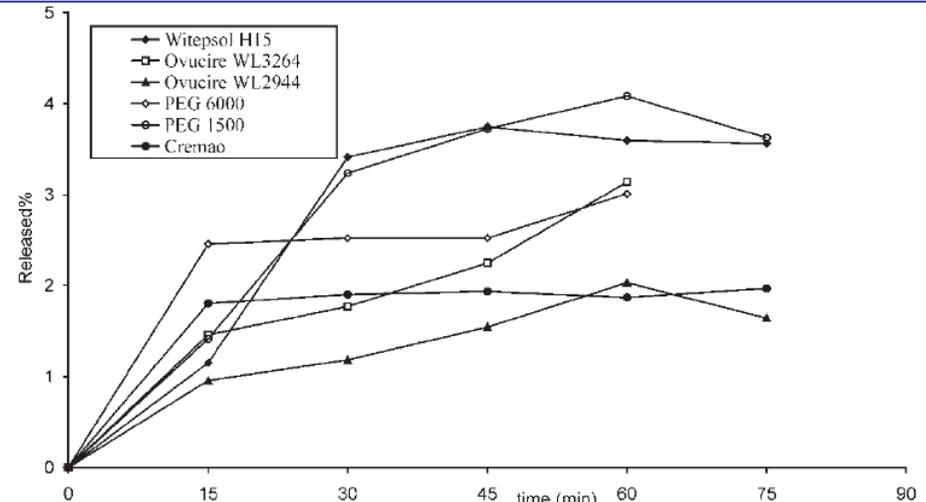


FIGURE 4 Diffusion rates of unlabeled 500mg metronidazole released from vaginal suppository formulations through rabbit vaginal tissue with 1.06 ± 0.316mm thickness, in pH 4.5 lactate buffer at 37 ± 0.5°C as the diffusion medium agitated with a magnetic stirrer at 50rpm.

Modelos animales para el estudio de la administración vaginal

TABLE IV Permeability coefficients (P) $P \times 10^{-6}$ (cm/s) of metronidazole in each base for vaginal tissue and cellophane membrane used in diffusion studies

Base	Cellophane membrane permeability coefficient (P) $P \times 10^{-6}$ (cm/s)	Vaginal tissue permeability coefficient (P) $P \times 10^{-6}$ (cm/s)
Witepsol H 15	4.982	3.598
Ovucire WL3264	1.543	3.049
Ovucire WL2944	2.139	1.824
PEG 1500	2.510	3.786
PEG 6000	3.370	4.173
Cremao	1.717	2.279

Özayazici y cols. *J Drug Target* 2003; 11:177-185

Modelos animales para el estudio de la administración vaginal

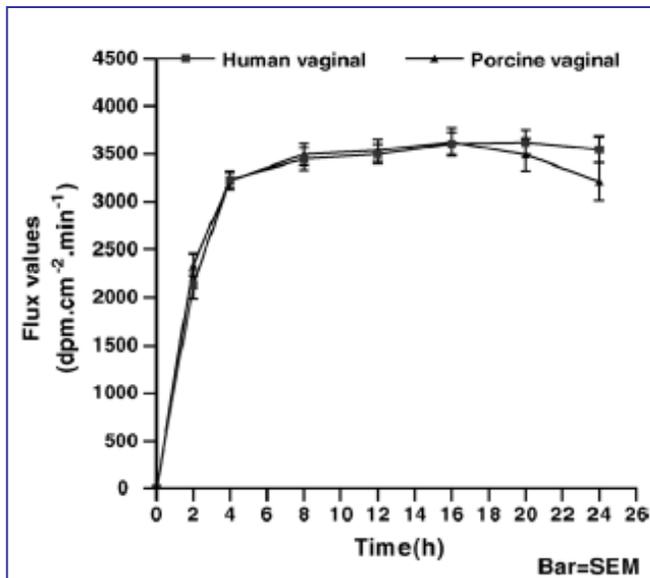


Fig. 1. Overall mean flux values of water across human vaginal and porcine vaginal mucosa.

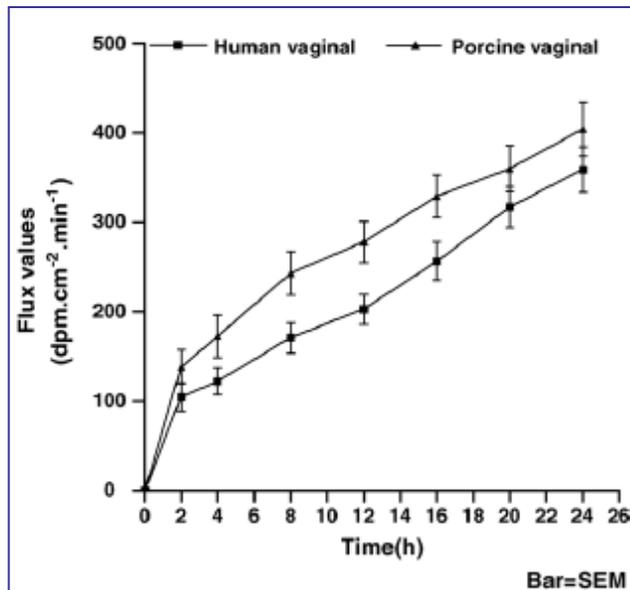


Fig. 2. Overall mean flux values of 17 β -estradiol across human vaginal and porcine vaginal mucosa.

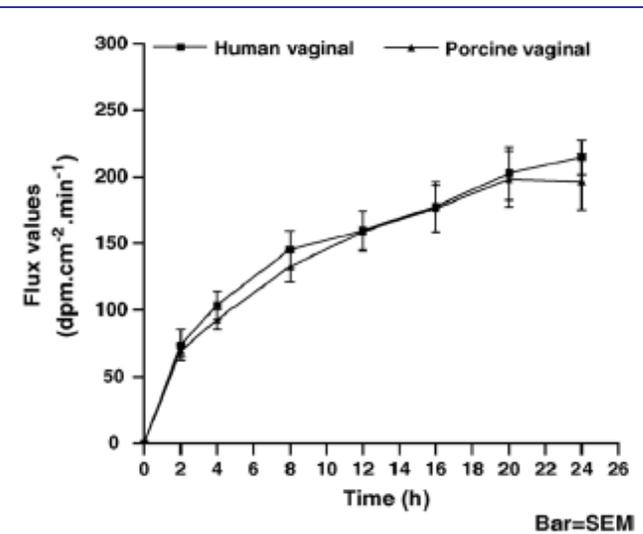


Fig. 4. Overall mean flux values of vasopressin across human vaginal and porcine vaginal mucosa.