



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
FORMULACIONES MUCOADHESIVAS PARA
LA PREVENCIÓN DEL VIH (II)**

Autor: CELIA GARCÍA ALBERRUCHE

Fecha: JULIO 2020

Tutor: ROBERTO RUIZ CARO

ÍNDICE

1. RESUMEN

2. INTRODUCCIÓN

2.1. EPIDEMIOLOGÍA

2.2. ETIOLOGÍA

2.3. ANATOMÍA DEL VIRUS

2.4. CICLO VITAL E INHIBIDORES

2.5. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN

3. OBJETIVOS

4. METODOLOGÍA

5. RESULTADO Y DISCUSIÓN

5.1. MICROBICIDAS

5.2. MUCOADHESIÓN

5.3. VIAS DE ADMINISTRACIÓN

5.3.1. Características de las vías de administración

5.3.2. Ventajas de las vías de administración

5.4. FORMULACIONES MUCOADHESIVAS

5.4.1. Geles

5.4.2. Bigeles

5.4.3. Anillos vaginales

5.4.4. Comprimidos/ insertos tópicos

5.4.5. *Films* vaginales

5.4.6. Enemas rectales

5.4.7. Otras alternativas

6. CONCLUSIONES

7. BIBLIOGRAFÍA

1. RESUMEN

El VIH es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial. Según datos de la OMS, a finales de 2018, había aproximadamente 37,9 millones de personas infectadas por el VIH. Los hombres son el grupo de población de riesgo más hostigado; de hecho, en España, ocupan un 85,3% del total de infectados. Sin embargo, la búsqueda de una formulación microbicida para ambos sexos es crucial para la prevención y disminución de la transmisión del virus.

En este trabajo se describen los rasgos más significativos a la hora del desarrollo de formulaciones microbidas: el conocimiento de polímeros mucoadhesivos que aportan distintas características de adhesión y, por otro lado, las particularidades y ventajas de la vagina y recto como vías de administración de antirretrovirales para lograr tanto la acción local, como en algunos casos, una acción sistémica.

Con el fin de prevenir la transmisión del VIH, la investigación sigue volcada en la búsqueda de formulaciones mucoadhesivas; convencionales como geles, comprimidos, anillos, *films* vaginales o enemas rectales; o nuevas estrategias que a día de hoy se están estudiando como bigeles, nanosistemas o fibras electrohiladas.

2. INTRODUCCIÓN

La prevalencia del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) continúa siendo un problema de salud pública importante. La pandemia se inició en Estados Unidos en 1981 con la publicación de una serie de casos de infección pulmonar rara provocada por *Pneumocystis jiroveci*, limitada principalmente a pacientes severamente inmunodeprimidos. Aunque estos casos eran hombres jóvenes homosexuales sanos, se pensó que era una enfermedad ligada a las prácticas comunes entre la población homosexual masculina. Sin embargo, pronto aparecerían casos de varones o mujeres heterosexuales, sus hijos y usuarios de drogas intravenosas (1-2).

El VIH ocasiona millones de muertes al año, ya sea por un infradiagnóstico o un infratratamiento. No obstante, las nuevas terapias antirretrovirales y los programas de educación sexual han conseguido en la última década frenar el avance de la pandemia y una progresiva disminución de las nuevas infecciones por VIH. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a finales de 2018, había aproximadamente 37,9 millones de personas con el VIH. Y, aunque la cobertura de los servicios ha aumentado constantemente, no todas las personas pueden acceder a las pruebas de detección, tratamiento y atención. Debido a esto, ese mismo año, murieron 770.000 personas por causas relacionadas con el VIH y 1,7 millones de personas contrajeron la infección (3).

2.1. EPIDEMIOLOGÍA

El número anual de nuevas infecciones por VIH se ha reducido gradualmente en todo el mundo; desde 2,1 millones en 2010 a 1,7 millones en 2018, representando una reducción del 16%. A pesar de esta disminución, no se ha alcanzado el objetivo de menos de 500.000 nuevas infecciones propuesto por la Asamblea General de Naciones Unidas para 2020 (Figura 1). En cuanto a la evolución y distribución de estos nuevos contagios, las regiones de África Oriental y del Sur que albergaban el 54% del total de personas infectadas por VIH son las que han experimentado un mayor decrecimiento, en torno a un 28% en el período 1990-2018; mientras que en Europa del Este y Asia Central se han incrementado en un 29% (4).

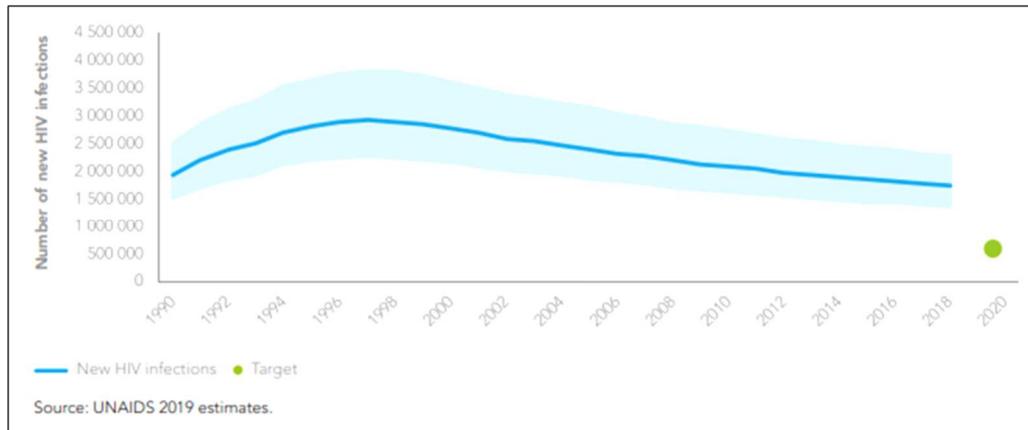


Figura 1. Número de nuevas infecciones de VIH, global, 1990-2018 y objetivo 2020 (4).

Desde el punto de vista epidemiológico, es fundamental conocer la *población clave*. Según datos de la UNAIDS, en 2018, el riesgo de contraer VIH por *hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres* (HSH) fue 22 veces mayor respecto al total de población adulta de 15 a 49 años; superior incluso al colectivo de trabajadoras sexuales y personas transgénero, cuyo riesgo era 21 y 12 veces mayor, respectivamente (4). No obstante, el problema de la mujer joven africana es de mención, debido a que las nuevas infecciones son un 44% más altas y es la segunda causa de muerte en este colectivo en edades comprendidas entre 15 y 24 años. En el área del África sub-sahariana, llama la atención que el 75% de las nuevas infecciones por VIH ocurre en niñas con edades entre 15 y 19 años. La falta de educación, la independencia económica y la poligamia conlleva a que el 75% de estas mujeres jóvenes no deciden en última instancia sobre su propia salud (5).

Los últimos datos actualizados de vigilancia epidemiológica de VIH en España obtenidos a partir del Registro Nacional de Casos de SIDA (RCS) y el Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH (SINIVIH), señalan que el 85,3% de los infectados eran hombres con una media de edad de 36 años (6-7). Por género, la tasa de nuevos diagnósticos por 100.000 habitantes fue de 12,1 en hombres y de 2 en mujeres (7). Dichas fuentes ponen de relieve una tendencia ascendente estadísticamente significativa de dicha tasa masculina, y un descenso progresivo de la femenina. Hay que destacar, además, que la transmisión de VIH en HSH fue la más frecuente, con un 56,4%; seguida de la heterosexual, 26,7% (6).

No obstante, las tasas de nuevos diagnósticos de VIH son similares a las de otros países de la región Europea de la OMS, aunque superiores a la media de los países de la Unión Europea y de Europa Occidental (6).

2.2. ETIOLOGÍA

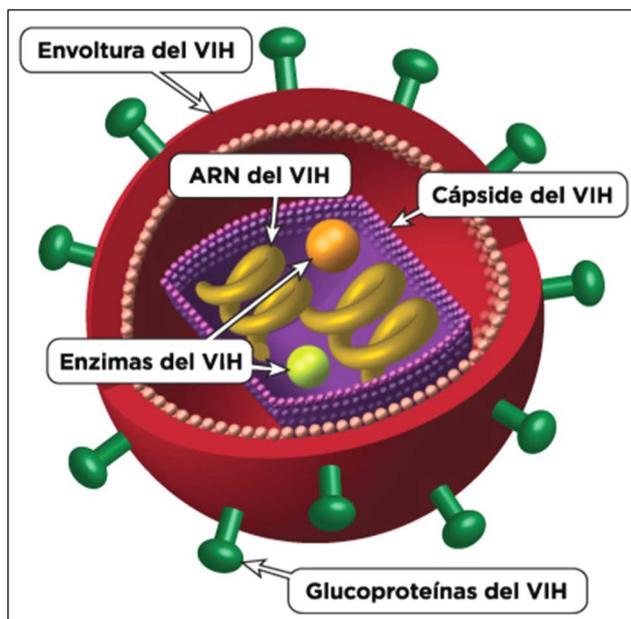
El virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un *lentivirus* de la familia *Retroviridae* (2) y es uno de los virus más estudiados, por su carácter incurable y el estigma que provoca. Existen dos tipos de VIH, siendo el VIH-1 el más virulento y causante de la mayoría de las infecciones a nivel mundial, debido a su diversidad genética y alta replicación. El VIH-2 se restringe principalmente a zonas del África Occidental; es menos contagioso, especialmente por la baja presencia de carga viral en sangre y fluido genital (1). Con lo cual, aunque se parezcan en un 40-50% en su homología genética y tengan una organización genómica similar (8), sus diferencias recaen en las características epidemiológicas (9).

Desde el principio se comprobó que las vías de transmisión eran la sexual, sanguínea (transfusión, jeringas, etc.) y la vertical (transmisión madre e hijo) (1,10). Respecto al riesgo de transmisión al feto, éste varía entre 15 y 45%, pero hoy en día se puede reducir hasta un 1% con la administración de la terapia antirretroviral sumamente activa (11). La aplicación generalizada de este tipo de terapia a las mujeres embarazadas diagnosticadas con VIH en Sri Lanka ha reducido drásticamente la transmisión materno-infantil en ese país, no registrándose caso alguno desde 2017, según datos del Ministerio de Salud Pública de Sri Lanka (12). Por otra parte, el empleo de protocolos efectivos ha propiciado que las vías de transmisión vertical y sanguínea hayan disminuido a nivel mundial (1).

Actualmente la transmisión sexual es la principal vía de contagio. De las relaciones sexuales con penetración sin preservativo, la penetración anal es la práctica de mayor riesgo, seguida de la vaginal. Este tipo de riesgo se incrementa con la presencia de alguna enfermedad de transmisión sexual (ETS) concomitante; estas ETS suelen generar úlceras en la mucosa anal o vaginal, facilitando la entrada del VIH a través de ellas. Por otra parte, aunque la carga viral sea indetectable en sangre, en los fluidos genitales puede existir el virus (10).

2.3. ANATOMÍA DEL VIRUS DEL VIH

Para entender el ciclo de vida del VIH, conviene conocer primero qué forma anatómica presenta (Figura 2). Posee una estructura esférica en la que se pueden diferenciar las siguientes capas:



1. **Envoltura:** bicapa lipídica derivada de las células infectadas (8); y embebidas en ella se encuentran las **glicoproteínas** gp120 y gp41 (9).

2. **Cápside:** estructura nuclear cónica obtenida a través de la polimerización de la p24 (1-2), que envuelve el **ARN viral** y las **enzimas del VIH** (transcriptasa inversa, proteasa, integrasa y ribonucleasa) (13).

Figura 2. Estructura anatómica del VIH (13).

2.4. CICLO VITAL DEL VIH E INHIBIDORES

El tropismo principal del VIH son los linfocitos CD4+ (9), pudiéndose distinguir las siguientes fases del ciclo viral (Figura 3):

1. **Enlace y fusión:** gp120 reconoce las moléculas CD4 en la superficie de las células permisivas (13). Esta unión induce cambios conformacionales en la gp41 para unirse con los correceptores CCR5 o CXCR4, lo que provoca fusión de ambas membranas y entrada al interior de la célula (1).

2. **Transcripción inversa:** se produce el desensamblaje y liberación de la carga genómica. Usa la transcriptasa inversa para la obtención de una doble cadena de ADN viral (1,9).
3. **Integración:** proceso de inserción del ADN viral al ADN del linfocito con ayuda de la integrasa (13). ADN proviral no integrado puede persistir en la célula, lo que se constituye en un factor de persistencia de la infección que dificulta la curación (14).
4. **Multiplicación:** comienza con la replicación del ADN viral mimetizado en el momento del ciclo vital de la célula huésped, seguida de una transcripción a ARN viral. También se produce la traducción de proteínas víricas, elementos constitutivos para producir más copias del VIH (1,13).
5. **Ensamblaje:** el ARN viral nuevo y las proteínas víricas se acercan hacia la membrana y salen a la superficie formando un virus VIH inmaduro, no infeccioso (13).
6. **Gemación:** salida del VIH inmaduro, que se impulsa hacia el exterior del linfocito. Se libera la proteasa que realizará el corte de la poliproteína, esencial para la maduración del VIH. El virus se recubre de la membrana lipídica y de glucoproteínas adheridas a ella (1,9,13).

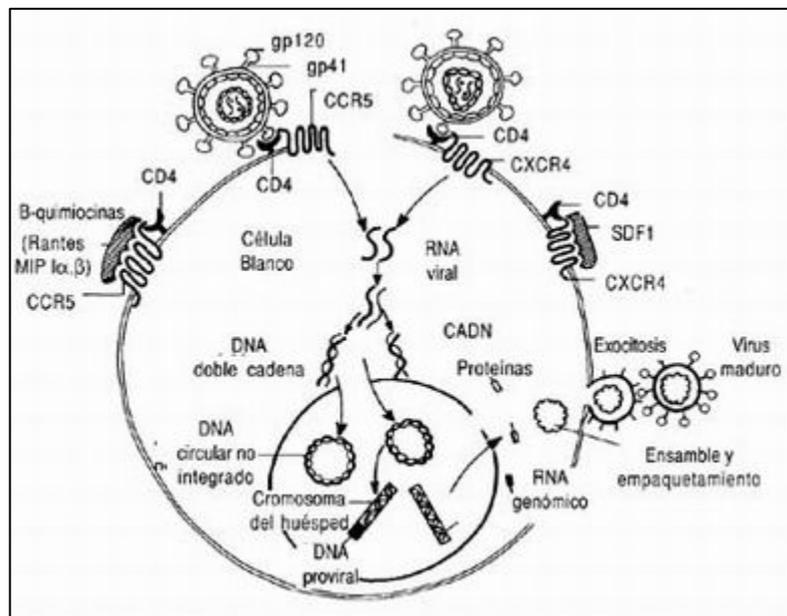


Figura 3. Ciclo viral de la infección por VIH (8).

Es fundamental para el análisis del tratamiento, la comprensión del ciclo de vida y la inmunopatogénesis del VIH (1). El tratamiento antirretroviral (TAR) consiste en el uso de medicamentos contra el VIH para tratar dicha infección. Los regímenes recomendados para el tratamiento inicial de la infección por el VIH incluyen una combinación de tres (la triple terapia) o más medicamentos antirretrovirales (ARV) pertenecientes por lo menos a dos clases diferentes (10). Los principales motivos para iniciar el TAR son la reducción de la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección por el VIH, y la recuperación y preservación de la función inmunológica. Por ello, se recomienda que todas estas personas infectadas comiencen el TAR lo más pronto posible (15).

Los fármacos antirretrovirales utilizados para el tratamiento van dirigidos a la inhibición de enzimas o etapas de su ciclo (Tabla 1).

Tabla 1. Relación de fases de ciclo vital y sus inhibidores (10,13,15).

ENZIMAS Y FASES DEL CICLO VITAL	FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES
ENLACE	1. Antagonistas de CCR5: Maraviroc (MVC), Nifeviroc 2. Inhibidores de postfijación: Ibalizumab-uiyk
FUSIÓN	Enfuvirtide
TRANSCRIPTASA INVERSA	1. Análogos de nucleósidos: Abacavir, Emtricitabina, Lamivudina, Tenofovir (TFV), Fumarato de dioxiproxilo de TFV, Zidovudina 2. No análogos de nucleósidos: Doravirina, Nevirapina, Efavirenz, Etravirina, Rilpivirina
INTEGRASA	Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir
PROTEASA	Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Ritonavir

2.5. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN

Respecto a la evolución de la infección en las personas afectadas, podemos distinguir varias etapas:

1. Fase eclipse/periodo de ventana: dura de 1-2 semanas aproximadamente, la viremia es indetectable en plasma y no hay manifestaciones clínicas ni respuesta inmune (1). Es el momento en el cual el virus se disemina y replica desde su sitio de transmisión (mucosa rectal o vaginal) y drena al tejido linfoide para dividirse en las células blanco (16).
2. Fase aguda o primoinfección: periodo caracterizado por altas cargas virales y grandes cantidades de células infectadas. Más del 75% de infectados sufren manifestaciones clínicas leves y autolimitadas (1). Los síntomas más característicos son similares a la mononucleosis (2), cuadro también denominado *Síndrome Retroviral Agudo* (16). En esta fase, el riesgo de contraer el virus es mayor (10).
3. Fase crónica asintomática o latencia clínica: dura de 2 a 20 años, aproximadamente, y los portadores suelen ser asintomáticos. Aumenta poco a poco la viremia y se da un descenso paulatino de los niveles de CD4+ (1,2).
4. Fase avanzada o SIDA: deterioro progresivo del sistema inmune, lo que repercute en la adquisición de infecciones oportunistas (1,10). La mayoría de los pacientes que desarrollan SIDA y no son tratados con terapia antirretroviral, no sobreviven más de tres años (2).

3. OBJETIVOS

El objetivo principal del trabajo es una revisión bibliográfica de las diferentes formulaciones mucoadhesivas que contienen agentes microbicidas y su aplicación por vía vaginal o rectal, para la prevención de la transmisión sexual del VIH. La recopilación de esta información está encaminada a una mayor comprensión de las propiedades de la mucoadhesión y sus ventajas; así como de las características y ventajas de dichas vías de administración. Este análisis bibliográfico trata de mostrar el estado de las formulaciones desarrolladas hasta este momento, los nuevos avances tecnológicos y farmacológicos y las nuevas estrategias que se están investigando en este campo. El objetivo final es deducir cuáles son las limitaciones de cada una

de ellas y poder proponer la más segura y eficaz para garantizar la protección frente a este tipo de infección, tanto en hombres como en mujeres.

4. METODOLOGÍA

La metodología aplicada consta de una fase de recopilación y análisis documental consistente en:

- El análisis y selección de aquellos artículos científicos relevantes para esta investigación, obtenidos a través de bases de datos de reconocido prestigio en el campo sanitario y farmacológico como son: PubMed o Cochrane o publicados en Google Académico.
- La consulta y revisión de la información disponible en páginas webs institucionales especializadas en las infecciones por VIH y SIDA como es el caso de *ONUSIDA*, *infoSIDA*, *SEISIDA* y la OMS.
- La obtención de datos epidemiológicos del Ministerio de Sanidad, del Boletín epidemiológico semanal y datos de vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España.
- La búsqueda y selección de resultados de ensayos clínicos en sitios webs como es el caso del registro del ClinicalTrials.gov del U.S National Institutes of Health.

Y una segunda fase de síntesis y valoración de la información seleccionada y presentación de resultados y conclusiones basados en una información veraz y científicamente demostrable.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. MICROBICIDAS

Un microbicida es definido como ‘cualquier agente incluido en una formulación tópica, diseñado para prevenir la propagación de patógenos transmitidos sexualmente, ya sea a través de la inactivación de mecanismos celulares, inhibición de la replicación viral, formación de barreras físicas entre células y patógenos, incremento de los mecanismos de protección naturales de la zona o mediante muerte celular’ (16).

Los microbicidas tópicos con actividad anti-VIH son productos que se administran para la prevención profiláctica de la transmisión sexual del VIH, y que se aplican en la zona vaginal y rectal antes de las relaciones sexuales (17-18). En un principio, este tipo de fármaco se desarrolló como una herramienta de prevención que estuviera bajo el control de la mujer. Sin embargo, su utilidad se ha extendido a otros colectivos como son las mujeres cisgénero, los hombres que mantienen sexo con hombres (HSH) y los hombres y mujeres transgénero; ya que todas las parejas receptivas comparten ese desafío común de protección (17).

Los microbicidas tópicos pueden proporcionar control personal sobre la prevención del VIH y ofrecer la posibilidad de un uso discreto; cualidades que pueden ser particularmente importantes en las relaciones sexuales. Del mismo modo, pueden satisfacer las necesidades de prevención para quienes las formas orales diarias no han sido aceptadas (17).

Sin embargo, el rendimiento de los microbicidas tópicos se puede ver afectado por los aspectos tecnológicos relacionados con la fabricación de formulaciones para la administración a través de la mucosa, por las características biológicas de la mucosa vaginal y rectal y las ligadas a las relaciones sexuales. Por otro lado, es fundamental evaluar su seguridad para la administración por este tipo de vías. Teniendo en cuenta todo esto, la mucosa se considera objetivo preferencial

para el suministro de fármacos y este hecho ha impulsado la investigación y obtención de formulaciones con propiedades mucoadhesivas (19).

5.2. MUCOADHESIÓN

La bioadhesión se define como la unión producida por el contacto entre dos materiales, al menos uno de naturaleza biológica, que se mantienen unidos por fuerzas interfaciales durante un periodo prolongado (20-21). Podemos definir la mucoadhesión como la unión de una macromolécula sintética o natural al moco y/o la superficie epitelial (22).

La incorporación de moléculas mucoadhesivas a formulaciones farmacéuticas ha mostrado numerosas ventajas innovadoras, tales como:

- Orientación y localización de la forma de dosificación en un lugar específico de acción (20).
- Control de la liberación del fármaco a través de la matriz de la formulación, ayudando a mantener la concentración efectiva en el sitio de acción (21).
- El tiempo de residencia prolongado mejora la absorción.
- La prevención del metabolismo de primer paso produce un aumento en la biodisponibilidad del fármaco.
- Inicio de acción más rápido debido a la superficie de la mucosa (22).

Las propiedades de adhesión de las formas de dosificación obedecen en gran medida a las características del material utilizado en su preparación. Los materiales más usados son los polímeros (20); y el éxito de las formulaciones mucoadhesivas depende de la capacidad de estos polímeros para quedarse retenidos en la capa mucosa y mantener la liberación del fármaco. Los factores poliméricos que pueden afectar a la mucoadhesión incluyen: capacidad para formar enlaces de hidrógeno, hidrofilia, peso molecular, reticulación, conformación espacial y la concentración del polímero (23). No obstante, además de sus propiedades mucoadhesivas, su selección se basa también en la biocompatibilidad y biodegradabilidad (24). Por otra parte, muy a menudo los sistemas de liberación sufren una migración dentro de la vía vaginal/ rectal, lo que podría afectar a la absorción del principio activo; en este sentido, el uso de polímeros ayuda a reducir la migración de los mismos, promoviendo la eficacia terapéutica (20).

Los polímeros más utilizados, en general, son aquellos que se componen por grupos hidroxilo, carboxilo o amino (23), que permitan la interacción con las moléculas del tejido epitelial:

- Naturales (polisacáridos): tragacanto, goma guar, almidón, pectina, alginato, carragenos, goma xantana, chitosán, ácido hialurónico (23-25).
- Semisintéticos. Derivados de celulosa: hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (23-25). Son conocidos como la primera generación de polímeros mucoadhesivos (23); principalmente HPMC, ya que sus grupos metil e hidroxipropil son usados para controlar la liberación de principio activo en sistemas matriciales hidrofílicos (26).
- Sintéticos. Derivados del ácido acrílico, policrilato, polietilenglicol, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona (24), policarbofilo, carbómeros (23), Carbopol[®] 934 (25). Cabe mencionar en este grupo la mezcla de polímeros hidrofóbicos, Eudragit RS PO[®] (ERS) se trata de un copolímero de etil-acrilato, metil-metacrilato y una pequeña cantidad de éster de ácido metacrílico con grupos de amonio cuaternario. Su inclusión permite el desarrollo de formas farmacéuticas como nanocápsulas, microesferas y micropartículas (26).

Un estudio realizado por el Departamento de Tecnología Farmacéutica y el Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid junto con el Instituto de Cerámica y Vidrio del Consejo Superior de Investigaciones Científicas para poder comparar las características poliméricas de chitosán y HPMC en una formulación vaginal de Tenofovir, se comprobó que del chitosán se obtenían buenas propiedades bioadhesivas y permitía a la formulación mantenerse unida a la mucosa vaginal hasta que el fármaco hubiera sido liberado; y aseguraba también mayor comodidad para el paciente que otros polímeros testados al degradarse. Por otra parte, su baja citotoxicidad garantiza ser un polímero ideal para formulaciones que contengan esos componentes mucho tiempo en la vagina (26).

5.3. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN VAGINAL Y RECTAL

Las vías vaginal y rectal son rutas potenciales para la administración de fármacos; tanto para la obtención de una acción local como para alcanzar la vía sistémica (24,27-29).

5.3.1. Características de las vías de administración

La forma anatómica de la vagina, la mucosa y sus secreciones, la acidez y la microbiota son algunas de las características principales que pueden condicionar las propiedades farmacológicas y tecnológicas de la formulación. Estos condicionantes son descritos a continuación para cada una de las vías de administración:

A) VAGINAL

1. Forma:

- Diferentes configuraciones vaginales pueden afectar a la aceptabilidad de ciertas formas de dosificación (24).

2. Mucosa y secreciones:

- Los espacios entre células escamosas adyacentes y la existencia de múltiples pliegues aumentan la superficie de absorción.
- El fluido vaginal es el medio de disolución del principio activo (PA); el volumen y su composición puede variar la permeabilidad del PA, bioadhesión y tiempo de residencia de la formulación (24).

3. pH ácido

- Mantenido por *Lactobacillus sp.*, los PA tienen que ser estables en estos valores de pH.
- La alcalinización del pH (semen, menstruación, etc.) podría modificar el perfil de liberación pH-dependiente (24, 27, 30).

B) RECTAL

1. Forma:

- En bipedestación, el recto se pliega en forma de S itálica y lo divide en superior e inferior (31), lo que es importante conocer para buscar formulaciones que alcancen ambas zonas.

2. Mucosa y submucosa:

- No tiene vellosidades, con lo que disminuye un poco la superficie de absorción.
- Las células caliciformes producen el moco, consistencia debido a mucinas, es ligeramente alcalino y protege frente al estrés mecánico y patógenos (29).

3. Microbiota:

- Es el mecanismo natural de defensa frente a patógenos. La producción de enzimas hidrolíticas por parte de estos microorganismos podría influir en el metabolismo de PA (29).

5.3.2. Ventajas de las vías de administración

La administración de los fármacos por vía vaginal o rectal presenta numerosas ventajas, algunas de ellas comunes a ambas vías de administración (Tabla 2) y otras específicas de cada una de ellas (Tabla 3).

Tabla 2. Ventajas compartidas de ambas vías (24,27,28-31).

VENTAJAS COMPARTIDAS DE LA VÍA VAGINAL Y RECTAL
- Fácil autoadministración y eliminación de la forma de dosificación
- No invasiva; sin dolor, ni daño tisular y sin posibles infecciones asociadas (p.ej. respecto a la VP)
- Evita el efecto de primer paso hepático y, con ello, efectos GI y hepáticos asociados a otras vías (p.ej. VO y VP). La vía rectal lo evita parcialmente, debido a que la arteria superior desemboca en la vena porta, lo que somete a fármacos absorbidos en esta zona a un alto metabolismo
- Vías no limitadas por la emesis
- Ideal cuando la vía oral no es tolerada
- Alta vascularización: soporte ideal para la administración de PA de acción sistémica

Tabla 3. Ventajas específicas de cada vía.

VENTAJAS ESPECÍFICAS DE CADA VÍA DE ADMINISTRACIÓN
A) VÍA VAGINAL
- Absorción por difusión pasiva o transporte activo
- Concentración de PA mayor que por otras vías (24,27)
B) VÍA RECTAL
- Absorción por transporte activo: las moléculas activas pueden absorberse por vía transcelular dependiendo de características fisicoquímicas y grado de lipofilia
- Administración de altas dosis de PA, debido a que grandes formas de dosificación pueden ser acomodadas en el lumen. Formulaciones de liberación prolongada no son ideales; interrupción por defecación (28,29)

5.4. FORMULACIONES MIUCOADHESIVAS

Las nuevas estrategias para la administración de formas de dosificación microbidas se están focalizando en la correcta liberación del PA, que junto a métodos científicos, permiten desarrollar formulaciones más seguras y efectivas (16). Las formulaciones más utilizadas son:

5.4.1. Geles

Los geles son posiblemente las formulaciones farmacéuticas más estudiadas para desarrollar microbidas, y hasta la fecha, son las más utilizadas para la administración de antirretrovirales (32-33). Son sistemas que consisten en un líquido, generalmente agua, y un componente sólido

que actúa como agente gelificante atrapando el líquido dentro de su estructura. Esto da lugar a la consistencia característica de este tipo de mezclas. Un gel de microbicida ideal debería ser lo más extensible posible para poder cubrir toda la superficie y proteger eficazmente contra la transmisión del virus. Por lo tanto, su composición mucoadhesiva, y especialmente sus polímeros, determinarán su viscosidad y propiedades reológicas a la hora de formar una capa de recubrimiento estable (16).

La primera generación de microbicidas fueron formulados en gel. Estas primeras formulaciones no contenían agentes antirretrovirales (17); y aunque habían demostrado tener una actividad inhibitoria del VIH no específica (34), muchos de ellos se acabaron descartando. Ejemplos de ello fueron los surfactantes Nonoxynol-9 y Savvy[®] que aumentaron la incidencia de lesiones genitales; o PRO2000[®] y VivaGel[®], geles formulados con polianiones, que presentaron al principio cierta actividad antiviral contra el VIH, pero en estudios posteriores mostraron tanto efectos adversos como ineficacia. Otros microbicidas, como son los casos de Carraguard[®], gel formulado con un polisacárido lineal extraído de las algas, carragenano (CG), y BufferGel[®] que incluye el uso de acidificantes; en ambos casos se llegaron a fases avanzadas de estudios clínicos (Fase II y Fase III, respectivamente) mostrando seguridad, finalmente se rechazaron debido a una falta total de eficacia frente a la protección del virus. La aparición de Griffithsin (GRFT) fue un paso significativo en la obtención de microbicidas, debido a que demostró su actividad en concentraciones picomolares (32), se trata de un ingrediente activo potente frente al virus y con amplio espectro antiviral (34). Se comprobó que la administración vaginal de GRFT y CG fue bien tolerada (35); y el gel GRFT no mostró ningún efecto adverso significativo en el proteoma y microbioma rectal, lo que sugiere tolerabilidad e idoneidad como candidato microbicida rectal (36).

Tras estas investigaciones, se siguió con el estudio de inclusión de antirretrovirales en estas formulaciones microbicidas. Al gel formado por Carraguard[®] y acetato de zinc se le incluyó MIV-150, análogo no nucleosídico, dando lugar al gel PC-1500. Tras observarse su seguridad por la vía vaginal, se está valorando la aplicación por vía rectal en adultos seronegativos VIH-1 en el estudio MTN-037 de dosis crecientes para acceder a la seguridad, farmacocinética y farmacodinamia; el análisis de los datos está en curso (35,37). El gel que incluye Dapivirina (DPV) también demostró efectividad a nivel vaginal, incluso en presencia de semen (32), con lo cual se está analizando para su utilización por la vía rectal en el MTN-026 (ya completado) y MTN-033 (17). Mediante el estudio CAPRISA 004 se evaluó la efectividad de un gel con Tenofovir (TFV) al 1% para prevenir la infección de VIH en mujeres sudafricanas; y se descubrió que el gel reduce la infección en un 39%. Este gel mostró gran aceptabilidad, tolerabilidad y no toxicidad para la mucosa vaginal a concentraciones comúnmente utilizadas como microbicida (32); aunque en ensayos posteriores de Fase IIb/ III no pudieron confirmar la efectividad, probablemente debido al uso insuficiente del gel y falta de adherencia al producto (38).

La idea de una formulación que se pudiera administrar por ambas vías finalizó en la creación de DuoGel[®], que contiene IQP-0528. Este gel microbicida ha demostrado seguridad rectal (estudio rectal de Fase I completado) y adherencia al tratamiento, simplificando la prevención vaginal/rectal en un solo producto (17-18).

Por último, las formulaciones microbicidas basadas en hidrogel se han convertido en una forma efectiva de prevenir la replicación y transmisión del VIH debido a su conveniencia y a la prolongación de la liberación del fármaco; un ejemplo es LDH-P407, hidrogel termosensible constituido por hidróxidos de tamaño nanométrico, poloxámero 407 y fármacos anti-VIH. El

hidrogel podría lograr la transición sol-gel a temperatura corporal, tras ingresar en el cuerpo humano, con el objetivo de liberar principios activos tanto hidrófilos como hidrófobos al mismo tiempo. Se evaluó la inclusión de Nifeviroc, y la buena biocompatibilidad ha permitido que sea una formulación prometedora para la liberación de fármacos por vía vaginal (39).

5.4.2. Bigeles

Los bigeles son sistemas bifásicos estructurados, que pueden incluir polímeros, y que resultan de la mezcla de un organogel, fase oleosa, y un hidrogel, fase acuosa. La combinación de ambos geles permite incluir tanto fármacos lipófilos como hidrófilos en la misma forma de dosificación; además de aportar características como buena capacidad de extensión y facilidad de extracción, haciéndolos más aceptables para los pacientes (40-41).

Se propuso la administración de TFV por vía vaginal a través de esta formulación. Las características de estos bigeles era que el organogel se obtuvo mediante la dispersión de Span[®]60 en aceite de sésamo y el hidrogel mediante la suspensión de TFV; luego se añadió el polímero pectina. Una vez que el sistema había gelificado se añadió Tween[®]60 en el hidrogel y se mezclaron ambas fases. La liofilización fue el último paso debido a que favorece la mucoadhesividad, el control de la liberación del fármaco, facilidad de manejo y proporciona mayor estabilidad. Todas estas ventajas garantizan una mayor comodidad en términos de posología, promoviendo el cumplimiento terapéutico (40-41).

5.4.3. Anillos vaginales

Dado que la adherencia al tratamiento se ha visto como un factor crucial, los anillos vaginales podrían representar una alternativa real (32), debido a que el diseño favorece la liberación sostenida de PA durante semanas o meses y permitiría alcanzar tanto la acción local como sistémica. Se tratan de formas de dosificación que se colocan en el cérvix y que son compatibles con el acto sexual; todo lo cual garantiza un mayor cumplimiento terapéutico y efectividad. Los dos principales polímeros más utilizados para el desarrollo de anillos vaginales son silicona y elastómeros termoplásticos; esto permite el diseño de diferentes formas (16) (Figura 4):

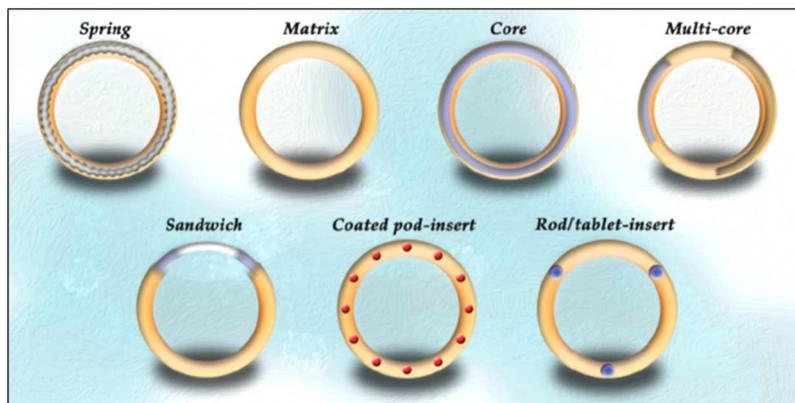


Figura 4. Diseños de anillos vaginales (16).

Dado que el TFV demostró una alta eficacia protectora como microbicida en ensayos clínicos, se formuló en anillo vaginal. Así, se liberaba el TFV durante 25-30 días en los ensayos *in vitro*. También se desarrollaron anillos vaginales de Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF), profármaco de TFV. Los modelos *in vitro* mostraron que el TDF puede inhibir el VIH a concentraciones cientos de veces más bajas que el TFV y mantener su actividad antiviral en presencia de semen, incluso en exposiciones repetidas (16,32).

El desarrollo de anillos vaginales cargados de DPV es de lo más exitoso y prometedor, permitiendo la liberación del fármaco de manera sostenida durante 29-30 días. En el estudio ASPIRE de Fase III se demostró que reduce la infección por VIH en un 27%, pero que la eficacia se mostraba en mujeres mayores de 21 años. Estos datos coincidían con otro estudio en Fase III, *The Ring Study*, también realizado con el anillo de DPV (16,32). Ambos estudios mostraron seguridad, buena tolerancia y descartaron efectos adversos o desarrollo de resistencias (19).

Sin embargo, los diseños de anillos tradicionales generalmente solo son útiles para la administración vaginal de moléculas relativamente potentes, lipófilas y de bajo peso molecular; esto condujo al desarrollo de un anillo vaginal novedoso de núcleo expuesto que proporciona la liberación sostenida de 5P12-RANTES, análogo experimental de quimiocinas que bloquea el correceptor CCR5 del VIH. Además, la incorporación de altas concentraciones de HPMC en los núcleos de silicona mejora significativamente la velocidad de liberación sostenida del PA, lo que se presta para la incorporación de sustancias adicionales, como DPV, dando lugar a anillos vaginales antirretrovirales combinados que liberan principios activos con propiedades fisicoquímicas muy diferentes (42).

5.4.4. Comprimidos/insertos tópicos

Son sistemas matriciales monolíticos sólidos diseñados para ser colocados tanto por vía vaginal como rectal. Se tratan de formulaciones fáciles de manejar, estables e incluyen una mayor precisión en la dosis de PA. Aunque suelen emplearse, principalmente, para la protección inmediata y tratar la zona local mediante los comprimidos de disolución rápida, también los encontramos de liberación sostenida. Estas dos ventajas se consiguen mediante la utilización de diferentes polímeros mucoadhesivos o excipientes (16,32).

En cuanto a algunos estudios fallidos podemos destacar los comprimidos de *Praneem*, formulados con el ingrediente activo *Azadirachta indica*, que consiguió pasar la Fase I y Fase II con buenos resultados; finalmente no se llegó a realizar el ensayo de Fase III por necesidad de evaluaciones preclínicas adicionales (32-33). Entre otros se encuentra el *Truvada* tópico, comprimido que combina TFV y FTC; en el estudio de Fase I, aunque se cumplieron los parámetros de seguridad, se desintegró lentamente y generó una fuga de material residual insoluble. Desde entonces, se ha avanzado en el desarrollo de nuevos comprimidos; un ejemplo es el inserto tópico de doble compartimento formulado con Tenofovir Alafenamida Fumarato (TAF) y Elvitegravir (EVG), combinación potente con una amplia ventana de profilaxis pre y poscoital. Después del estudio (CONRAD 146, NCT03762772) realizado por vía vaginal, se está llevando a cabo el ensayo MTN-039 para evaluación del inserto por la vía rectal, estimando algún resultado en agosto de 2020 (38) (Figura 5).

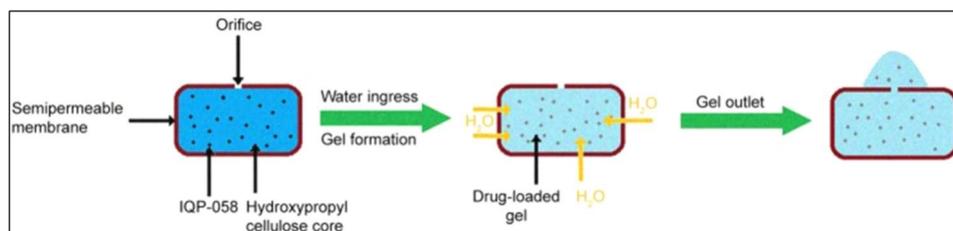


Figura 5. Mecanismo de liberación del fármaco a partir de tabletas de liberación osmótica (32).

Entre las nuevas técnicas de obtención de comprimidos encontramos la liofilización, siendo el inserto vaginal de disolución rápida formulado con GRFT y CG el más avanzado; los numerosos estudios realizados en animales y posterior ensayo de Fase I han proporcionado datos de seguridad humana, farmacodinamia y farmacocinética por vía vaginal (38). Otra técnica es la granulación por fusión en caliente en donde se disuelven el PA (como sería el TFV) y polímeros (mezcla de Gelucire[®]) para la obtención de gránulos en estado sólido; se demostró que el PA no se altera en el proceso de granulación. Estos gránulos se incluyen en una matriz de HPMC y chitosán para la obtención de comprimidos vaginales; esta técnica favorecería la liberación sostenida de PA a una velocidad determinada. La administración semanal ofrecería a las mujeres una protección frente al VIH (43).

5.4.5. *Films* vaginales

Los *films* son láminas delgadas, suaves y flexibles obtenidas por el método de fundición con solvente o por extrusión de fusión en caliente. Están formados por polímeros solubles en agua, y diseñados para que se disuelvan en pocos minutos en contacto con la mucosa vaginal y liberen el PA. Demuestran bastantes ventajas: son discretos, bien aceptados, fáciles de usar y llevar, no hay fugas de producto y se pueden insertar sin aplicador. Debido a su pequeño tamaño, solo incorporan una pequeña cantidad de PA. Los *films* vaginales pueden ofrecer una liberación inmediata del PA o una liberación controlada, dependiendo de la utilización de distintos polímeros mucoadhesivos. Estas formas de dosificación, incluso, permiten la liberación de más de un PA. La inclusión de nanopartículas puede conducir a sistemas más prometedores (16,32-33); no obstante, ninguna de estas opciones parece óptima para uso rectal (17).

Los *films* son formulaciones novedosas que han suscitado un especial interés principalmente en la inclusión de antirretrovirales como es el caso de los estudios realizados sobre los *films* de Abacavir, formulados con HPMC, que han corroborado su potencial para inhibir la transmisión del VIH y su acción ha persistido durante al menos 18 meses (16,32). *Films* cargados con DPV previenen la infección *in vitro* y *ex vivo*; y se ha demostrado además la seguridad y capacidad de estos para liberar el PA y alcanzar concentraciones suficientes para bloquear la infección mediante ensayos clínicos de Fase I (32). Y, aunque los *films* vaginales se desarrollaron inicialmente para una liberación rápida, la combinación de polímeros hidrófilos como HPMC y anfífilos como zeína han permitido el desarrollo de *films* de liberación sostenida de TFV. Incluso, la incorporación de un plastificante (PEG 40% p/p) a este nuevo tipo de formulación logra un *film* completamente flexible y bioadhesivo que puede liberar el TFV de manera sostenida durante 120 horas, garantizando una protección a las mujeres frente a la adquisición sexual del VIH por un periodo de tiempo de hasta cinco días después de su administración (44).

La nanoencapsulación de PA en estas formas de dosificación permiten el desarrollo de *films* que contienen IQP0528 (32), con o sin PLGA-Eudragit[®] S 100; o aquellos de disolución rápida que contienen HPMC, Efavirenz encapsulado en nanopartículas de PLGA y TFV libre. El perfil de liberación del fármaco de los *films* basados en nanopartículas (NPs) fue de algunos órdenes de magnitud mayor que para las películas que contienen el fármaco libre (16).

La incorporación de NPs en los *films* también permitirían la liberación sostenida del PA durante 24 horas, como es el ejemplo de NPs de TFV o Efavirenz en un film de HPMC, PVA y glicerina, y que se comprobó como una formulación segura (32).

5.4.6. Enemas rectales

Muchos de los problemas relacionados con la eficacia de las anteriores estrategias provenían del incumplimiento o adherencia a los regímenes del tratamiento; por lo tanto, el uso de enemas es un enfoque alternativo que se ajusta a los comportamientos sexuales normales e incluso deseables de HSH antes del coito anal receptivo (45). En los enemas acuosos se podrían administrar tanto principios activos que fueran solubles en agua, como aquellos poco solubles, formulados en NPs para luego suspenderse en el medio acuoso (46). Con lo cual, un enema rectal que contenga algún agente microbicida puede ser una táctica congruente para la prevención del VIH (45).

La mayoría de los enemas rectales se formulan como soluciones hipertónicas o hipotónicas dependiendo de la acción buscada; si bien las hipertónicas causan una evacuación rápida del contenido intestinal, las hipotónicas promueven la absorción de fluidos, incluido los solutos (47). Se comprobó que los enemas moderadamente hipotónicos proporcionan la retención de PA en el tejido colorrectal, incluyendo altos niveles de fármaco y baja exposición sistémica (46).

Conociendo estos parámetros, se formuló el enema de TFV que contiene iones de Na^+ y bicarbonato y se comprobó que se producía una buena absorción del fármaco en el colon. Se han realizado estudios preclínicos en *Rhesus* y parece ser una opción prometedora para la profilaxis rectal previa a la exposición (45).

Al igual que anteriores formulaciones, la inclusión de NPs en esta forma de dosificación también se está investigando. Un ejemplo es el desarrollo de enemas termosensibles basados en el poloxámero 407 como vehículo para la administración de nanoportadores de PA microbicida formulados en PLGA, obtenidos mediante la técnica de nanoprecipitación. Se ha comprobado que el poloxámero 407 presenta propiedades de gelificación reversibles cercanas a temperatura fisiológica, permitiendo que el enema consiga la transición sol-gel a esas temperaturas (48).

5.4.7. Otras alternativas

La búsqueda y desarrollo de nuevas alternativas para encontrar formulaciones mucoadhesivas para la prevención del VIH sigue estando a la orden del día.

El desarrollo de nanosistemas ha permitido numerosos avances, debido a que su pequeño tamaño facilita la internalización en las células y la liberación del PA en el citosol. Su estructura permite que se carguen de fármaco y se acumulen en el epitelio genital, contribuyendo a ventanas de protección extendidas contra la infección viral. Aunque alguno de los ejemplos de NPs ha sido comentado anteriormente, la búsqueda de materiales sensibles al estímulo, pH o temperatura, también son de gran interés en la obtención de nanosistemas; un prototipo son las NPs de PGLA y Eudragit[®] S-100 cargadas de TFV capaces de liberarlo de manera dependiente de pH en presencia de fluido seminal (19,32).

Otra alternativa que está suponiendo un avance son las fibras electrohiladas, que se obtienen a través de fuerzas electrostáticas para formar unas fibras poliméricas que controlan la liberación del fármaco mediante erosión y degradación del polímero. La inclusión de TFV en nanofibras de PVA permiten la liberación del 95% del PA en 5 minutos a un pH equivalente al fluido

seminal; por lo tanto, se trataría de una herramienta útil de aplicación previa a las relaciones sexuales, debido a que liberan el fármaco de forma casi inmediata (32).

6. CONCLUSIONES

Las infecciones de transmisión sexual, en concreto la provocada por el VIH, actualmente siguen siendo muy elevadas. Según los datos de la OMS, en 2018, 37,9 millones de personas estaban infectadas en todo el mundo; por lo tanto, la búsqueda de una formulación microbicida que permita frenar este avance es fundamental. Los investigadores se están centrando en el desarrollo de formulaciones de administración por vía vaginal o rectal para conseguir la acción local principalmente, con propiedades mucoadhesivas que permitan alcanzar concentraciones altas de microbicida, y que, además de seguros, sean efectivos frente al VIH.

No hay duda de que el riesgo de infección en mujeres jóvenes sigue siendo inaceptablemente alto; de ahí, que las primeras generaciones estuvieron dirigidas al desarrollo de formulaciones mucoadhesivas vaginales, pero pronto acabaron por fracasar. Con la inclusión de antirretrovirales y sus buenos resultados en diferentes estudios, se comenzó a potenciar su investigación en nuevas formas de dosificación como geles, comprimidos, *films* o anillos. De hecho, el anillo vaginal de DPV es una de las formulaciones que a día de hoy estaría más cerca de la comercialización al haber superado ensayos clínicos de Fase III. La investigación de nuevas formulaciones sigue su curso para encontrar la más aceptable en la protección contra el virus como los bigeles, nanosistemas o fibras electrohiladas.

A pesar de que las primeras investigaciones se centraron en la protección de la mujer buscando formas de dosificación para la aplicación por la vía vaginal, los datos epidemiológicos de los últimos años muestran que el hombre es claramente población de riesgo y que la transmisión del VIH entre HSH es la mayoritaria. En los últimos años, los estudios se han centrado en el desarrollo de productos para la aplicación por la vía rectal. En este momento, se están llevando a cabo ensayos clínicos de formulaciones ya estudiadas para la vía vaginal y comprobar su seguridad, efectividad y tolerancia por la vía rectal. Incluso en este campo, el desarrollo de enemas rectales puede ser la formulación mucoadhesiva más aceptada entre los hombres.

No obstante, aunque los resultados de estas diferentes alternativas son muy prometedores y podrían suponer un éxito en un futuro, actualmente muchas de ellas siguen en investigación y resultan necesarios estudios adicionales para conocer su completa eficacia y seguridad en humanos y poder aplicarse a la práctica clínica.

Por lo tanto, la promoción de la salud y la educación sexual son una de las estrategias clave que permiten máxima difusión de la información a grupos de riesgo, como adolescentes. Las campañas, como es el uso de preservativos, promovidas por los Ministerios de Salud son fundamentales para alcanzar una concienciación social de este problema y promover la igualdad de género; ya que todavía existe una discriminación y violencia contra estos colectivos más vulnerables, pese al esfuerzo realizado para alcanzar una disminución en la transmisión de enfermedades sexuales.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Cordero R. Revisión de Tema : Patogénesis del VIH / SIDA. ISSN. Rev Clin Esc Med UCR–HSJD. 2017;V(I):28-46.
2. Chávez-Rodríguez E, Castillo-Moreno. II R. Revisión bibliográfica sobre VIH/sida. Multimed. 2017; 17(4):1-25.
3. WHO. VIH/SIDA. [Internet]. Noviembre de 2019. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>. [Consultado en junio de 2020].
4. United Nations Joint Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS Data 2019:p.476. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf_aidsinfo.unaids.org. [Consultado en marzo de 2020].
5. Veiga-Ochoa M-D, Ruiz-Caro R, Cazorla-Luna R, Martín-Illana A, Notario-Pérez F. Vaginal Formulations for Prevention of Sexual Transmission of HIV. Advances in HIV and AIDS Control. Okware S, ed, 2018, IntechOpen. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/advances-in-hiv-and-aids-control/vaginal-formulations-for-prevention-of-sexual-transmission-of-hiv>. [Consultado en junio de 2020].
6. Dirección general de salud pública calidad e innovación. Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España. Sist Inf Sobre Nuevos Diagnósticos VIH Regist Nac Casos Sida Plan Nac sobre el Sida [Internet]. 2018;9. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/Informe_VIH_SIDA_2019_21112019.pdf. [Consultado en marzo de 2020].
7. Boletín epidemiológico semanal. Vigilancia Epidemiológica de la Infección por el VIH: Situación en la Unión Europea y en España, 2018. REV-ISCHII. 2019;2173-9277.
8. Delgado R. Características virológicas del VIH. Enf Infec Microbiol Clínica 2011;29(1):58-65.
9. Soto Ramírez Luis Enrique. Mecanismos patogénicos de la infección por VIH. Rev Invest Clín. 2004; 56(2): 143-152.
10. De La Torre LJ, Arazo GP. Documento Informativo Sobre la Infección por el VIH [Internet]. GeSIDA, SEISIDA. 2017. p.40. Disponible en: http://www.seisida.es/wp-content/uploads/2017/05/documento_informativo_sobre_infeccion_vih_profesionales.pdf. [Consultado en marzo de 2020].
11. Lamotte C. Infection due to VIH/AIDS in the current world. Medisan 2014; 18(7): 993-1013.
12. Sexual Transmission of HIV [Internet]. UNAIDS. 2019. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/keywords/sexual-transmission-hiv>. [Consultado en abril de 2020].
13. Visión general de la infección por el VIH [Internet]. INFOSIDA. 2019. Disponible en: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/73/el-ciclo-de-vida-del-vih/> [Consultado en marzo de 2020].
14. Ho YC, Shan L, Hosmane NN, Wang J, Laskey SB, Rosenbloom DIS, et al. Replication-competent noninduced proviruses in the latent reservoir increase barrier to HIV-1 cure. Cell. 2013;155(3):540-551.
15. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida / Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2012) Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. 2019;1–125. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/01/gesida_DC_TAR_2019_v_final.pdf [Consultado en abril de 2020].

16. Esteban CS. VIH: Infección aguda, pesquisa y manejo. *Rev Med Clin Condes*. 2014;25(3):419-424.
17. Baeten JM, Hendrix CW, Hillier SL. Topical Microbicides in HIV Prevention: State of the Promise. *Annu Rev Med*. 2020;71(1):361-377.
18. Ham AS, Nugent ST, Peters JJ, Katz DF, Shelter CM, Dezzutti CS, et al. The rational design and development of a dual chamber vaginal/rectal microbicide gel formulation for HIV prevention. *Antiviral Res*. 2015;120:153-164.
19. Coutinho C, Sarmento B, das Neves J. Targeted microbicides for preventing sexual HIV transmission. *J Control Release*. 2017;266:119-128.
20. Boddupalli B, Mohammed Zulkarnain, Nath R, Banji D. Mucoadhesive drug delivery system: An overview. *J Adv Pharm Technol Res*. 2010;1(4):381-387
21. Carvalho FC, Bruschi ML, Evangelista RC, Gremião MPD. Mucoadhesive drug delivery systems. *Brazilian J Pharm Sci*. 2010;46(1):1-17.
22. Mansuri S, Kesharwani P, Jain K, Tekade RK, Jain NK. Mucoadhesion: A promising approach in drug delivery system. *React Funct Polym*. 2016;100:151-172.
23. Chatterjee B, Amalina N, Sengupta P, Mandal UK. Mucoadhesive Polymers and Their Mode of Action: A Recent Update. *J Appl Pharm Sci*. 2017;7(5):195-203.
24. Veiga M-D, Ruiz-Caro R, Martín-Illana A, Notario-Pérez F, Cazorla-Luna R. Polymer Gels in Vaginal Drug Delivery Systems. En: editores. *Polymer Gels: Synthesis and Characterization*. Thakur VK, Thakur MK, eds., 2018, Singapore; pp. 197-246.
25. Rhushikesh S, Suresh S. A review on mucoadhesive drug delivery system, *IJRAR* 2020;7(1):793-808.
26. Notario-Pérez F, Martín-Illana A, Cazorla-Luna R, Ruiz-Caro R, Bedoya L-M, Tamayo A, et al. Influence of Chitosan Swelling Behaviour on Controlled Release of Tenofovir from Mucoadhesive Vaginal Systems for Prevention of Sexual Transmission of HIV. *Mar Drugs*. 2017;15(2):50.
27. Vermani K, Garg S. The scope and potential of vaginal drug delivery. *Pharm Sci Technol Today*. 2000;3(10):359-364.
28. Klein S. Rectal Dosage Forms. En: Fotaki N, Klein S, editores. *In Vitro Drug Release Testing of Special Dosage Forms*. 1.ª Ed. United States. John Wiley & Sons, Ltd; 2019. pp. 211-233.
29. Nunes R, Sarmento B, das Neves J. Formulation and delivery of anti-HIV rectal microbicides: Advances and challenges. *J Controlled Release* 2014;194:278-294.
30. Hussain A, Ahsan F. The vagina as a route for systemic drug delivery. *J Controlled Release* 2005;103(2):301-313.
31. Szereswski J. Anatomía del recto, conducto anal y aparato esfinteriano. *Anatomía quirúrgica*. 2009;1-7.
32. Notario-Pérez F, Ruiz-Caro R, Veiga 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;11:1767-1787.
33. Ndesendo VMK, Pillay V, Choonara YE, Buchmann E, Bayever DN, Meyer LCR. A Review of Current Intravaginal Drug Delivery Approaches Employed for the Prophylaxis of HIV/AIDS and Prevention of Sexually Transmitted Infections. *AAPS PharmSciTech* 2008;9(2):505-520.
34. Scott Y, Dezzutti CS. Non-antiretroviral microbicides for HIV prevention. *AIDS Rev*. 2016;18(3):145-150.
35. Fernández Romero JA, Paglini MG, Zydowsky TM. Topical formulations to prevent sexually transmitted infections: are we on track? *Future Virol*. 2019;14(8):503-506.

36. Girard L, Birse K, Holm JB, Gajer P, Humphrys MS, Garber D, et al. Impact of the griffithsin anti-HIV microbicide and placebo gels on the rectal mucosal proteome and microbiome in non-human primates. *Sci Rep.* 2018;8(1):8059.
37. ClinicalTrials.gov Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of PC-1005 Administered Rectally to HIV-1 Seronegative Adults. [Internet]. 24 de enero de 2018. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03408899?term=pc+1005&draw=2&rank=1> [Consultado en mayo de 2020].
38. Peet MM, Agrahari V, Anderson SM, Hanif H, Singh ON, Thurman AR, et al. Topical Inserts: A Versatile Delivery Form for HIV Prevention. *Pharmaceutics.* 2019;11(8):374.
39. Tian W, Han S, Huang X, Han M, Cao J, Liang Y, et al. LDH hybrid thermosensitive hydrogel for intravaginal delivery of anti-HIV drugs. *Artif Cells Nanomedicine Biotechnol.* 2019;47(1):1234-1240.
40. Martín-Illana A, Cazorla-Luna R, Notario-Pérez F, Bedoya LM, Ruiz-Caro R, Veiga MD. Freeze-dried bioadhesive vaginal bigels for controlled release of Tenofovir. *Eur J Pharm Sci.* 2019;127:38-51.
41. Martín-Illana A, Notario-Pérez F, Cazorla-Luna R, Ruiz-Caro R, Veiga MD. Smart Freeze-Dried Bigels for the Prevention of the Sexual Transmission of HIV by Accelerating the Vaginal Release of Tenofovir during Intercourse. *Pharmaceutics* 2019;11(5):232.
42. McBride JW, Boyd P, Dias N, Cameron D, Offord RE, Hartley O, et al. Vaginal rings with exposed cores for sustained delivery of the HIV CCR5 inhibitor 5P12-RANTES. *J Control Release* 2019;298:1-11.
43. Notario-Pérez F, Cazorla-Luna R, Martín-Illana A, Ruiz-Caro R, Peña J, Veiga M-D. Tenofovir Hot-Melt Granulation using Gelucire® to Develop Sustained-Release Vaginal Systems for Weekly Protection against Sexual Transmission of HIV. *Pharmaceutics* 2019;11(3):137.
44. Notario-Pérez F, Martín-Illana A, Cazorla-Luna R, Ruiz-Caro R, Bedoya L-M, Peña J, et al. Development of mucoadhesive vaginal films based on HPMC and zein as novel formulations to prevent sexual transmission of HIV. *Int J Pharm.* 2019;570:118643.
45. Hoang T, Date AA, Ortiz JO, Young T-W, Bensouda S, Xiao P, et al. Development of rectal enema as microbicide (DREAM): Preclinical progressive selection of a tenofovir prodrug enema. *Eur J Pharm Biopharm.* 2019;138:23-29.
46. Maisel K, Chattopadhyay S, Moench T, Hendrix C, Cone R, Ensign LM, et al. Enema ion compositions for enhancing colorectal drug delivery. *J Control Release* 2015;209:280-287.
47. Xiao P, Gumber S, Marzinke MA, Date AA, Hoang T, Hanes J, et al. Hypo-osmolar Formulation of Tenofovir (TFV) Enema Promotes Uptake and Metabolism of TFV in Tissues, Leading to Prevention of SHIV/SIV Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62(1):1-12.
48. Melo A. Nanoparticles-in-thermosensitive enemas as novel rectal anti-HIV microbicides. [Internet] Coimbra, Universidad de Coimbra. 2018. Disponible en: <https://eg.uc.pt/handle/10316/86219> [Consultado en junio de 2020].