



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

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

Autor: de Ágreda San José, Lucía

Fecha: Junio 2019

Tutor: Veiga Ochoa, María Dolores

## ÍNDICE

<b>1</b>	<b>RESUMEN</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
2.1	VIH Y EPIDEMIOLOGÍA	3
2.2	MICROBICIDAS VAGINALES	5
2.3	VAGINA Y MUCUS	6
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>7</b>
<b>4</b>	<b>METODOLOGÍA</b>	<b>7</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>8</b>
5.1	MUCOADHESIÓN	8
5.2	FORMULACIONES VAGINALES PARA PREVENIR EL VIH	10
5.2.1	<i>GELES</i>	10
5.2.2	<i>COMPRIMIDOS VAGINALES</i>	13
5.2.3	<i>PELÍCULAS O FILMS</i>	15
5.2.4	<i>ANILLOS VAGINALES</i>	16
<b>6</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>19</b>
<b>7</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>20</b>

## 1 RESUMEN

El SIDA (síndrome de inmunodeficiencia humana), causado por el virus del VIH, es una de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) más extendidas en el mundo, siendo más prevalente en zonas subdesarrolladas, como es el caso de África subsahariana. La mujer es la principal afectada por este virus, ya que en estos países hay falta de acceso a servicios de educación sexual y abunda la violencia sexual hacia las mujeres.

Con el objetivo de reducir la transmisión del virus, se han desarrollado distintas formulaciones vaginales que contienen agentes microbicidas. Dentro de éstas, las formulaciones mucoadhesivas son la forma más eficaz para la profilaxis, debido al alto tiempo de residencia en la mucosa permitiendo así una liberación sostenida de los principios activos antirretrovirales. Estas propiedades mucoadhesivas se deben a la interacción de la forma farmacéutica y el mucus secretado por la membrana mucosa, y se obtiene incluyendo polímeros en la formulación. Hay distintas formas farmacéuticas en las que se incorporan los agentes microbicidas, como son geles, comprimidos vaginales, films y anillos.

En este trabajo se ha recopilado la información más relevante de la que se dispone actualmente con respecto a las formulaciones microbicidas para prevenir la transmisión sexual del VIH.

## 2 INTRODUCCIÓN

### 2.1 VIH Y EPIDEMIOLOGÍA

El **síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)** es un problema de salud mundial. Es una enfermedad infecciosa crónica causada por el **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**, un virus envuelto de la familia Retroviridae que es capaz de infectar las células del sistema inmunitario, alterando o anulando su función, y produciendo un deterioro progresivo del sistema inmune hasta que el individuo alcanza el estado de “inmunodeficiencia”. Dentro de esta familia encontramos dos serotipos del virus, el VIH-1 y VIH-2 cuya principal diferencia es que la evolución del segundo serotipo es más lenta., pero ambos en última instancia causan SIDA.

De forma habitual, la **evolución de la infección** por VIH es lenta. Durante varios años, el virus va destruyendo las células del sistema inmunológico. Podemos diferenciar tres etapas de la infección (1):

- Fase precoz: La infección aguda es la fase inicial de infección por VIH. Suele manifestarse de 2 a 10 semanas después de que una persona ha contraído el virus. Durante esta fase, muchas personas tienen síntomas como fiebre, dolor de cabeza, aumento del tamaño de los ganglios y erupción cutánea. En esta fase, el VIH se reproduce rápidamente y se propaga por todo el organismo. Al cabo de días o semanas ceden los síntomas de forma espontánea y se pasa a la siguiente fase. El VIH se puede transmitir en cualquier fase de infección, pero el riesgo es mayor durante esta fase aguda.
- Fase intermedia: Infección crónica por el VIH (también llamada infección asintomática por el VIH o fase de latencia clínica). Durante esta fase de la enfermedad, el VIH sigue replicándose en el cuerpo. Las “defensas” (linfocitos CD4) son destruidas por el VIH, pero el organismo es capaz de reponerlas, por lo que las personas con VIH pueden permanecer años sin tener manifestaciones de la infección. Como único síntoma se pueden notar los ganglios linfáticos aumentados de tamaño. Sin tratamiento, la infección crónica evoluciona habitualmente al SIDA, entre 10 y 12 años desde que se adquiere el virus.
- Fase avanzada: el SIDA es la fase final de la infección por el VIH. Puesto que el virus ha destruido el sistema inmunitario, el cuerpo no puede luchar contra las infecciones oportunistas y tumores. La neumonía por Pneumocystis, y la tuberculosis son ejemplos de

infecciones oportunistas. Se diagnostica de SIDA cuando una persona con VIH tiene un recuento de linfocitos CD4 inferior a 200/mm<sup>3</sup> y/o una o más infecciones oportunistas.

La propagación del VIH de una persona a otra se conoce como transmisión del VIH. Esto ocurre sólo a través de ciertos fluidos corporales de una persona con el VIH: sangre, semen, líquido preseminal, secreciones rectales y vaginales y leche materna. La transmisión del VIH sólo es posible si estos fluidos entran en contacto con una membrana mucosa (que se encuentran en el recto, vagina, apertura del pene y boca), tejido lesionado o bien son inyectados directamente en la corriente sanguínea (con una aguja o jeringa).

Una vez que se produce este contacto, el VIH comenzará su **ciclo viral**, con sus diferentes etapas, y habrá fármacos antirretrovirales que actuarán en cada una de ellas (2):

- **Enlace:** El virus se fija a las moléculas en la superficie del linfocito T CD4+: primero a un receptor CD4 y luego a un correceptor CCR5 o CXCR4.
- **Fusión:** La envoltura del virus se fusiona con la membrana del linfocito CD4, lo que permite que el VIH entre a la célula.
- **Transcripción inversa:** Una vez que se encuentra dentro de la célula, el VIH libera y emplea la transcriptasa inversa (una enzima del VIH) para convertir su ARN viral ADN, lo que le permite entrar al núcleo del linfocito CD4 y combinarse con el ADN del linfocito.
- **Integración:** Una vez que se encuentra dentro del núcleo del linfocito CD4, el VIH libera la integrasa y la emplea para insertar su ADN vírico en el ADN de la célula huésped.
- **Multiplicación:** Una vez que el VIH se integra dentro del ADN del linfocito, comienza a emplear el mecanismo de ese linfocito para crear cadenas largas de proteínas. Esas cadenas de proteínas son elementos constitutivos para producir más copias del virus.
- **Ensamblaje:** El nuevo ARN del VIH y las proteínas víricas producidas por el linfocito salen a la superficie de la célula y se ensamblan dentro de un VIH inmaduro (no infeccioso).
- **Gemación:** El VIH inmaduro se expulsa hacia el exterior del linfocito. Una vez fuera, el nuevo virus libera la proteasa, una enzima que separa las cadenas largas de proteína que forman el virus no infeccioso. Las proteínas víricas más pequeñas se combinan para formar el VIH maduro (infeccioso).

El VIH es una de las **pandemias** más graves que afronta la humanidad hoy en día. Según ONUSIDA, en 2017 había en el mundo unos 36,9 millones de personas infectadas por el VIH. Gracias al avance en el acceso de terapia antirretroviral (TAR), los números de fallecimientos relacionados con el VIH han disminuido notablemente desde 2004, siendo este número de menos de un millón en 2017 (3). El avance en los sistemas de prevención ha logrado reducir la transmisión del virus en los últimos años un 16% desde 2010, aunque sigue causando 1,8 millones de nuevas infecciones. Se trata por tanto de un problema a nivel de salud pública preventiva.

La **discriminación** juega un papel primordial en estos datos, ya que muchas personas carecen de acceso a servicios sanitarios esenciales, lo cual promueve la propagación de la enfermedad así como el aumento de la mortalidad por la misma. En este mismo sentido, la enfermedad afecta de manera desigual a las **mujeres** y niñas, que siguen estando desproporcionadamente afectadas. La brecha de género es mucho más pronunciada entre los jóvenes ya que en el grupo de población de 15 a 24 años, las nuevas infecciones son un 44% más altas entre las mujeres (3). A la luz de estas cifras, no cabe duda de que el riesgo de infección en las mujeres jóvenes es inaceptablemente alto. Estas cifras son aún más alarmantes en el caso de las mujeres que viven en el África subsahariana, donde 3 de cada 4 infecciones nuevas afectan las jóvenes de entre 15

y 19 años, haciendo un total de unas 7000 mujeres infectadas cada semana. Este grupo tiene el doble de posibilidades de vivir con VIH que los hombres (4).

La mayor prevalencia del VIH entre las mujeres subsaharianas se debe a varios **factores**. Entre estos, los más importantes son la violencia doméstica, los abusos y las violaciones. Una de cada 3 mujeres en el mundo ha sufrido violencia física en el mundo, lo cual, en las regiones de mayor pobreza, aumenta hasta un 50% el riesgo de contraer la enfermedad. Otra de las razones es la falta de acceso de las mujeres a la educación y a la independencia económica, lo que les impide negociar la posibilidad de tener relaciones sexuales seguras con sus parejas. La realidad es que el 75% de las mujeres jóvenes no tienen la última palabra sobre su propia salud. A esto hay que añadir la poligamia, que sigue siendo común en varios países subsaharianos (4).

Es esencial promover sociedades en las que la igualdad de género se logre a través de una adecuada educación sexual y social. En este sentido, el objetivo de las Naciones Unidas (ONU) es asegurar que los jóvenes cuenten con las habilidades, conocimientos y herramientas para protegerse de la adquisición del virus (4). Sin embargo, esta capacidad de protección debe reforzarse empoderando a las mujeres y proporcionando métodos para prevenir la transmisión sexual del VIH que no dependan de los hombres, como son los **microbicidas vaginales**. Esta es la razón por la que la investigación sobre los mismos se ha disparado en las últimas décadas, ya que el éxito de los dispositivos profiáticos pre-exposición representaría un extraordinario paso adelante en la lucha contra el SIDA.

## 2.2 MICROBICIDAS VAGINALES

Un microbicida vaginal puede definirse como “cualquier agente incluido en una formulación tópica diseñada para prevenir la propagación de patógenos de transmisión sexual, ya sea a través de la muerte de la célula, inactivación de los mecanismos celulares, inhibición de la replicación vírica, la formación de una barrera física entre células y patógenos, o mediante la mejora de la protección natural del cuello uterino y la vagina” (5).

Los microbicidas vaginales se dividen en dos tipos en función del tipo de principio activo que contienen (medicamento antirretroviral o no). En el caso de microbicidas sin medicamentos ARV, pueden inhibir el virus en varios puntos: en el ambiente vaginal, éste puede ser inactivado por microbicidas que contengan tensioactivos o surfactantes, polianiones o anticuerpos monoclonales, o debido a un pH ácido con el uso de acidificantes (5). Sin embargo, después de años de investigación con diferentes sustancias microbicidas potenciales, la tendencia actual es hacia el desarrollo de microbicidas con medicamentos antirretrovirales.

Dentro de los que incluyen fármacos ARV se dividen según el mecanismo de acción de los mismos. Por tanto, tenemos: los inhibidores de la entrada como el Maraviroc (MCV), cuyo mecanismo de acción consiste en que una vez que el VIH ha pasado a través del epitelio vaginal, puede prevenirse de interiorización en CD4+ células T. Además, la replicación viral puede prevenirse con inhibidores de enzimas virales que a su vez pueden ser inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN) como el Tenofovir (TFV) o bien inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) como la Dapivirina (DPV), que han ofrecido los resultados más prometedores en ensayos clínicos.

Independientemente del tipo que sea, el **microbicida ideal** debe presentar determinadas características para que su administración se ajuste al resultado esperado (6):

- Adecuadas propiedades farmacocinéticas para una buena penetración en la mucosa vaginal, así, los derivados lipófilos, han demostrado ser tres veces más eficaces que los hidrófilos.
- Una concentración en la mucosa, distribución y retención adecuadas.
- Seguridad. No deben presentar toxicidad, producir ningún tipo de irritación, así como causar infertilidad, ya que deben carecer de riesgo para la persona que los usa.
- Eficacia. Los microbicidas han de ser capaces de prevenir la transmisión de VIH.
- Aceptabilidad, fácil de utilizar. Los microbicidas vaginales han de ser compatibles con la práctica sexual, por lo que deben ser discretos, fáciles de colocar, y deben liberar una dosis adecuada de principio activo (en este contexto, las fórmulas de liberación prolongada son las preferidas).
- Protección duradera.
- Estabilidad. Deben ser compatibles con el medio vaginal, y poder soportar estas condiciones.
- Bajo precio, para que de esta manera sea posible su adquisición en los países más pobres, que son a su vez los más afectados y los que más lo necesitan.

Desafortunadamente, muchas formulaciones de microbicidas vaginales pueden no producir un efecto protector no solo por su falta de eficacia, sino también por su formulación inadecuada. Las formulaciones de administración vaginal que se usan con frecuencia incluyen geles, comprimidos, películas y anillos vaginales y cada uno de ellos tiene ventajas e inconvenientes particulares.

### 2.3 VAGINA Y MUCUS

La vagina es un tubo fibromuscular de unos 10 cm de longitud formado por tres capas: una capa adventicia externa, una capa muscular media y una capa interna mucosa (7,8).

A la hora de desarrollar una formulación, hay que tener en cuenta sus **características fisiológicas**, entre las que se encuentran:

- La secreción o el flujo vaginal es el principal factor anatómico a tener en cuenta, ya que puede ser tanto un aliado como un enemigo. Es un líquido acuoso que se produce a partir de las membranas mucosas del endometrio y del suero trasudado, y se acumula dentro de la vagina y cubre el epitelio vaginal, actuando como una barrera natural (9). Deben considerarse los cambios dinámicos en el volumen y la composición del flujo vaginal, ya que varían en función del momento del ciclo menstrual, el embarazo o la edad. La depuración vaginal de los fármacos administrados por esta vía también es crucial para su eficacia.
- La actividad enzimática en la vagina es baja en comparación con el tracto gastrointestinal, por lo que la degradación de fármacos administrados por esta vía será menor (7).
- La vagina presenta un pH ácido (3,5 – 4,5) debido a que, en la capa más interna, se libera glicógeno procedente de las células del epitelio. Éste es convertido primero en glucosa y después en ácido láctico por acción de las bacterias de la flora (10,11). Las secreciones menstruales, cervicales, uterinas y el semen actúan como agentes alcalinizantes.
- La microflora vaginal contiene bacilos y cocos tanto Gram positivos como Gram negativos, así como anaerobios y aerobios. Sin embargo, si el tejido está sano y bien oxigenado, los microorganismos predominantes son aerobios, si bien su presencia puede variar en función de la edad, la menarquia, el momento del ciclo menstrual, el embarazo o la menopausia y la presencia de infecciones (7).
- Otro factor que se debe considerar al desarrollar un microbicida es el epitelio vaginal y la capa de moco que lo cubre, ya que son una barrera contra las infecciones y, por lo tanto,

se debe mantener esta barrera natural intacta cuando se trata de prevenir la adquisición de ETS (9). El mucus o moco es un fluido viscoso y traslúcido que se adhiere a la superficie del epitelio externo permitiendo la lubricación y protección del tejido. Éste es producido por glándulas secretoras de células caliciformes. Está compuesto en su mayoría por agua (95%), lípidos, sales inorgánicas y glicoproteínas. De estas últimas, la más importante es la mucina ya que es responsable de su estructura (12).

Todos estos factores afectan tanto a la difusión y la retención de la formulación como a la absorción y liberación del medicamento en la vagina.

La vagina constituye una **vía de administración** de fármacos con gran potencial, ya que es apta para absorción local y sistémica. Esta vía presenta sus ventajas e inconvenientes. Entre las ventajas se encuentran la posibilidad de liberación prolongada de fármacos, se evita el metabolismo de primer paso, los efectos secundarios sistémicos son mínimos, la autoinserción es posible, y la biodisponibilidad es alta ya que en la vagina hay una red densa de capilares que proporcionan un abundante suministro de sangre y se da una rápida absorción. En comparación con la vía oral se usa menos fármaco total, se evita el contacto con el líquido digestivo, se minimiza la degradación del fármaco y tampoco se producen las náuseas, vómitos, emesis inducidas a través de la administración oral (8). Entre las desventajas se encuentran la especificidad de género, hay riesgo de incumplimiento del paciente, sólo unos pocos medicamentos son administrados por esta ruta, variabilidad en la absorción de medicamentos relacionada con ciclo menstrual, menopausia y embarazo, influencia en las relaciones sexuales, higiene personal, sensibilidad de algunos medicamentos al pH vaginal (8). Otros factores negativos serían la incomodidad y el bajo tiempo de residencia (causado por la depuración natural del flujo natural), pero estas desventajas son superadas gracias al diseño de sistemas de liberación de fármacos basados en polímeros mucoadhesivos (13).

### 3 OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es recopilar la información más relevante que se dispone actualmente acerca de las distintas formulaciones vaginales que incorporan agentes microbicidas con el fin de prevenir la transmisión sexual del VIH. De esta forma, se pretende exponer en qué consisten estas formulaciones y las ventajas e inconvenientes que presenta cada una de ellas, así como saber el estado actual en el que se encuentra el desarrollo de las mismas. Con esta información, se pretende justificar la necesidad actual de disponer de estos métodos profilácticos contra el VIH y de la continua investigación de los mismos, para poder ofrecer a las mujeres una manera segura y eficaz de protegerse sin necesidad de depender del varón, y así detener la transmisión del VIH y acabar con la epidemia del SIDA.

### 4 METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha procedido a la revisión bibliográfica de artículos científicos, utilizando bases de datos donde existe el acceso a los mismos, como Pubmed y Google Académico. También se ha buscado información en páginas web institucionales como ONUSIDA e Info Sida.

Tras seleccionar y estudiar los artículos encontrados, se extrajo y se sintetizó la información obtenida para posteriormente incluirla en el trabajo. Se comenzó buscando información acerca de las cuestiones generales del trabajo como son la epidemiología del VIH y la vía vaginal, para después centrar la búsqueda en artículos que incluyesen la descripción de fórmulas vaginales y los ensayos en los que se ha demostrado la seguridad y eficacia de las mismas.

## 5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 MUCOADHESIÓN

La **bioadhesión** puede definirse como el estado en el que dos materiales, al menos uno de los cuales es de naturaleza biológica, se mantienen juntos durante un período de tiempo prolongado por medio de las fuerzas interfaciales. En las ciencias farmacéuticas, cuando el sistema adhesivo se adhiere al mucus o a una mucosa, el fenómeno se denomina **mucoadhesión**. Nos referimos normalmente a sistemas mucoadhesivos, pero ambos términos son intercambiables (12,14).

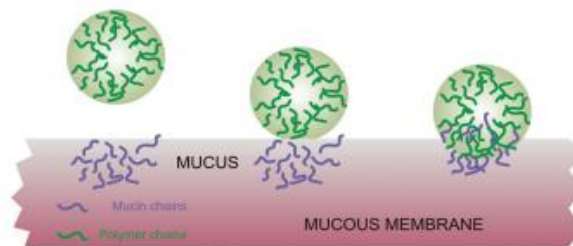
Durante la década de 1980, este concepto comenzó a aplicarse a los sistemas de administración de fármacos. Consistió en la incorporación de moléculas adhesivas en algún tipo de formulación farmacéutica destinada a mantener un contacto estrecho con el tejido de absorción, liberando el fármaco cerca del lugar de la acción, incrementando de este modo su biodisponibilidad y promoción de los efectos locales o sistémicos (12).

El **uso potencial** de los sistemas mucoadhesivos se encuentra en la prolongación del tiempo de residencia en el sitio de absorción, lo que permite intensificar el contacto con la barrera epitelial y además permiten una liberación controlada de los fármacos que contienen. Por otro lado, la adhesión de los preparados sobre la membrana mucosa puede verse afectada por el sistema de aclaramiento mucociliar, que es un mecanismo natural de defensa del cuerpo contra la deposición de impurezas en la membrana mucosa. Por lo tanto, mediante el uso de moléculas bioadhesivas, es posible retener la preparación en el sitio de acción y dirigir el medicamento a un sitio o tejido específico. Otras ventajas de estos sistemas serían una disminución en la frecuencia de la administración de fármacos y un aumento en el cumplimiento de la terapia por parte del paciente. Por lo tanto, un sistema bioadhesivo que controlase la liberación de fármacos podría mejorar el tratamiento de las enfermedades, ayudando a para mantener una concentración efectiva del fármaco en el lugar de acción.

Estas propiedades mucoadhesivas **se basan en** la interacción entre la forma de dosificación y el moco secretado o la membrana mucosa y se obtienen generalmente mediante la inclusión de polímeros en la formulación. Las cadenas de polímeros mucoadhesivos crean enlaces (principalmente Van der Waals y enlaces de hidrógeno o interacciones electrostáticas) con las mucinas del moco. Los polímeros que contienen numerosos grupos funcionales, como los grupos hidroxilo o carboxilato, son excipientes prometedores para las formulaciones mucoadhesivas. Los derivados del ácido poliacrílico como el carbómero y el policarbófilo, los derivados de la celulosa como la hidroxietilcelulosa (HEC), la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y la carboximetilcelulosa (CMC), el quitosano, el ácido hialurónico, el alginato, la carragenina y las gomas son, por lo tanto, algunos de los polímeros mucoadhesivos más utilizados en las formulaciones vaginales (9).

El **mecanismo de adhesión** (figura 1) generalmente se divide en dos pasos: la etapa de contacto y la etapa de consolidación. En la primera etapa, se produce el contacto íntimo (humectación) entre la superficie o el polímero mucoadhesivo y el mucus de la membrana, de forma que la formulación se hidrata y se expande, iniciando su contacto profundo con la capa de moco (12,14). En la etapa de consolidación, tienen lugar varias interacciones fisicoquímicas que tienen lugar para consolidar y reforzar la unión adhesiva: se fortalece la unión polímero-mucina gracias a la interpenetración de las cadenas de polímeros en la capa mucosa (principalmente enlaces de Van der Waals, enlaces de hidrógeno o interacciones electrostáticas) (14).





**Figura1.**Esquema del mecanismo de la mucoadhesión (12).

Algunos factores que afectan la mucoadhesión son (14,15):

- **Peso molecular:** el poder mucoadhesivo de los polímeros se incrementa a medida que lo hace el peso molecular. El peso molecular óptimo para la máxima mucoadhesión depende del tipo de polímero mucoadhesivo y tejido, por ejemplo, el polietilenglicol (PEG) con un peso molecular de 20 000 tendrá menor poder adhesivo que el PEG de peso molecular 200000 o 400000. Los polímeros de mayor peso molecular no se hidratan fácilmente para liberar a los grupos de unión para interactuar con el sustrato, mientras que los polímeros de bajo peso formarán geles débiles y fácilmente se disolverán. Por tanto, concluimos que el peso molecular debe ser lo suficientemente alto para favorecer un buen grado de cohesión, pero lo suficientemente bajo como para permitir la hidratación y el entrecruzamiento con las mucinas.
- **Entrecruzamiento:** a medida que incrementa el entrecruzamiento, la difusión del agua en la matriz del polímero se dificulta, provocando una hidratación más deficiente del polímero y por tanto disminuyendo el contacto entre polímero y mucus. El entrecruzamiento está determinado por el tamaño de poro, el número y peso molecular de los polímeros y la densidad del entrecruzamiento.
- **Flexibilidad:** Al aumentar la flexibilidad del polímero, se producirá una mayor difusión en la red estructural de la superficie mucosa y por tanto se incrementa la capacidad de interpenetración.
- **Presencia de grupos funcionales:** los polímeros deben poseer grupos funcionales capaces de formar enlaces de hidrógeno con las mucinas, tales como carboxilo, hidroxilo, amina y sulfato. También pueden establecerse interacciones electroestáticas o hidrófobas con los residuos de carbohidratos.
- **Hidratación:** Es un requisito fundamental para que el polímero mucoadhesivo se pueda expandir y crear una “malla molecular” propiciando que los grupos funcionales capaces de formar enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas queden expuestos, y también para inducir la movilidad en las cadenas de polímeros para mejorar la interpenetración. Sin embargo, cuando la hidratación es demasiado alta se forma un mucílago húmedo y resbaladizo sin adherencia, por lo que debe evitarse.
- **Carga:** Las moléculas de mucina están cargadas negativamente a pH neutro, por lo tanto, un polímero catiónico será óptimo 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 situaciones mientras que los polímeros aniónicos representan una excelente opción.
- **Concentración:** En general, una mayor concentración del polímero se traduce en una mejor adhesión, debido a la mayor penetración del polímero en la capa mucosa, ya que mayor número de cadenas o grupos funcionales estarán disponibles para interactuar con la 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.

## **5.2 FORMULACIONES VAGINALES PARA PREVENIR EL VIH**

Existen diversos ensayos clínicos con microbicidas destinados a la aplicación vaginal que ejercen una acción local o sistémica, y cuyo objetivo es prevenir la infección por VIH (6).

El desarrollo de estos microbicidas tópicos seguros que previenen eficazmente la infección por VIH es un objetivo importante para frenar la pandemia del virus. Para ser eficaces, estos microbicidas no deben causar irritación en la mucosa, deben distribuirse en los tejidos asociados a la transmisión y deben lograr concentraciones adecuadas y sostenidas para la protección contra la transmisión del virus. La absorción en la circulación sistémica y la subsiguiente exposición en plasma sanguíneo deben ser mínimas para disminuir los efectos adversos sistémicos y la posibilidad de que el virus se vuelva resistente a medicamentos. Además, el microbicida debe ser fácil de usar y ser bien aceptado por la población objetivo, ya que si no se produciría una baja adherencia al tratamiento (16).

A continuación, veremos los distintos microbicidas según la forma farmacéutica en la que se incluyen: geles, comprimidos vaginales, films y anillos, revisando los fracasos pasados de los microbicidas, los éxitos logrados y el conocimiento actual de las formulaciones microbicidas en desarrollo.

### **5.2.1 GELES**

- **Forma farmacéutica**

Los geles son sistemas semisólidos que constan de un componente líquido (generalmente agua) y otro sólido, que actúa como agente gelificante y atrapa el líquido dentro de su estructura tridimensional, produciendo así la consistencia característica de estas mezclas sólido-líquido (17). Los geles vaginales pueden liberar medicamentos destinados a una acción local o sistémica. Sin embargo, la aplicación directa de fármacos sobre el epitelio vaginal limita su absorción sistémica, minimizando así los efectos secundarios y la posible resistencia a los fármacos (18,19). Un gel microbicida vaginal ideal debe ser lo más esparcible posible para cubrir toda la mucosa de la superficie vaginal y así proteger eficazmente contra la transmisión del virus. La composición del gel -que determina su viscosidad y propiedades reológicas- influirá en su capacidad para formar una capa de revestimiento estable. Otros parámetros a tener en cuenta son el pH y la osmolalidad de estos geles, que deben ser compatibles con el ambiente vaginal para conseguir el efecto microbicida sin inducir efectos secundarios que puedan aumentar el riesgo de infección y/o provocar la pérdida de adherencia de las pacientes. Uno de los principales problemas asociados a la administración vaginal de los geles (especialmente los destinados a la liberación controlada de fármacos) es la baja retención de las formulaciones en el sitio de acción debido al efecto de la gravedad y la depuración del flujo vaginal. Esto provoca una pérdida en la formulación y la subsiguiente infradosificación, lo que conduce a una baja eficacia terapéutica -ya que se requiere una administración más frecuente- y a una baja aceptabilidad por parte de los pacientes. Hay dos posibles soluciones para este problema; la primera es desarrollar fórmulas mucoadhesivas (de las cuales hemos hablado anteriormente) y la segunda es usar formulaciones de gelificación por temperatura o formulaciones de gelificación termodependiente. Estos últimos se tratan de sistemas de formación de gel in situ que se gelifican cuando la temperatura supera un valor de gelificación específico. Los sistemas que se gelifican entre temperatura ambiente y temperatura fisiológica son muy útiles en las formulaciones vaginales. Su baja viscosidad antes de la aplicación hace que estas formulaciones ofrezcan una mayor facilidad de aplicación, lo que da lugar a la formación de una capa de gel resistente en la vagina. La mayoría de los sistemas vaginales de gelificación termodependiente contienen polímeros que pueden gelificarse a la temperatura fisiológica y también son mucoadhesivos (9).

- **Geles vaginales para la prevención de VIH**

Dentro de los geles, los más desarrollados y evaluados anteriormente han sido hidrogeles en los que se han incluido principios activos, como es el caso del **Nonoxynol-9**. Éste es un surfactante, es decir, una sustancia virucida que actúa reduciendo la tensión superficial en la superficie del patógeno y provocando así su muerte antes de que entre en contacto con la mucosa vaginal. Antes de usarse como microbicida, era usado como espermicida en forma de espumas, geles y para lubricar condones. Sin embargo, los ensayos demostraron que no solo no protegen contra la infección por VIH, sino que incluso pueden aumentar el riesgo de infección por VIH, ya que aumentaba la incidencia de lesiones y úlceras genitales (lo cual es un factor de riesgo para adquirir ETS) (18,20).

Posteriormente, se estudió el compuesto químico C31G (**SAVVY gel®**) otro surfactante de difusión más rápida en la mucosa que el Nonoxynol. Este compuesto es una mezcla de alquildimetil glicina y óxido de alquildimetil amina, que inhiben la adhesión microbiana. Es un antimicrobiano de amplio espectro a la vez que espermicida y anticonceptivo. En múltiples ensayos de fase I se vieron signos de irritación con dosis repetidas al 1% de SAAVY, pero aun así se consideró menos tóxico que el N-9. Este tampoco demostró ser eficaz en la prevención del VIH, de hecho, los tratados con placebo sufrieron menos infecciones, aunque no se puede concluir que este gel favorezca la infección (16,17).

Después del fracaso de los surfactantes, las nuevas estrategias para desarrollar microbicidas vaginales se volcaron hacia mecanismos que funcionan impidiendo que el patógeno entre a las células hospedadoras, es decir, son inhibidores de la entrada, pero actúan mediante diferentes mecanismos. Las formulaciones más básicas simplemente evitan el contacto entre la superficie de la mucosa vaginal y los patógenos.

**Carraguard®** es un gel que contiene carragenina, que es un polisacárido derivado de las algas rojas. Este es un polianión que se une a las regiones cargadas positivamente de la envoltura viral y actúan como una barrera para las células huéspedes, por lo que inhibe la penetración del virus formando una especie de revestimiento en la vagina. Se diseñó en forma de gel con el fin de aplicarse una hora antes de la relación sexual. Demostró ser versátil, seguro y económico (16,21). En macacos e *in vitro* se demostró que prevenía eficazmente la infección por VIH, pero en un estudio de fase III en mujeres de Sudáfrica con Carraguard® al 3% no se demostró eficacia (16). También mostró buena aceptabilidad, lo cual, unido a sus propiedades reológicas favorables, lo convierten en un vehículo adecuado para formular otros compuestos más potentes con actividad antiviral contra el VIH (21).

Otro polianión es el **PRO2000**, cuyo principio activo es un polímero sintético, el sulfonato de naftaleno. Este también fue evaluado en humanos y no demostró eficacia contra HIV en un ensayo clínico de fase III que comparó dos dosis diferentes (0,5 % y 2 %) de su compuesto activo. El brazo del 2% se detuvo debido a la inutilidad, mientras que el de 0,5% no logró demostrar una diferencia en la incidencia en comparación con el placebo (16,21).

En la actualidad se está estudiando otro polianión, **VivaGel®**, que tiene SPL013 como principio activo. Este es un dentrímero creado por nanotecnología con un mayor tamaño que los polianiones antes descritos y mayor capacidad de atrapar virus, formulado en un gel de Carbopol mucoadhesivo. Al igual que otros polianiones, VivaGel® ha mostrado actividad antiviral contra varias ITS, sin embargo, hay ensayos clínicos que revelaron efectos adversos asociados con la formulación, lo que llevó a su rechazo (19,21).

En el grupo de agentes acidificantes, el candidato a microbicida más estudiado ha sido **BufferGel®**. La fórmula consiste en una solución tampón fuerte capaz de mantener la acidez normal de la vagina (4,0-4,5), aun en presencia de semen. Sin este tampón, el semen, cuyo pH es de 6,5-7, protege al virus neutralizándolo del PH ácido de la vagina, que es un entorno hostil para el virus (6). Los estudios en fases clínicas I y II/IIb sugieren que la fórmula es segura, pero ineficaz contra el HIV (21). Otro gel acidificante que también ha sido estudiado es el **Acidfrom®**.

Los anticuerpos monoclonales neutralizantes que reconocen la glicoproteína gp120 han mostrado eficacia en modelos animales. Su mecanismo de acción consiste en la unión a la gp 120 impidiendo la unión del virus a los linfocitos T CD4+. Entre los anticuerpos con posible actividad microbicida se destacan **b12**, **2G12** y **PRO140**. La principal desventaja de estas moléculas radica en la necesidad de fórmulas con concentraciones altas de anticuerpos. La tecnología actual no permite la producción de estos anticuerpos a gran escala y con bajo costo, por lo que actualmente no son una opción (21,22).

Otros geles son diseñados con proteínas, como las lectinas. La **Cianovirina-N (CV-N)** es una proteína procedente de cianobacterias capaz de unirse irreversiblemente a la proteína gp120, inactivando eficazmente el VIH1 y el VIH2. Se formularon geles al 1% y al 2% que ofrecieron protección frente al virus en macacos, además de no mostrar efectos citotóxicos. Por lo tanto, el CV-N podría ser buen candidato para ensayos en humanos como microbicida vaginal (23). La **Grifitsina (GFT)** es otra lecitina extraída de algas rojas, y posee el mismo mecanismo de acción. Ésta mostró actividad en concentraciones picomolares y además no es ni irritante ni inflamatorio, por lo que resulta prometedor. Además, se ha conseguido expresar y purificar a partir de plantas transgénicas (*Nicotiana Benthamiana*) de forma que se ha abaratado su producción (24).

Por último, vamos a hablar de geles microbicidas que incluyen fármacos antirretrovirales inhibidores de la entrada, como es el caso de **Maraviroc (MVC)**. Este es un fármaco antagonista de los receptores CCR5, una proteína localizada en los linfocitos T, a las que el virus se une para poder entrar en las células. El MVC se une a estos receptores y evita que el VIH infecte a las células y se multiplique. Sin embargo, este medicamento no es activo en todos los pacientes, ya que en algunos sujetos el virus utiliza otro receptor llamado CXCR4 para entrar en las células (5). Se han realizado varios ensayos con geles de Maraviroc. En uno de ellos, el MVC fue formulado como un gel microbicida de hidroxietilcelulosa a una concentración de 2,2% en ratones humanizados (RAG-hu). Las hembras de ratones RAG-hu fueron expuestas frente al VIH-1 una hora después de haber aplicado el gel, observando que todos los ratones tratados con el gel estaban protegidos contra el virus a diferencia de los ratones tratados con placebo (25). En otro ensayo en macacos se logró también la protección completa con el gel de MVC al 3'3%, pero sólo si la concentración de MVC en el fluido vaginal era alta y durante un tiempo máximo de 2 horas. Por tanto, en este segundo estudio, se comprobó que la no infección dependía en gran parte del tiempo transcurrido entre la aplicación y el contacto con el virus (5). El inconveniente de estos geles reside en el bajo tiempo de permanencia en la vagina, restringiendo su uso a períodos cortos o teniendo que aplicarlos varias veces. Para solucionar este problema se formuló Maraviroc en geles de silicona y se comparó con los formulados en hidroxietilcelulosa, consiguiendo con los primeros concentraciones mayores y más sostenidas de MVC en fluido vaginal (26).

Aunque, como hemos visto, la tendencia inicial en la búsqueda para un microbicida eficaz era utilizar sustancias que impidieran la entrada del virus, después de haber evaluado sin éxito

numerosos compuestos en ensayos clínicos, el enfoque se centró en el estudio de microbicidas potenciales con medicamentos antirretrovirales que previenen replicación de virus.

Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITIAN) fueron los primeros medicamentos antirretrovirales que mostraron actividad contra el VIH. Varios medicamentos en esta familia se usan hoy en día para tratar el VIH y están siendo estudiados como microbicidas potenciales (5). El medicamento más ampliamente estudiado de este grupo es el **Tenofovir (TFV)**, que actúa como un análogo de nucleósido que termina la transcripción del VIH del ARN al ADN antes de su integración en el genoma de la célula huésped. El Tenofovir ha sido probado en macacos, ratones humanizados y en estudios clínicos (16).

Aunque la actividad antirretroviral del TFV ha sido confirmada y aprobada para uso oral, la investigación se centra en su potencial efecto microbicida. Estudios con un gel vaginal basado en el TFV han demostrado que no tiene una citotoxicidad significativa en mujeres, además de ser aceptado y bien tolerado por mujeres (5).

El estudio CAPRISA 004 evaluó la eficacia de un gel de TFV al 1% en la prevención de la transmisión del VIH en mujeres sudafricanas. Se descubrió que el gel reducía la infección por VIH en un 39% e incluso en un 54% cuando las mujeres tenían un alto grado de adherencia al tratamiento (16).

Tras el exitoso estudio CAPRISA 004, numerosos proyectos adicionales intentaron reproducir el gel TFV. El estudio MTN-001 comparó el uso de un gel TFV con comprimidos de administración oral de este medicamento, y concluyó que se podían lograr concentraciones más altas del medicamento en el tejido vaginal con administración vaginal. (16,27). Estos resultados fueron contradictorios con respecto a los resultados en el ensayo de VOICE, que utilizando un gel de TFV al 1% en mujeres africanas no se demostró que redujera la probabilidad de infección por el VIH, aunque hay que destacar que la adherencia al tratamiento era baja (28).

A pesar de estos resultados negativos, la evidencia apoya la eficacia de este antirretroviral en la prevención de la transmisión del VIH-1 ofreciendo un método rentable que puede ser controlado por las mujeres, siendo la adherencia un factor clave para lograr la protección junto a otros factores que pueden influir en la eficacia como la adhesión de la formulación a la mucosa (5).

## 5.2.2 COMPRIMIDOS VAGINALES

### ● Forma farmacéutica

Los comprimidos vaginales son sistemas sólidos de matriz monolítica diseñados para ser colocados en la vagina y liberar el medicamento en este área. Las ventajas de los comprimidos vaginales incluyen su mayor precisión de dosis y mayor estabilidad que las formas de dosificación semisólidas, y el hecho de que son fáciles y baratos de fabricar. Estas formulaciones también son versátiles, ya que pueden utilizarse para la liberación inmediata o controlada, la primera de las cuales se consigue mediante la rápida disgregación del sistema utilizando excipientes disgregantes como la crospovidona. No obstante, los sistemas de liberación controlada deben contener polímeros mucoadhesivos como principales excipientes. Estos polímeros necesitan interactuar con la superficie vaginal a través de la interrelación de ciertos grupos químicos específicos en los polímeros y tejidos biológicos para que la formulación permanezca adherida a la mucosa vaginal mientras se libera el medicamento, lo cual es un factor crítico. El proceso de gelificación de estos polímeros en contacto con medios acuosos puede ser útil para controlar la liberación del medicamento mediante la difusión a través de la capa de gel.

Algunos ejemplos de polímeros son los derivados de la celulosa, la goma guar y el quitosano. Sin embargo, las desventajas de los comprimidos incluyen cuestiones de comodidad como la dificultad de autoinserción y su lento ritmo de desintegración. El contacto entre la mucosa y la formulación sólida puede provocar irritación vaginal. La hidratación vaginal también debe ser incrementada para asegurar la correcta distribución del fármaco sobre toda la superficie vaginal (9).

- **Comprimidos vaginales para prevención de VIH**

Como acabamos de comentar, una de las problemáticas de estas formulaciones es encontrar un polímero o una mezcla de estos capaces de adherirse a la mucosa durante un periodo más largo y permitir una liberación sostenida. Para solventar el problema se están haciendo estudios con diferentes tipos de materiales, como polímeros semisintéticos, hidroxipropilmetilcelulosa, quitosano o goma guar.

Se ha visto que comprimidos de **Tenofovir** fabricados con quitosano (CH) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (ambos polímeros mucoadhesivos hidrofílicos que forman un gel en un medio acuoso vaginal) pueden ser útiles para prevenir el VIH. El quitosano es biodegradable, bioadhesivo, soluble en agua, y a pH ácido sus grupos hidroxilo y amino forman puentes de hidrógeno y se protonan, permitiendo la adhesión a superficies cargadas negativamente como la mucosa, formando un gel fuerte que permite una liberación sostenida del fármaco. Esto fue demostrado en la investigación de Notario-Pérez et al., donde los comprimidos basados en una combinación de quitosano e hipromelosa demostraron su capacidad de gelificación en fluidos vaginales simulados, y el gel obtenido in situ produjo la liberación sostenida de Tenofovir en este medio, con alta mucoadhesividad. Estas matrices hidrofílicas también han sido mejoradas con la adición de gránulos hidrófobos de Eudragit® y zeína que contienen el fármaco (29).

También existen comprimidos de liberación prolongada que contienen **Emtricitabina y Tenofovir**, que contienen agentes disgregantes para causar una liberación inmediata en contacto con el fluido vaginal. Los resultados de liberación y distribución del fármaco fueron equiparables a los observados en un ensayo con gel de 1% de Tenofovir (30).

También se han investigado comprimidos de liberación inmediata para el desarrollo de activos bioterapéuticos, incluyendo MucoCept, el nombre de *Lactobacillus jensenii* vaginal humano (considerado habitualmente como probiótico) que ha sido modificado genéticamente para expresar un inhibidor de entrada del VIH, la Cianovirina-N modificada (mCV-N). Estas bacterias fueron mezcladas con varios excipientes y liofilizadas, obteniendo comprimidos altamente hidrófilos de rápida disolución. Las muestras se evaluaron *in vitro* e *in vivo* utilizando en primer lugar ratones y posteriormente macacos, con el fin de valorar su influencia en el medio vaginal y en la mucosa, observándose que, aunque no todos los macacos pudieron retener la cepa, aquellos que sí pudieron y en los que se produjo una colonización óptima tenían un pH vaginal más bajo y menores niveles de mediadores de la inflamación. Por este motivo, se demostró que la cepa bacteriana no solo era segura, sino que también tenía un impacto positivo en el medio vaginal (31,32). En estos ensayos, los comprimidos mostraron una desintegración completa en 2 minutos y la colonización de la mucosa vaginal ocurrió en hasta el 83% de los macacos en 21 días (32).

### 5.2.3 PELÍCULAS O FILMS

- **Forma farmacéutica**

Los films vaginales son sistemas de administración de medicamentos generalmente de forma cuadrada, con superficie suave, fina, flexible y homogénea con medidas laterales de 5-10 cm. Estas formas de dosificación son tiras finas que incluyen sustancias poliméricas que están diseñadas para dispersarse o disolverse rápidamente al contacto con los fluidos vaginales para formar un gel de superficie lisa, viscosa y bioadhesiva que es retenida en la vagina por largos periodos de tiempo. Además, poseen características como la suavidad, flexibilidad, fácil uso y ausencia de cualquier borde afilado para evitar lesiones mecánicas durante la inserción, lo que favorece la aceptabilidad por parte del usuario y de cumplimiento. Además, tienen un bajo coste de producción. (13). Sin embargo, las películas también tienen algunas desventajas que deben tenerse en cuenta al desarrollar estos sistemas. Debido a su pequeño tamaño y peso pueden incorporar sólo una pequeña cantidad de medicamento. El volumen limitado de flujo vaginal puede condicionar el proceso de desintegración y por lo tanto la liberación del fármaco. Otro factor a considerar es la amplia variabilidad en la secreción del fluido vaginal entre diferentes mujeres e incluso en diferentes momentos, lo que hace que la liberación a veces sea difícil de predecir. Además, existe la posibilidad de sufrir irritación tras su administración e influir durante el transcurso de la relación sexual (9).

Los films están formados por distintos componentes entre los que se encuentran el fármaco, polímeros mucoadhesivos y plastificantes. Los polímeros mucoadhesivos elegidos no deben ser tóxicos ni irritantes, deben estar desprovistos de impurezas lixiviables, deben poseer buenas propiedades de humectación y poseer suficiente resistencia a la tracción y al cizallamiento. Los poliacrilatos, el polietilenglicol, el alcohol polivinílico (PVA) y los derivados de la celulosa son actualmente los polímeros preferidos para formular películas vaginales. También se incluyen plastificantes como glicerol o polietilenglicoles (PEG) para dar flexibilidad a la película y facilitar su manipulación y administración. Además de los polímeros y plastificantes que forman la matriz, se incluyen a menudo otros componentes, como por ejemplo conservantes o disgregantes. Actualmente se está trabajando para obtener una liberación controlada y una eficacia y estabilidad a largo plazo (13,33).

- **Films vaginales para la prevención del VIH**

En los últimos años se ha observado un creciente interés en el desarrollo de películas vaginales microbicidas, que ahora se centran en la incorporación de medicamentos antirretrovirales. Se pueden encontrar películas que incorporen ITIAN, como una película de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) que contenga **Abacavir**, evaluada *in vitro* e *in vivo* en conejos, y que ha demostrado ser no irritante para la vagina y capaz de liberar el fármaco. Los estudios *in vitro* sobre estas formulaciones corroboran su potencial para inhibir la transmisión del VIH.

También se han realizado investigaciones sobre los ITINAN incorporados en las películas vaginales, de las cuales la **Dapivirina (DPV)** es la más importante. Estas películas han demostrado prevenir el VIH-1 *in vitro* y *ex vivo*. Los ensayos clínicos recientes de la fase I han demostrado su seguridad y capacidad para liberar el medicamento y lograr concentraciones suficientes en los tejidos vaginales para bloquear el VIH. Por lo tanto, se esperan nuevos estudios para evaluar la eficacia de la actividad y eficacia de la formulación.

También hay películas microbidas que contienen otros ITINANs, como una película de alcohol polivinílico (PVA) con la **Pirimidinediona IQP-0528181** y otra con HPMC y polietilenglicol (PEG) 400 con el antirretroviral **UAM01398** (5).

Un campo novedoso en la última década ha sido la aplicación de **nanopartículas** en la industria y particularmente en la biomedicina, desarrollando la nanotecnología.

Estas películas delgadas a base de polímeros podrían servir como plataformas para la administración de nanosistemas, ya que superan varias de las desventajas de otros sistemas (nanopartículas solas o nanopartículas que contienen geles). Por ejemplo, la fuga vaginal observada en sistemas anteriores de nanopartículas (libres o contenidas en un gel) se reduce debido a la alta mucoadhesión de la película hidratada que forma los polímeros. También evitan la liberación prematura del medicamento de las nanopartículas a la fase acuosa del gel que ocurre durante el almacenamiento. Otras ventajas incluyen una menor incomodidad y una incorporación y liberación más fácil de los nanosistemas en comparación con otras formulaciones sólidas (como anillos y comprimidos) (34).

#### 5.2.4 ANILLOS VAGINALES

- **Forma farmacéutica**

Los anillos vaginales son formas de dosificación colocadas cercanas al cuello uterino y diseñadas para liberar fármacos de manera controlada o sostenida durante semanas o meses para lograr una acción local o sistémica. Desde un punto de vista físico-químico, son dispositivos toroidales flexibles con una estructura polimérica (9).

En un principio se empezaron a desarrollar como anticonceptivos (NuvaRing®). Entre sus ventajas estaban la facilidad de colocación, son indoloros, indetectables, inodoros y por ello preferibles por muchas mujeres. Otras ventajas son la liberación controlada, dosificación exacta, prevención de interacciones entre medicamentos y una habilidad para separar fármacos y otras moléculas incompatibles. Entre las desventajas estarían la posible influencia en el transcurso de relaciones sexuales, la necesidad de una mayor financiación en la investigación y un mayor coste de manufacturación.

Estos sistemas se clasifican en función del tipo de polímero que los forma: elastómeros de silicona o elastómeros termoplásticos.

- **Anillos vaginales para prevención de VIH**

La inclusión de microbidas contra el VIH en los anillos vaginales fue propuesta en una conferencia sobre microbidas en 2002. El primer artículo sobre anillos vaginales microbidas para la prevención del VIH se publicó un año después y describió un anillo vaginal de elastómero de silicona tipo matriz con liberación *in vitro* de **Nonoxynol-9** durante 8 días. Este fármaco dejó de ser considerado posteriormente como un candidato microbida, ya que su formulación en gel aumentaba el riesgo de transmisión del VIH debido al daño del epitelio vaginal (9).

Se realizaron ensayos con anillos vaginales de elastómero de silicona que incluían **Maraviroc y CMPD167**. En estos ensayos se vio que se producía una liberación controlada a lo largo de 28 días, incluso llegando a alcanzar concentraciones vaginales mayores a la concentración inhibitoria 50 (CI50). Esto demostró que los anillos son más eficaces que los geles de Maraviroc al tener un tiempo de protección adecuado para la mujer (35).

Otro anillo vaginal para la prevención del VIH-1, HSV-2 y el VPH contenía **MIV-150**



y **acetato de zinc** (fármacos contra el VIH), carragenina (también para el VPH) y Levonorgestrel (anticonceptivo) se incluyeron en esta forma de dosificación multipropósito. Los fármacos se liberaban *in vitro* durante 94 días, y hasta 28 días del periodo de estudio en macacos rhesus, demostrando eficacia para la protección antivírica y anticonceptiva (36). El MIV-150 (derivado de la fenetilazoliltio urea) es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (ITINAN), es decir, un inhibidor no competitivo que se unen a un sitio alostérico en la transcriptasa inversa e inducen cambios conformacionales en la enzima. En el caso del MIV-150 es más específico al unirse a la retrotranscriptasa del VIH (5).

Dentro de los ITINAN, tenemos otro fármaco, la **Dapivirina**, que también ha sido incorporado en anillos vaginales. Este fármaco es el más prometedor en forma de anillo vaginal y se estudia en varios ensayos clínicos (37).

El Estudio del anillo (the Ring Study) fue un ensayo de Fase III que ya finalizó, y el estudio DREAM es un ensayo de seguimiento de fase IIIb en el que en la actualidad están abiertas las inscripciones de participantes en el estudio. La finalidad del estudio del anillo fue determinar si un anillo vaginal de Dapivirina era inocuo y eficaz para proteger a las mujeres contra la infección por el VIH mientras que el estudio DREAM tiene por fin seguir evaluando la inocuidad de ese anillo vaginal. En el estudio DREAM también se examina el grado en el que siguieron las participantes las instrucciones para usar el anillo vaginal. Como conclusión del estudio del anillo, se vio que este era seguro y que no existía ninguna diferencia en cuanto a inocuidad respecto al grupo que recibió placebo. En los resultados provisionales del estudio de seguimiento DREAM se informó que solamente tres participantes tuvieron efectos secundarios relacionados con el anillo de Dapivirina.

El estudio ASPIRE fue un ensayo de fase III que finalizó, y el estudio HOPE es un ensayo de seguimiento de fase IIIb en el que están abiertas las inscripciones. Al igual que en el estudio del anillo, la finalidad del estudio ASPIRE fue evaluar si el anillo vaginal de Dapivirina era inocuo y eficaz para proteger a las mujeres contra el VIH y el estudio HOPE continúa evaluando dicha inocuidad. Como sucedió en el estudio del anillo, no hubo ninguna diferencia en la manifestación de efectos secundarios entre el grupo al que se colocó el anillo y el grupo que recibió placebo.

Además de estos estudios, se han completado estudios adicionales del anillo vaginal de Dapivirina, entre ellos:

- MTN-030, un estudio de fase I en el cual se evaluó el empleo de un anillo vaginal que contenía una combinación de Dapivirina y Levonorgestrel.
- MTN-013, un estudio de fase I en el cual se evaluó el empleo de un anillo vaginal que contenía una combinación de Dapivirina y Maraviroc.
- MTN-023, un estudio de fase IIa en el cual se evaluó la inocuidad del anillo vaginal de Dapivirina en mujeres adolescentes.

Otro agente microbicida que se ha incorporado en anillos es el **Tenofovir**, bien solo o combinado. Clark et al. formularon un anillo vaginal segmentado de PU de doble reservorio que contiene **Tenofovir y Levonorgestrel** para proteger a las mujeres contra el VIH y el embarazo no deseado. Los anillos comprendían un reservorio de 10 o 20 mm de largo con base de poliéter uretano (PU) que contenía 1,3 % de Levonorgestrel en peso rodeado por una membrana de 100 µm de espesor que controlaba la velocidad, también de poliéter uretano. El Tenofovir se cargó como pasta de glicerol en un segmento de depósito de PU hidrófilo separado del reservorio de Levonorgestrel por tapas de PU para evitar que se difundiera en el depósito de Tenofovir. Los anillos formados por el reservorio de Levonorgestrel de 20 mm de largo liberaron ambos fármacos *in vitro* durante 90 días (38).

Srinivasan et al. describieron un anillo vaginal que contenía 65 mg de **Fumarato de Tenofovir Disoproxil** y 68 mg de **Emtricitabina** y lo probaron en macacos hembra. El anillo estaba hecho

de elastómero de silicona e incluía tres cápsulas recubiertas de poli alcohol vínlico de cada fármaco y un canal de distribución por cápsula. Todos los animales tratados con el anillo estaban protegidos contra la infección en comparación con el grupo de control. Los fármacos también se liberaron de manera sostenida y mantuvieron los niveles efectivos durante 4 meses (39).

Por ahora los anillos vaginales son las formas farmacéuticas más prometedoras a largo plazo debido a las numerosas ventajas ya citadas anteriormente.

**\*TABLAS RESUMEN DE LAS DISTINTAS FORMAS FARMACÉUTICAS**

GELES VAGINALES			
FÁRMACO	ESTUDIO	RESULTADOS	REF
Gel de Nonoxynol-9		Ineficaz en la prevención del VIH Aumentaba el riesgo de infección	(18,20)
SAVVY gel® al 1%		Ineficaz en la prevención del VIH	(16,17)
Carraguard® al 3%		Ineficaz en la prevención del VIH	(16,21,17)
PRO2000 al 0,5 % y 2 %		El brazo del 2% se detuvo debido a la inutilidad, mientras que el de 0,5% no logró demostrar una diferencia en la incidencia en comparación con el placebo	(16,21)
VivaGel®		Fue rechazado debido a los efectos adversos	(19,21)
BufferGel®		Ineficaz en la prevención del VIH	(21)
PRO140		Necesidad de altas concentraciones de anticuerpo	(21,22)
Gel de Cianovirina-N a 1% y al 2%		Protección frente al virus en macacos	(23)
Grifitsina (GFT)		Mostró actividad en concentraciones picomolares	(24)
Gel de Maraviroc (MVC) al 2,2%		Protección completa frente al virus en los ratones tratados con el gel	(25)
Gel de MVC al 3*3%,		Protección completa pero sólo si la concentración de MVC en el fluido vaginal era alta y durante un tiempo máximo de 2 horas	(5)
Gel de Tenofovir (TFV) al 1%	CAPRISA 004	El gel redujo la infección por VIH en un 39% e incluso en un 54% cuando las mujeres tenían un alto grado de adherencia al tratamiento	(16)
Gel TFV vs TFV oral	MTN-001	Las concentraciones de TFV en tejido vaginal fueron más altas mediante administración vaginal que oral	(16,27)
Gel de TFV al 1%	VOICE	No se demostró que redujera la probabilidad de infección por el VIH, aunque hay que destacar que la adherencia al tratamiento era baja	(28)

COMPRIMIDOS VAGINALES			
FÁRMACO	ESTUDIO	RESULTADOS	REF
Comprimidos de Tenofovir fabricados con CH y HPMC		Comprimidos capaces de gelificar en fluidos vaginales simulados y de liberar sostenidamente TFV	(29)
Comprimidos de Emtricitabina y Tenofovir		Los resultados de liberación y distribución del fármaco fueron equiparables a los observados en un ensayo con gel de 1% de TFV	(30)
Comprimidos de <i>Lactobacillus jensenii</i>		Los comprimidos mostraron una desintegración completa en 2 minutos y la colonización de la mucosa vaginal ocurrió en hasta el 83% de los macacos en 21 días	(31,32)

FILMS			
FÁRMACO	ESTUDIO	RESULTADOS	REF
Film de abacavir formulado con HPMC		Los films presentaron potencial para inhibir la transmisión del VIH	(5)
Film de Dapivirina		Los films presentaron capacidad para liberar el medicamento y lograr concentraciones suficientes en los tejidos vaginales para bloquear el VIH	(5)
Films que incorporan nanopartículas		Menor fuga vaginal, evita liberación prematura del fármaco, menor incomodidad en comparación con otras formas de administración.	(34)

ANILLOS VAGINALES			
FÁRMACO	ESTUDIO	RESULTADOS	REF
Anillo vaginal de Nonoxynol-9		Ineficaz en la prevención del VIH Aumentaba el riesgo de infección	(9)
Anillo vaginal de elastómero de silicona que incluyen Maraviroc y CMPD167		Liberación controlada a lo largo de 28 días, llegando a alcanzar concentraciones vaginales mayores a la Cl50. Los anillos fueron más eficaces que los geles de MVC.	(35)
Anillo vaginal de MIV-150, Acetato de zinc, Carragenina y Levonorgestrel		Eficacia para la protección antivírica y anticonceptiva	(36)
Anillo vaginal de 25 mg de Dapivirina	The Ring Study/DREAM	Seguro y bien tolerado	(37)
Anillo vaginal de 25 mg de Dapivirina	Aspire/HOPE	Seguro y bien tolerado	(37)
Anillo vaginal de Tenofovir y Levonorgestrel al 1,3%	Clark et al	Liberación de ambos fármacos in vitro durante 90 días	(38)
Anillo vaginal de 65 mg de Fumarato de Tenofovir Disoproxil y 68 mg de Emtricitabina	Srinivasan et al	Protección completa contra la infección en comparación con el grupo de control. Los fármacos se liberaron de manera sostenida y mantuvieron los niveles efectivos durante 4 meses	(39)

## 6 CONCLUSIONES

El VIH /SIDA es un gran problema en la actualidad que sigue extendiéndose a nivel mundial y tiene un gran impacto entre la población, especialmente en mujeres de países subdesarrollados. Ante esto, surge la necesidad de desarrollar sistemas que incorporan microbicidas para prevenir la infección del VIH y que no dependan de la negociación con la pareja, como ocurre con los condones.

Se están desarrollando distintos tipos de formulaciones vaginales que proporcionan una gran variedad de opciones para intentar lograr una formulación segura, efectiva y aceptada por las mujeres que pueda proteger de la infección. Aún no se ha logrado encontrar una formulación ideal, ya que cada forma farmacéutica tiene sus ventajas e inconvenientes.

Durante muchos años la investigación estuvo más centrada en el estudio de geles vaginales, pero ahora parece que los anillos, los films y las formas que incorporan polímeros mucoadhesivos están sustituyendo a los geles, ya que ofrecen resultados más prometedores. De momento, el anillo vaginal con Dapivirina es el dispositivo microbicida cuya investigación está más avanzada. También hay que tener en cuenta que al igual que ocurre en el tratamiento de la

enfermedad, la terapia combinada de fármacos puede resultar más eficaz en la prevención de la infección, como es el caso de la combinación Emcitribina/Tenofovir.

En los distintos ensayos que se han llevado a cabo, se considera un producto exitoso aquel que consigue mantener concentraciones adecuadas en la vagina para prevenir la transmisión del VIH, pero, como demuestran CAPRISA004 y VOICE, aun no se ha determinado el régimen de dosificación más apropiado para asegurar la adherencia al tratamiento al mismo tiempo que se mantiene esta concentración eficaz. Independientemente de la potencia, los microbicidas solo tendrán efecto si las pacientes tienen cierta adherencia con el tratamiento.

Tras lo expuesto en el trabajo, podemos concluir que los microbicidas suponen un método efectivo de prevención y tienen alta aceptabilidad, proporcionando a las mujeres un método para protegerse del virus sin la necesidad de depender del varón. Sin embargo, los candidatos para microbicidas aún siguen en ensayos clínicos y su eficacia y seguridad debe seguir siendo investigada y evaluada en humanos.

## 7 BIBLIOGRAFÍA

1. documento\_informativo\_sobre\_infeccion\_vih\_profesionales.pdf [Internet]. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: [http://www.seisida.es/wp-content/uploads/2017/05/documento\\_informativo\\_sobre\\_infeccion\\_vih\\_profesionales.pdf](http://www.seisida.es/wp-content/uploads/2017/05/documento_informativo_sobre_infeccion_vih_profesionales.pdf)
2. El ciclo de vida del VIH El VIH/SIDA [Internet]. infoSIDA. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/73/el-ciclo-de-vida-del-vih>
3. unaids-data-2018\_en.pdf [Internet]. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/unaid-data-2018\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaid-data-2018_en.pdf)
4. When women lead, change happens.pdf [Internet]. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/when-women-lead-change-happens\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/when-women-lead-change-happens_en.pdf)
5. Notario-Pérez F, Roberto R-C, Veiga M. Historical development of vaginal microbicides to prevent sexual transmission of HIV in women: From past failures to future hopes. Vol. Volume 11. 2017. 1767 p.
6. Antimisiaris SG, Mourtas S. Recent advances on anti-HIV vaginal delivery systems development. Adv Drug Deliv Rev. 15 de septiembre de 2015;92:123-45.
7. Rohan LC, Sassi AB. Vaginal Drug Delivery Systems for HIV Prevention. AAPS J [Internet]. 5 de febrero de 2009 [citado 16 de mayo de 2019];11(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2664883/>
8. Sahoo CK, Nayak PK, Sarangi DK, Sahoo K. Intra Vaginal Drug Delivery System: An Overview. :13.
9. (PDF) Vaginal Formulations for Prevention of Sexual Transmission of HIV [Internet]. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/329595412\\_Vaginal\\_Formulations\\_for\\_Prevention\\_of\\_Sexual\\_Transmission\\_of\\_HIV](https://www.researchgate.net/publication/329595412_Vaginal_Formulations_for_Prevention_of_Sexual_Transmission_of_HIV)
10. Ferguson LM, Rohan LC. The importance of the vaginal delivery route for antiretrovirals in HIV prevention. Ther Deliv. diciembre de 2011;2(12):1535-50.
11. Dobaría N, Mashru R, Vadia NH. Vaginal drug delivery systems: A Review of Current Status. East Cent Afr J Pharm Sci. 1 de enero de 2007;10(1):3-13-13.
12. Carvalho FC, Bruschi ML, Evangelista RC, Gremião MPD. Mucoadhesive drug delivery systems. :18.

13. Machado RM, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-De-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira R. Vaginal films for drug delivery. *J Pharm Sci.* julio de 2013;102(7):2069-81.
14. Smart JD. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Adv Drug Deliv Rev.* 3 de noviembre de 2005;57(11):1556-68.
15. Alexander A, Sharma S, Ajaz A, Khan J, Swarna. Theories and Factors affecting Mucoadhesive Drug Delivery Systems: A Review. Vol. 2. 2011. 1155 p.
16. Formulation, pharmacokinetics and pharmacodynamics of topical microbicides [Internet]. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3662244/>
17. SAVVY Vaginal Gel (C31G) for Prevention of HIV Infection: A Randomized Controlled Trial in Nigeria [Internet]. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0001474>
18. Nonoxynol-9 spermicide for prevention of vaginally acquired HIV and other sexually transmitted infections: systematic review and meta-analysis of r... - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12383611>
19. Rupp R, Rosenthal SL, Stanberry LR. VivaGel (SPL7013 Gel): a candidate dendrimer--microbicide for the prevention of HIV and HSV infection. *Int J Nanomedicine.* 2007;2(4):561-6.
20. WHO | Nonoxynol-9 ineffective in preventing HIV infection [Internet]. WHO. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/mediacentre/news/notes/release55/en/>
21. Fernández Romero JA, Gil PI, Ré V, Robbiani M, Paglini G. Microbicidas para la prevención de infecciones de transmisión sexual: estado actual y estrategias para la evaluación preclínica de nuevos candidatos. *Rev Argent Microbiol.* julio de 2014;46(3):256-68.
22. Veazey RS, Shattock RJ, Pope M, Kirijan JC, Jones J, Hu Q, et al. Prevention of virus transmission to macaque monkeys by a vaginally applied monoclonal antibody to HIV-1 gp120. *Nat Med.* marzo de 2003;9(3):343-6.
23. Tsai C-C, Emau P, Jiang Y, Tian B, Morton WR, Gustafson KR, et al. Cyanovirin-N gel as a topical microbicide prevents rectal transmission of SHIV89.6P in macaques. *AIDS Res Hum Retroviruses.* julio de 2003;19(7):535-41.
24. O'Keefe BR, Vojdani F, Buffa V, Shattock RJ, Montefiori DC, Bakke J, et al. Scaleable manufacture of HIV-1 entry inhibitor griffithsin and validation of its safety and efficacy as a topical microbicide component. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 14 de abril de 2009;106(15):6099-104.
25. Neff CP, Kurisu T, Ndolo T, Fox K, Akkina R. A topical microbicide gel formulation of CCR5 antagonist maraviroc prevents HIV-1 vaginal transmission in humanized RAG-hu mice. *PloS One.* 2011;6(6):e20209.
26. Non-aqueous silicone elastomer gels as a vaginal microbicide delivery system for the HIV-1 entry inhibitor maraviroc [Internet]. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3220778/>
27. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science.* 3 de septiembre de 2010;329(5996):1168-74.
28. Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women | NEJM [Internet]. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1402269>
29. Notario-Pérez F, Cazorla-Luna R, Martín-Illana A, Ruiz-Caro R, Tamayo A, Rubio J, et al.

- Optimization of tenofovir release from mucoadhesive vaginal tablets by polymer combination to prevent sexual transmission of HIV. *Carbohydr Polym.* 1 de enero de 2018;179:305-16.
30. Clark MR, Peet MM, Davis S, Doncel GF, Friend DR. Evaluation of Rapidly Disintegrating Vaginal Tablets of Tenofovir, Emtricitabine and Their Combination for HIV-1 Prevention. *Pharmaceutics.* 8 de diciembre de 2014;6(4):616-31.
  31. Osel. *In vivo* evaluation of safety and toxicity of a *Lactobacillus jensenii* producing modified cyanovirin-N in a rhesus macaque vaginal challenge model. | Osel Inc [Internet]. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://oselinc.com/home/in-vivo-evaluation-of-safety-and-toxicity-of-a-lactobacillus-jensenii-producing-modified-cyanovirin-n-in-a-rhesus-macaque-vaginal-challenge-model/>
  32. Lagenaur LA, Swedek I, Lee PP, Parks TP. Robust Vaginal Colonization of Macaques with a Novel Vaginally Disintegrating Tablet Containing a Live Biotherapeutic Product to Prevent HIV Infection in Women. *PLoS ONE* [Internet]. 14 de abril de 2015 [citado 15 de mayo de 2019];10(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4397015/>
  33. Srinivasan P, Zhang J, Martin A, Kelley K, McNicholl JM, Buckheit RW, et al. Safety and Pharmacokinetics of Quick-Dissolving Polymeric Vaginal Films Delivering the Antiretroviral IQP-0528 for Preexposure Prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(7):4140-50.
  34. Antiretroviral drug-loaded nanoparticles-in-films: a new option for developing vaginal microbicides?: Expert Opinion on Drug Delivery: Vol 14, No 4 [Internet]. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17425247.2017.1270938>
  35. Malcolm RK, Veazey RS, Geer L, Lowry D, Fetherston SM, Murphy DJ, et al. Sustained release of the CCR5 inhibitors CMPD167 and maraviroc from vaginal rings in rhesus macaques. *Antimicrob Agents Chemother.* mayo de 2012;56(5):2251-8.
  36. Ugaonkar SR, Wesenberg A, Wilk J, Seidor S, Mizenina O, Kizima L, et al. A novel intravaginal ring to prevent HIV-1, HSV-2, HPV, and unintended pregnancy. *J Control Release Off J Control Release Soc.* 10 de septiembre de 2015;213:57-68.
  37. Dapivirina Ensayos clínicos, Efectos secundarios [Internet]. infoSIDA. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://infosida.nih.gov/drugs/523/dapivirina/0/patient>
  38. Clark JT, Clark MR, Shelke NB, Johnson TJ, Smith EM, Andreasen AK, et al. Engineering a segmented dual-reservoir polyurethane intravaginal ring for simultaneous prevention of HIV transmission and unwanted pregnancy. *PloS One.* 2014;9(3):e88509.
  39. Srinivasan P, Moss JA, Gunawardana M, Churchman SA, Yang F, Dinh CT, et al. Topical Delivery of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine from Pod-Intravaginal Rings Protects Macaques from Multiple SHIV Exposures. *PloS One.* 2016;11(6):e0157061.