



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
TÍTULO: FORMULACIONES  
MICROBICIDAS DE ADMINISTRACIÓN  
VAGINAL PARA PREVENIR LA TRANSMISIÓN  
DEL VIH (SIDA) (III)**

Autor: María Andrés Tejedor

Fecha: Junio 2019

Tutor: Roberto Ruiz Caro

## 1 RESUMEN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) continúa siendo uno de los grandes retos a los que se enfrenta actualmente la salud pública. A pesar de ser considerada una pandemia, no todos los países tienen una incidencia o una prevalencia similar, siendo ambas mucho mayor en aquellos países en vías de desarrollo. De forma similar se puede apreciar que las mujeres se encuentran en una situación de mayor susceptibilidad a la adquisición de este patógeno, lo cual puede atribuirse a la falta de educación sexual, creencias y costumbres de estos países, que desplazan a la mujer a un segundo plano a nivel social, dificultándoles la toma de decisiones o la capacidad de utilizar métodos barrera capaces de prevenir la transmisión de este tipo de enfermedades. Es por ello que la búsqueda de métodos profilácticos que dependan únicamente de las mujeres esté ganando tanta importancia a día de hoy, ofreciéndose una gran variedad de formulaciones destinadas a la administración vaginal que les ofrezcan protección a corto y a largo plazo frente a infecciones como el VIH.

## 2 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es uno de los principales patógenos a los que se enfrenta hoy en día la salud pública, estimándose que unos 36,9 millones de personas en todo el mundo se encuentran infectados y entre los cuales cerca de 9,4 millones desconocen su situación (1).

Se trata de un virus del género *Lentivirus*, perteneciente a la familia *Retroviridae*, en el que podemos distinguir dos especies capaces de infectar al hombre, el VIH-1 y VIH-2. Aunque la epidemiología y la localización geográfica de ambos es ligeramente diferente, la infección por cualquiera de ellos produce la destrucción y disminución del número de linfocitos T CD4+ del organismo del huésped y con ello una disminución de la respuesta inmune que puede evolucionar hasta el desarrollo de una enfermedad crónica conocida como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida o SIDA. La disminución de dicha respuesta inmune supone un gran problema para el individuo, ya que se encontrará en una situación de inmunosupresión en la que la presencia de patógenos oportunistas puede poner en peligro su vida (2,3). La alta tasa de infección por VIH y la fácil transmisión del mismo (el cual puede transmitirse por contacto sexual a través de las mucosas, por vía sérica o por vía vertical), han hecho que numerosas investigaciones hayan tenido como objetivo el tratamiento o la prevención de esta enfermedad, entender la estructura del virus y el mecanismo de acción del en el organismo es importante para tratar de frenar la infección (Fig. 1).

El virus consta de una bicapa lipídica externa que contiene 72 espículas, las cuales a su vez se componen de dos espículas víricas principales: gp120 y gp41. Por debajo de esta envoltura encontramos un núcleo con 4 proteínas de la

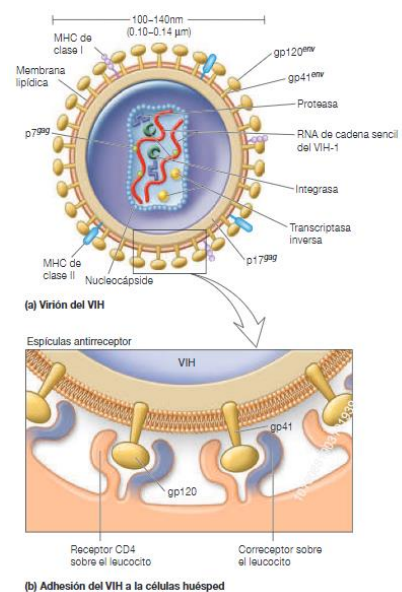


Fig. 1. Estructura del VIH

nucleocápside, dentro del cual encontramos 2 copias del genoma de ARN de cadena sencilla y enzimas víricas preformadas como la transcriptasa inversa, integrasa y la proteasa.

Como se muestra en la Fig. 2, una vez que el virus accede al organismo la proteína g120 de la envoltura vírica se une a la membrana plasmática del linfocito T CD4+, célula dendrítica, macrófago o monocito a través del receptor CD4 y de la proteína receptora de quimiocinas CCR5 o del CXCR4 para poder fusionarse con la membrana plasmática, tras lo cual podrá liberar su nucleocápside en el interior de la célula. Allí la transcriptasa inversa actuará para transformar el ARN viral a ADN, el cual se integrará en el ADN de la célula hospedadora a través de la enzima integrasa y podrá permanecer en estado de latencia o comenzar a formar ARNm vírico que dará lugar a proteínas víricas capaces de dañar y destruir la células hospedadora y de producir la infección de nuevas células (2,3).

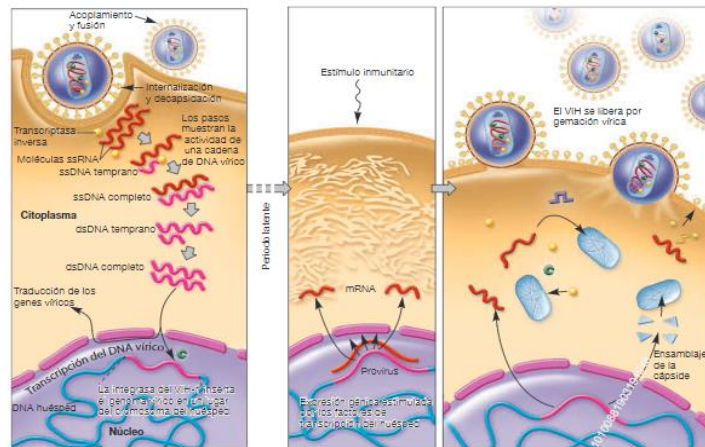


Fig. 2. Ciclo de infección y replicación del VIH

Una de las principales vías de transmisión de este virus es la sexual, siendo las relaciones sexuales sin protección la principal causa de la transmisión de esta enfermedad en países africanos o asiáticos (4). La facilidad de infección a través de esta vía se explica por la fisiología de la vagina, en la cual encontramos una gran superficie cervicovaginal constituida por células dispuestas de forma poco compacta, disposición que facilita la penetración del virus a través de los huecos presentes entre las células y que alcance niveles inferiores llegando hasta las células del sistema inmune.

A pesar de ello la predisposición a verse infectado por el VIH puede variar en base a otras características como la edad, microbiota vaginal, presencia de infecciones sexuales o pH:

- El pH habitual de la vagina es de 4,5, un pH dañino para el virus, pero que se ve modificado tras el coito ya que la presencia de semen basicifica el medio pasando ahora a ser de 6-7, creando así un medio más susceptible a la transmisión.
- La microbiota vaginal es un factor muy importante para la salud femenina que relaciona todos los factores mencionados previamente. Diversos estudios han demostrado que la presencia de determinadas especies de bacterias del género *Lactobacillus* dificultan la adquisición de infecciones al producir ácido láctico, peróxido de hidrógeno, adhesinas y bacteriocinas. Parte de estas sustancias causa la acidificación del medio y dificulta el crecimiento de otros microorganismos oportunistas, a la vez que disminuyen la inflamación del tejido cervicovaginal (5). Del mismo modo que un alto número de comunidades de *Lactobacillus* favorecen nuestra salud, una vaginosis bacteriana puede suponer un aumento del riesgo de infecciones vaginales, dando lugar a daños en la barrera epitelial y a inflamación que puede facilitar la entrada del VIH (6). Es por ello que podemos encontrar la administración de colonias de *Lactobacillus* como una alternativa ante la prevención de infecciones como el VIH.

- Aunque la microbiota es diferente en cada mujer se ha visto que existe una composición diferente según la raza o etnia, siendo las mujeres caucásicas las que mayor proporción de *Lactobacillus* presentan. Pero la microbiota vaginal también puede verse alterada ante cambios fisiológicos o situaciones específicas como el embarazo o la menopausia, dos situaciones en las que la cantidad de colonias de *Lactobacillus* se ve reducido (5).

#### ❖ TRATAMIENTO CON MICROBICIDAS

Actualmente en el mercado podemos encontrar diversos grupos terapéuticos para prevenir y tratar la infección por VIH, actuando cada uno de estos grupos a un nivel diferente del ciclo previamente descrito.

Hasta hace años las investigaciones se centraron en desarrollar microbicidas que no incluían antirretrovirales, cuyo objetivo era inactivar el virus antes de que este pudiera entrar en contacto con las células del nuevo hospedador y con ello causar la infección. Las sustancias que se utilizaban para ello eran acidificantes, polianiones, surfactantes o glicoproteínas.

Posteriormente, la opción de microbicidas que sí contuvieran antirretrovirales pasó a ser la opción preferida, utilizando alguno de los principios activos (PAs) descritos en la tabla.

Mecanismo de acción	PA
Inhibidores de la entrada o inhibidores de la fusión	enfuvirtida, maraviroc (MVC)
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos	abacavir, adefovir, didanosina, emtricitabina, estavudina, lamivudina, tenofovir (TFV), zidovudina
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos a nucleótidos	dapivirina (DPV), efavirenz, etravirina, nevirapina, rilpivirina
Inhibidores de la proteasa	atazanavir, darunavir, lopinavir, ritonavir
Inhibidores de la integrasa	dolutegravir, elvitegravir, raltegravir

Es importante señalar que los tratamientos disponibles no curan la infección por VIH, pero sí van a disminuir la carga viral del organismo a concentraciones indetectables para revertir el estado de inmunosupresión y para reducir el riesgo de transmisión (7).

Con el paso del tiempo han surgido nuevos modelos de tratamiento antirretroviral (TAR) que consisten en combinar varios antirretrovirales con distinto mecanismo de acción. Estas combinaciones de PAs nos ofrecen ventajas adicionales como conseguir un efecto sinérgico que permita disminuir la cantidad necesaria de cada PA, disminuir el riesgo de efectos adversos y la aparición de cepas de virus resistentes (8).

De manera general un TAR debe estar formado por tres fármacos, eligiendo entre ellos 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN) y 1 inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINN) o 1 inhibidor de la

proteasa (IP) o un inhibidor de la integrasa (2 ITIAN + 1ITINN, 2 ITIAN + 1IP o 2 ITIAN + 1 INI) (9).

A día de hoy podemos encontrar distintos medicamentos administrados por vía oral en el mercado que ya incluyen algunas de estas combinaciones, como Stribild® (tenofovir difumarato + emtricitabina + elvitegravir), Truvada® (tenofovir difumarato + emtricitabina), Triumeq® (abacavir + lamivudina + dolutegavir), Trizivir® (abacavir + lamivudin + zidovudina) (9). Sin embargo, las formas farmacéuticas que incluyen distintos PAs no solo se ciñen al uso como antirretrovirales, pudiendo encontrar formulaciones diseñadas para varias indicaciones (conocidas como técnicas de doble protección, multifuncionales o polivalentes), como la prevención del VIH y de embarazos no deseados en el caso del condón vaginal desarrollado por PATH, el cual contiene un microbicida encapsulado en alcohol polivinílico (10,11).

### ❖ IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN EN PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO

A pesar de los numerosos avances logrados, se estima que en torno a unos 36,9 millones de personas están infectados con VIH y que solo 21,7 millones de ellos tienen acceso a una terapia antirretroviral adecuada. Se puede apreciar que la distribución de infectados es bastante desigual, encontrando un 53,11% de los pacientes en África del este y del sur, y solo un 5,9% en Europa o Norte América, lo cual muestra la gran desigualdad existente entre países en vías de desarrollo y países desarrollados. Del mismo modo varía el porcentaje de afectados con acceso a una terapia antirretroviral, siendo esta vez mayor en países desarrollados (78% de los infectados en Europa o Norteamérica) que en aquellos países aún en vías de desarrollo (66% en el este y sur de África).

La desigualdad existente entre los pacientes también puede apreciarse en cuestiones de sexo o edad, especialmente si nos centramos en zonas en vías de desarrollo como África Subsahariana, donde la probabilidad de adquirir VIH es mayor siempre en las mujeres, independientemente de su edad, llegando a ser las probabilidades de adquirirlo 2 o 3 veces mayores que las probabilidades de que un varón de su misma edad lo adquiriera (1). Esto puede atribuirse a varios motivos entre los que podemos destacar el alto porcentaje de violaciones, poligamia, falta de acceso a la educación sexual, falta de métodos anticonceptivos, la baja aceptación por parte de la sociedad hacia ellos, y las escasas medidas de prevención frente a enfermedades de transmisión sexual, además de un bajo acceso a la terapia antirretroviral necesaria (12). Por todo ello, diversas investigaciones se centran en desarrollar una forma farmacéutica cuya administración dependa exclusivamente de la mujer y que le garantice protección frente al virus.

### ❖ CARACTERÍSTICAS DEL MICROBICIDA VAGINAL IDEAL

La vía de administración vaginal parece ser la ruta más acertada para cumplir este propósito, sin embargo numerosas consideraciones deben tenerse en cuenta para desarrollar una forma farmacéutica que se adapte a las características demandadas por las usuarias y que cumpla los requisitos necesarios para alcanzar su objetivo de ofrecer una protección eficaz y segura. Es por ello que para desarrollar cualquier formulación deben tenerse en cuenta las características de la vía vaginal, entre las que podemos destacar:

- Flujo vaginal: ya que nuestra formulación está destinada a la administración vaginal el medio en el que se disuelva nuestro PA va a ser este flujo. El flujo vaginal varía tanto en densidad como en volumen según el momento del ciclo menstrual en el que se encuentre la mujer, lo cual puede interferir en la liberación y distribución de nuestro PA (12).
- pH: como ya se explicaba anteriormente el pH de la vaginal se ve modificado tras la presencia de semen, por lo que nuestra formulación deberá ser estable en cualquiera de estos entornos (13).
- Epitelio y mucus vaginal: ambos constituyen una defensa natural frente a las infecciones, por lo que debemos garantizar que no van a ser dañados con la administración de nuestra formulación.
- Microbiota vaginal: cualquiera de los componentes de nuestra formulación debe carecer de toxicidad tanto para las células del epitelio como para la microbiota allí presente.

Al margen de las características propias de esta vía de administración se deben considerar otros factores fundamentales para la efectividad del tratamiento como la correcta administración y adherencia al tratamiento por parte de la usuaria, y una adecuada liberación, distribución de nuestro PA y retención de a forma farmacéutica (4), lo cual depende en gran medida de las propiedades fisicoquímicas del PA (solubilidad, grado de ionización, peso molecular, permeabilidad), características del vehículo y la forma farmacéutica, condiciones fisiopatológicas en el momento de la administración, etc.

No existe una forma farmacéutica de administración vaginal concreta universalmente aceptada o preferida por todas las usuarias, y en gran medida la adherencia al tratamiento va a depender del grado de comodidad y de aceptación hacia ella; es por ello que se están desarrollando gran variedad de formas farmacéuticas entre las que puedan elegir, como comprimidos, cápsulas, geles, *biofilms*, anillos o diafragmas vaginales entre otras.

Vamos a considerar como ideal al sistema que sea barato de fabricar, estable durante su almacenamiento, fácil de transportar y aplicar, cómodo, compatible con el uso de métodos anticonceptivos, que no interfiera en el curso de las relaciones sexuales, que sea seguro y eficaz.

### 3 OBJETIVOS

El objetivo principal del trabajo será recopilar información acerca de la evolución y del estado actual en el que se encuentra el desarrollo de formulaciones de administración vaginal para la prevención de la transmisión del VIH. Además se describirá, analizará y compararán las diferentes formas farmacéuticas destinadas a este tipo de administración tratando de señalar las limitaciones que cada una de ellas presenta y cómo se están solventando mediante investigaciones más recientes orientadas a encontrar una formulación microbicida ideal para la prevención del VIH.

## 4 METODOLOGÍA

Para la elaboración de este trabajo se realizó una búsqueda bibliográfica de publicaciones científicas en diversas bases de datos como PubMed, MedlinePlus® y ResearchGate, además de consultar libros disponibles a través de la Biblioteca de la Facultad de Farmacia en formato físico y online, y otros datos ofrecidos por el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, la Real Farmacopea Española, GESIDA, UNAIDS.org y la Organización Mundial de la Salud.

Las palabras clave utilizadas en la mayor parte de las búsquedas fueron “Microbicidas”, “HIV”, “Vaginal formulations” y “AIDS”.

## 5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con el paso de los años las preferencias de las usuarias por unas formas farmacéuticas u otras han ido variando, lo cual ha hecho que las investigaciones se hayan centrado en desarrollar aquellas formulaciones que mejor aceptación presentaran. Los conceptos de aceptación y comodidad de la formulación son dos parámetros fundamentales para la adherencia al tratamiento, y por ello también para la efectividad del mismo.

### ❖ GELES VAGINALES

Se trata de sistemas semisólidos constituidos por un líquido -normalmente agua- y un componente sólido que actúa como agente gelificante para atrapar el líquido en una red tridimensional (12). Debido a la buena aceptación de este tipo de formulaciones, los geles durante muchos años han sido los microbicidas de preferencia para la administración vaginal. Esto parece lógico, ya que este tipo de formulaciones han demostrado ser fáciles de aplicar y cómodos para las usuarias, a la vez que resultaban tener un bajo precio de fabricación. Pero sus ventajas abarcaban también el ámbito farmacológico, ya que resultaron tener un efecto tanto local como sistémico, y con una baja proporción de efectos adversos debido a la limitada absorción sistémica que presenta el epitelio vaginal.

A pesar de estas ventajas, este tipo de formulaciones también muestran ciertos problemas como una baja retención debida al efecto de la gravedad y a la limpieza de la propia vagina, pero que pueden ser solventadas modificando las características del gel mediante la obtención de:

- Formulaciones mucoadhesivas: añadiendo polímeros mucoadhesivos a la formulación, los cuales crean cadenas y enlaces con la mucina del mucus consiguiendo así permanecer más tiempo adherido a la superficie vaginal. Como veremos más adelante, algunos polímeros como hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC), quitosano, gomas y carragenanos son muy utilizados en la elaboración de numerosas formas farmacéuticas de administración vaginal con este fin (12).
- Formulaciones por termogelificación de polímeros: son geles de formación “in-situ”, dependientes de temperatura, que presentan una viscosidad muy baja antes de la aplicación –facilitando así la administración y la dispersión del PA por toda la superficie- y que tras la administración, debido a la temperatura corporal, se vuelven más viscosos

y resistentes, evitando así que sean expulsados rápidamente. Ejemplo de este tipo de polímeros son el óxido de polietileno, óxido de propileno y óxido de etileno (14).

Aunque existen diferentes tipos de geles -entre los que podemos encontrar hidrogeles, organogeles o emulsiones gelificadas entre otros- los hidrogeles parecen ser los más utilizados hasta la fecha debido a la preferencia de las usuarias por una mezcla acuosa antes que una oleosa. Podemos clasificar también los geles en función del PA que incorporen, encontrando algunos cuyo PA no es un antirretroviral:

- Savvy Gel®: fue uno de los primeros en ser estudiados. Este gel contenía el surfactante nonoxynol-9, un tipo de sustancia que disminuye la tensión superficial del patógeno y produce su muerte antes de que entre en contacto con la mucosa vaginal. Sin embargo, varias investigaciones demostraron la falta de efectividad de este gel al no disminuir la incidencia de infecciones por VIH (15), además de causar un aumento en los niveles de agentes inflamatorios a nivel cervical que conducía a un mayor riesgo de úlceras y de adquisición de otras enfermedades de transmisión sexual (16).
- BufferGel®: como se ha comentado previamente un medio ácido sirve como defensa frente al virus, por lo que mantener el medio tras la deposición del semen en la vagina podría suponer una forma de prevención. Este era el objetivo del BufferGel®, mantener el pH vaginal habitual ante la presencia de semen; sin embargo estudios llevados a cabo por Abdool *et al.* han demostrado la falta de eficacia de este gel al no ser capaz de disminuir la incidencia de VIH (17).
- Acidform®: con el mismo mecanismo de acción se desarrolló Acidform®, un gel que buscaba preservar el medio ácido y formar un gel que permaneciera adherido a la mucosa vaginal. Sin embargo, las usuarias de esta formulación explicaron efectos adversos como escozor, dolor, problemas al orinar e incluso sangrado y úlceras en varios estudios (18,19).
- Carraguard®: al igual que los anteriores, este gel que contenía un carragenano como activo demostró no ser eficaz a la hora de prevenir la transmisión del VIH por sí solo, sin embargo resultó ser seguro y con pocos efectos adversos por lo que comenzó a utilizarse como vehículo de otros PAs para este tipo de administración (20,21).
- Gel PRO 2000®: gel que contiene un polímero aniónico con carga negativa diseñado para interactuar con las cargas positivas del gp120 del virus y bloquear así su entrada a las células. El mismo estudio que demostró la falta de efectividad del BufferGel® demostró también la escasa o nula eficacia de este (17).

Ya dentro de las formulaciones que sí contienen antirretrovirales podemos encontrar que algunos PAs han sido mucho más estudiados y utilizados que otros, como el caso del TFV, el cual posiblemente haya sido el más utilizado en la mayor parte de las formulaciones de administración vaginal.

- Aunque estudios previos ya habían demostrado la efectividad de este PA por vía oral, el estudio CAPRISA 004 fue el primero en demostrar la efectividad de este PA por vía vaginal al incorporar un 1% de TFV en un gel destinado a este tipo de administración. Este ensayo aleatorizado y doble ciego, llevado a cabo en Sudáfrica, en el que participaron 889 mujeres seronegativas y sexualmente activas demostró que el PA disminuía el riesgo en contraer VIH en un alto porcentaje, pero que este variaba dependiendo del grado de adherencia de las usuarias, siendo la reducción de un 54% en aquellos que sí eran adherentes frente a un 39% en las no adherentes (22).



- El estudio MTN-001 comparó la efectividad del TFV en gel con la efectividad del mismo PA destinado a la administración oral, concluyendo que las concentraciones de PA en tejido vaginal eran mayores en la administración vaginal (21). Resultados similares a los obtenidos en VOICE (“Vaginal and Oral Interventions to Control the Epidemic”), un ensayo realizado sobre 5.029 mujeres africanas que de forma aleatorizada recibieron tenofovir disoproxil fumarato (TDF) oral, TDF/emtricitabina oral, placebo oral, gel vaginal con 1% de TFV o gel vaginal con placebo, en el que se comprobó el bajo efecto protector de las formulaciones orales debido a la baja adherencia al tratamiento (7).
- Ya que la baja adherencia al tratamiento supone un problema para la efectividad del mismo –independientemente de la forma farmacéutica elegida- se pretende elaborar formulaciones que permitan liberar el PA durante periodos más prolongados, reduciendo así el número de administraciones necesarias y favoreciendo así una mejor adhesión. Es por ello que diversos estudios han tratado de desarrollar geles vaginales bioadhesivos que produzcan una liberación controlada del TFV, como en el caso de Martin-Illana *et al.* Este estudio buscaba encontrar un sistema capaz de producir una liberación controlada del PA y que a su vez fuera capaz de permanecer en la mucosa vaginal durante el periodo de tiempo necesario para liberar toda la cantidad de PA incluida en él. Para ello, desarrollaron 6 bigeles liofilizados con diferente composición de polímeros que contenían TFV y se analizaron características como la consistencia del sistema, capacidad de adhesión, dureza o cinética de liberación. El estudio concluyó que el bigel compuesto por una proporción 55,5/37% de hidrogel/aceite de sésamo que incluía Span®60 y Tween®60 entre sus componentes, por su robusta estructura y su carácter hidrofóbico concedía un mayor tiempo de bioadhesión, era el más adecuado y que debía ser probado en distintos modelos animales y en ensayos clínicos por sus prometedores resultados (23).
- El MVC, otro inhibidor de la entrada, también ha sido estudiado para su administración en gel. En este caso, Forbes *et al.* desarrollaron un gel elastómero, no acuoso, de silicona que contenía este PA. Este gel resultó tener un tiempo de retención mayor y una lenta liberación del MVC en un fluido vaginal simulado, que conducía a una mayor concentración en tejido vaginal y en plasma que las concentraciones obtenidas en un gel de HEC (24).
- La DPV probablemente sea otros de los antirretrovirales más utilizados actualmente en todas las formas de administración. Aunque esta sustancia ha demostrado ser segura y bien tolerada ante una administración continuada, además de ser capaz de prevenir la infección aún en presencia de semen (21,25), ha resultado ser poco soluble en medios acuosos, por lo que ha tenido que ser presentada como suspensiones para su administración. Desde 2004, varios estudios han tratado de solucionar este contratiempo usando DPV micronizada para minimizar así la agregación de las partículas (25).
- Podemos encontrar muchos otros antirretrovirales que se han tratado de utilizar, o que están en estudio para el desarrollo de geles; un ejemplo de ello sería la combinación de MIV-150 (otro ITINN), acetato de zinc y Carraguard®, la cual ha demostrado tener efectividad en modelos animales frente al VIS (virus de la inmunodeficiencia en simios) con una administración pre y postcoital en macacos (21,26,27).

## ❖ **BIOFILMS**

Uno de los principales problemas que apreciaban las usuarias de las formulaciones líquidas o semisólidas eran las pérdidas continuadas durante su uso, problema solucionado al utilizar sistemas más consistentes. Los *biofilms* además de evitar estas pérdidas han ofrecido otras ventajas a las usuarias, como una administración discreta y sencilla al no requerir el uso de un aplicador, y otro tipo de ventajas como la capacidad de incorporar diferentes PAs o de necesitar poco material de acondicionamiento para su conservación. Sin embargo, el poco peso y tamaño de estos sistemas han hecho difícil incorporar grandes cantidades de PAs y conseguir una liberación sostenida eficaz.

Al igual que en los geles, los *biofilms* pueden ver modificadas sus características según los excipientes que utilizemos y la cantidad empleada con el fin de desarrollar sistemas suaves, translúcidos y cuadrados ya que estos son los que mejor aceptación presentan (21,28). Por lo general, todos ellos cuentan entre sus componentes con un polímero soluble en agua con buenas propiedades humectantes y de fácil dispersión, y con plastificantes que aporten flexibilidad para facilitar su colocación. Como veremos a continuación numerosos estudios han utilizado la HPMC o el acetato de polivinilo (PVA) como polímeros en sus formulaciones por sus excelentes propiedades.

- Ejemplo de ello fue el uso de HPMC como excipiente principal en el desarrollo de *biofilms* que contuvieran mezclas de DPV, TFV y MVC o PAs aislados.
- A nivel del abacavir podemos encontrar numerosas investigaciones que han tratado de incluirlo en *biofilms*, pudiendo mencionar el ensayo realizado por Kajal *et al.*, quienes desarrollaron *biofilms* de abacavir destinados a tener una acción local y sistémica frente al VIH y a la vaginitis. Para ello, utilizaron HPMC y alginato sódico a distintas concentraciones, además de glicerol como plastificante. La investigación concluyó que el pH vaginal no se veía afectado por la presencia del *biofilm*, el cual era capaz de producir una liberación sostenida debido a la combinación de los dos polímeros, y que aquellas formulaciones con poca cantidad de alginato sódico tenían una baja capacidad de adhesión a la mucosa vaginal, capacidad que aumentaba a medida que la cantidad de alginato se incrementaba. Sin embargo, altas concentraciones de alginato acababan produciendo una disminución de la adhesión debido a un exceso de viscosidad (29).
- Este mismo grupo realizó otra investigación similar utilizando esta vez como polímeros HPMC y polivinilpirrolidona (PVP) observando que las altas concentraciones de PVP absorbían demasiada humedad, volviendo el *biofilm* demasiado pegajoso y dando lugar a un gran “burst effect” del abacavir, pero que ambas situaciones podían corregirse aumentando los niveles de HPMC (30).
- La DPV también ha sido un buen candidato para la administración a través de *biofilms*, ejemplo de ello son las investigaciones realizadas por Akil *et al.*, quienes demostraron la eficacia y seguridad de estas formulaciones *in vitro* e *in vivo* de forma aislada y en asociación con otros PAs dentro del mismo *biofilm*, como DPV/MVC, DPV/TFV o TFV/MVC (31).
- Otras investigaciones han evaluado la efectividad de otros PAs menos utilizados en films de sulfonato de poliestireno, como la zidovudina o el IQP-0528, que demostraron liberar rápidamente el 50% del PA en menos de 10 minutos (32).

## ❖ CÁPSULAS Y COMPRIMIDOS

Este tipo de formulaciones sólidas ofrecen ventajas similares a las mencionadas en el apartado anterior, con la ventaja añadida de poder tener una mayor precisión a la hora de la dosificación.

- Al igual que en geles, se han desarrollado comprimidos que no contenían antirretrovirales como PA, este es el caso de los comprimidos de Praneem<sup>®</sup>, un comprimido polihierbal usado como espermicida y microbicida para la prevención del VIH. Diversos estudios han evaluado su eficacia y seguridad, como el caso de Joshi *et al.*, quienes realizaron un ensayo clínico de fase II doble ciego en 142 mujeres, que demostró la seguridad de la preparación tras la administración durante 6 meses, media hora antes de mantener relaciones sexuales. Otro tipo de estudios, como los realizados por Joglekar *et al.* han analizado el grado de aceptación a esta formulación en India demostrando un buen grado de adherencia entre las mujeres (33-35).
- De nuevo el TFV y la DPV son los PAs que parecen centrar toda o casi toda la atención a nivel de investigación y desarrollo, siendo importante mencionar las numerosas investigaciones realizadas para desarrollar comprimidos de TFV solo o en combinación con emtricitabina utilizando como polímeros el quitosano o HPMC. Notario-Perez *et al.* desarrollaron comprimidos mucoadhesivos para la liberación controlada de TFV usando el quitosano como el principal polímero controlador de la cesión. Se desarrollaron diferentes lotes de comprimidos con distintas concentraciones de quitosano, goma garrofín y pectina y se analizaron características como tiempo de liberación del TFV, rigidez del sistema, fuerza y tiempo de adhesión. Tras analizar todos los datos se concluyó que la mezcla de quitosano/pectina era una opción muy prometedora para este tipo de liberación al formar un complejo polielectrolítico robusto capaz de controlar la liberación del TFV durante unas 120h, tiempo similar al que tarda en producir la vagina su propia limpieza. Es importante tener en cuenta este proceso ya que aunque la formulación sea capaz de liberar fármaco durante más tiempo, si la propia vagina elimina la formulación o el PA del organismo, este no tendría ningún efecto (36). Este mismo grupo de investigación evaluó en otros estudios el uso aislado y combinado de otros excipientes como el HPMC, goma guar o el Eudragit RS PO<sup>®</sup> entre otros, concluyendo que el quitosano y el HPMC eran los más adecuados por las buenas propiedades que ofrecían a la formulación (37-39).
- Por otro lado, la DPV ha tratado de ser combinada con otros PAs en comprimidos para la administración vaginal; como la combinación de DPV con DS003 –un inhibidor gp120 experimental-, o con aciclovir y levonorgestrel (40). Esta segunda combinación (una técnica multifuncional) ha sido desarrollada para cubrir diferentes objetivos como evitar embarazos no deseados y la infección por enfermedades de transmisión sexual como el VIH a través del desarrollo de un comprimido multicapa que permitiera la liberación de cada PA en un momento determinado.

## ❖ ANILLO VAGINAL

Existen formulaciones independientes al coito como los anillos vaginales o los diafragmas, que se van a colocar en el interior de la vagina y van a permanecer allí ofreciendo una protección a largo plazo sin riesgo de fugas.

Aunque inicialmente este tipo de sistemas comenzaron a utilizarse con fines anticonceptivos, desde 2002 se han ido incluyendo en ellos otros PAs destinados a la prevención de infecciones de transmisión sexual como el VIH.

Existe una gran variedad de tipos de anillos, lo cual nos ofrece la posibilidad de albergar fármacos de distinta naturaleza (como hidrofílicos e hidrofóbicos) en una misma formulación.

El anillo vaginal más sencillo es el llamado “homogéneo” o “matriz” (Fig. 3B), el cual contiene partículas sólidas del PA dispersas por toda la matriz polimérica, que van a ir siendo liberadas del sistema dependiendo de la solubilidad del fármaco en el polímero, su capacidad de difusión, la concentración de PA y la superficie del anillo; todo esto hace que el PA comience a difundir a través del polímero y que salga al medio externo a una velocidad bastante rápida (25,41). Posteriormente, aparecieron los tipo “sandwich” (Fig. 3C), que ofrecían una cinética de liberación de orden 0 al contener una capa de polímero cargada con el PA colocada entre una capa externa y un núcleo central sin PA (41). Encontramos también los anillos tipo núcleo o reservorio (Fig. 3D y E) que al contener uno o varios núcleos individuales cargados con el PA nos ofrecen la posibilidad de albergar varios PA de distinta naturaleza y que se liberan a diferentes velocidades y tiempos.

Los materiales utilizados para la elaboración de cualquiera de ellos va a condicionar las características de liberación de nuestros PA, pero la diversidad de los materiales que podemos utilizar para este tipo de sistemas es muy limitada debido a problemas como la flexibilidad del sistema, la biocompatibilidad o a la alta permeabilidad de los medicamentos. Es por ello que los materiales que vamos a utilizar para este tipo de formulaciones sean elastómeros a base de silicona (polidimetilsiloxano o PEVA) y materiales termoplásticos de poliuretano (41). Estos últimos poseen propiedades reológicas que varían en función de la temperatura y ofrecen la posibilidad de crear membranas de liberación controlada (12).

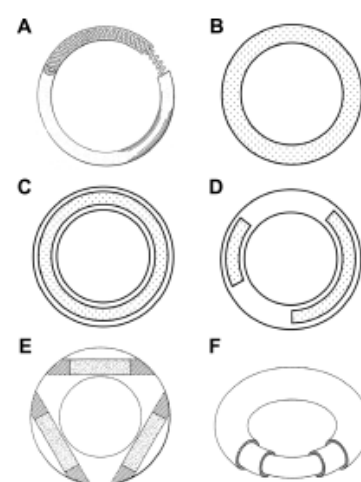


Fig. 3. Diseños de anillo vaginal

- Al igual que con otras formas farmacéuticas, el nonoxynol-9 fue el primero en ser utilizado con este fin, realizándose ensayos *in vitro* con un anillo tipo matriz de silicona que ofreció una liberación del PA durante 8 días; sin embargo, los posteriores ensayos que demostraron los efectos adversos del nonoxynol-9 (ya explicados previamente) hicieron que dejara de ser considerada una opción viable.
- El TFV ha sido ampliamente estudiado para su utilización en anillos vaginales, apareciendo en casi todos los casos como TDF, un profármaco del TFV que ha demostrado ser capaz de inhibir tanto VIS como VIH a concentraciones 100 veces menores, y que conserva su acción incluso ante la presencia de semen (42). Es por ello que podemos encontrar estudios combinándolo con otros PA, como los llevados a cabo por Srinvasan *et al.* o por Vicent KL *et al.*

En el primero se evaluó la eficacia de un anillo vaginal que liberaba de forma independiente y controlada TDF y emtricitabina (FTC), demostrando la efectividad de la

formulación frente a la exposición repetida de SHIV162p3 en hembras de *Macaca nemestrina*, y observaron niveles de PA lo suficientemente altos durante 4 meses para evitar la infección (43,44).

El segundo consistió en un ensayo de fase I, abierto y cruzado, realizado sobre 6 mujeres entre 18-45 años, a las que se les administró durante 7 días anillos de TDF, TDF-FTC y TDF-FTC-MVC dejando entre cada administración 14 días para valorar la efectividad y la presencia de efectos adversos. Para ello, se elaboraron anillos a partir de polidimetilsiloxano con distintas cápsulas que contenían cada antirretroviral de forma aislada y que fueron finalmente recubiertos con alcohol polivinílico. Los resultados obtenidos demostraron la seguridad, buena tolerabilidad y efectividad de los sistemas formulados, lo cual supone una alternativa prometedora para la profilaxis a través de sistemas de liberación sostenida (45).

- Sin embargo, los resultados más prometedores se han dado con la DPV, al igual que en muchas otras formulaciones. Diversos estudios han demostrado la buena eficacia, tolerabilidad y seguridad de este PA, ejemplo de ello es el estudio ASPIRE en fase III, que demostró la reducción de infecciones por VIH entre un 27-37% en mujeres africanas al utilizar un anillo tipo matriz de DPV, o el “Ring Study” –también en fase III– una disminución del 31% (46,47).

También con este PA se ha analizado la posibilidad de utilizarlo en combinación con otros antirretrovirales, sin embargo, los resultados en este caso no han sido tan prometedores como se esperaba ya que no todas las combinaciones ofrecían un resultado superior al obtenido en la administración de un único PA. Un ensayo randomizado doble ciego, probó la eficacia de la administración de anillos con DPV/MVC en combinación y por separado, demostrando que los 3 casos ofrecían una buena seguridad y tolerabilidad, pero que solo el que contenía DPV era capaz de aportar una inhibición dosis-dependiente durante 28 días *ex vivo*, y que la farmacocinética de los anillos con un único PA eran más estables que el anillo combinado (48).

Por el contrario, otros como los realizados por Saxena *et al.* sí demostraron un efecto sinérgico de los PA. En este caso, incorporaron en anillos vaginales de goma acacia o de 2-hidroxietil metacrilato (HEMA), DPV, TFV, 3'-ácido-3'-deoxitimidina y ácido Boc-lisino-betulónico (Boc-LBA) – un agente antirretroviral innovador-, demostrando que las cantidades liberadas de los PAs eran superiores a las concentraciones mínimas requeridas para producir la inhibición del VIH, y que se mantenían durante 15 días en el caso de los anillos elaborados a partir de goma acacia, y durante 28 días en los de HEMA (49).

- Podemos encontrar también estudios sobre otros antirretrovirales menos frecuentes, como el MIV-150 o MIV-160, ambos ITINN. El MIV-150 ha demostrado ofrecer una protección eficaz frente a VIS en macacos tanto en gel como en anillo, mientras que el MIV-160 solo demostró tener una acción eficaz como anillo vaginal, lo cual nos permite elegir la forma farmacéutica adecuada para cada caso (21).

Debemos mencionar también el uso de antirretrovirales como el péptido T-1249 y el péptido JNJ, los cuales ven dificultada su efectividad por la escasa permeabilidad de estos fármacos en los polímeros que suelen utilizarse para desarrollar los anillos. Para solventar este problema, Murphy *et al.* desarrollaron anillos que contenían estos antirretrovirales combinados con excipientes hidrófilos dispersos en un elastómero de silicona. Demostraron así, que la liberación de ambos PA se podría lograr utilizando

este tipo de anillos capaces de incluir excipientes hidrofílicos, y que la incorporación de algunos excipientes como lactosa, cloruro de sodio o glutamato de sodio a diferentes concentraciones podía mejorar la liberación de los PAs (50).

Como se comentaba al principio del apartado, este tipo de formulaciones nos ofrece la posibilidad de combinar fármacos que ofrecen protección frente a infecciones de transmisión sexual y evitan embarazos no deseados al incluir antirretrovirales y anticonceptivos. Varios estudios han demostrado la efectividad de este tipo de combinaciones en distintos tipos de anillos, por ejemplo Clark *et al.* desarrollaron anillos de doble depósito segmentado de poliuretano que liberaban *in vitro* TFV y levonorgestrel durante 90 días, o el estudio NuvaRing® que también demostró la eficacia de esta combinación. Otros, como Ugaonkar *et al.* combinaron más PAs para extender la prevención a otro tipo de infecciones (como HSV o VPH), incluyendo en un anillo tipo núcleo MIV-150, levonorgestrel, acetato de zinc y carragenanos (51,52).

### ❖ DIAFRAGMAS

De forma similar a los anillos, otros dispositivos con un fin anticonceptivo de barrera como los diafragmas pueden ser modificados para incluir y liberar un antirretroviral que garantice una protección duradera o sostenida frente al VIH.

La mucosa cervical es la vía de entrada de los patógenos causantes de ETS, entrada que puede ser bloqueada por los diafragmas al actuar como barrera física frente a ellos. La combinación de una barrera física y un agente microbicida puede dar lugar a una protección superior frente a enfermedades como el VIH, es por ello que se ha evaluado su combinación con microbicidas como Acidform® y BufferGel®. Para ello, se realizó un ensayo de fase I, randomizado y doble ciego en el que a mujeres de 18-48 años se les administró geles de Acidform®, BufferGel® o KY® gel (un lubricante) con ayuda de un diafragma, y se concluyó que ambos microbicidas presentan suficiente seguridad, eficacia y aceptación para continuar investigando y utilizándolos con fines profilácticos (53).

Podemos encontrar también la asociación de diafragmas con DPV, por ejemplo Malcom *et al.* buscaron la posibilidad de incorporar este PA a la estructura del diafragma SILCS (Caya®) y evaluaron la eficacia de este sistema a distintas concentraciones. El estudio demostró que la DPV *in vitro* era liberada con una cinética de orden 0 y que podía ofrecer concentraciones eficaces para la prevención durante 1 año si se usaba el diafragma de forma continuada, o hasta 3-5 años si su uso era discontinuo (54).

### ❖ NANOSISTEMAS

Actualmente las nanopartículas se presentan como un área de gran interés científico debido a la amplia diversidad de aplicaciones que poseen, entre las cuales podemos encontrar la elaboración de formulaciones farmacéuticas.

Los sistemas que incluyen nanopartículas en su formulación ofrecen numerosas ventajas frente a las formulaciones clásicas, como mejorar la farmacocinética y la eficacia al ser una administración multiparticular y aumentar los niveles de PA a nivel de tejidos y células. Esto se debe a que estos sistemas permiten la liberación controlada de fármacos, ofrecen una mejor interacción de la formulación con los tejidos y el mucus vaginal, promueven la

penetración del PA a través de la mucosa y son capaces de atacar las células inmunitarias que intervienen en la transmisión vírica (14).

Los nanosistemas destinados a prevenir la infección por VIH pueden clasificarse en dos grupos: nanosistemas con actividad antiviral intrínseca y nanosistemas portadores de microbicidas.

- Ejemplo del primer grupo sería el uso de dendrímeros, entre los que debemos mencionar el SPL7013, el cual fue utilizado como PA en el VivaGel®. El SPL7013 es un dendrímero creado mediante nanotecnología cuyo mecanismo de acción no se conoce con total exactitud, pero que ha demostrado tener un espectro de actividad amplio frente a infecciones entre las que se incluyen el VIH-1 y VIH-2. A pesar de ello, se ha demostrado en ensayos clínicos de fase I su falta de seguridad y de aceptación por el aumento en la incidencia de reacciones adversas al comparar los resultados con el gel placebo (17,55).
- Muñoz-Fernandez *et al.* evaluaron la actividad de un nuevo dendrímero de carbosilano aniónico soluble en H<sub>2</sub>O (G2-S16) en el epitelio cervical, el cual sí resultó ser seguro para la aplicación vaginal (56). Otro ejemplo de sistemas con actividad intrínseca serían las nanopartículas de oro recubiertas de oligomanosa, los cuales actúan como inhibidores competitivos de la unión de gp120 al receptor DC-SIGN presente en células normalmente infectadas por VIH (57).
- Podemos señalar también el uso de nanosistemas en geles, como es el caso de Lara *et al.*, quienes han demostrado que polivinilpirrolidona recubierta por nanopartículas de plata son capaces por sí mismas de inhibir la transmisión del VIH-1 de una forma rápida y prolongada, ofreciendo protección 1 minuto después de su administración y siendo eficaz hasta 48 horas después de la misma (58).
- A nivel de *biofilms* podemos destacar el estudio llevado a cabo por Pereira-Cautela *et al.*, quienes desarrollaron varios *biofilms* que combinaban TDF y FTC entre los cuales uno de ellos había sido elaborado utilizando nanopartículas, concluyendo que todos los *biofilms* sintetizados daban lugar a unas buenas propiedades de seguridad y eficacia (59).
- Otro estudio digno de mencionar es el realizado por das Neves *et al.*, en el que se analizó la efectividad del uso de nanopartículas de DPV. Este estudio demostró que el empleo de nanopartículas produce un aumento en los niveles de DPV en células diana del VIH (lo cual aumenta la eficacia del tratamiento), sin llegar a producir citotoxicidad, ya que la liberación sostenida que nos ofrece este tipo de sistemas evita niveles excesivamente altos en el medio que podrían darse con una liberación inmediata (60).
- Sin embargo el empleo de nanopartículas no siempre ofrece ventajas sobre sus formulaciones análogas, Srinivasan *et al.* no encontraron beneficios en el empleo de nanopartículas de IQP-0528 para la elaboración de *biofilms*, sino que comprobaron que los niveles de fármaco a nivel vaginal en Macaca nemestrina eran menores que los obtenidos al utilizar un *biofilm* tradicional e inferiores a los necesarios para garantizar una protección frente al virus (61).

#### ❖ FIBRAS OBTENIDAS POR ELECTROHILADO

Como venimos comentando a lo largo de toda la revisión, la búsqueda de formulaciones capaces de producir una liberación prolongada en el tiempo se plantea como el principal

objetivo de las investigaciones actuales. Es por ello que las fibras obtenidas por electrohilado estén ganando terreno a nivel de investigación ya que se plantean como un novedoso y prometedor sistema destinado a la administración vaginal.

Estas fibras constituyen una forma de dosificación sólida que permite superar los problemas de adherencia y aparición de fugas que encontrábamos en sistemas líquidos o geles (62). La elaboración de estas fibras comienza con la formulación de un polímero en un medio adecuado, el cual posteriormente se hace pasar a través de un capilar y de un campo eléctrico cuya fuerza eléctrica supere a la tensión superficial de la solución, haciendo así que se cree un fino hilo o fibra que será recogido en una bandeja o bobina.

Además, nos ofrecen muchas otras ventajas como la alta eficiencia en la carga de medicamentos, la posibilidad de incorporar distintos activos, de desarrollar distintas formas geométricas con ellas, o la alta relación entre superficie y volumen que presentan (63). Dependiendo de las características del polímero utilizado y de la estructura de la fibra creada, la formulación presentará unas características cinéticas u otras ya que la liberación del fármaco en estas formulaciones depende únicamente de la erosión del polímero y de la difusión del fármaco incorporado en él (21).

Sin embargo, estas fibras también plantean ciertos problemas, por ejemplo la administración de múltiples fármacos requerirá un diseño específico capaz de liberar cada uno de ellos de forma independiente, y el empleo de altas concentraciones de activo puede alterar negativamente la capacidad de electrohilar la solución inicial. Por otro lado, a diferencia de las nanopartículas, estos no son capaces de liberar el fármaco en el interior de las células diana, sino que al igual que los sistemas clásicos se limita a liberarlo a nivel vaginal (64).

- Una de las ventajas que ofrece este tipo de formulaciones es la incorporación de sustancias biológicas como la griffitsina, una proteína antiviral capaz de proteger frente a las infecciones por VIH-1 *in vitro*. Diversos estudios, como el llevado a cabo por Grooms *et al.*, han analizado la incorporación de esta proteína a la superficie de las fibras electrohiladas demostrando que son efectivas y que no son tóxicas para las células de epitelio vaginal en estudios realizados *in vitro* (65).
- También podemos optar por utilizar estas formulaciones como vehículos de antirretrovirales mejor conocidos como el MVC. Woodrow *et al.* utilizando como polímero polivinilpirrolidona o poli(óxido de etileno) estudiaron el papel de la carga de MVC en la distribución y capacidad de cristalización que presentaba en un medio acuoso, demostrando que los materiales solubles en agua pueden liberar este PA en unos 6-18 minutos (66). Otro estudio analizó la liberación del mismo antirretroviral utilizando ahora polivinilpirrolidona como núcleo y etilcelulosa como recubrimiento de las fibras, demostrando esta vez que la liberación se relacionaba con el grado de ionización del fármaco y el grosor de la capa de recubrimiento (67).
- A nivel del TFV también podemos encontrar resultados positivos al incluirlo en este tipo de formulaciones. Agrahari *et al.* desarrollaron fibras compuestas por polímeros como poli(ácido láctico co-glicólico) –PLGA– y poli (D-L-láctico-co-ε-caprolactona) –PLCL– para proporcionar una protección *in vitro* frente a VIH-1 y VIH-2, incorporando TDF. Los resultados demostraron que aunque la protección a corto (1-24h) y largo plazo (1-2 semanas) fue demostrada frente al VIH-1, en el caso del VIH-2 solo ofreció protección a corto plazo. Concluyeron también que el PLGA parece ser el candidato más prometedor



para esta función debido a un mejor perfil de liberación y a la menor capacidad de expresión de citoquinas que induce, lo cual nos lleva a pensar en su posible uso para ensayos *in vivo* (68).

- Este mismo PA se ha utilizado combinado con levonorgestrel en este tipo de sistemas, para lo cual se requirió desarrollar distintas geometrías que consiguieran la liberación independiente de ambos activos. Las fibras obtenidas fueron capaces de liberar un 95% del TFV en 5 minutos en estudios *in vitro* que simulaban las variaciones de pH producidas en la vagina antes y después de la presencia de semen (69).
- Con el fin de superar el problema de las variaciones de pH en el medio, el mismo grupo de investigación (Agrahari *et al.*) ha tratado de desarrollar unas nanofibras de ácido hialurónico modificado con grupos sulfhidrilo, biosensibles y mucoadhesivas que servirían como vehículo efectivo para la prevención del VIH por vía vaginal. Este vehículo ofrecería una liberación dependiente de la exposición al semen ya que a un pH vaginal fisiológico comenzaría la liberación del PA que se encuentre en las capas más superficiales de la formulación, y posteriormente con la variación del pH, ocurriría una degradación enzimática causada por la hialuronidasa del semen, produciendo así la liberación del fármaco de las fibras de forma inmediata. Sin embargo, aunque la formulación resultó ser segura en estudios *in vitro* e *in vivo*, resultó no ser capaz de liberar el 90% del fármaco hasta pasadas 24h (63).
- Debemos señalar el informe elaborado por Krogstad *et al.* ya que es el primer informe que evalúa la retención *in vivo* de una forma farmacéutica de administración vaginal destinada a la administración de nanopartículas sin utilizar una suspensión acuosa. La formulación que elaboraron contenía etravirina en nanopartículas contenidas en fibras obtenidas por electrohilado y se comparó su farmacocinética durante 7 días con la del mismo PA disuelto en una solución acuosa, demostrando que las nanopartículas permanecían inalteradas tras la liberación de la fibra, y que esta asociación mejoraba significativamente la retención de las partículas y del activo en el tracto vaginal (62).

## 6 CONCLUSIONES

A pesar de que las formulaciones que no contenían antirretrovirales ofrecían la ventaja de no ser capaces de generar resistencias, se ha demostrado su falta de efectividad y seguridad, pasando a ser las formulaciones microbicidas con antirretrovirales la opción más adecuada para el desarrollo de formulaciones profilácticas destinadas a cualquier tipo de vía de administración.

Ya que la infección por VIH se considera un gran problema sanitario, especialmente en mujeres en países en vías de desarrollo, las formulaciones vaginales parecen ser una opción interesante para la prevención de su adquisición. El grado de comodidad y aceptación de la formulación por parte de la usuaria serán factores fundamentales para alcanzar una correcta adherencia y con ello conseguir la efectividad del tratamiento. Es por ello, que se ofrece una gran variedad de formas farmacéuticas que contengan antirretrovirales entre las que las usuarias puedan elegir.

Entre las formas farmacéuticas más estudiadas podemos destacar los geles o *biofilms*, los cuales con el tiempo dieron paso a formulaciones sólidas -como los anillos- que resultaron ser mejor aceptados por las usuarias al evitar la aparición de pérdidas, favorecer una

liberación del antirretroviral sostenida en el tiempo, y al ser capaces de incorporar en un mismo sistema distintos PAs.

Actualmente las investigaciones se centran en desarrollar sistemas capaces de producir la liberación del PA de una forma sostenida, consiguiendo así disminuir el número de administraciones necesarias y aumentando con ello la adherencia y efectividad. Es por ello que los sistemas basados en nanopartículas o las fibras obtenidas por electrohilado se plantean como una novedosa y prometedora alternativa para el desarrollo de formulaciones microbidas destinadas a la vía vaginal, precisando ambos campos ser más estudiados para determinar su efectividad y seguridad *in vivo*.

## 7 BIBLIOGRAFÍA

1. UNAIDS. FACT SHEET -WORLD AIDS DAY 2018 <http://www.unaids.org/2018> [Disponible en: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf). [Consultado el 3 de Marzo de 2019]
2. Madigan MT, Martinko JM, Bender KS, Buckñey DH, Stahl DA. Brock. Biología de los microorganismos. 14Ed. Pearson; Madrid, España; 2015; pp. 955-6.
3. Willey JM, Sherwood LM, Woolverton CJ. Microbiología de Prescott, Harley y Klein. 7Ed. McGraw-Hill-Interamericana de España S.L.; Madrid, España; 2013; pp. 947-9.
4. Antimisiaris SG, Mourtas S. Recent advances on anti-HIV vaginal delivery systems development. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;92:123-45.
5. Bayigga L, Kateete DP, Anderson DJ, Sekikubo M, Nakanjako D. Diversity of vaginal microbiota in sub-Saharan Africa and its effects on HIV transmission and prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(2):155-66.
6. Klatt NR, Cheu R, Birse K, Zevin AS, Perner M, Noël-Romas L, et al. Vaginal bacteria modify HIV tenofovir microbicide efficacy in African women. *Science* 2017;356(6341):938-45.
7. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodhi N, Nair G, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med.* 2015;372(6):509-18.
8. Brechtel JR, Breitbart W, Galietta M, Krivo S, Rosenfeld B. The use of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with advanced HIV infection: impact on medical, palliative care, and quality of life outcomes. *J Pain Symptom Manage.* 2001;21(1):41-51.
9. Instrucción Técnica de Seguimiento Farmacoterapéutico al paciente externo VIH. Servicio de Farmacia Hospitalaria HGUGM; Madrid, España; 2017; pp. 9-16.
10. Kramzer LF, Cohen J, Schubert J, Dezzutti CS, Moncla BJ, Friend D, et al. Assessing the potential of the Woman's Condom for vaginal drug delivery. *Contraception* 2015;92(3):254-60.
11. Mesquita L, Galante J, Nunes R, Sarmiento B, das Neves J. Pharmaceutical Vehicles for Vaginal and Rectal Administration of Anti-HIV Microbicide Nanosystems. *Pharmaceutics* 2019;11(3).
12. Veiga-Ochoa MD, Ruiz-Caro R, Cazorla-Luna R, Martín-Illana A, Fernando N-P. Vaginal Formulations for Prevention of Sexual Transmission of HIV. *Advances in HIV and AIDS Control*, Samuel Okware, IntechOpen; 2018; Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/advances-in-hiv-and-aids-control/vaginal-formulations-for-prevention-of-sexual-transmission-of-hiv>. [Consultado el 25 de Marzo de 2019]
13. Tan S, Lu L, Li L, Liu J, Oksov Y, Lu H, et al. Polyanionic candidate microbicides accelerate the formation of semen-derived amyloid fibrils to enhance HIV-1 infection. *PLoS One* 2013;8(3):e59777.
14. Nunes R, Araújo F, Barreiros L, Bártolo I, Segundo MA, Taveira N, et al. Correction to "Noncovalent PEG Coating of Nanoparticle Drug Carriers Improves the Local Pharmacokinetics of Rectal Anti-HIV Microbicides". *ACS Appl Mater Interfaces* 2019;11(4):4701.
15. Feldblum PJ, Adeiga A, Bakare R, Wevill S, Lendvay A, Obadaki F, et al. SAVVY vaginal gel (C31G) for prevention of HIV infection: a randomized controlled trial in Nigeria. *PLoS One* 2008;3(1):e1474.

16. Smith-McCune K, Chen JC, Greenblatt RM, Shanmugasundaram U, Shacklett BL, Hilton JF, et al. Unexpected Inflammatory Effects of Intravaginal Gels (Universal Placebo Gel and Nonoxynol-9) on the Upper Female Reproductive Tract: A Randomized Crossover Study. *PLoS One* 2015;10(7):e0129769.
17. Abdool Karim SS, Richardson BA, Ramjee G, Hoffman IF, Chirenje ZM, Taha T, et al. Safety and effectiveness of BufferGel and 0.5% PRO2000 gel for the prevention of HIV infection in women. *AIDS* 2011;25(7):957-66.
18. Behets FM, Turner AN, Van Damme K, Rabenja NL, Ravelomanana N, Swezey TA, et al. Vaginal microbicide and diaphragm use for sexually transmitted infection prevention: a randomized acceptability and feasibility study among high-risk women in Madagascar. *Sex Transm Dis* 2008;35(9):818-26.
19. Amaral E, Perdigao A, Souza MH, Mauck C, Waller D, Zaneveld L, et al. Vaginal safety after use of a bioadhesive, acid-buffering, microbicidal contraceptive gel (ACIDFORM) and a 2% nonoxynol-9 product. *Contraception* 2006;73(5):542-7.
20. Friedland BA, Stoner M, Chau MM, Plagianos MG, Govender S, Morar N, et al. Baseline Predictors of High Adherence to a Coitally Dependent Microbicide Gel Based on an Objective Marker of Use: Findings from the Carraguard Phase 3 Trial. *AIDS Behav.* 2016;20(11):2565-77.
21. Notario-Pérez F, Ruiz-Caro R, Veiga-Ochoa MD. Historical development of vaginal microbicides to prevent sexual transmission of HIV in women: from past failures to future hopes. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1767-87.
22. 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* 2010;329(5996):1168-74.
23. 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.
24. Forbes CJ, Lowry D, Geer L, Veazey RS, Shattock RJ, Klasse PJ, et al. Non-aqueous silicone elastomer gels as a vaginal microbicide delivery system for the HIV-1 entry inhibitor maraviroc. *J Control Release* 2011;156(2):161-9.
25. das Neves J, Martins JP, Sarmiento B. Will dapivirine redeem the promises of anti-HIV microbicides? Overview of product design and clinical testing. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;103:20-32.
26. Barnable P, Calenda G, Bonnaire T, Menon R, Levendosky K, Gettie A, et al. MIV-150/zinc acetate gel inhibits cell-associated simian-human immunodeficiency virus reverse transcriptase infection in a macaque vaginal explant model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(7):3829-37.
27. Calenda G, Villegas G, Barnable P, Litterst C, Levendosky K, Gettie A, et al. MZC Gel Inhibits SHIV-RT and HSV-2 in Macaque Vaginal Mucosa and SHIV-RT in Rectal Mucosa. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;74(3):e67-74.
28. Fan MD, Kramzer LF, Hillier SL, Chang JC, Meyn LA, Rohan LC. Preferred Physical Characteristics of Vaginal Film Microbicides for HIV Prevention in Pittsburgh Women. *Arch Sex Behav.* 2017;46:1111-9.
29. Ghosal K, Ranjan A, Bhowmik BB. A novel vaginal drug delivery system: anti-HIV bioadhesive film containing abacavir. *J Mater Sci Mater Med.* 2014;25(7):1679-89.
30. Ghosal K, Hazra BT, Bhowmik BB, Thomas S. Formulation Development, Physicochemical Characterization and In Vitro-In Vivo Drug Release of Vaginal Films. *Curr HIV Res.* 2016;14(4):295-306.
31. Akil A, Agashe H, Dezzutti CS, Moncla BJ, Hillier SL, Devlin B, et al. Formulation and characterization of polymeric films containing combinations of antiretrovirals (ARVs) for HIV prevention. *Pharm Res.* 2015;32(2):458-68.
32. Ham AS, Rohan LC, Boczar A, Yang L, W Buckheit K, Buckheit RW. Vaginal film drug delivery of the pyrimidinedione IQP-0528 for the prevention of HIV infection. *Pharm Res.* 2012;29(7):1897-907.
33. Joglekar NS, Joshi SN, Deshpande SS, Parkhe AN, Katti UR, Mehendale SM. Acceptability and adherence: findings from a Phase II study of a candidate vaginal microbicide, 'Praneem polyherbal tablet', in Pune, India. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010;104(6):412-5.

34. Joshi SN, Dutta S, Kumar BK, Katti U, Kulkarni S, Risbud A, et al. Expanded safety study of Praneem polyherbal vaginal tablet among HIV-uninfected women in Pune, India: a phase II clinical trial report. *Sex Transm Infect.* 2008;84(5):343-7.
35. Joglekar NS, Joshi SN, Navlakha SN, Katti UR, Mehendale SM. Acceptability of Praneem polyherbal vaginal tablet among HIV uninfected women & their male partners in Pune, India--Phase I study. *Indian J Med Res.* 2006;123(4):547-52.
36. Cazorla-Luna R, Notario-Pérez F, Martín-Illana A, Ruiz-Caro R, Tamayo A, Rubio J, et al. Chitosan-Based Mucoadhesive Vaginal Tablets for Controlled Release of the Anti-HIV Drug Tenofovir. *Pharmaceutics* 2019;11(1): pii E20.
37. Notario-Pérez F, Martín-Illana A, Cazorla-Luna R, Ruiz-Caro R, Bedoya LM, 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): pii E50.
38. Notario-Pérez F, Martín-Illana A, Cazorla-Luna R, Ruiz-Caro R, Peña J, Veiga MD. Improvement of Tenofovir vaginal release from hydrophilic matrices through drug granulation with hydrophobic polymers. *Eur J Pharm Sci.* 2018;117:204-15.
39. 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.* 2018;179:305-16.
40. McConville C, Major I, Devlin B, Brimer A. Development of a multi-layered vaginal tablet containing dapivirine, levonorgestrel and acyclovir for use as a multipurpose prevention technology. *Eur J Pharm Biopharm.* 2016;104:171-9.
41. Malcolm RK, Fetherston SM, McCoy CF, Boyd P, Major I. Vaginal rings for delivery of HIV microbicides. *Int J Womens Health* 2012;4:595-605.
42. Mesquita PM, Rastogi R, Segarra TJ, Teller RS, Torres NM, Huber AM, et al. Intravaginal ring delivery of tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV and herpes simplex virus infection. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(7):1730-8.
43. 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.
44. Moss JA, Srinivasan P, Smith TJ, Butkyavichene I, Lopez G, Brooks AA, et al. Pharmacokinetics and preliminary safety study of pod-intravaginal rings delivering antiretroviral combinations for HIV prophylaxis in a macaque model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(9):5125-35.
45. Vincent KL, Moss JA, Marzinke MA, Hendrix CW, Anton PA, Pyles RB, et al. Safety and pharmacokinetics of single, dual, and triple antiretroviral drug formulations delivered by pod-intravaginal rings designed for HIV-1 prevention: A Phase I trial. *PLoS Med.* 2018;15(9):e1002655.
46. Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, Schwartz K, Soto-Torres LE, Govender V, et al. Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2121-32.
47. Nel A, Bekker LG, Bukusi E, Hellström E, Kotze P, Louw C, et al. Safety, Acceptability and Adherence of Dapivirine Vaginal Ring in a Microbicide Clinical Trial Conducted in Multiple Countries in Sub-Saharan Africa. *PLoS One* 2016;11(3):e0147743.
48. Chen BA, Panther L, Marzinke MA, Hendrix CW, Hoesley CJ, van der Straten A, et al. Phase 1 Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dapivirine and Maraviroc Vaginal Rings: A Double-Blind Randomized Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;70(3):242-9.
49. Saxena BB, Han YA, Fu D, Rathnam P, Singh M, Laurence J, et al. Sustained release of microbicides by newly engineered vaginal rings. *AIDS* 2009;23(8):917-22.
50. Murphy DJ, Amsoms K, Pille G, Clarke A, O'Hara M, van Roey J, et al. Sustained release of the candidate antiretroviral peptides T-1249 and JNJ54310516-AFP from a rod insert vaginal ring. *Drug Deliv Transl Res.* 2016;6(3):234-42.
51. 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* 2015;213:57-68.

52. 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.
53. Williams DL, Newman DR, Ballagh SA, Creinin MD, Barnhart K, Weiner DH, et al. Phase I safety trial of two vaginal microbicide gels (Acidform or BufferGel) used with a diaphragm compared to KY jelly used with a diaphragm. *Sex Transm Dis*. 2007;34(12):977-84.
54. Major I, Boyd P, Kilbourne-Brook M, Saxon G, Cohen J, Malcolm RK. A modified SILCS contraceptive diaphragm for long-term controlled release of the HIV microbicide dapivirine. *Contraception* 2013;88(1):58-66.
55. McGowan I, Gomez K, Bruder K, Febo I, Chen BA, Richardson BA, et al. Phase 1 randomized trial of the vaginal safety and acceptability of SPL7013 gel (VivaGel) in sexually active young women (MTN-004). *AIDS* 2011;25(8):1057-64.
56. Ceña-Diez R, García-Broncano P, Javier de la Mata F, Gómez R, Resino S, Muñoz-Fernández M. G2-S16 dendrimer as a candidate for a microbicide to prevent HIV-1 infection in women. *Nanoscale* 2017;9(27):9732-42.
57. Martínez-Avila O, Hijazi K, Marradi M, Clavel C, Champion C, Kelly C, et al. Gold manno-glyconanoparticles: multivalent systems to block HIV-1 gp120 binding to the lectin DC-SIGN. *Chemistry* 2009;15(38):9874-88.
58. Lara HH, Ixtepan-Turrent L, Garza-Treviño EN, Rodríguez-Padilla C. PVP-coated silver nanoparticles block the transmission of cell-free and cell-associated HIV-1 in human cervical culture. *J Nanobiotechnology* 2010;8:15.
59. Cautela MP, Moshe H, Sosnik A, Sarmiento B, das Neves J. Composite films for vaginal delivery of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine. *Eur J Pharm Biopharm*. 2019; 138: 3-10.
60. das Neves J, Michiels J, Ariën KK, Vanham G, Amiji M, Bahia MF, et al. Polymeric nanoparticles affect the intracellular delivery, antiretroviral activity and cytotoxicity of the microbicide drug candidate dapivirine. *Pharm Res*. 2012;29(6):1468-84.
61. 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.
62. Krogstad EA, Ramanathan R, Nhan C, Kraft JC, Blakney AK, Cao S, et al. Nanoparticle-releasing nanofiber composites for enhanced in vivo vaginal retention. *Biomaterials* 2017;144:1-16.
63. Agrahari V, Meng J, Ezoulin MJ, Youm I, Dim DC, Molteni A, et al. Stimuli-sensitive thiolated hyaluronic acid based nanofibers: synthesis, preclinical safety and in vitro anti-HIV activity. *Nanomedicine* 2016;11(22):2935-58.
64. Blakney AK, Ball C, Krogstad EA, Woodrow KA. Electrospun fibers for vaginal anti-HIV drug delivery. *Antiviral Res*. 2013;100 Suppl:S9-16.
65. Grooms TN, Vuong HR, Tyo KM, Malik DA, Sims LB, Whittington CP, et al. Griffithsin-Modified Electrospun Fibers as a Delivery Scaffold To Prevent HIV Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(11):6518-31.
66. Ball C, Woodrow KA. Electrospun solid dispersions of Maraviroc for rapid intravaginal preexposure prophylaxis of HIV. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(8):4855-65.
67. Ball C, Chou SF, Jiang Y, Woodrow KA. Coaxially electrospun fiber-based microbicides facilitate broadly tunable release of maraviroc. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016;63:117-24.
68. Tyo KM, Vuong HR, Malik DA, Sims LB, Alatassi H, Duan J, et al. Multipurpose tenofovir disoproxil fumarate electrospun fibers for the prevention of HIV-1 and HSV-2 infections in vitro. *Int J Pharm*. 2017;531(1):118-33.
69. Blakney AK, Krogstad EA, Jiang YH, Woodrow KA. Delivery of multipurpose prevention drug combinations from electrospun nanofibers using composite microarchitectures. *Int J Nanomedicine* 2014;9:2967-78.