



FORMULACIONES MICROBICIDAS PARA LA PREVENCIÓN DEL SIDA

FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

ELENA GUDIÑO FONTE
Trabajo Fin de Grado
Febrero 2018

INTRODUCCIÓN

El VIH es un grave problema de salud pública hoy en día. El 64% de estas personas viven en regiones del África subsahariana y tienen un acceso limitado a los recursos médicos, tanto para la prevención de la infección como para el tratamiento.

Se está investigando sobre la administración local en la vagina de los fármacos usados en la terapia antirretroviral para prevenir la infección. Estos métodos preventivos son fundamentales sobre todo en ciertas zonas de África, donde la mayoría de los contagios se producen por la vía sexual, y afectan especialmente a las mujeres y niñas.

OBJETIVOS

Recopilar información relativa a estas nuevas formulaciones de aplicación vaginal, y cuyo fin sea la prevención de la transmisión del virus del SIDA.

MATERIAL Y MÉTODOS

La información y los datos sobre los que se sustenta este trabajo se han obtenido de bases de datos de artículos científicos. Tras seleccionar las publicaciones más útiles sobre este tema, se realizó un análisis exhaustivo del contenido.

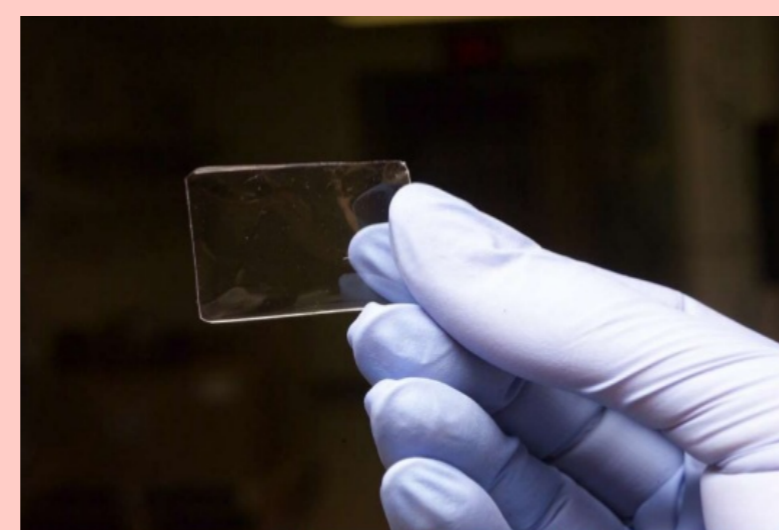
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

GELES

- ✓ Fáciles de aplicar
- ✓ Coste de producción no muy alto y fácil producción a gran escala
- ✗ Baja estabilidad y difícil conservación en condiciones ambientales desfavorables
- ✗ Baja liberación sostenida
- **Geles de 1ª generación:** contenían microbicidas sin principios antirretrovirales (N-9, carraguard, sulfato de celulosa). Dañaban el epitelio de la mucosa y favorecían la infección.
- **Gel de tenofovir al 1%:** resultados contradictorios en los 2 primeros estudios. En los últimos estudios se ha demostrado su eficacia.
- **Gel de dapivirina y maraviroc:** sinergismo entre los principios activos. Son seguros y efectivos. Hay que seguir estudiando esta formulación.
- **Termogel con tenofovir libre + nanopartículas de quitosán cargadas con tenofovir:** se consigue una liberación prolongada.

FILMS

- ✓ Flexibles y grosor mínimo, por lo que son indetectables
- ✓ Elevada adhesión al epitelio vaginal
- ✓ Fáciles de aplicar sin aplicador
- ✓ Liberación sostenida
- ✗ Pueden provocar irritación local
- ✗ Costosa producción a gran escala



Film con dapivirina: ensayos en fase I.
Ensayo FAME 02B (gel vs film de dapivirina): Resultados similares de tolerancia, farmacocinética y efecto antiviral.

TERAPIAS NO ANTIRRETROVIRALES

- ✓ Rápida obtención y bajo coste
- Lectinas como cianovirina-N de una cianobacteria y griffithsina de un alga roja.
- Ac monoclonales de amplio espectro, aislados de pacientes crónicos. Se unen a gp120 e impiden la entrada del virus.

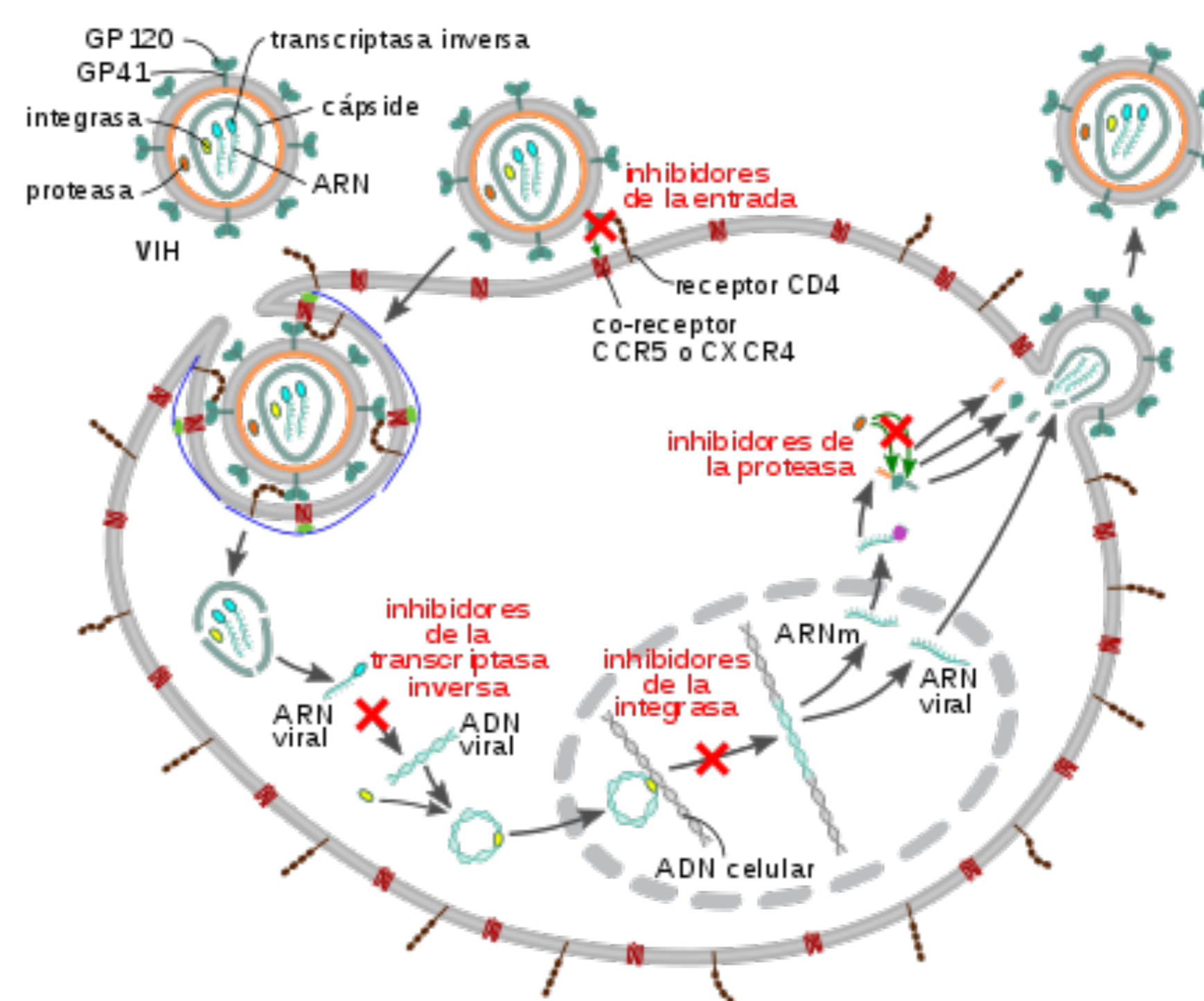
CONCLUSIONES

La adherencia de la paciente al tratamiento es un factor muy importante para la eficacia. Se necesita seguir investigando para desarrollar una formulación que sea eficaz, segura, barata y cómoda para las mujeres. Las formulaciones que tienen mayor aceptación son los anillos y los films vaginales.

BIBLIOGRAFÍA

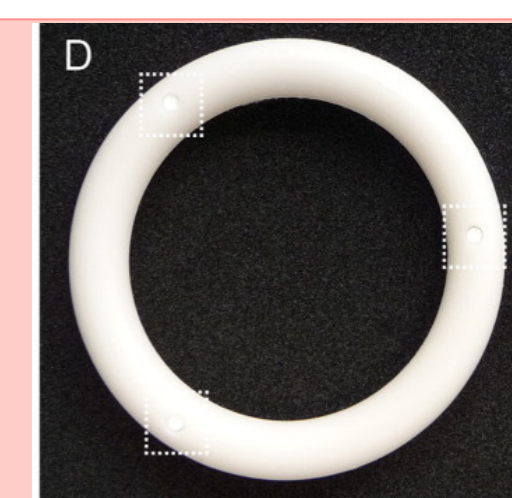
1. Coutinho C, et al. Targeted microbicides for preventing sexual HIV transmission. J Control Release. 2017; 266(1): 119-128.
2. Notario-Pérez F, et al. Optimization of Tenofovir release from mucoadhesive vaginal tablets by polymer combination to prevent sexual transmission of HIV. Carbohydr Polym. 2018; 179(1): 305-316.
3. McKay PF, et al. Intravaginal immunisation using a novel antigen-releasing ring device elicits robust vaccine antigen-specific systemic and mucosal humoral immune responses. J Control Release. 2017; 249(1): 74-83.
4. Selin ST, et al. Design and In vitro Evaluation of Tenofovir -Loaded Vaginal Gels for the Prevention of HIV Infections. Pharm Dev Technol. 2017; 29(1):1-10.
5. Robinson JA, et al. Comparison of Dapivirine Vaginal Gel and Film Formulation Pharmacokinetics and Pharmacodynamics (FAME 02B). AIDS Res Hum Retroviruses. 2017; 33(4): 339-346.

36,7 millones de personas infectadas actualmente
20,9 millones de personas en tratamiento
1,8 millones de nuevas infecciones al año



ANILLOS

- ✓ Facilidad y comodidad de la mujer para colocarlo
- ✓ Son indetectables
- ✓ Buena liberación sostenida
- ✗ Elevado coste
- **Anillo de dapivirina:** 2 estudios de fase III demostraron que reducía en un 30% la incidencia del VIH, llegando al 60% en los grupos de mayor adherencia.
- **Anillo de tenofovir:** fase III de ensayos clínicos. Produce liberación sostenida durante más de 28 días.
- **Anillo de tenofovir + aciclovir:** protege también frente al VHS.
- **Anillo de dapivirina + maraviroc:** se realizaron ensayos de fase I, aunque se necesitan más estudios para mejorar la composición.
- **Anillo diseñado para producir inmunización basado en la relación antígeno-anticuerpo:** contiene gp140 recombinante como antígeno adyuvante. Se obtiene una respuesta humoral a nivel de la mucosa, tras la administración tópica de una formulación de antígeno adyuvante y el anillo vaginal.



COMPRIMIDOS

- ✓ Mayor exactitud en la liberación
- ✓ Mayor estabilidad que las fórmulas semisólidas
- ✓ Fáciles de manejar
- ✓ Económicos y fáciles de elaborar por parte de la industria
- ✗ Dificultad para quedarse adheridos
- **Comprimidos de IQP-0528:** liberación durante 10 días gracias a una bomba osmótica pH dependiente.
- **Comprimidos de tenofovir + emtricitabina:** se necesita modificar los excipientes para una liberación más duradera.
- **Comprimidos de tenofovir:** se produce el 90% de la liberación en 72 horas, con mayor proporción de quitosán que de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como excipientes.

LIPOSOMAS CONTENIDOS EN FORMAS FARMACÉUTICAS

- Partículas esféricas de muy pequeño tamaño (20-30 nm) formadas por una bicapa lipídica. En su interior transportan fármacos.
- Liposomas rodeados de la fracción Fab F105 (Ac dirigido a gp120), con un inhibidor de proteasas.
 - Liposomas con 2 péptidos con afinidad por CD4 e indinavir.