



FORMULACIONES MUCOADHESIVAS PARA LA PREVENCIÓN DEL VIH

AUTOR: JESÚS RAMÍREZ RODERO

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid



INTRODUCCIÓN

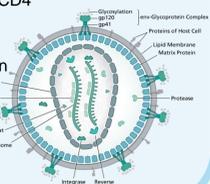
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

ESTRUCTURA Y PATOGENIA

VIH → Retrovirus de la subfamilia Lentivirus.

Linfotropismo CD4 → Afinidad por células inmunes con receptor CD4

↓
Infección y destrucción de linfocitos CD4
↓
Inmunodepresión y aparición de SIDA



EPIDEMIOLOGÍA

+32M Fallecidos

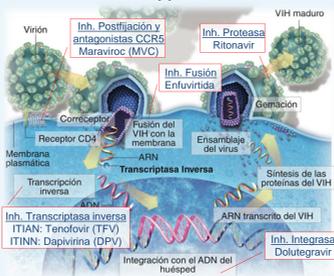
37,9M personas actualmente infectadas

52% personas contagiadas son mujeres

2018

770.000 muertes
1,7M infecciones

REPLICACIÓN // TRATAMIENTO

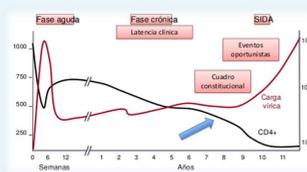


TRANSMISIÓN

- Transmisión sexual: vaginal, anal o buco-genital.
- Transfusiones de sangre e intercambio de agujas contaminadas.
- Transmisión materno-filial en embarazo, parto o lactancia.

FASES CLÍNICAS

- Fase aguda o primoinfección.
- Fase crónica.
- Fase definitiva de SIDA.



PREVENCIÓN



OBJETIVOS

Recopilar, evaluar y exponer la información actualmente disponible acerca de las formulaciones mucoadhesivas vaginales y anales empleadas en la prevención de la transmisión sexual del VIH.

Describir la fisiología de las zonas sobre las que se aplican las formulaciones, así como el fenómeno que les permite permanecer en las mismas → **Mucoadhesión**.

Demostrar que las formulaciones mucoadhesivas vaginales y anales suponen una herramienta profiláctica útil en la prevención de la transmisión sexual del VIH.

MATERIALES Y MÉTODOS

Búsqueda y **revisión bibliográfica** a través de palabras clave de publicaciones científicas que aborden temas enfocados a la prevención del VIH y de información que diversas organizaciones especializadas disponen en sus páginas web.



Información recopilada → **Análisis** que permita plasmar los conocimientos adquiridos sobre las diferentes formulaciones mucoadhesivas atendiendo a los **estudios** realizados sobre las mismas, describiendo su **evolución** y comentando qué se espera de ellas en un **futuro**.

RESULTADOS Y DISCUSIONES

VAGINA

Vía de administración con potencial para la absorción de fármacos a través de la mucosa de manera no invasiva y con efectos locales o sistémicos.

Se deben tener en cuenta:

- Flujo vaginal.
- pH 3,5-4,5.
- Microbiota vaginal: *Lactobacillus*.
- Barreras naturales.
- Células inmunes.

- Gran aceptación.
- Autoinserción.
- Rápida absorción.
- Buena biodisponibilidad.

- Variabilidad en la absorción.
- Repetidas administraciones.
- Bajo tiempo de residencia.

¿Solución? **Formulaciones Mucoadhesivas.**

ANO Y RECTO

Vía de administración con potencial para la absorción de fármacos a través de la mucosa de manera no invasiva y con efectos locales o sistémicos.

Se deben tener en cuenta:

- Mucus.
- pH 6-8.
- Microbiota intestinal.
- Tipos de transporte.
- Células inmunes.

- Rápida absorción.
- Buena biodisponibilidad.

- Escasa aceptación.
- Absorción regular e incompleta.
- Posible degradación por la microbiota.
- No útil en casos con hemorroides, fisuras o diarreas.

MUCOADHESIÓN

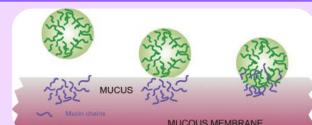
Proceso por el que dos materiales, al menos uno de ellos de origen biológico y mucoso, se mantienen unidos durante un tiempo prolongado debido a la presencia de fuerzas interfaciales.

Beneficios:

- Mayor permanencia en la zona de aplicación.
- Posibilidad de controlar la liberación y absorción del fármaco.

Mejora de la biodisponibilidad. Menor frecuencia de aplicación.

Mecanismo: Interacción entre las cadenas de los polímeros de la formulación y las mucinas del mucus mediante fuerzas de Van der Waals, enlaces de hidrógeno y/o interacciones electrostáticas.



FORMULACIONES MUCOADHESIVAS PARA LA PREVENCIÓN DEL VIH

GELES

ANILLOS VAGINALES

COMPRIMIDOS

FILMS

NANO MICROBIOCIDAS

FIBRAS ELECTROHILADAS

PROBIÓTICOS MICROBICIDAS

COMBINACIONES Y OTROS SISTEMAS

GELES

Sistemas semisólidos formados por un líquido, generalmente agua, y un agente sólido que actúa como gelificante.

Primeros en aparecer → Primeros **fracasos**:

- Surfactantes:**
 - Nonoxynol-9 (N-9)** → Sin protección VIH y productor de lesiones vaginales.
 - Savvy gel** → Ef. adversos como prurito, candidiasis, vaginosis y otros problemas.
- Polianiónicos:** **Carraguard** → Seguro pero ineficaz.
- Acidificantes:** **BufferGel** → Seguro pero ineficaz.

Búsqueda nuevas sustancias → 1^{os} estudios positivos:

- Lectinas:**
 - Cianovirina-N (CV-N)** → Unión a Gp120. Protección anal y rectal en macacos.
- Anticuerpos neutralizadores Gp120:**
 - b12, 2G12 y PRO140** → Coste excesivo.
- Inhibidores específicos de la entrada:**
 - Maraviroc (MVC)** → Antagonista CCR5. No es útil en todos los pacientes.

Inhibidores de la transcriptasa inversa → **Formulaciones verdaderamente eficaces:**

- ITIAN:** Análogos de nucleósidos.
- Tenofovir (TFV):** Fármaco muy estudiado. Seguro y eficaz en macacos y ratones humanizados.
- ITINN:** No análogos de nucleósidos.
- Dapivirina (DVP):** Fármaco muy estudiado. Seguro y eficaz.
- MIV-150 + Carraguard** + acetato de zinc (MZC).

ANILLOS VAGINALES

Dispositivos flexibles con forma circular que se insertan en la vagina y permiten una liberación prolongada, controlada o predecible y sostenida de sustancias medicinales.

- Fácil colocación, indolores, inodoros e indetectables.
- Aplicación semanal/mensual → Facilidad de cumplimiento y mejora en la adherencia.
- Posibilidad de combinación con fármacos anticonceptivos.

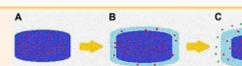
- Elevado coste. **X**

- AV con **Maraviroc** → 28 días. ↑ Eficacia que los geles.
- AV con **Tenofovir disoproxil fumarato** → Profármaco.
- Dapivirina** → Fase III.
- TFV/DPV y levonogestrel** → + Anticonceptivo.
- TFV y aciclovir** → VIH y VHS.

COMPRIMIDOS

Mejor precisión de dosis, estabilidad y precio que los geles. Permiten diferentes tipos de liberación e incluyen sistemas adhesivos o polímeros que en contacto con el agua gelifican y permiten la difusión del principio activo.

- TFV con HPMC y quitosano.**
- Emtricitabina + TFV.**
- Comprimidos osmóticos con **IQP-058**.



FILMS

Tiras de polímeros solubles que en contacto con la mucosa se disuelven y liberan el principio activo al medio.

- Suaves, flexibles, fácil uso y gran retención. **✓**
- Pequeño tamaño → No incluyen grandes cantidades de fármaco. **X**
- Dependen del flujo vaginal para su disolución. **X**

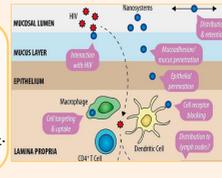
- Films de HPMC con abacavir** → Seguro y eficaz en animales.
- Films con DPV** → Ensayos de fase I → Seguros y eficaces.
- Films PVA y PEG con IQP-0528 y UAM01398.**

NANOMICROBIOCIDAS

Nanopartículas poliméricas transportadoras recubiertas con plata o PVP → Adhesión y/o acción *per se*.

- Muy efectivas → Pueden atravesar las diferentes capas del tejido vaginal o rectal e incluso penetrar en las células para protegerlas desde el interior. **✓**
- Liberan principio activo durante 24h a diferentes pH. **✓**

- Plata con Ac monoclonales**
- TFV o DPV** envueltas en plata e incluidas en un gel.
- PGLA con rilpivirina** en gel termosensible.
- Saquinavir con AC Anti-CD4.**
- Eudragit® S-100 con TFV.**



FIBRAS ELECTROHILADAS

Fibras poliméricas obtenidas mediante "electrospinning" cargadas con principios activos.

Liberación y difusión del fármaco mediante erosión y degradación → 15min. **✓**

- Fibras **PVA con Tenofovir** → Liberan 95% del p.a. en 5 min independientemente del pH (presencia/ausencia semen).
- Nanofibras **Tenofovir sensibles a estímulos (HA tiolado)**.
- Dispersiones sólidas electrohiladas de PVP con MVC.**

PROBIÓTICOS MICROBICIDAS

Cepas de *Lactobacillus jensenii* modificadas genéticamente para que expresen **cianovirina-N** → Cápsulas blandas.

Estrategia binaria en la prevención de vaginosis bacterianas y del VIH.

Seguros y eficaces. **✓**

COMBINACIONES Y OTROS SISTEMAS

- Tenofovir + Dapivirina en film** → ↑ [DPV].
- Dapivirina + Maraviroc en AV** → ↑ [DPV] en plasma.
- Nanopartículas **PLGA con raltegravir** y **efavirenz** en gel de etilcelulosa termosensible.

- Liposomas de octilglicerol** → ↑ Actividad frente a VIH-1, VHS y otros MO como *N.gonorrhoeae*. Permiten formular microbiocidas más seguros y efectivos que los geles convencionales.

CONCLUSIONES

Creciente incidencia de contagios por VIH en mujeres desfavorecidas y en personas con prácticas de riesgo.

Inexistencia de una **formulación ideal**.

Formulaciones que han dado **resultados realmente positivos**.

Importancia del uso de las formulaciones mucoadhesivas en la **prevención** del VIH por transmisión sexual.

Necesidad de continuar su desarrollo para **mejorar** sus **características** y efectividades.

Guía para el futuro de nuevos estudios y formulaciones con gran potencial.

BIBLIOGRAFÍA

Puede acceder a la **bibliografía** empleada en la creación del documento a través del siguiente **Código QR:**

