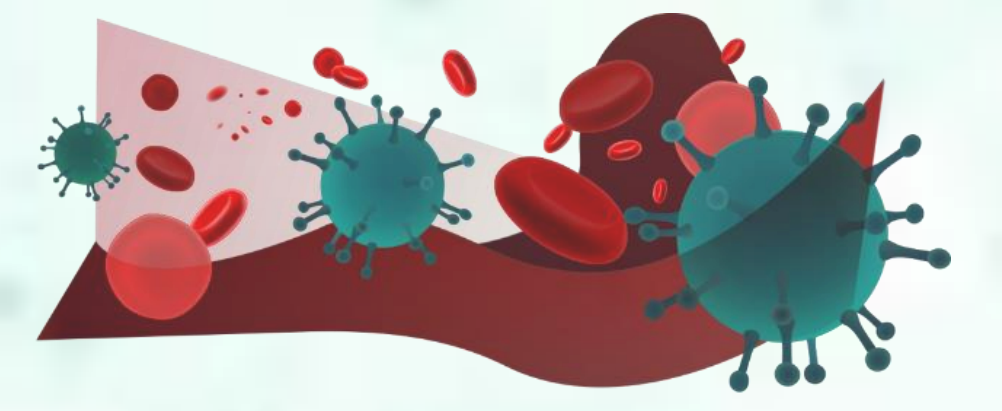




# FORMULACIONES MUCOADHESIVAS PARA LA PREVENCIÓN DEL VIH

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.

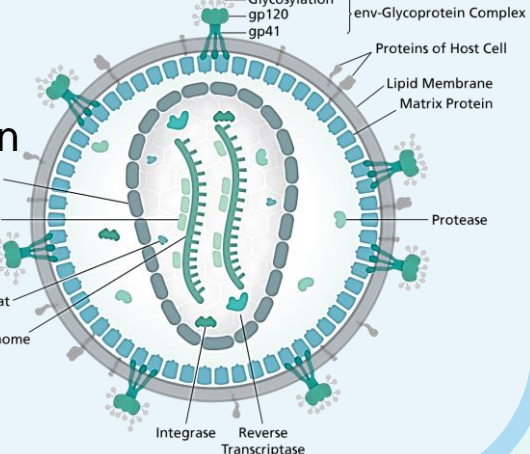
Linfotropismo CD4 → Afinidad por células inmunes con receptor CD4

↓

Infección y destrucción de linfocitos CD4

↓

Inmunodepresión y aparición de SIDA



#### EPIDEMIOLOGÍA

+32M Fallecidos

37,9M personas actualmente infectadas

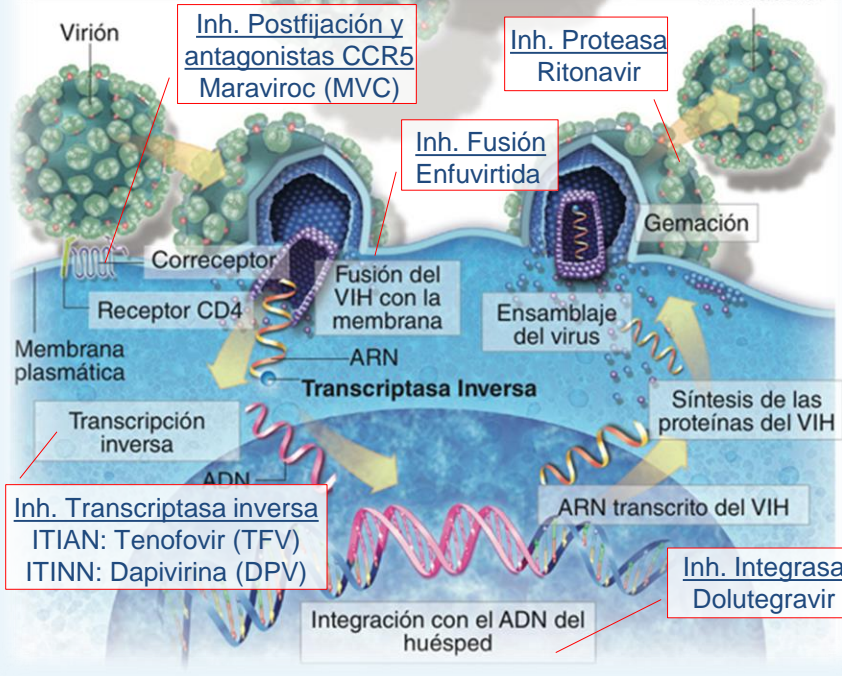
52% personas contagiadas son mujeres

2018

770.000 muertes

1,7M infecciones

#### REPLICACIÓN // TRATAMIENTO



## 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.

#### 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



## 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

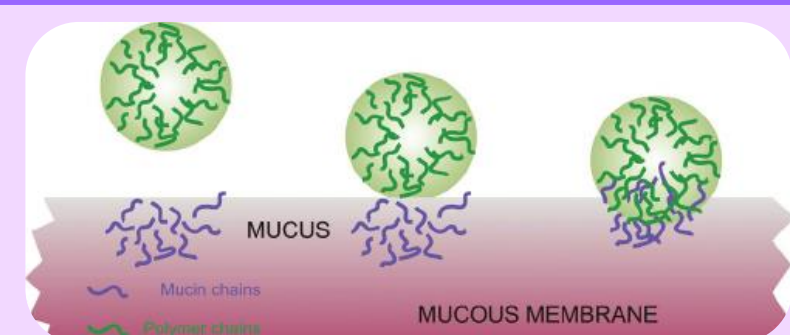
Proceso por el que dos materiales, al menos uno de ellos de origen biológico y mucoso, se mantienen unidos durante un tiempo prolongado debido a la presencia de fuerzas interfaciales.

#### 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<sup>os</sup> 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.

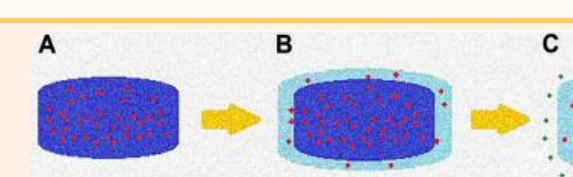
- Fácil colocación, indolores, inodoros e indetectables.
- Aplicación semanal/mensual → Facilidad de cumplimiento y mejora en la adherencia.
- Posibilidad de combinación con fármacos anticonceptivos.
- Elevado coste.

- 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.
- Dependen del flujo vaginal para su disolución.

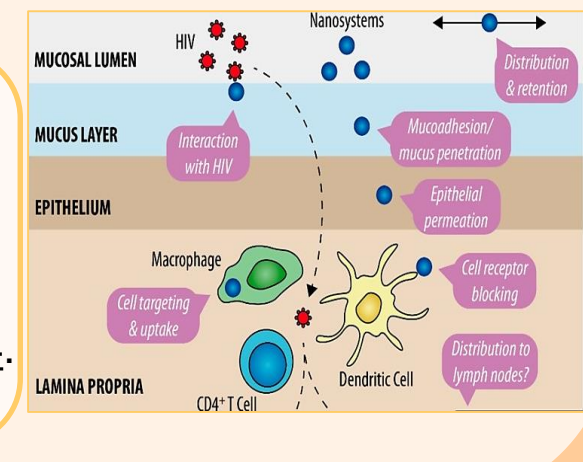
- Films de HPMC con abacavir** → Seguro y eficaz en animales.
- Films con DPV** → Ensayos de fase I → Seguros y eficaces.
- Films PVA y PEG con IQP-0528 y UAM01398.**

#### 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. Expresión CN-9

#### 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:**

