



FORMULACIONES MUCOADHESIVAS PARA LA PREVENCIÓN DEL VIH

AUTOR: LUCÍA DE ÁGREDA SAN JOSÉ

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGÍA

36.9 millones de infectados en 2017

1.8 millones de nuevas infecciones

21.7 millones de infectados con TAR

El número de muertes disminuye pero sigue aumentando el número de nuevas infecciones



Mujer y VIH:

En África subsahariana, 3/4 de las infecciones nuevas se producen en jóvenes de entre 15 y 19 años, habiendo 7000 mujeres infectadas por semana

¡URGENTE NECESIDAD DE DESARROLLAR SISTEMAS DE PREVENCIÓN CONTROLADOS POR MUJERES!

VIH

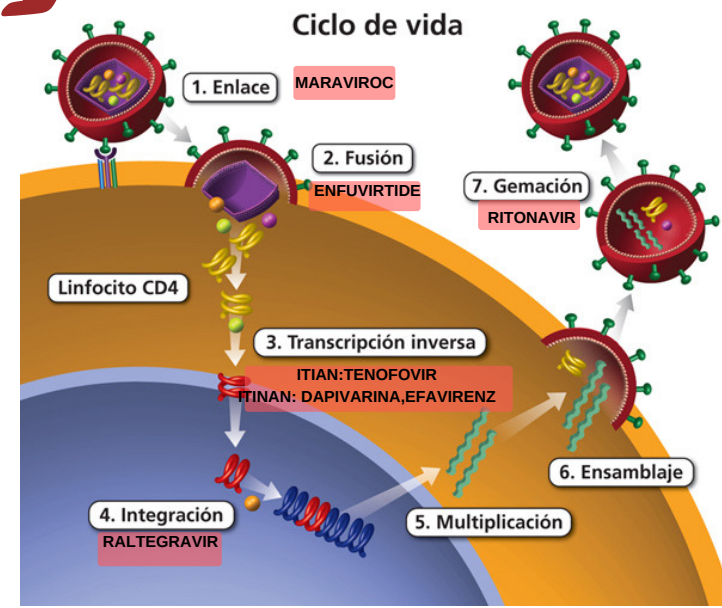
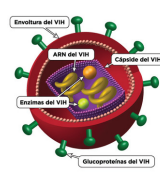
VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

1.FASE PRECOZ=INFECCIÓN AGUDA
-Síntomas generales
-Elevada viremia

2.FASE INTERMEDIA=INFECCIÓN CRÓNICA
-Asintomática
-Latencia clínica

SIDA

3.SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA ADQUIRIDA (FASE AVANZADA DE LA ENFERMEDAD)



*MICROBICIDAS VAGINALES

"cualquier agente incluido en una formulación tópica diseñada para prevenir la propagación de patógenos de transmisión sexual, ya sea a través de la muerte de la célula, inactivación de los mecanismos celulares, inhibición de la replicación vírica, la formación de una barrera física entre células y patógenos, o mediante la mejora de la protección natural del cuello uterino y la vagina"

TIPOS:

no incorporan antirretrovíricos
incorporan antirretrovíricos

Seguro, eficaz, aceptable, protección duradera, con buena farmacocinética, barato

VAGINA

La cavidad vaginal constituye una vía de administración con potencial para la administración transmucosa no invasiva y controlada de compuestos terapéuticos activos tanto locales como sistémicos

-Posibilidad de liberación prolongada de fármacos
-Evita el efecto de primer paso
-Autoinserción
-Alta biodisponibilidad
-Rápida absorción.

-Pocos medicamentos administrados por esta vía
-Variabilidad en la absorción en función de ciclo menstrual, menopausia y embarazo
-Influencia en las relaciones sexuales
-Incomodidad
-BAJO TIEMPO DE RESIDENCIA

SOLUCIÓN SISTEMAS MUCOADHESIVOS

OBJETIVOS

Recopilar la información más relevante que se dispone actualmente acerca de las distintas formulaciones vaginales que incorporan agentes microbicidas con el fin de prevenir la transmisión sexual del VIH.

Exponer en qué consisten estas formulaciones y las ventajas e inconvenientes que presenta cada una de ellas, así como saber el estado actual en el que se encuentra el desarrollo de las mismas.

Justificar la necesidad actual de disponer de estos métodos profilácticos contra el VIH y de la continua investigación de los mismos, para poder ofrecer a las mujeres una manera segura y eficaz de protegerse sin necesidad de depender del varón, y así detener la transmisión del VIH y acabar con la epidemia del SIDA.

METODOLOGÍA

1. Revisión bibliográfica de artículos científicos usando:



2. Síntesis y análisis de la información obtenida:

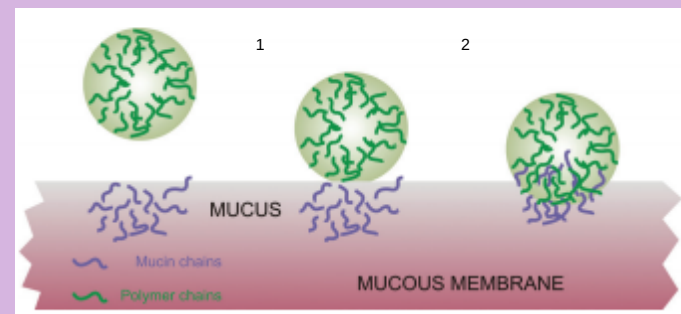
- cuestiones generales del trabajo
- descripción de cada fórmula vaginal y de los ensayos en los que se ha demostrado su seguridad y eficacia

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

MUOADHESIÓN

"La bioadhesión puede definirse como el estado en el que dos materiales, al menos uno de los cuales es de naturaleza biológica, se mantienen juntos durante un período de tiempo prolongado por medio de las fuerzas interfaciales. En las ciencias farmacéuticas, cuando el sistema adhesivo se adhiere al mucus o a una mucosa, el fenómeno se denomina mucoadhesión"

Mecanismo:



1.CONTACTO:
Contacto íntimo entre fórmula y mucus (hidratación y expansión)

2.CONOLIDACIÓN:
Intereacciones fisicoquímicas (Van der Waals, puentes H, interacciones electrostáticas) entre cadenas del POLÍMERO con cadenas de mucina

Inclusión de polímeros como excipientes en formulaciones:
HEC
HPMC
CMC
Quitano
Carragenina

VENTAJAS:

- ↑ tiempo de residencia → se intensifica el contacto con la barrera epitelial → liberación controlada de fármaco en un sitio específico
- El fármaco no se ve afectado por el aclaramiento mucociliar
- ↓ frecuencia de administración → mayor cumplimiento del tratamiento.

FORMULACIONES VAGINALES PARA PREVENCIÓN DE VIH

geles

Los geles son sistemas semisólidos que constan de un componente líquido (generalmente agua) y otro sólido, que actúa como agente gelificante y atrapa el líquido dentro de su estructura tridimensional

- Limita absorción sistémica de fármaco, minimizando los efectos 2rios.
- Fácil de aplicar
- Muy estudiados
- Bajo tiempo de retención del fármaco en el sitio de acción
- Necesidad de aplicador
- Posible irritación

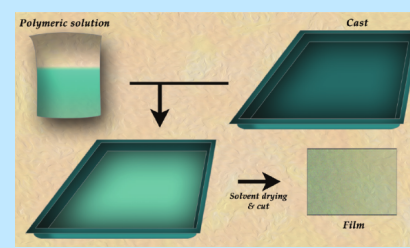
CAPRISA 004
MTN-001
VOICE

FÁRMACO	RESULTADOS
Gel de Nonoxynol-9	Ineficaz en la prevención del VIH. Aumentaba el riesgo de infección
SAVVY gel® al 1%	Ineficaz en la prevención del VIH
Carraguard® al 3%	Ineficaz en la prevención del VIH
PRO2000 al 0,5 y 2 %	El brazo del 2% se detuvo debido a la inutilidad, mientras que el de 0,5% no logró demostrar una diferencia en la incidencia en comparación con el placebo
VivaGel®	Fue rechazado debido a los efectos adversos
BufferGel®	Ineficaz en la prevención del VIH
PRO140	Necesidad de altas concentraciones de anticuerpo
Gel de CV-N a 1 y 2%	Protección frente al virus en macacos
Griffitsina	Mostró actividad en concentraciones picomolares
Gel de Maraviroc al 2,2%	Protección completa frente al virus en los ratones tratados con el gel
Gel de MVC al 3'3%	Protección completa pero sólo si la concentración de MVC en el fluido vaginal era alta y durante un tiempo máximo de 2 horas
Gel de Tenofovir al 1%	El gel redujo la infección por VIH en un 39% e incluso en un 54% cuando las mujeres tenían un alto grado de adherencia al tratamiento
Gel TFV vs TFV oral	Las concentraciones de TFV en tejido vaginal fueron más altas mediante administración vaginal que oral
Gel de TFV al 1%	No se demostró que redujera la probabilidad de infección por el VIH, aunque hay que destacar que la adherencia al tratamiento era baja

films

Los films vaginales son formulaciones de forma cuadrada, con superficie suave, fina, flexible y homogénea con medidas laterales de 5-10 cm. Estas formas se dispersan o disuelven rápidamente al contacto con los fluidos vaginales para formar un gel de superficie lisa, viscosa y bioadhesiva que es retenida en la vagina por largos periodos de tiempo

Componentes:
-Fármaco
-Polímero mucoadhesivo (poliacrilatos, PEG, PVA)
-plastificantes (glicerol, PEG)



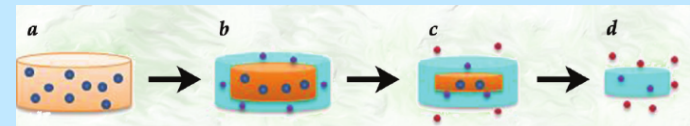
- Elevada aceptabilidad
- No produce fugas de producto
- No necesita aplicador
- Ocupa poco

- Cabe poca cantidad de medicamento
- Necesaria correcta hidratación vaginal
- Irritación local

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

comprimidos

son sistemas sólidos de matriz monolítica diseñados para ser colocados en la vagina y liberar el medicamento en esta área



- Mayor precisión de dosis
- Más estables
- Fácil manejo
- Liberación inmediata o controlada incorporando excipientes (disgregantes o polímeros mucoadhesivos)

- Dificultad de autoinserción
- Irritación local
- Influencia en las relaciones sexuales

FÁRMACO	RESULTADOS
Comprimidos de Tenofovir fabricados con CH y HPMC	Comprimidos capaces de gelificar en fluidos vaginales simulados y de liberar sostenidamente TFV
Comprimidos de Emtricitabina y Tenofovir	La liberación y distribución del fármaco fueron equiparables a los observados en un ensayo con gel de 1% de TFV
Comprimidos de Lactobacillus jensenii	Los comprimidos mostraron una desintegración completa en 2 minutos y la colonización de la mucosa vaginal ocurrió en hasta el 83% de los macacos en 21 días

anillos

Los anillos vaginales son dispositivos toroidales flexibles de estructura polimérica. Son colocados cerca del cuello uterino y liberan fármacos de forma sostenida durante semanas o meses.

- Fácil de colocar, indetectable
- Liberación sostenida y dosificación exacta
- < número de aplicaciones

- Necesaria mayor financiación para la investigación
- Son más caros

FÁRMACO	RESULTADOS
Anillo de Nonoxynol-9	Ineficaz en la prevención del VIH. Aumentaba el riesgo de infección
Anillo de elastómero de silicona que incluye MCV y CMPD167	Liberación controlada a lo largo de 28 días, llegando a alcanzar concentraciones vaginales mayores a la C150. Los anillos fueron más eficaces que los geles de MVC.
Anillo de MIV-150, Acetato de zinc, Carragenina y Levonorgestrel	Eficacia para la protección antiviral y anticonceptiva
Anillo de 25 mg de DPV—THE RING STUDY/ DREAM	Seguro y bien tolerado
Anillo de 25 mg de DPV—ASPIRE/HOPE	Seguro y bien tolerado
Anillo de TFV y Levonorgestrel al 1,3%	Liberación de ambos fármacos in vitro durante 90 días
Anillo de 65 mg de Fumarato de Tenofovir Disoproxil y 68 mg de Emtricitabina	Protección completa contra la infección en comparación con el grupo de control. Los fármacos se liberaron de manera sostenida y mantuvieron los niveles efectivos durante 4 meses

CONCLUSIONES:

El VIH sigue siendo un gran problema que afecta sobre todo a mujeres de países subdesarrollados

Independientemente de la potencia del microbicida, la adherencia al tratamiento por parte del paciente será fundamental

Se han desarrollado distintas fórmulas de administración vaginal, aunque aún no se ha encontrado la formulación ideal

Los microbicidas vaginales suponen un método efectivo de prevención con elevada aceptabilidad entre mujeres

Ahora la investigación se centra sobre todo en anillos vaginales. La investigación del anillo de Dapivirina es la que está más avanzada.

Los candidatos a microbicidas aún están en ensayos clínicos y debe seguir evaluándose su eficacia y seguridad en humanos

BIBLIOGRAFÍA

- 1.unaids-data-2018_en.pdf [Internet]. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaids-data-2018_en.pdf
- 2.Notario-Pérez F, Roberto R-C, Veiga M. Historical development of vaginal microbicides to prevent sexual transmission of HIV in women: From past failures to future hopes. Vol. Volume 11. 2017. 1767
- 3.(PDF) Vaginal Formulations for Prevention of Sexual Transmission of HIV [Internet]. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/329595412_Vaginal_Formulations_for_Prevention_of_Sexual_Transmission_of_HIV
- 4.Carvalho FC, Bruschi ML, Evangelista RC, Gremião MPD. Mucoadhesive drug delivery systems. :18.
- 5.Formulation, pharmacokinetics and pharmacodynamics of topical microbicides [Internet]. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3662244