

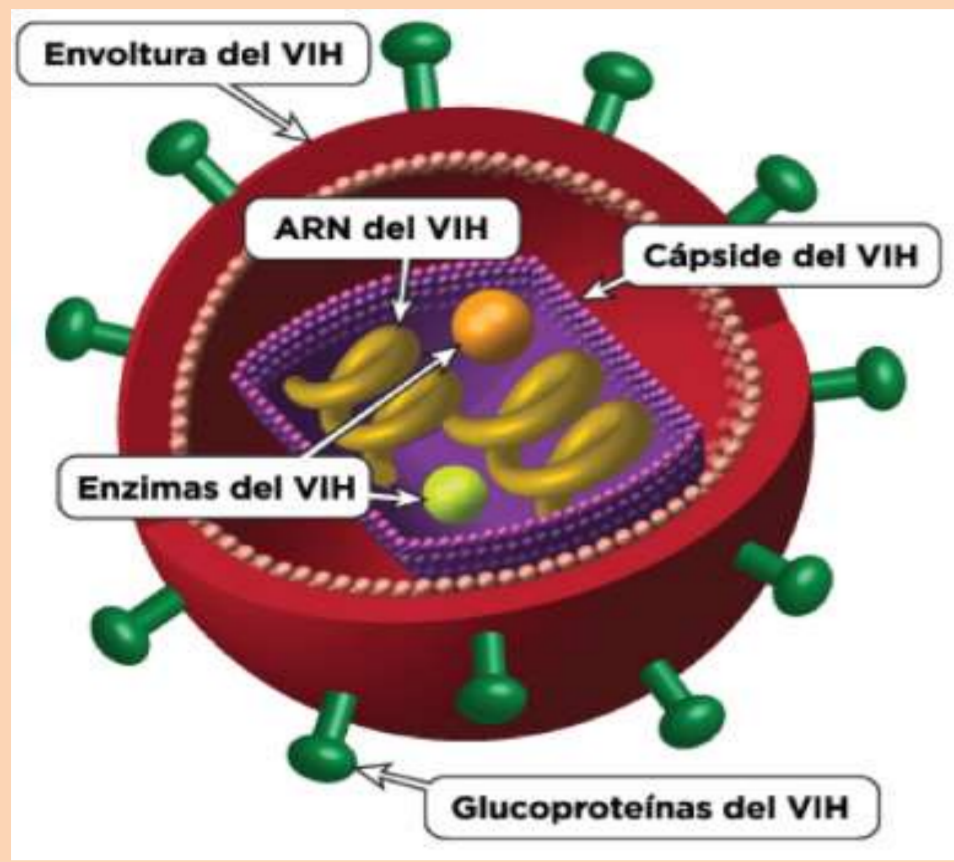
ENSAYOS CLÍNICOS DE FORMULACIONES DE ADMINISTRACIÓN VAGINAL PARA LA PREVENCIÓN DEL VIH



Marina Jiménez Pintón

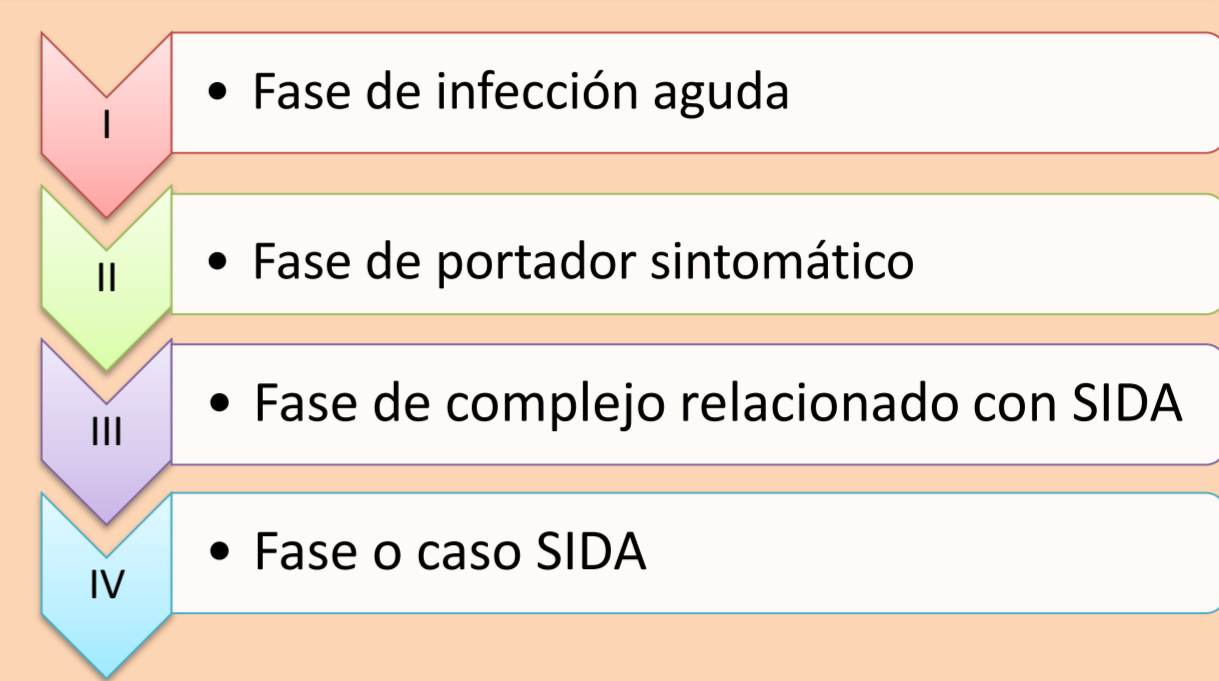
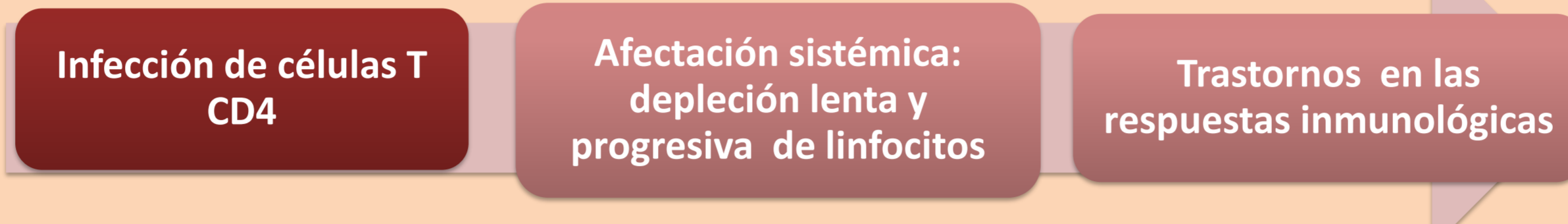
Universidad Complutense de Madrid Facultad de Farmacia

INTRODUCCIÓN

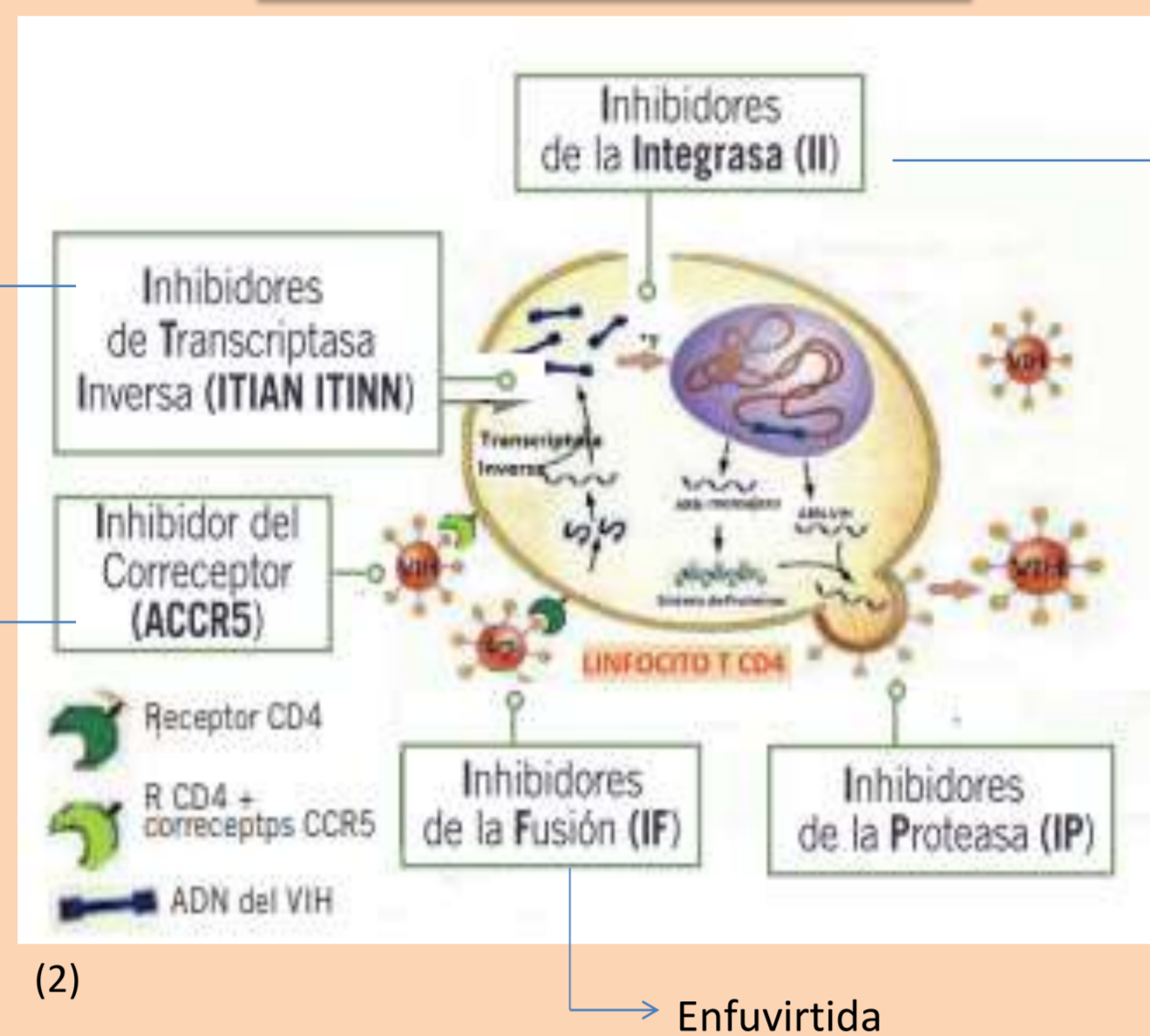


(1)

El **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)** es un retrovirus descubierto en la década de los 80 del siglo XX. Está constituido genéticamente por dos copias idénticas de ARN y es capaz de sintetizar ADN mediante la transcriptasa inversa. Las dos cepas del virus que causan la enfermedad en humanos son VIH-1 y VIH-2. Difieren en la organización de su genoma pero mantienen la estructura básica. Ambas cepas causan potencialmente el **Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)**, aunque VIH-1 es el agente principal mientras que VIH-2 está restringido a algunas regiones de África. Además, VIH-2 parece menos virulento que VIH-1 y el curso de la infección tarda más en progresar a SIDA.



Terapia antirretroviral



ITIAN: Zidovudina, Didanosina, Estavudina, Abacavir, Emtricitabina, **Tenofovir**, Lamivudina

ITINN: Nevirapina, Efavirez, Etravirina, Rilpivirina, **Dapivirina**

Maraviroc

Raltegravir, Dolutegravir, Elvitegravir

Saquinavir, Ritonavir, Indinavir, Atazanavir, Cobicistat, Dosamprenavir, Tripanavir, Darunavir.

(2)

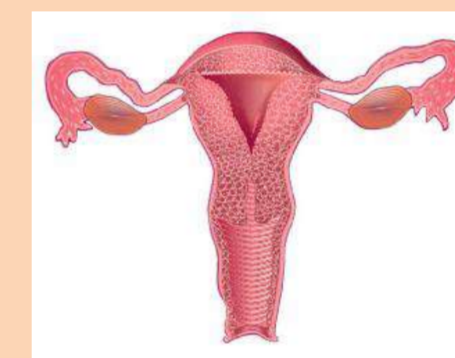
Vía de transmisión principal: **sexual**

Alta prevalencia de la infección en la **mujer**, sobre todo en países de África Sub-Sahariana

Administración **vaginal** de fármacos

- ✓ Evita efecto de primer paso
- ✓ Fácil administración
- ✓ Alta permeabilidad de moléculas de bajo peso molecular

La **vagina** constituye una ruta poco invasiva para la administración de fármacos gracias a su densa red de vasos sanguíneos, permitiendo un efecto local y sistémico.



(3)

La absorción del fármaco tiene lugar por **difusión**, y ocurre fundamentalmente en dos pasos: disolución en el lumen vaginal y penetración a través de la membrana. Cualquier **factor biológico o fisicoquímico** de la sustancia que afecte a la disolución y/o transporte puede alterar potencialmente el perfil de absorción

Se distinguen diversos microbicidas según su mecanismo de acción, que actúan en **diferentes etapas** del ciclo viral. Existen microbicidas que no contienen sustancia antirretroviral, como son surfactantes, anticuerpos monoclonales, polianiones o acidificadores del medio, los cuales actúan en el ambiente vaginal antes de la penetración del virus.

Los fármacos antirretrovirales más utilizados en la prevención del VIH son los **inhibidores de entrada** y los **inhibidores de la transcriptasa inversa**. Las formulaciones vaginales que actúan como vehículos de microbicidas permiten que la sustancia activa en cuestión alcance el sitio de acción, distribuyéndose por la superficie luminal de la vagina y permaneciendo por un cierto periodo de tiempo; y limitan los efectos adversos producidos por el tratamiento oral.

Los fármacos antirretrovirales que han sido más estudiados en formulaciones vaginales en diversos ensayos clínicos han sido **Tenofovir, Dapivirina y Maraviroc**, entre otros.

Para ser **efectivo**: el microbicida ideal de uso vaginal no debe causar irritación en la mucosa; se debe distribuir por los tejidos asociados a la transmisión por VIH; debe ser metabolizado a su sustancia activa, si fuera necesario; y se deben conseguir adecuadas y sostenidas concentraciones del fármaco que protejan frente a la infección. Además, el microbicida debe ser fácil de usar y bien aceptado por la población.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

FORMULACIONES VAGINALES

GELES

Tenofovir (Fase III: CAPRISA 004, THE VOICE, FACTS 001)

Dapivirina (Fase I y fase II)

Tenofovir/Emtricitabina (in vitro)

Tenofovir/Dapivirina y Dapivirina/Maraviroc (Fase I)

SavvyGel, BufferGel, Vivagel, PRO 200, Nonoxylon-9, Carraguard, Sulfato de celulosa (Fracasos)

- ✓ Resultados prometedores en las combinaciones → efecto sinérgico
- ✓ El gel de Tenofovir fue muy estudiado pero no resultó efectivo

ANILLOS

Dapivirina (Fase III: MTN 003 ASPIRE)

Dapivirina/Maraviroc (Fase I)

- ✓ El anillo de dapivirina resultó seguro y efectivo
- ✓ El anillo de dapivirina es más efectivo solo que en combinación

FILMS

Dapivirina (Fase I)

Tenofovir (Fase I)

Abacavir (in vivo y ex vivo)

EfdA y CSIC (in vivo y ex vivo)

- ✓ Demostraron buenas propiedades fisicoquímicas y buena aceptabilidad

COMPRIMIDOS

Azadirachta indica (Fase I y Fase II)

Tenofovir (en desarrollo)

Dapivirina (en desarrollo)

- ✓ **Azadirachta indica** resultó ser seguro durante seis meses de tratamiento

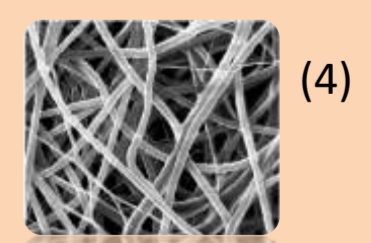
NUEVAS ESTRATEGIAS

Nanosistemas

- **Con actividad intrínseca** : dendrímeros carbosilanos polianiónicos
- **Nanovehículos**: PLGA, PCL, liposomas y otros polímeros

Micro y nanofibras

- **Electrospun fibers**



(4)

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

1. AIDSinfo.nih.gov. of HIV/AIDS-Related Terms 2018. @AIDSinfo.nih.gov. 2018;9:1-204.
2. Fariña Tadeo S, Navarro Díaz ES, Maestre Rojas R, Artiles Ruano MC, Pérez Mendoza JM, Montes Gómez E, et al. Fármacos en el paciente con VIH. Antirretrovirales y otros problemas de salud. Boletín Canario Uso Racional del Medicamento del SCS [Internet]. 2015;7(2):1-8.
3. Moreno F. JL. Innovaciones farmacéuticas para la administración de medicamentos. 2012;145.
4. Neves J, Nunes R, Rodrigues F, Sarmiento B. Nanomedicine in the development of anti-HIV microbicidas. Adv Drug Deliv Rev [Internet].



Las formulaciones vaginales desarrolladas brindan una variedad de opciones para un uso seguro, efectivo y aceptable, **exclusivo** para la mujer. Los resultados más prometedores han sido en aquellas formulaciones que contienen uno o varios **fármacos antirretrovirales**.

Además, están surgiendo **nuevas estrategias** como los nanosistemas y las micro y nanofibras, que están siendo estudiadas en profundidad, de modo que se ofrezca al usuario distintas alternativas mejorando así la aceptabilidad, y promoviendo su uso, lo que posiblemente conllevará a reducir la incidencia de la infección.