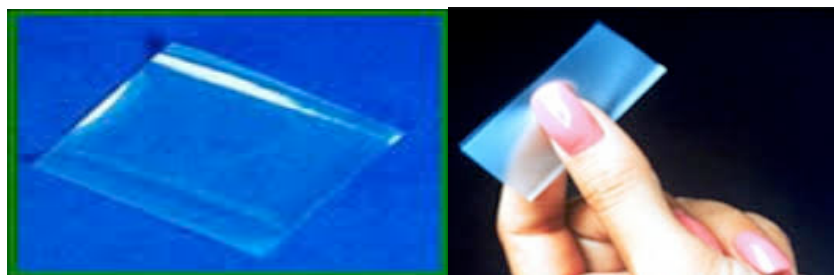




**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**  
**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

Films de administración vaginal para la prevención del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)



Autor: M<sup>a</sup> Antonieta Ballesteros Vizoso

D.N.I.: 43199263L

Tutor: M<sup>a</sup> Dolores Veiga Ochoa

Convocatoria: 23 Junio, 2016

## ÍNDICE

1. RESUMEN .....	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	4
2.1 El VIH y Epidemiología.....	4
2.2 Prevención: Agentes microbicidas .....	5
2.3 Aplicación de los microbicidas: Vagina y mucus .....	5
2.4 Formulaciones de administración vaginal.....	6
2.5 Los Films .....	7
2.5.1 Preparación y formación del film .....	9
3. OBJETIVOS.....	9
4. METODOLOGÍA .....	9
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	9
<b>FORMULACIONES DE MICROBICIDAS EN FILMS</b> .....	9
5.2- Antirretrovirales específicos: antirretrovirales análogos de nucleósidos: .....	11
5.4 Combinación de antirretrovirales para la prevención del SIDA .....	14
6. CONCLUSIONES .....	16
6. BIBLIOGRAFÍA.....	17

## **1. RESUMEN**

El SIDA, producido por el Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1 y 2, siendo el 1 el más frecuente. Es una de las enfermedades de transmisión sexual más extendida a nivel mundial que afecta en su mayoría en el área del África subsahariana. Se trata de un virus que mata y/o daña las células del sistema inmunitario del organismo. Es una enfermedad que no presenta cura pero si se puede tratar, por tanto es muy importante el seguimiento de esta enfermedad así como su profilaxis y tratamiento. La falta de acceso a servicios de educación sexual y la violencia sexual contra jóvenes y niñas hacen ineficaces los sistemas actuales de prevención y por ello se hace necesario desarrollar nuevas formulaciones, siendo las más estudiadas y por tanto las más importantes aquellas que permanezcan adheridas en la zona de aplicación y que permitan una liberación sostenida de agentes microbicidas, como es el caso de los films de administración vaginal.

Por ello, el objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de los estudios existentes para comparar los distintos polímeros y plastificantes empleados como excipientes en dichas formulaciones así como la evaluación del tipo de fármaco antirretroviral que se utiliza para la prevención de la infección por el VIH.

Los polímeros empleados más frecuentemente en formulaciones mucoadhesivas vaginales son los derivados de celulosa (HPMC, MC, etc) y el polivinil alcohol (PVA). Por otro lado, los plastificantes más empleados en la formación del film son los polietilenglicoles (PEG). Estos excipientes se emplean con el fin de conseguir formulaciones mucoadhesivas que además modulen la liberación de agentes microbicidas a nivel vaginal. El resultado de ello, es un film transparente y muy flexible para la fácil administración y comodidad para el paciente.

Los sistemas preparados se someten a varios ensayos in vitro que permitan caracterizar sus propiedades. Así, se determinan parámetros como la flexibilidad, la transparencia, la mucoadhesión a la mucosa vaginal, la toxicidad que pueda presentar y la compatibilidad entre polímero y plastificante. Además, son importantes los estudios de mucoadhesión y de cesión, que permiten comprobar que la formulación permanece en la zona de aplicación el tiempo necesario y que la cesión del agente microbicida es constante durante el periodo de permanencia en la mucosa.

Hay estudios preclínicos de films constituidos con diferentes tipos de antirretrovirales que presentan diferentes mecanismos de acción y otros films que están formados por combinación de antirretrovirales como puede ser el caso de dapivirina con tenofovir.

## **2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

### **2.1 El VIH y Epidemiología**

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aislado por primera vez en 1983, es un virus que pertenece a la familia de los retrovirus, el VIH solo afecta a los seres humanos. Existen dos tipos el VIH-1 y el VIH-2, siendo el más frecuente el VIH-1. Dos características que cabe destacar de este virus son su variabilidad genética y su rápida replicación, lo que facilita la adaptación del VIH a nuevas situaciones. El SIDA es la sigla del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Es el estadio más avanzado de esta infección, se trata de una de las enfermedades de transmisión sexual más extendida a nivel mundial. Clínicamente, se considera que un paciente sufre de SIDA cuando el recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> es menor de 200/mm<sup>3</sup> o cuando existe una inmunodeficiencia causada por la presencia de una enfermedad grave.

A día de hoy, el VIH sigue siendo en términos de salud una prioridad mundial, siendo las mujeres jóvenes la población de mayor riesgo y por consiguiente las más afectadas. Se debe a su susceptibilidad social, psicológica y a las desventajas económicas y legales que presentan. El uso de preservativos sigue siendo la técnica más eficaz frente a la prevención del VIH pero insuficiente para combatir esta incurable patología, que se puede tratar pero no curar. El uso de films para aplicación vaginal de fármacos puede desarrollar un papel importante en la reducción de la incidencia en la transmisión del VIH-1<sup>(1)</sup>.

Uno de los objetivos establecidos por la Organización de las Naciones Unidas para lograr acabar con el SIDA es “Eliminar las desigualdades, el maltrato y la violencia de género y aumentar la capacidad de las mujeres y las adolescentes para protegerse del VIH”. El problema que existe con respecto a las ETS, es que en muchos países la situación económica no permite el uso del preservativo. En otros casos, se debe a que el hombre no quiere hacer uso del preservativo y la mujer no tiene autoridad para enfrentarse al marido. Por ello, más del 50% de los nuevos infectados de VIH corresponden a la mujer.

En 2009, se estimaba que 33,3 millones de personas estaban infectadas con el VIH y otras enfermedades de transmisión sexual. A finales de 2014 había 36,9 [34,3-41,4] millones de personas infectadas por el VIH en todo el mundo, de los cuales 2 [1,9-2,2] millones de personas contrajeron el HIV en 2014. En África subsahariana se registra el 80% del total mundial de nuevas infecciones por VIH <sup>(2)</sup>.



Imagen 1. Distribución mundial de los adultos infectados por el VIH.

## 2.2 Prevención: Agentes microbicidas

Actualmente se están estudiando posibles sistemas tópicos vaginales que contengan un microbicida adecuado. Un microbicida vaginal se define *como cualquier fármaco o agente que se incorpore en una formulación tópica vaginal destinado a prevenir patógenos sexuales por inactivación directa del microorganismo, generando barreras físicas entre las células y los patógenos o elevando los mecanismos de protección naturales del cérvix y la vagina* <sup>(3)</sup>.

Se contempla el uso de los microbicidas como estrategia de profilaxis pre-exposición tópica para proteger a la mujer de este tipo de infección tan conocida como es el caso del VIH. En el caso de los microbicidas, la mujer es la que controla la aplicación, ya que éste deberá ser aplicado antes de iniciar las relaciones sexuales. Es un método que no depende del hombre a la hora de prevenir la adquisición del virus. En la actualidad se están desarrollando formulaciones microbicidas con fármacos antirretrovirales tales como la dapivirina o el tenofovir en diversas formas de administración vaginal, como los geles, los anillos intravaginales y los films.

## 2.3 Aplicación de los microbicidas: Vagina y mucus

La **vagina** es un conducto fibromuscular elástico cuya localización, estructura y tamaño varía entre mujeres dependiendo de la sexualidad y la edad. La vagina además se usa como una vía importante de administración de fármacos. La microflora vaginal está compuesta por bacterias Gram positivos y negativos, bacilos y cocos. Además, los microorganismos anaerobios están presentes en menor cantidad <sup>(1)</sup>.

La vagina ha sido estudiada como un sistema de liberación de fármacos tanto a nivel local como sistémico. Con el tiempo, la vía intravaginal se ha usado principalmente para la liberación de fármacos de acción local como es el caso de antibacterianos, antifúngicos, antivíricos, esteroides, prostaglandinas, etc. Y de acción sistémica, por ejemplo las hormonas. Aunque las células del epitelio vaginal presenten una permeabilidad limitada con respecto a las partículas que presentan un tamaño superior a los 30 nm, el virus del VIH es capaz de

entrar por las capas superficiales a través de un gradiente de concentración permitiéndoles así, quedarse fijado en la superficie de las células epiteliales hasta que el propio virus es capaz de infectar otro tipo de células como es el caso de los CD4<sup>+</sup> (4).

El **mucus** está compuesto por una mezcla de glicoproteínas (mucinas), más del 95 % de agua, electrolitos, células epiteliales, encimas y otros productos bacterianos. Se trata de un material fuertemente viscoso. El fluido vaginal suele presentar un pH entre 4-4,5, el cual se mantiene por la especie *Lactobacillus* que produce ácido láctico a partir del glucógeno, sin embargo un pH superior puede incrementar el riesgo o ser indicativo de una infección. El pH vaginal puede variar por diferentes circunstancias: la edad, estado del ciclo menstrual, las secreciones cervicales y/o uterinas, etc (1).

#### 2.4 Formulaciones de administración vaginal

Consiste en la aplicación del medicamento en forma de líquido, sólido (los comprimidos, los óvulos y los films) o en forma semisólida (las pomadas o los geles) para tratar, habitualmente, afecciones locales en el aparato genital. La administración vaginal a diferencia de otras administraciones como es el caso de la oral, presenta dos ventajas que cabe destacar: Por una parte se evita el efecto de primer paso hepático obteniéndose así una mayor biodisponibilidad del principio activo y por otro lado, se observa una reducción en la incidencia y severidad de los efectos adversos gastrointestinales.

Se han desarrollado numerosas formulaciones entre las cuales destacan anillos intravaginales, geles, emulsiones, óvulos y comprimidos, las cuales tienen que poseer dos propiedades principales. En primer lugar, la mucoadhesión (bioadhesión del sistema a la mucosa). Se entiende por bioadhesión *a la capacidad de un sistema para permanecer adherido a una superficie biológica. Cuando esta bioadhesión se da en mucosas, se prefiere el término mucoadhesión* (5). Se trata de una estrategia que prolonga el tiempo de permanencia y mejora la liberación del fármaco en un lugar específico. La fuerza mucoadhesiva depende del tipo de polímero del film. Actualmente, se están investigando formulaciones que contienen polímeros mucoadhesivos y biocompatibles, los cuales presentan hinchamiento en contacto con el mucus que es un medio acuoso, consiguiéndose así una cesión controlada, segunda propiedad que se busca que tenga. Por otra parte, presentan la capacidad de adherirse a mucosas durante un periodo prolongado, por lo tanto, si la formulación posee un elevado tiempo de residencia en el lugar de acción y la cesión del principio activo es sostenida durante todo ese tiempo, nos encontramos ante excipientes de gran interés a la hora de desarrollar nuevos sistemas de prevención del VIH (6).

La mucina está cargada negativamente, por eso las características iónicas de los polímeros son

muy importantes para determinar la mucoadhesión de la formulación.

Los polímeros aniónicos que presentan carga negativa interactúan poco al igual que los neutros. En cambio, los catiónicos presentan carga positiva y son efectivos para la bioadhesión. Hay que tener presente que los enlaces de hidrógeno juegan un papel muy importante.

Vamos a centrarnos en tres de las formas farmacéuticas de administración vaginal:

- Los **geles**, son formulaciones semisólidas en las cuales una fase líquida es atrapada dentro de una red tridimensional formando una estructura supramolecular. Inicialmente éstas fueron las formulaciones más estudiadas para el desarrollo de microbicidas vaginales. Actualmente, debido a su baja adherencia al tratamiento mostrada en los ensayos clínicos están perdiendo importancia.

- Los **anillos vaginales**, son dispositivos flexibles poliméricos diseñados para la liberación sostenida de fármacos a nivel vaginal. Estudios clínicos muestran un alto grado de aceptabilidad de éstos frente a formas farmacéuticas convencionales como es el caso de los geles y cremas vaginales.

En la tabla 1 se recogen las ventajas y desventajas de los geles y anillos vaginales:

<b>Geles</b>		<b>Anillos</b>	
<u>Ventajas</u>	<u>Desventajas</u>	<u>Ventajas</u>	<u>Desventajas</u>
- Rápida liberación y absorción	- Imprecisión en la dosis	- Mayor adherencia al tratamiento	- Dificultad en la inserción
- Bien tolerados y aceptados por el paciente	- Control sobre la liberación del fármaco limitado	- Precisión en la dosis	- Incomodidad vaginal
- Fácil y cómoda administración			- Influencia en las relaciones sexuales
- Bajo coste			- Posible expulsión involuntaria

Tabla 1: Ventajas y desventajas de los geles y anillos vaginales.

## 2.5 Los Films

Hasta la fecha, múltiples formas farmacéuticas, tanto sólidas como semisólidas, han sido estudiadas para la administración vaginal de fármacos. Como una formulación alternativa a los geles, anillos intravaginales y óvulos, encontramos los films que sería una posible solución a los problemas que pueden presentar fármacos de baja solubilidad.

Los films de administración vaginal son formulaciones sólidas, de naturaleza amorfa y rápida disolución en contacto con el fluido vaginal. Se trata de finas láminas de polímeros, los cuales permiten una administración local del principio activo. En comparación con otras formas de administración vaginal como pueden ser los geles, los anillos vaginales o los comprimidos, los films presentan las siguientes ventajas: extensa superficie de absorción, elevada permeabilidad, fácil administración sin necesidad de un aplicador, la facilidad de dispersarse por el contenido vaginal prolongando el tiempo de residencia en la vagina, precisión en la dosis del fármaco y por último, cabe destacar que no interfieren con la microflora de la vagina. Suponen una ruta alternativa a la vía parenteral considerándose como el desarrollo de un nuevo sistema de liberación de fármacos. Algunos de los inconvenientes que pueden presentar es la irritación local y la influencia en las relaciones sexuales <sup>(7)</sup>.

En la tabla 2 se recogen las ventajas y desventajas de los films vaginales:

<b>Films de administración vaginal</b>	
<u>Ventajas:</u> - Extensa permeabilidad y superficie de absorción - Administración sencilla - Precisión en la dosis - Bajo coste	<u>Desventajas:</u> - Posible irritación local - Influencia en las relaciones sexuales

Tabla 2: Ventajas y desventajas de los films vaginales.

En el caso de los films, el uso de polímeros en el desarrollo de formulaciones farmacéuticas y dispositivos terapéuticos demanda el uso de sustancias plastificantes, los cuales aportan la flexibilidad y textura adecuada. Los polímeros más apropiados para la formación de los films son los poliacrilatos, polivinil alcohol y los derivados de celulosa. Éstos posibilitan la formación del film y la bioadhesión <sup>(7)</sup>. Una vez que se ha seleccionado el polímero, que es el componente mayoritario del film, se selecciona el plastificante, siendo los más utilizados habitualmente la glicerina y el propilenglicol.

Flexible, fino y transparente

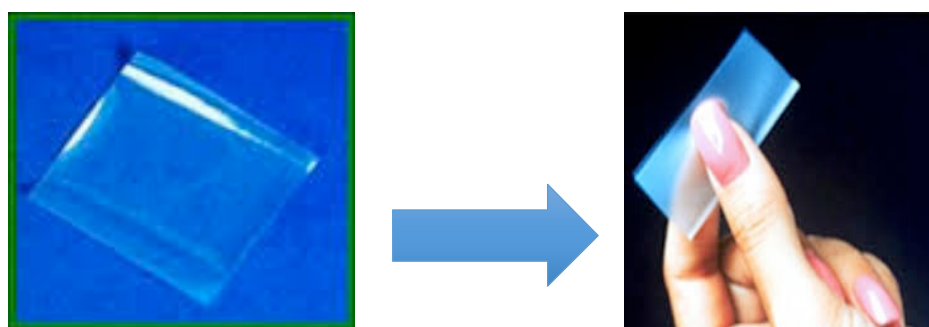


Imagen 2 y 3. Forma farmacéutica de administración vaginal: Films.



### 2.5.1 Preparación y formación del film

El procedimiento general para la formación de films de administración vaginal consiste en diferentes pasos que hay que seguir debidamente:

1. Formación de la masa del film por un proceso de disolución o dispersión del principio activo seleccionando los excipientes adecuados para el solvente seleccionado.
2. Se dispone a poner la masa de film sobre una superficie plana para obtener una distribución homogénea.
3. Se trata del secado de la capa fina del film sobre la superficie plana, se puede acelerar el proceso añadiendo calor.
4. Una vez que esta debidamente seco, se procede a trocear y/o dividir el film en la forma y dimensión que proceda.
- 5,6. Finalmente, una vez que tenemos la dimensión adecuada se procede a su empaquetamiento en condiciones para obtener una buena estabilidad del mismo <sup>(7)</sup>.

## **3. OBJETIVOS**

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica para comparar los distintos polímeros y plastificantes empleados para la formulación de films vaginales y los fármacos empleados para la prevención de la infección del VIH.

## **4. METODOLOGÍA**

Se ha procedido a realizar una búsqueda bibliográfica de publicaciones científicas relacionadas con sistemas de liberación sostenida y mucoadhesivos vaginales, centrándonos en una forma farmacéutica semisólida como es el film. Se han seleccionando aquellos artículos en los que se evalúa el uso de determinados polímeros y plastificantes que contienen APIs antirretrovirales para la administración de fármacos por vía vaginal focalizados en la prevención del VIH. Se ha empleado como base de datos PubMed.

Así, en primer lugar se ha estudiado la forma farmacéutica semisólida seleccionada y se han analizado las ventajas y/o inconvenientes que conlleva el uso de la misma. Por otro lado, se han estudiado métodos de caracterización y estudios de la eficacia del mismo en la prevención del virus de la inmunodeficiencia humana.

## **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **FORMULACIONES DE MICROBICIDAS EN FILMS**

Este trabajo se basa en describir las formulaciones vaginales en forma de films que actúen como sistemas de liberación de fármaco con acción tanto local como sistémica para la prevención de la infección del VIH.

Los microbicidas se clasifican generalmente en dos grandes categorías en función del mecanismo de acción del microbicida. Encontramos los microbicidas no específicos como

son por ejemplo los detergentes y los agentes específicos frente al HIV como son los inhibidores de la transcriptasa reversa <sup>(4)</sup>.

Se han hecho varios estudios en los cuales los films contienen diversos fármacos:

**5.1-Nonoxynol-9 (N-9):** Se engloba dentro del grupo de surfactantes y detergentes que inactivan directamente el virus. Además, se trata de un potente espermicida que actualmente está en estudio su uso como microbicida. El film estudiado con nonoxinol-9 contiene 28% de nonoxinol-9 (70 mg), glicerina y polivinil alcohol (PVA). Por otro lado, el film placebo contiene glicerina, polivinil alcohol (PVA) y menos del 2% de polisorbato 60. Se trata de un estudio de doble ciego, ni el médico especialista ni la paciente conocen el film que van a usar, es decir, no conocen si el film que les toca contiene el nonoxinol-9 o el placebo. Ambos films son idénticos tanto en apariencia como en el envasado y etiquetado. El estudio consiste en determinar la eficacia del film cuando éste se encuentra introducido en la vagina como sistema de liberación de fármaco en la prevención de la infección por el VIH. El estudio de eficacia en este caso consiste en insertar en la vagina el film antes de mantener las relaciones sexuales. Se ha seleccionado una determinada población de estudio: Todas las mujeres del estudio son HIV-seronegativo con edades comprendidas entre 18-45 años y no deben estar embarazadas. Las mujeres además del film deben de usar el preservativo, y al cabo de un mes éstas deben regresar al hospital para la realización de las pruebas necesarias para concluir la eficacia del film que contiene nonoxinol-9 en la prevención del VIH-1. Además, se llevan a cabo otras pruebas tales como lesiones genitales, pruebas de DNA para determinar la infección por *gonorrea* y *clamydia*,. En la visita a los 30 días se pide que las mujeres contesten a una serie de preguntas: la frecuencia de relaciones sexuales, el tipo de relación sexual (oral, anal o vaginal), si ha usado condón y el film, si ha usado otro tipo de agentes vaginales, etc. Este estudio se lleva a cabo siguiendo las recomendaciones actuales para la profilaxis contra la infección por el VIH. El estudio empieza con 1292 mujeres (644 placebo, 648 reciben nonoxinol-9) finalmente acaban el estudio 463 de las mujeres que reciben placebo y 478 de las mujeres que reciben nonoxinol-9, las bajas se deben a que se han quedado embarazadas, no han acudido a la visita de los 30 días, etc <sup>(8)</sup>.

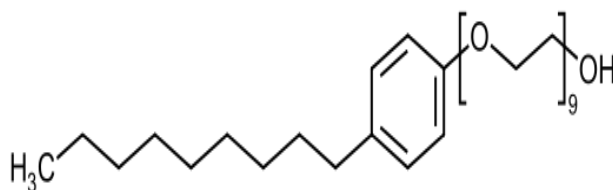


Imagen 4. Fórmula de Nonoxynol-9.

Hay estudios in vitro y en modelos con animales que demuestran que el fármaco en cuestión inactiva al virus del VIH pero hay evidencia en tres estudios clínicos que el film de nonoxinol-9 no es efectivo en la prevención de enfermedades de transmisión sexual, entre ellas el VIH. Puede deberse a diversas causas, tales como: que no se trate de un microbicida adecuado, que no esté formulado de forma óptima o que no se haya usado correctamente o con la frecuencia necesaria.

De este estudio se concluye que las mujeres usan los métodos de barrera para prevenir las enfermedades de transmisión sexual, más de lo que se creía <sup>(8)</sup>.

### 5.2- Antirretrovirales específicos: antirretrovirales análogos de nucleósidos:

Actúan directamente sobre el ciclo biológico del HIV. Pueden ser inhibidores de la entrada, de la fusión, de la integrasa o de la transcriptasa inversa. Los más estudiados para el desarrollo de films son los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (NRTIs) Como:

-**Tenofovir (TFV)**, actúa directa y específicamente sobre el ciclo de vida del HIV. La función del RTI es impedir que el RNA viral se convierta en DNA <sup>(1)</sup>.

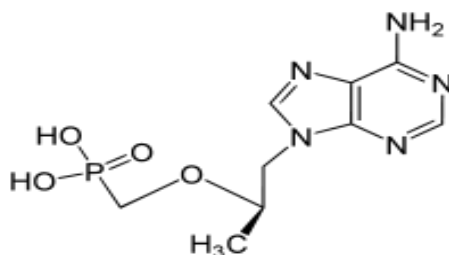


Imagen 5. Fórmula de Tenofovir.

-**Abacavir:** es un inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de nucleósidos, con estructura carbocíclica. In vitro presenta actividad frente al VIH-1 y VIH-2, además, es activo frente al HIV-1 resistente a la zidovudina. Presenta mínima citotoxicidad tanto in vitro como in vivo.

El film de abacavir se formula a partir de diferentes combinaciones de HPMC (copolímero) y alginato sódico (principal polímero, de carácter aniónico) por la técnica de evaporación del disolvente. Los films resultantes son finos, flexibles, transparentes y fáciles de manipular.

Las propiedades mecánicas del film y la resistencia a ser plegado van a depender de la cantidad de HPMC y alginato sódico presente en el mismo. A mayor concentración de alginato sódico, mayor resistencia a ser plegado, mayor elongación y mayor ruptura. Por otro lado, disminuye la resistencia a la tracción. En cuanto al estudio de hinchamiento, los films con HPMC presentan una tasa mayor de absorción de agua e hidratación en comparación con los films de alginato sódico <sup>(9)</sup>.

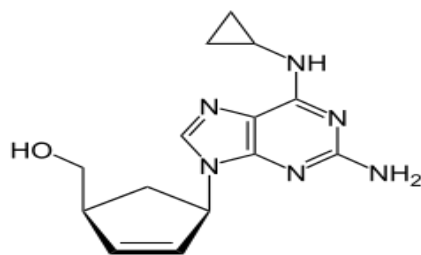


Imagen 6. Fórmula de Abacavir

**-EFdA (4'-etiril-2-fluoro-2'-desoxiadenosina):** Se trata de un análogo de los inhibidores de la transcriptasa reversa que carecen del grupo hidroxilo en la posición 3. Se quiere estudiar su eficacia como microbicida vaginal de uso tópico para la prevención del HIV. En este caso, para la selección del plastificante se tienen en cuenta diferentes aspectos tales como la elasticidad y la resistencia a la rotura. El disolvente ideal para la disolución del EFdA es el etanol, posteriormente para la formación del film se seleccionaron los siguientes polímeros: el Polivinil alcohol (PVA) y el HPMC E5, debido a que presentan una mayor compatibilidad con el principio activo. El film placebo se formula con los siguientes componentes: Polivinil alcohol (PVA), HPMC E5 y Propilenglicol. Debido a la incompatibilidad que presenta la carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na) con respecto al EFdA no se usa este polímero, esta incompatibilidad se manifiesta con la formación de una especie de cristales de EFdA, lo mismo ocurre en el caso de usar HPMC K4M. Por otro lado, el plastificante seleccionado ha sido el PEG 400, pero hay que tener en cuenta que el sorbitol también es un buen candidato para ser usado como plastificante. Los resultados muestran que un aumento en la concentración de PVA aumenta la resistencia a la tracción, la elongación y la tenacidad. En cambio, un aumento en la concentración de PEG 400 disminuye la resistencia a la tracción y por otro lado, aumenta la elongación y la tenacidad al igual que ocurre con el incremento del PVA. Es decir, el plastificante (PEG 400) puede modificar las propiedades mecánicas del film. El film compuesto por EFdA presenta una estabilidad de 3 meses cuando se mantiene en las condiciones de 40°C/75%. Para el estudio de la bioactividad se realiza el test de la actividad antiviral que consiste en la exposición de las células a diferentes concentraciones de EFdA y de HIV. Se trata de un fármaco que promete ser un claro candidato tanto para la prevención como para la terapéutica del VIH. Con este estudio se concluye que el EFdA formulado en films basados en alcohol polivinílico y HPMC presenta características adecuadas para la prevención del HIV, dado que el film es estable, posee buenas propiedades mecánicas y la aplicación resultaría cómoda para las usuarias <sup>(4)</sup>.

### 5.3- Antirretrovirales no específicos: antirretrovirales no análogos de nucleósidos

No actúan solo sobre el ciclo biológico del HIV, Son inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTIs).

**-Dapivirina (DPV)**, presenta actividad frente al HIV pero también frente a otros patógenos. Se trata de un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa <sup>(1)</sup>.

Presenta una peculiaridad, para que el fármaco pueda ejercer su función antiretroviral debe estar presente en el tejido de la mucosa o células donde se produce la infección por el HIV-1. Ha sido estudiada la dapivirina en film para la prevención de la infección del HIV presentando la siguiente composición: polivinil alcohol (PVA), HPMC, polietilenglicol, propilenglicol y glicerina. Su actividad antiretroviral ha sido confirmada tanto in vitro como en modelos ex vivo. Presenta una estabilidad de 18 meses. Además, es segura y se tolera bien durante 7 días. El film de dapivirina ha mostrado ser efectivo en el bloqueo de la infección por VIH-1 en modelos tanto in vitro como ex vivo <sup>(7)</sup>.

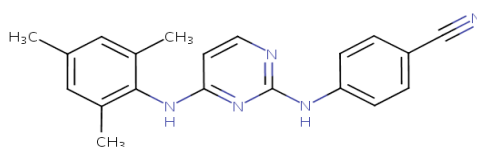


Imagen 7. Fórmula de Dapivirina

**-Pirimidinadiona IQP-0528**, presenta un doble mecanismo de acción frente al VIH; evita la entrada del virus y es inhibidor de la transcriptasa reversa. Se ha formulado con polivinil alcohol en agua junto con glicerina y polietilenglicol como plastificantes y HPMC, como polímero. Para la caracterización de dichos films, se procede a la evaluación del grosor del mismo, peso, dimensiones, el contenido en humedad, la apariencia visual, el color y la transparencia, comprobándose que los films obtenidos son de textura agradable, flexibles y semi-transparentes. El polímero es un factor que modifica considerablemente la apariencia de la formulación, a mayor cantidad de HPMC el film se vuelve más rígido y opaco. En cuanto a la desintegración, a mayor cantidad de PVA y HPMC mayor es la desintegración del film. Es estable durante 12 meses, no presenta toxicidad in vitro y es eficiente frente a la infección del VIH-1 y VIH-2 <sup>(7,10)</sup>.

**- UAMC01398**, se trata de un microbicida que presenta una actividad potente frente al VIH. Se describe como una formulación sólida de naturaleza amorfa formada a partir de HPMC E5 como polímero y PEG 400 como plastificante. Tras varios estudios se selecciona la siguiente proporción: HPMC/PEG 400 70:30%. En proporciones menores del plastificante el film

resultante presentaba una menor flexibilidad por tanto se fue añadiendo poco a poco más cantidad hasta llegar a la flexibilidad buscada. En cambio, en cantidades mayores al 30% el film resultante presentaba una menor firmeza. En el estudio, se evaluaron las propiedades físicas a través del color, flexibilidad y la transparencia presente en el film. Se comprobó que la formulación se disolvía rápidamente, en menos de 10 minutos en 1 mL de fluido vaginal simulado. En cuanto a la estabilidad, es estable durante 1 mes a temperatura de 40°C, durante este mes se mantiene su estado amorfo. Además, se han hecho estudios in vivo midiendo la concentración de UAMC01398 en sangre de conejos lo que pone de manifiesto la capacidad de captación del fármaco por el tejido vaginal <sup>(11)</sup>.

#### 5.4 Combinación de antirretrovirales para la prevención del SIDA

Actualmente se está estudiando la posibilidad de desarrollar films compuestos por más de un principio activo con el fin de comparar la eficacia de la combinación de antirretrovirales, cuyos componentes presentan diferentes mecanismos de acción. Muchos de éstos se encuentran en ensayos preclínicos como medida profiláctica de pre-exposición al VIH. La terapia combinada surge como una nueva estrategia para la prevención de la infección del VIH (8,9). Las combinaciones que se proponen son las siguientes:

- 1 inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa + 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa ó Inhibidor de la proteasa (IP) + 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa <sup>(1)</sup>.

##### 5.4-1 Combinación de dapivirina/tenofovir:

El objetivo de este estudio consiste en evaluar la distribución y la acumulación de dapivirina en el tejido ectocervical humano ex vivo después de la exposición vaginal del film formulado con dapivirina y tenofovir.

En ensayos ex vivo, se ha observado que la dapivirina (API) se libera del film y posteriormente difunde al tejido a través de un mecanismo de difusión pasiva. En una evaluación preclínica se demuestra que la liberación conjunta de dapivirina y tenofovir aumenta significativamente la concentración de dapivirina en tejido. Por otro lado, no se observa ningún aumento o disminución sobre las concentraciones de tenofovir en tejido. En ensayos in vitro se observa una mayor liberación de la dapivirina en el film compuesto por ambos fármacos en comparación con el film constituido únicamente por dapivirina. Esto puede deberse a las propiedades del fármaco, debido a que el tenofovir es hidrofílico y se disuelve mientras que la dapivirina es hidrofóbica y en lugar de disolverse, se dispersa. Además, los resultados del estudio muestran que el aumento de las concentraciones de dapivirina hacen que el fármaco se acumule en todo el tejido desde el epitelio hasta el

estroma. Cabe destacar que no hay estudios publicados sobre la farmacocinética del film vaginal constituido con dapivirina. Teóricamente, las células diana frente al virus HIV-1 se encuentran en el estroma, por tanto, a mayor concentración de dapivirina en el estroma mayor será la protección frente a dicha infección. Es decir, es conveniente que la dapivirina se acumule en el estroma antes que en el epitelio <sup>(12)</sup>.

5.4-2 Combinación de dapivirina, tenofovir y maraviroc: Se ha propuesto la combinación de estos fármacos con diferentes mecanismos de acción para evaluar su uso como microbicida tópico. El maraviroc, se trata de un inhibidor de entrada (antagonista CCR5). Concretamente, bloquea el gp120, el cual normalmente se asocia con la quimiocina receptora CCR5. El film compuesto por DPV/MVC está compuesto por HPMC, PVA, PEG800 y propilenglicol, por otro lado, el film de TFV/MVC presenta HPMC, HEC, PVP-K90 y glicerina, y finalmente, el film TFV/DPV contiene HPMC, HEC, CMC sódica y glicerina. Uno de los ensayos llevados a cabo era determinar el peso del mismo, el grosor y la apariencia. Además, se evaluó la estabilidad del film a lo largo de 12 meses en condiciones ambientales y de 6 meses cuando se encuentra en condiciones de 40°C/70%. La cristalización de los componentes del film de maraviroc y tenofovir se debe a que éstos son de naturaleza hidrofílica y por tanto son solubles. En cambio, la dapivirina es de naturaleza hidrófoba y no cristaliza. La inhibición de la cristalización en el tenofovir y maraviroc es debido al fuerte enlace que se forma entre el hidrógeno y los polímeros.

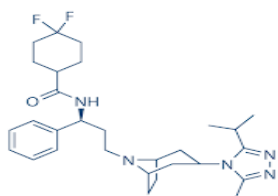


Imagen 8. Maraviroc

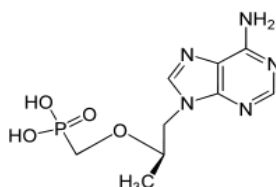


Imagen 9. Tenofovir

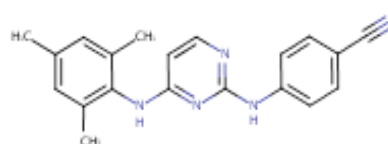


Imagen 10. Dapivirina

En la tabla 3 se recogen los tipos de polímeros y la cristalización del tenofovir y maraviroc :

Polímero	Cristalización Tenofovir	Cristalización Maraviroc
Na CMC	Inhibe la cristalización a todas las concentraciones analizadas.	No se produce la inhibición a ninguna concentración.
PVP-K30	No se produce la inhibición a ninguna concentración.	Inhibe la cristalización a todas las concentraciones analizadas.
PVA	Hay inhibición en la concentración máxima analizada.	Hay inhibición.
PVP	Hay inhibición en la concentración máxima	Hay inhibición.

	analizada.	
--	------------	--

Tabla 3: Tipo de polímero e cristalización del tenofovir y maraviroc.

En la combinación del film con los diferentes antirretrovirales, no se observa cristalización. Para que éstos inhiban el ciclo viral es necesario que se encuentren sobre el tejido de la mucosa para que puedan ejercer su función.

Sin embargo, la utilización de films para la co-administración de múltiples fármacos todavía no se ha demostrado <sup>(13)</sup>.

Es de gran importancia que los microbicidas tópicos de administración vaginal para la prevención de la infección por el VIH presenten la característica de no provocar toxicidad frente al *Lactobacillus*. Es decir, que no presente una alteración en la microflora, debido a que la flora es uno de los componentes fundamentales del sistema inmunitario que es capaz de reducir el riesgo frente al HIV. El ensayo que se utiliza para determinar si hay presencia de una disminución en la viabilidad microbiana es la MCC, la concentración mínima bactericida. En este ensayo se dificulta la determinación en aquellos fármacos que estén formulados con excipientes viscosos, en estos casos en primer lugar se debe diluir para disminuir su concentración para posteriormente poder proceder a medir la MCC. En este estudio el objetivo es evaluar si los anti-HIV presentan toxicidad frente al *Lactobacillus* o no. Se evalúan dos tipos de anti-HIV, los inhibidores de la transcriptasa inversa y los péptidos antimicrobianos.

Cabe destacar que los excipientes que aumentan la viscosidad son la metilcelulosa (MC) y el polivinil alcohol (PVA).

Cuando la formulación de administración vaginal presenta uso clínico, éste no debe presentar efecto sobre el *Lactobacillus*. Las especies vaginales más comunes son *L. crispatus* y *L. jensenii*. Con la MCC, se demuestra que los inhibidores de la transcriptasa inversa no presentan toxicidad frente a la bacteria, *Lactobacillus* como es el caso tanto de la dapivirina como el tenofovir.

La mayoría de los microbicidas desarrollados y probados son los geles, a pesar de este dato, en este estudio solo los films han demostrado ser totalmente seguros. En cambio, los geles han presentado mayores pérdidas en la viabilidad del *Lactobacillus*.

Finalmente, se observa que tanto los excipientes poliméricos, como los films y en algunos casos los geles son protectores frente a la bacteria <sup>(14)</sup>.

## 6. CONCLUSIONES

Primera: Un estudio realizado en el área africana sobre la aceptabilidad de las formas de administración vaginal ha demostrado que los films son la forma farmacéutica más aceptada



en las áreas que presentan una mayor incidencia con VIH. Esto es debido a su bajo coste y que el uso del mismo es controlado por la propia mujer.

Segunda: A día de hoy, hay únicamente 3 tipos de films comercializados disponibles tales como son el film lubricante, el perfumado y el contraceptivo. Sin embargo los trabajos de investigación realizados ponen de manifiesto la importancia del desarrollo de nuevos tipos de films formulados como microbicidas tópicos de uso vaginal para la prevención del VIH.

Tercero: Tras la revisión de diversos estudios, los polímeros que más se utilizan para la formación del film son los derivados de la celulosa siendo mayoritario el uso de la Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y el polivinil alcohol (PVA). En el caso de los plastificantes, el más utilizado es el polietilenglicol.

Cuarta: Muestran una mayor eficacia frente a la infección del virus aquellos films compuestos por la combinación de diversos antirretrovirales que aquellos formulados con un único fármaco, eso se debe a la combinación de los efectos de los diferentes fármacos debido a que presentan un mecanismo de acción distinto

## **6. BIBLIOGRAFÍA**

(1) Rohan LC, Ferguson LM. The importance of the vaginal delivery route for antiretrovirals in HIV prevention. *Ther Deliv.* 2011;2(12):1535-1550.

(2) [http://www.who.int/topics/hiv\\_aids/es/](http://www.who.int/topics/hiv_aids/es/) (fecha acceso 15, abril 2016)

(3) Keller MJ, Tuyama A, Carlucci MJ, Herold, BC. Topical microbicides for the prevention of genital herpes infection. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:420-423.

(4) Zhang W, Parniak MA, Sarafianos SG, Cost MR, Rohan LC. Development of a vaginal delivery film containing EFdA, a novel anti-HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Int J Pharm.* 2014;461(1-2):203-213.

(5) Rodríguez IC, Cerezo A, Salem II. Bioadhesive delivery systems. *Ars Pharmaceutica.* 2000;41(1):115-128.

(6) Grabovac V, Gubbi D, Bernkop-Schnürch A. Comparison of mucoadhesive properties of various polymers. *Advanced drug delivery reviews* 57(2005): 1713-1723.

(7) Machado RM, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-De-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira R. Vaginal films for drug delivery. *J Pharm Sci.* 2013;102(7):2069-2081.

(8) Roddy RE, Zekeng L, Ryan KA, Tamoufé U, Weir SS, Wong EL. A controlled trial of nonoxynol-9 film to reduce male-to-female transmission of sexually transmitted diseases. *N Engl J Med.* 1998;339(8):504-510.

- (9) Ghosal K, Ranjan A, Bhowmik BB. A novel vaginal drug delivery system: anti-HIV bioadhesive film containing abacavir. *J Mater Sci Mater Med.* 2014;25(7):1679-1689.
- (10) Ham AS, Rohan LC, Boczar A, Yang L, W Buckheit K, Buckheit RW Jr. Vaginal film drug delivery of the pyrimidinedione IQP-0528 for the prevention of HIV infection. *Pharm Res.* 2012;29(7):1897-1907.
- (11) Grammen C, Van den Mooter G, Appeltans B, Michiels J, Crucitti T, Ariën KK, Augustyns K, Augustijns P<sup>1</sup>, Brouwers J. Development and characterization of a solid dispersion film for the vaginal application of the anti-HIV microbicide UAMC01398. *Int J Pharm.* 2014;475(1-2):238-244.
- (12) Akil A, Devlin B, Cost M, Rohan LC. Increased Dapivirine tissue accumulation through vaginal film codelivery of dapivirine and Tenofovir. *J Mol Pharm.* 2014;11(5):1533-1541.
- (13) Akil A, Agashe H, Dezzutti CS, Moncla BJ, Hillier SL, Devlin B, Shi Y, Uranker K, Rohan LC. Formulation and characterization of polymeric films containing combinations of antiretrovirals (ARVs) for HIV prevention. *Pharm Res.* 2015;32(2):458-468.
- (14) Moncla BJ, Pryke K, Rohan LC, Yang H. Testing of viscous anti-HIV microbicides using *Lactobacillus*. *J Microbiol Methods.* 2012;88(2):292-296.