



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
FORMULACIONES MICROBICIDAS
PARA LA PREVENCIÓN DEL SIDA**

Autor: Elena Lucía Gudiño Fonte

Tutor: Roberto Ruiz Caro

Convocatoria: Febrero 2018

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	3
1. EL VIRUS DE LA INMUNODECIFICIENCIA HUMANA	3
2. TRATAMIENTO PARA LA INFECCIÓN	5
OBJETIVOS	6
MATERIAL Y MÉTODOS	7
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	7
CONCLUSIONES	16
BIBLIOGRAFÍA	17

RESUMEN

La epidemia del SIDA es un importante problema de salud pública en el mundo actual. La mayoría de los contagios se producen por vía sexual en mujeres y niñas que viven en zonas desfavorecidas. Para intentar frenar el avance del virus, se está investigando sobre distintas alternativas terapéuticas que sean de administración local en la vagina y que sirvan para prevenir la infección.

Se ha realizado una revisión bibliográfica de numerosas publicaciones científicas en las que se trata este tema para recopilar toda la información.

Entre las formulaciones que más se han estudiado se encuentran los comprimidos y geles vaginales. Como alternativas mejor aceptadas por las mujeres tenemos los anillos y los *films* vaginales. La parte negativa es que no son formulaciones muy convencionales y no resultan tan baratas, además de que se necesitan más ensayos para demostrar su seguridad y eficacia. Por último, existen formulaciones más innovadoras y con un futuro prometedor como los liposomas u otras alternativas provenientes de algas o bacterias que necesitan estudios más profundos pero que podrían ser cruciales en el desarrollo de una formulación segura y eficaz para la prevención del SIDA.

INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es uno de los mayores problemas de salud pública a día de hoy, sobre todo en aquellos países con ingresos más bajos.

Según la OMS, existen 36,7 millones de personas que viven actualmente infectadas por el VIH, de los cuales sólo 20,9 millones está recibiendo tratamiento antirretroviral, es decir, el 53%. Se suelen producir 1,8 millones de infecciones al año [1, 2].

El 64% de estas personas viven en las regiones del África subsahariana y tienen un acceso limitado a los recursos médicos, tanto para la prevención de la infección como para el tratamiento de la misma.

1. EL VIRUS DE LA INMUNODECIFIENCIA HUMANA

El VIH pertenece a la familia *Retroviridae*, y está compuesto por ARN monocatenario y una enzima retrotranscriptasa, cuyo papel es fundamental en la patogenia y la infectividad del virus. Existen 2 subtipos: VIH-1 y VIH-2. Son bastante similares, aunque la evolución

de la enfermedad es más lenta en el serotipo 2. Sin embargo, la mayoría de la población infectada lo está por el VIH de serotipo 1.

Las vías de transmisión son: sangre, semen, secreciones vaginales y leche materna. La mayoría de los contagios hoy en día se producen por relaciones sexuales desprotegidas. También es muy importante la transmisión vertical, es decir, el contagio del feto durante el embarazo, el parto, o la lactancia si la madre está infectada. Dado el caso, se administra terapia antirretroviral durante todo el embarazo, y es gracias a esto que se ha conseguido reducir al 1% la probabilidad de contagio por esta vía.

Ciclo de multiplicación y de infección del VIH

El virus entra por cualquiera de las vías de transmisión y llega a la sangre del huésped. La glicoproteína gp120 de la envoltura del virus es la encargada del reconocimiento de las células del huésped. Con la ayuda de otra glicoproteína de la envoltura (gp41) se produce la fusión del virus con las células que tienen el receptor CD4, como linfocitos CD4+, monocitos o macrófagos. Se libera el material genético vírico y gracias a la enzima transcriptasa inversa se forma ADN vírico a partir del ARN vírico. Este ADN bicatenario vírico entra en el núcleo de la célula infectada y se integra con el propio ADN celular con la ayuda de una enzima integrasa. Cuando se produce la expresión de los genes de la célula se produce más ARN vírico y se forman las partículas víricas, que tras el ensamblaje y la gemación adquieren la envoltura.

La infección tiene varias fases clínicas por las que pasa el paciente:

1. Una primera fase con síntomas inespecíficos parecidos a una gripe (dolor muscular, fiebre, etc.), aunque no todos los pacientes la sufren.
2. Fase de latencia clínica, en la que desaparecen dichos síntomas, aunque el virus se sigue multiplicando. Va disminuyendo el número de linfocitos CD4.
3. Fase sintomática, caracterizada por la aparición de las primeras infecciones oportunistas.
4. Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), es la última fase del proceso infeccioso en la que el paciente tiene muy pocos linfocitos (< 200 linfocitos CD4+/mm³) y por tanto se encuentra en un estado de inmunosupresión agudo. En este estado, el paciente tiene que hacer frente a numerosas infecciones oportunistas, así como a tumores raros. La carga viral en sangre vuelve a aumentar. Esta fase se asocia con una alta mortalidad debida a la poca respuesta

del tratamiento antirretroviral, la irreversibilidad de las infecciones oportunistas y la imposibilidad de recuperar la función del sistema inmunitario [3].

2. TRATAMIENTO PARA LA INFECCIÓN

A día de hoy la infección por el VIH no tiene un tratamiento totalmente efectivo. Los medicamentos que se utilizan intentan frenar el avance de la infección y ralentizar todo el proceso infeccioso como la disminución de los linfocitos CD4+ y los síntomas asociados. Los medicamentos que se utilizan se llaman antirretrovirales, ya que son moléculas que actúan frente a la principal característica del virus que es su capacidad de retrotranscripción.

Desde el año 2014, el documento de consenso que publica el Grupo de Estudio de SIDA (GeSIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) en consenso con el Plan Nacional sobre el SIDA (PNS) recomienda la administración de terapia antirretroviral (TAR) a todos los pacientes diagnosticados con VIH, independientemente de los niveles de CD4+, con el fin de evitar comorbilidades y comortalidad, evitar la progresión de la enfermedad y disminuir la transmisión del virus. Los antirretrovirales se clasifican en:

- **Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN):** son zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, emtricitabina, abacavir, tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y tenofovir alafenamida (TAF). Como combinaciones de elección se utilizan TDF con lamivudina y abacavir con lamivudina.
- **Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN):** en España están comercializados dapivirina, nevirapina, efavirenz, etravirina y rilpivirina.
- **Inhibidores de la proteasa (IP):** actualmente sólo se pueden utilizar cuando van potenciados por cobicistat o ritonavir. Se utilizan fundamentalmente darunavir, atazanavir, lopinavir, fosamprenavir, saquinavir, tipranavir.
- **Inhibidores de la integrasa (INI):** son raltegravir, elvitegravir y dolutegravir.
- **Inhibidores de la fusión:** el principal es enfuvirtide. Se une de manera extracelular específicamente a la gp41 de VIH-1, y bloquea la fusión entre la membrana del virus y la membrana de la célula diana, previniendo la entrada del

ARN viral. Se utiliza como alternativa terapéutica cuando el paciente ya ha probado otros antirretrovirales y no ha obtenido resultados.

- **Inhibidores de la adhesión:** el más importante es el maraviroc. Se une al co-receptor CCR5 e impide la adhesión del virus. Sólo se puede utilizar para los serotipos que utilicen este receptor como vía de entrada, pues sería totalmente ineficaz en los otros casos [4].

Generalmente, se suelen utilizar asociaciones de estos principios activos ya que se ha visto que la eficacia es mayor y se disminuyen las resistencias. Las combinaciones aceptadas son 2 ITIAN+1INI/ 1ITINN/ 1IP potenciado.

Durante los últimos años, se ha estado investigando sobre la aplicación de los fármacos usados en la terapia antirretroviral como método preventivo, administrados de manera local en la vagina mediante formulaciones como geles, *films*, comprimidos o anillos vaginales.

Este tipo de métodos preventivos son fundamentales, sobre todo en ciertas zonas del África subsahariana, donde la mayoría de los contagios se producen por la vía sexual. La infección afecta especialmente a las mujeres y niñas, ya que son una población más susceptible debido a las prácticas de riesgo, así como el poco acceso a los profilácticos. Esto se debe también a otros problemas mayores como la falta de educación sexual o la violencia sexual que sufren las mujeres y niñas.

Por estas razones surgió la necesidad de encontrar y poner a su disposición métodos eficaces de prevención que estén controlados íntegramente por las mujeres para su propio beneficio.

OBJETIVOS

El objetivo fundamental de este trabajo es recopilar información relativa a estas nuevas formulaciones de aplicación vaginal, y cuyo fin sea prevenir la transmisión del virus del SIDA. Se hará una revisión bibliográfica y un análisis de toda la información obtenida y se expondrá de forma clara y ordenada, centrándose en los últimos avances realizados.

MATERIAL Y MÉTODOS

La información y los datos sobre los que se sustenta este trabajo se han obtenido de bases de datos de artículos científicos como Pubmed y Scielo. También se han consultado las páginas web de organismos oficiales como la Organización Mundial de la Salud. Tras seleccionar las publicaciones más útiles en función del tema a tratar, se ha realizado un análisis exhaustivo del contenido. De esta manera, toda la información que se aporta en este trabajo está respaldada por evidencias científicas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La vagina es un órgano del aparato reproductor femenino formado por 3 capas. La más importante desde el punto de vista de este trabajo es la capa mucosa (la más externa), ya que la mayoría de las formulaciones deben tener las características farmacotécnicas adecuadas para quedarse adheridas a la mucosa y producir una adecuada liberación del fármaco.

Estas formulaciones locales de terapia antirretroviral tienen especial interés ya que se alcanzan concentraciones elevadas de los fármacos en la mucosa, pero no se llegan a altas concentraciones de forma sistémica. De manera que se producen menos efectos secundarios y de menor importancia.

Pero la liberación vaginal de principios activos no es tan fácil, ya que es una zona con condiciones fisiológicas y de pH muy características y que cambian con el acto sexual. Así pues, existen algunos obstáculos para la liberación como pueden ser los siguientes:

- La presencia de fluidos que se encuentran de forma natural en la vagina, o la presencia de semen durante el acto sexual pueden tener como consecuencia el atrapamiento de las moléculas activas. También se pueden ver limitadas la distribución y el aclaramiento en la zona de acción.
- Inestabilidad química o metabolismo de la formulación debido a la actividad enzimática de la zona o a la presencia de otras biomoléculas provenientes de fluidos o tejidos.
- Dificultad para la penetración o acumulación en el epitelio de las moléculas activas, de manera que no llegan a las células dianas. Además, hay gran cantidad de transportadores de salida de moléculas de las células, por lo que esto también podría dificultar su entrada.

- La propia menstruación o el acto sexual pueden perturbar la liberación de las moléculas de estos sistemas [5].

Otro punto crucial en estas formulaciones es la seguridad. Las formulaciones aprobadas tienen que demostrar, al igual que todos los medicamentos, su eficacia y seguridad.

COMPRIMIDOS VAGINALES

Los comprimidos vaginales son una forma farmacéutica destinada a insertarse en la vagina, de forma que se vaya liberando poco a poco el principio activo.

Las formulaciones sólidas, como los comprimidos, tienen una mayor exactitud en la liberación de las dosis, así como una mayor estabilidad en comparación con los sistemas semisólidos como los geles.

Algunos de los excipientes fundamentales en este tipo de formulaciones son los polímeros mucoadhesivos, que permiten la adhesión del comprimido a la mucosa vaginal y la liberación prolongada del fármaco que contienen [6]. Las propiedades mucoadhesivas son de vital importancia ya que aseguran que el comprimido permanece en la vagina durante el tiempo necesario para la completa liberación. En estos comprimidos, el fármaco está distribuido de manera uniforme entre los polímeros. La liberación depende del tipo, cantidad, tamaño de partícula, hinchamiento, erosión y solubilidad de los polímeros, así como del tamaño de partícula y solubilidad del fármaco en sí [7].

Otro factor importante en el desarrollo de los comprimidos vaginales es la capacidad de hincharse que posean los polímeros hidrofílicos, ya que son capaces de capturar e incorporar agua a su estructura, lo que produce la relajación de las cadenas y un cambio en el estado, que pasa de ser cristalino a gomoso, por lo que se forma una especie de gel. Desde el punto de vista fisiológico, aquellas formulaciones que capturen menos agua van a ser más cómodas para la mujer pues no va a notar tanto la hinchazón del comprimido [8].

También hay que tener en cuenta la erosión del comprimido una vez que haya liberado todo el fármaco. Esta tiene que ser lo más rápida posible para que se pueda administrar otro comprimido en el caso de que sea necesario. Desde este punto de vista, un excipiente muy adecuado es el polímero quitosán o chitosán (CH) ya que se erosiona con bastante rapidez, además de tener una toxicidad muy baja, buenas características bioadhesivas y no se hincha demasiado [9].

Los comprimidos representan una alternativa bastante eficaz como método preventivo ya que son de fácil manejo para la paciente, son estables en diferentes condiciones medioambientales y además son económicos y fáciles de elaborar para la industria farmacéutica. Sin embargo, todavía no se ha logrado fabricar formulaciones con los excipientes adecuados para que reúnan las características óptimas tanto de cara a la liberación del fármaco como a la comodidad de la paciente.

Los primeros comprimidos que se desarrollaron eran capaces de liberar IQP-0528 en un período de 10 días tras la aplicación gracias a una bomba osmótica. Se estudió en ovejas, y como la bomba era pH dependiente, tras el aumento del pH durante el acto sexual se producía una mayor liberación del principio activo [10].

Otro estudio que se realizó en el año 2014, evaluó comprimidos vaginales que contenían tenofovir, emtricitabina y la combinación de ambos fármacos. Se concluyó que el efecto más completo se obtenía con los comprimidos combinados. Sin embargo, habría que modificar los excipientes para conseguir una liberación más duradera [11].

En los últimos años, se están realizando muchos estudios con comprimidos vaginales que contienen tenofovir. Este principio activo es muy adecuado ya que se está demostrando su alta eficacia como antiviral en ensayos clínicos y, además, presenta una baja toxicidad.

Uno de los estudios más recientes, llevado a cabo en la Facultad de Farmacia de la UCM, consistió en el diseño y evaluación de comprimidos de tenofovir con diferentes proporciones y combinaciones de distintos polímeros excipientes. Se realizaron estudios de cesión, hinchamiento, difracción de rayos X y mucoadhesión. Entre las conclusiones a las que llegaron, la más importante fue que las formulaciones en las que combinaban quitosán en mayor proporción con hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como polímeros, resultaron ser las que ofrecían una liberación del 90% del fármaco en 72 horas, aunque el tiempo total de permanencia de la formulación en la vagina fue de 96 horas.

Teniendo en cuenta estos y otros factores como la capacidad de hincharse del comprimido y la erosión y eliminación del gel formado, hacen a esta formulación una gran alternativa en la prevención de la transmisión sexual del VIH [12].

ANILLOS VAGINALES

El anillo vaginal es una forma farmacéutica que se originó como método anticonceptivo hormonal. Están formados por una matriz polimérica que suele ser de silicona, que permite la liberación sostenida del fármaco que contiene. Debido a que tienen características muy positivas como la facilidad y comodidad de la mujer para colocarlo, y en general el confort que presentan ya que una vez colocados son indetectables, se han realizado varios estudios en los cuales el anillo se ha cargado con un principio activo microbicida para utilizarse en la prevención del VIH.

Los primeros anillos vaginales que se desarrollaron para este uso, y los más estudiados son aquellos que contienen dapivirina (DPV). Este anillo ha llegado a dos estudios de fase III, The Ring Study y ASPIRE, en los que se evaluó su eficacia. Estos estudios se han realizado en más de 4500 mujeres de la zona sur y este de África. Se concluyó que reducía en un 30% la incidencia del VIH en comparación con las mujeres que recibieron el placebo. Es la primera vez que dos estudios demuestran estadísticamente la eficacia de un microbicida frente al VIH. Sin embargo, se esperaba que estos resultados fueran más favorables, lo que se atribuyó a la poca adherencia de las pacientes, ya que en aquellos subgrupos estudiados en los que la adherencia era mayor, la protección frente al virus aumentaba hasta el 60%. Por esta razón se busca de manera tan exhaustiva una formulación que sea lo más cómoda posible para las mujeres en todos los aspectos, ya que se aumentaría la adherencia y con ello la protección [13-15].

En 2012, se formuló un anillo vaginal que producía una liberación sostenida de tenofovir durante más de 28 días. Esto supone una gran ventaja pues la aplicación no tendría que ser tan frecuente como en el caso de los geles o comprimidos. Se demostró su seguridad en macacos y se encuentra en fase III de ensayos clínicos [16].

Otro anillo vaginal que se ha formulado contiene la mezcla de aciclovir y tenofovir, por lo que no sería útil solamente en la prevención del VIH, sino también en otras enfermedades de transmisión sexual como el virus del herpes simple. Se demostró su seguridad en modelos animales, así como su eficacia en la liberación durante 28 días [17].

También se han hecho estudios en un anillo vaginal que contenía una asociación de dos antirretrovirales: dapivirina y maraviroc. En los estudios de fase I publicados en 2013, se compararon anillos con placebo, anillos con solo dapivirina, otros que contenían solo maraviroc y otros que combinaban los dos principios activos. Se comprobó la seguridad y la tolerancia de todos ellos, además de demostrar que los anillos que contenían solo maraviroc o solo dapivirina tenían un perfil farmacocinético más estable. Se necesitan más estudios para mejorar la composición de estos anillos y que puedan ser útiles en la prevención del VIH [18].

Una de las novedades terapéuticas en relación a este tema se publicó en 2017, y consistía en un ensayo realizado en ovejas con un anillo vaginal diseñado para crear una inmunización basada en la relación antígeno-anticuerpo, de manera que se obtiene una respuesta humoral a nivel de la mucosa. Esto funcionaría casi como una vacuna a nivel local para la enfermedad del SIDA, lo que si se llega a lograr podría cambiar la perspectiva que se tiene de esta enfermedad en el futuro.

Estos anillos estaban formados por un cuerpo de silicona en el que se incluyeron 3 cuerpos en forma de barra que contenían glicoproteínas gp140 recombinantes que actuaban como antígenos adyuvantes. Tras la realización del estudio se evidenció que el número de linfocitos B antígeno específicos era muy superior al valor normal en la mucosa genital. Se evidenció la respuesta inmune local tras la aplicación tópica de una formulación de un antígeno adyuvante junto con la vacuna en forma de anillo vaginal. Se observaron elevados niveles de IgA en la mucosa antígeno específicas y un elevado número de linfocitos B antígeno reactivos en los nódulos linfáticos próximos a la zona. Entre ambos, se obtendría una protección de la mucosa efectiva.

La limitación que tiene esta formulación es la inestabilidad térmica de los antígenos puesto que son proteínas, y durante el proceso de fabricación de los anillos se pueden alcanzar temperaturas elevadas [19].

GELES VAGINALES

Los geles vaginales son formas farmacéuticas semisólidas formadas por partículas inorgánicas pequeñas o partículas orgánicas grandes que se encuentran suspendidas en un líquido formando una red tridimensional. Se pueden clasificar en geles hidrófilos o geles hidrófobos. Probablemente, sean las formulaciones más estudiadas para la prevención del VIH.

Desde el punto de vista de las usuarias, son formulaciones con alto grado de aceptación debido a la facilidad de aplicación, lo que conlleva elevada adherencia al tratamiento [20]. Además, el coste de producción no es muy alto y se pueden producir con facilidad en grandes cantidades. Como desventaja, su conservación no es fácil en condiciones ambientales desfavorables porque no tienen una gran estabilidad; el aplicador suele ser bastante grande; y tampoco es fácil que la liberación del principio activo se haga de forma sostenida (se tienen que aplicar cada vez que se vaya a tener cualquier contacto sexual).

Entre los geles vaginales de primera generación se encuentran los microbicidas sin principios activos antirretrovirales. Algunos de ellos son: geles de surfactantes como el nonoxynol-9 (N-9) al 5% o el C31G, que tras realizar los estudios demostraron que no solo no protegían de la infección, sino que además se favorecía, ya que dañaban el epitelio de la mucosa.

Se probaron después geles de polianiones como Carraguard[®] al 3%, sulfato de celulosa (Ushercell[®]), BufferGel[®], PRO2000[®] Gel al 0,5%, pero con resultados decepcionantes puesto que no disminuían la incidencia de la infección [21, 22].

Otro gel que se desarrolló fue VivaGel[®], un dendrímero (polímeros versátiles con tamaño nanoscópico y tridimensionales de síntesis química con forma bien definida, y con propiedades físico-químicas parecidas a las biomoléculas) que en principio protegía frente al VIH, Virus del Papiloma Humano (HPV) y Virus del Herpes Simple (VHS) tipo 2. Este gel resultó ser bien tolerado, pero producía efectos adversos genitourinarios de grado leve en los estudios en comparación con placebo [23].

Tras el fracaso de los geles microbicidas de primera generación, surgieron los de segunda generación que contenían un principio activo antirretroviral, principalmente tenofovir (TFV).

En el año 2009 se formuló el primer gel de tenofovir, que se probó en el estudio CAPRISA 004. En él se evaluó la eficacia del gel de tenofovir al 1% en mujeres sudafricanas. Los resultados fueron satisfactorios ya que reducía la infección en un 39%, llegando incluso al 54% de efectividad en aquellas mujeres en las que la adherencia era elevada [24]. Sin embargo, el ensayo VOICE que utilizó el mismo gel de tenofovir al 1% en mujeres africanas no demostró la reducción en la infección por VIH [25]. Tras estos resultados

contradictorios, se realizaron más ensayos con este gel vaginal. Los últimos han sido favorables, haciéndolo un buen candidato para prevenir la infección por el virus [26, 27].

En un estudio publicado en 2015, se desarrolló un gel hidrófilo que combinaba dos antirretrovirales: dapivirina (DPV) y maraviroc (MVC). Se ensayaron geles de ambos principios activos por separado frente al gel combinado y un gel placebo. Todos los geles resultaron ser seguros y efectivos en los estudios *ex vivo*, y se demostró que en el gel combinado se producía sinergismo entre ambos principios activos, por lo que resultaba ser el que ofrecía más protección frente al virus. Aunque este es un buen punto de partida, se requieren más estudios de efectividad de esta formulación [28].

Uno de los factores limitantes para la efectividad de los geles vaginales es la liberación sostenida del principio activo. Por esta razón, se desarrolló un sistema de termogel que contenía nanopartículas de quitosán cargadas con tenofovir, así como tenofovir libre en el gel. De esta manera, el tenofovir libre se liberaba primero y el tenofovir encapsulado favorecía la liberación prolongada.

Los sistemas de formación de geles *in situ* gracias a la variación de la temperatura, denominados termogeles, tienen varias ventajas: su baja viscosidad permite que se distribuya bien por toda la vagina. Además, la combinación de las propiedades mucoadhesivas del quitosán con las propiedades termosensibles del otro componente (Pluronic®) y la formación *in situ* del gel, permiten que el principio activo esté en contacto durante más tiempo y aumente así su actividad [29].

FILMS VAGINALES

Los *films* vaginales son películas mucoadhesivas con un gran grado de aceptación por parte de las usuarias porque tienen características muy positivas: son muy flexibles y tienen un grosor mínimo por lo que son prácticamente indetectables; poseen una elevada adhesión al epitelio vaginal; son muy fáciles de aplicar y no requieren el uso de un aplicador; y gracias a los polímeros mucoadhesivos hidrosolubles que contienen, el fármaco queda retenido y se consigue una liberación sostenida.

Los *films* también tienen desventajas: pueden producir irritación local y su producción a gran escala no resulta fácil puesto que no se ha desarrollado tanto su estudio.

Al igual que los geles, los primeros *films* que se desarrollaron contenían microbicidas no antirretrovirales como nonoxynol-9 o sulfonato de poliestireno. Ninguno resultó ser de interés y no se llegaron a realizar ni ensayos clínicos. Fue entonces cuando se empezaron a desarrollar los *films* vaginales con principios activos antirretrovirales.

Uno de los *films* más estudiados contiene dapivirina. Se han llevado a cabo ensayos clínicos de fase I en los que se ha demostrado su seguridad y su liberación sostenida, además de alcanzarse una concentración efectiva para bloquear el virus [30].

En el ensayo FAME 02B se comparó el gel de dapivirina con el *film*, para intentar solventar algunas de las limitaciones de los geles. No se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones plasmáticas producidas por el gel o el *film*. Ambos tuvieron un comportamiento similar en términos de tolerabilidad, farmacocinética y efecto antiviral [31]. Estos resultados son muy positivos, ya que en el futuro se podría intentar sustituir los geles vaginales por los *films* ya que estos son mejor aceptados por las usuarias.

Otra formulación que se ensayó fue un *film* de abacavir junto con el polímero hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Se demostró en estudios con ratones que no era irritante y que producía una liberación sostenida [32].

LIPOSOMAS CONTENIDOS EN FORMAS FARMACÉUTICAS

Los liposomas son partículas esféricas de muy pequeño tamaño (entre 20 y 30 nanómetros) formadas por una bicapa lipídica que en su interior contiene una sustancia acuosa. Se pueden utilizar como vehículo y transporte de sustancias. Como la bicapa que las rodea tiene una composición similar a la membrana de las células se pueden incorporar a estas y depositan su contenido en las células.

Clayton y su equipo desarrollaron liposomas de polietilenglicol (PEG) que rodearon de ligandos derivados de la fracción Fab F105, un anticuerpo monoclonal dirigido a gp-120. Estos liposomas servían de transportadores de un inhibidor de proteasas, que tenía muy elevada especificidad por las células infectadas por el VIH. Esto permite que se forme en el interior de esas células un reservorio del fármaco y que la actividad del antirretroviral

sea más prolongada en el tiempo con respecto al fármaco libre o a liposomas que no estén específicamente dirigidos a las células infectadas [33].

Este mismo principio fue utilizado por Endsley y colaboradores: desarrollaron liposomas con PEG e incorporaron indinavir y 2 péptidos con afinidad por CD4. De esta manera, los liposomas se unían de manera selectiva a las células CD4+, presentando una mayor actividad anti-VIH [34].

TERAPIAS NO ANTIRRETROVIRALES PARA LA PREVENCIÓN DEL VIH

Cuando se planteó la necesidad de crear formulaciones que pudieran utilizarse en la prevención de la infección por VIH, inicialmente se optó por el uso de alternativas que no tuvieran como diana específica el propio virus, sino que se basaron principalmente en métodos como la disrupción del epitelio vaginal, el aumento de la activación del sistema inmunológico en el tracto genital femenino, la disrupción de la flora vaginal o la formación de una irritación en la zona. Algunos ejemplos son: celulosa sulfato, surfactantes, polianiones, carragenanos... Los resultados de estos métodos no fueron nada satisfactorios debido a la falta de eficacia y a que no eran del todo seguros.

Tras este fracaso, se han diseñado la segunda generación de microbicidas sin actividad antirretroviral, aunque con mayor especificidad hacia el VIH. Se incluyen activos biológicos provenientes de algas y bacterias como las lectinas (cianovirina-N aislada de la cianobacteria *Nostoc elliposporum*, griffithsina aislada del alga roja *Griffithsia sp.*) o anticuerpos monoclonales de amplio espectro frente al VIH, que han sido aislados de pacientes crónicos y que presentan elevada reactividad hacia el virus. Estos anticuerpos se unen a las regiones gp120 de la envoltura proteica del virus, y previenen la interacción del virus con los receptores o co-receptores de las células huésped, por lo que reducen la entrada del virus. Los datos preclínicos confirman que pueden tener un gran futuro como formulaciones microbicidas tópicas [35].

Las principales ventajas de esos componentes son su rápida obtención y su bajo coste, ya que se pueden fabricar a gran escala gracias a la ayuda de microorganismos. Por esta razón, estas formulaciones preventivas serían más accesibles a mujeres de países desfavorecidos.

A su vez, este tipo de formulaciones se presentan como una alternativa para aquellos pacientes que quieran evitar los efectos secundarios de los tratamientos antirretrovirales, o el estigma que supone este tipo de medicación.

CONCLUSIONES

A día de hoy se están llevando a cabo numerosos estudios con múltiples formulaciones diferentes para desarrollar un método que sea eficaz y cómodo para las mujeres. Un aspecto muy importante en todas estas formulaciones es la adherencia de la paciente al tratamiento, ya que se ha demostrado en numerosos ensayos que es un factor fundamental en la eficacia. Se han hecho ensayos con formas farmacéuticas clásicas como pueden ser los geles o los comprimidos vaginales, pero también con formulaciones que nacieron con otro fin y que se han adaptado a la prevención del virus. Todas las formas farmacéuticas tienen sus ventajas e inconvenientes, aunque los anillos vaginales y los *films* vaginales suponen grandes alternativas ya que están bien aceptadas por las pacientes.

En el futuro hay que seguir investigando para poder desarrollar un medicamento que cumpla con todos los requisitos para que estas mujeres puedan tener a su disposición una alternativa eficaz, segura, barata y que puedan controlar ellas mismas para evitar la infección por el VIH.

BIBLIOGRAFÍA

1. UNAIDS. Disponible en: <http://www.unaids.org/es> (consultado en: diciembre 2017)
2. La OMS y el VIH. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/es/> (consultado en: diciembre 2017)
3. Lamotte-Castillo JA. Infección por VIH/SIDA en el mundo actual. MEDISAN. 2014; 18(7): 993-1013.
4. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2018). [consultado en: enero 2018]. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_TAR_Gesida_y_PNS_2018.pdf
5. Coutinho C, Sarmiento B, das Neves J. Targeted microbicides for preventing sexual HIV transmission. J Control Release. 2017; 266(1): 119-128.
6. Ndesendo VMK, Pillay V, Choonara YE, *et al.* A Review of Current Intravaginal Drug Delivery Approaches Employed for the Prophylaxis of HIV/AIDS and Prevention of Sexually Transmitted Infections. AAPS PharmSciTech. 2008; 9(2): 505-520.
7. Sánchez R, Damas R, Dominguez P *et al.* Uso de la HidroxiPropilMetilCelulosa (HPMC) en la liberación modificada de fármacos. Farmaespaña Industrial. 2010: 48-51.
8. Maderuelo C, Zarzuelo A, Lanao JM. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. J Control Release. 2011; 154(1): 2-19.
9. Notario-Pérez F, Martín-Illana A, Cazorla-Luna R, *et al.* Influence of Chitosan Swelling Behaviour on Controlled Release of Tenofovir from Mucoadhesive Vaginal Systems for Prevention of Sexual Transmission of HIV. Mar. Drugs. 2017; 15(2). doi: 10.3390/md15020050.
10. Rastogi R, Teller RS, Mesquita PMM, *et al.* Osmotic pump tablets for delivery of antiretrovirals to the vaginal mucosa. Antiviral Res. 2013; 100(1): 255-258.
11. Clark MR, Peet MM, Davis S, *et al.* Evaluation of Rapidly Disintegrating Vaginal Tablets of Tenofovir, Emtricitabine and Their Combination for HIV-1 Prevention. Pharmaceutics 2014; 6(4): 616-631.
12. Notario-Pérez F, Cazorla-Luna R, Martín-Illana A, *et al.* Optimization of Tenofovir release from mucoadhesive vaginal tablets by polymer combination to prevent sexual transmission of HIV. Carbohydr Polym. 2018; 179(1): 305-316.

13. Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, *et al.* Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women. *N Engl J Med.* 2016; 375(22):2121-2132.
14. Nel A, van Niekerk N, Kapiga S, *et al.* Safety and Efficacy of a Dapivirine Vaginal Ring for HIV Prevention in Women. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2133-2143.
15. McCoy CF, Murphy DJ, Boyd P, *et al.* Packing polymorphism of dapivirine and its impact on the performance of a dapivirine-releasing silicone elastomer vaginal ring. *J Pharm Sci.* 2017; 106(8): 2015-2025.
16. Moss JA, Malone AM, Smith TJ, *et al.* Safety and Pharmacokinetics of Intravaginal Rings Delivering Tenofovir in Pig-Tailed Macaques. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(11): 5952-5960.
17. Moss JA, Malone AM, Smith TJ, *et al.* Simultaneous Delivery of Tenofovir and Acyclovir via an Intravaginal Ring. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(2): 875-882.
18. Chen BA, Panther L, Marzinke MA, *et al.* Phase 1 Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dapivirine and Maraviroc Vaginal Rings: a Double-Blind Randomized Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015; 70(3): 242-249.
19. McKay PF, Mann JF, Pattani A, *et al.* Intravaginal immunisation using a novel antigen-releasing ring device elicits robust vaccine antigen-specific systemic and mucosal humoral immune responses. *J Control Release.* 2017; 249(1): 74-83.
20. Ruiz GA. Remington Farmacia. 20^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2003.
21. Cottrell ML, Kashuba ADM. Topical Microbicides and HIV Prevention in the Female Genital Tract. *J Clin Pharmacol.* 2014; 54(6): 603-615.
22. Karim SSA, Richardson BA, Ramjee G, *et al.* Safety and Effectiveness of BufferGel and 0.5% PRO2000 Gel for the Prevention of HIV Infection in Women. *AIDS.* 2011; 25(7): 957-966.
23. McGowan I, Gomez K, Bruder K, *et al.* Phase 1 Randomized Trial of the Vaginal Safety and Acceptability of SPL7013 Gel (VivaGel[®]) in Sexually Active Young Women (MTN-004). *AIDS.* 2011; 25(8): 1057-1064.
24. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, *et al.* Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science.* 2010; 329(5996): 1168-1174.

25. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, *et al.* Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med.* 2015; 372(6): 509-518.
26. McConville C, Boyd P, Major I. Efficacy of tenofovir 1% vaginal gel in reducing the risk of HIV-1 and HSV-2 infection. *Clin Med Insights Womens Health.* 2014; 7(1): 1-8.
27. Ariën KK, Vanham G. First real success for anti-HIV gel: a new start for HIV microbicides? *Future Microbiol.* 2010; 5(11): 1621-1623.
28. Dezzutti CS, Yandura S, Wang L, *et al.* Pharmacodynamic activity of Dapivirine and Maraviroc single entity and combination topical gels for HIV-1 prevention. *Pharma Res.* 2015; 32(11): 3768-3781.
29. Selin ST, Adem Ş, Eren A, *et al.* Design and In vitro Evaluation of Tenofovir – Loaded Vaginal Gels for the Prevention of HIV Infections. *Pharm Dev Technol.* 2017; 29(1):1-10.
30. Bunge KE, Dezzutti CS, Rohan LC, *et al.* A Phase 1 trial to assess the safety, acceptability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a novel dapivirine vaginal film. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016; 71(5): 498-505.
31. Robinson JA, Marzinke MA, Bakshi RP, *et al.* Comparison of Dapivirine Vaginal Gel and Film Formulation Pharmacokinetics and Pharmacodynamics (FAME 02B). *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2017; 33(4): 339-346.
32. Ghosal K, Hazra BT, Bhowmik BB, *et al.* Formulation development, physicochemical characterization and in vitro-in vivo drug release of vaginal films. *Curr HIV Res.* 2016; 14(4): 295-306.
33. Clayton R, Ohagen A, Nicol F, *et al.* Sustained and specific in vitro inhibition of HIV-1 replication by a protease inhibitor encapsulated in gp120-targeted liposomes. *Antiviral Res.* 2009; 84(2): 142-149.
34. Endsley AN, Ho RJY. Enhanced anti-HIV efficacy of indinavir after inclusion in CD4-targeted lipid nanoparticles. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012; 61(4): 417-424.
35. Scott Y, Dezzutti CS. Non-Antiretroviral Microbicides for HIV Prevention. *AIDS Rev.* 2016; 18 (3): 145-150.