

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



Autor: Ballesteros Vizoso, M^a Antonieta
Trabajo de Fin de Grado, junio 2016.

Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

INTRODUCCIÓN

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

❖ El **VIH** es el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Es un virus esférico envuelto de la familia Retroviridae, que infecta a las células del sistema inmunitario, alterando o anulando su función hasta que el individuo alcanza el estado de "inmunodeficiencia". Existen tipo 1 y tipo 2. Siendo el tipo 1 el más frecuente (1)

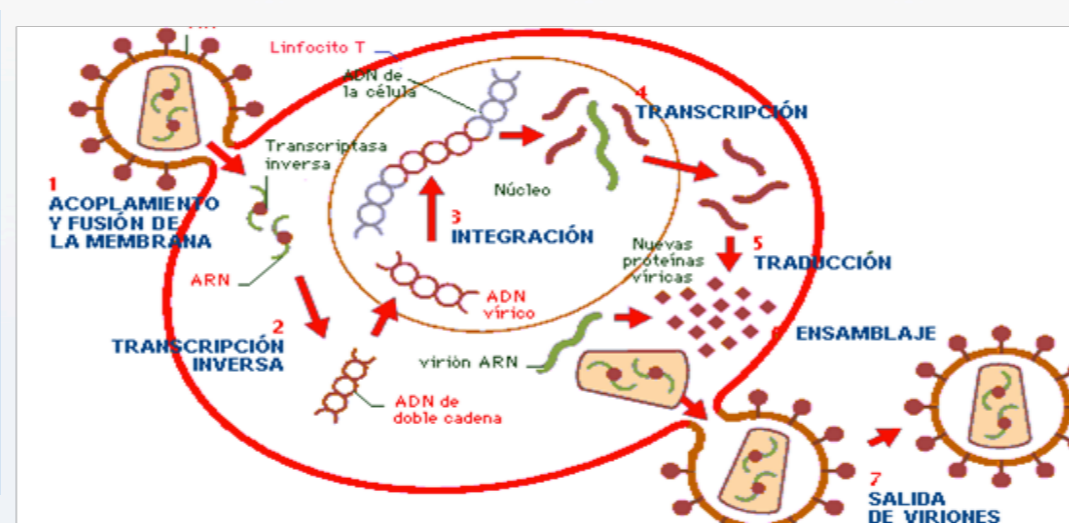


Figura 1. Ciclo de reproducción del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

❖ El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (**SIDA**) es la etapa más avanzada de la infección causada por el VIH. Clínicamente, se considera que un paciente sufre de SIDA cuando el recuento de linfocitos T es menor de 200/mm³ o cuando existe una inmunodeficiencia causada por la presencia de una enfermedad grave (1).

La población de mayor riesgo y por consiguiente las más afectadas son las mujeres jóvenes (18-25) años de edad. Se debe a su susceptibilidad social, psicológica y a las desventajas tanto económicas como legales que presentan. El 80% de los casos de nuevas infecciones por el VIH se encuentran en el área del África Subsahariana. Por esta razón, es necesario disponer de métodos de prevención de la transmisión controlados por las mujeres, como es el caso de los **microbicidas**, para que no dependen del hombre a la hora de prevenir la adquisición del virus.

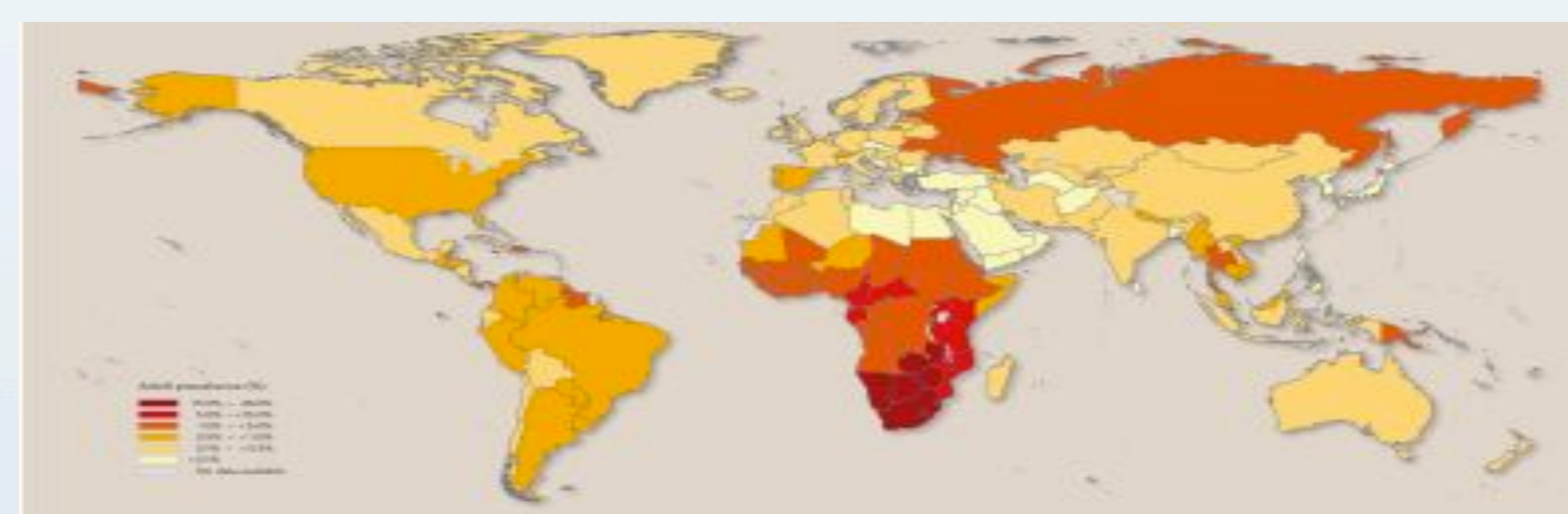


Figura 2. Distribución mundial de los adultos infectados por el VIH.

❖ Un **microbicida vaginal** se define como cualquier fármaco o agente que se incorpore en una formulación tópica vaginal destinado a prevenir patógenos sexuales por diferentes mecanismos de acción. La mujer es la que controla la aplicación ya que éste deberá aplicarse antes de las relaciones sexuales. En la actualidad se están desarrollando formulaciones microbicidas con diferentes fármacos antirretrovirales en diversas formas de administración vaginal; FILMS, geles y anillos (2).

❖ FORMULACIONES VAGINALES

Ventajas:

- Se evita el efecto de primer paso hepático: Mayor biodisponibilidad.
- Menor incidencia y severidad en los efectos adversos a nivel gastrointestinal (3).

Condiciones para aumentar la eficacia:

1.- Mucoadhesión

La bioadhesión es la capacidad de un sistema para permanecer adherido a una superficie biológica. Cuando se da en mucosas, se denomina mucoadhesión.

2.- Cesión sostenida

Los sistemas deben ceder el fármaco de forma sostenida, durante el tiempo en el que permanece el sistema mucoadherido, para así proteger a la usuaria frente al posible contagio del patógeno por vía sexual.

- ❖ Los films de administración vaginal son finas láminas de polímeros, que contienen disuelto o suspendido el principio activo. En su desarrollo se requiere de:
- ❖ **Plastificantes:** Flexibilidad y textura adecuada.
- ❖ **Polímeros:** Posibilitan la formación y la bioadhesión (3).

Films	
Ventajas	Desventajas
-Extensa permeabilidad y superficie de absorción	- Posible irritación local
- Administración sencilla	- Influencia en las relaciones sexuales
- Precisión en la dosis	
- Bajo coste	

Tabla 1. Ventajas y desventajas de los films

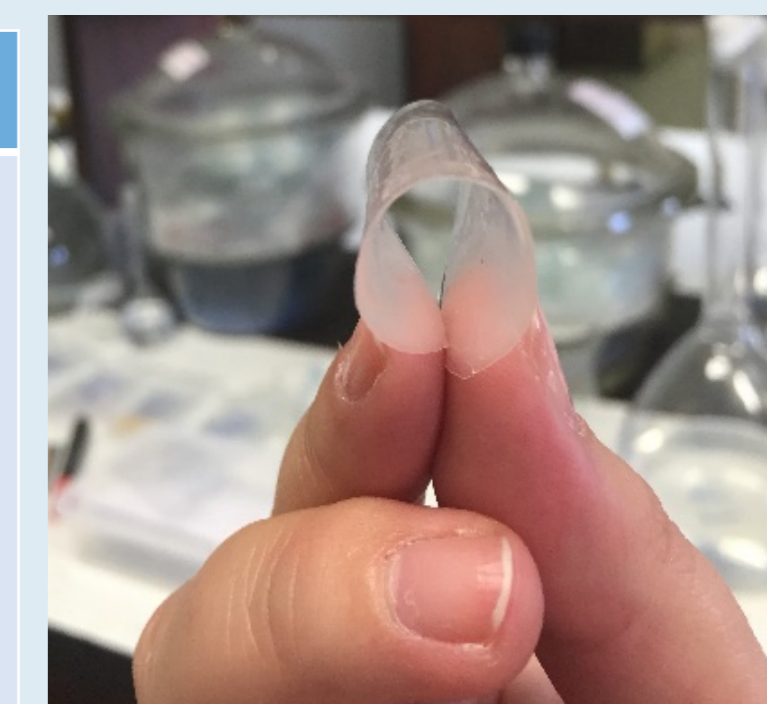


Figura 3. Film de administración vaginal

OBJETIVOS

❖ El objetivo de este trabajo es conocer los distintos polímeros y plastificantes empleados en la formulación de films vaginales, así como y los fármacos empleados para la prevención de la infección del VIH.

MATERIAL Y MÉTODOS

❖ Se realiza una búsqueda bibliográfica de publicaciones científicas de films vaginales mucoadhesivos de liberación sostenida. Se seleccionan aquellos artículos en los que se diseñan y evalúan films de administración vaginal preparados con diferentes polímeros y plastificantes que incluyen APIs antirretrovirales para la prevención del VIH. Se ha empleado como base de datos PubMed.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

❖ FORMULACIONES DE MICROBICIDAS EN FILMS

❖ Existen dos categorías de microbicidas según mecanismo de acción: Encontramos los microbicidas no específicos como son por ejemplo los detergentes (Nonoxynol-9) y los agentes específicos frente al HIV como son los inhibidores de la transcriptasa reversa. Entre los que encontramos el Tenofovir, Abacavir, EFdA, Dapivirina, Pirimidinadiona y algunas combinaciones de antirretrovirales.

CONCLUSIONES

- ❖ 1. Los films vaginales son la forma farmacéutica más aceptada en el área del África subsahariana para la prevención del VIH, debido a su bajo coste y a que su uso es controlado por la propia mujer.
- ❖ 2. Los films comercializados en la actualidad son de 3 tipos: lubricante, perfumado y anticonceptivo. 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.
- ❖ 3. Los polímeros más utilizados son derivados de la celulosa como la HPMC. En el caso de los plastificantes, el más utilizado es el polietilenglicol.
- ❖ 4. Los films que contienen combinación de diversos antirretrovirales muestran una mayor eficacia frente a la infección del virus.

BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.who.int/topics/hiv_aids/es/ (fecha acceso 15, abril 2016).
2. Keller MJ, Tuyama A, Carlucci MJ, Herold, BC. Topical microbicides for the prevention of genital herpes infection. J Antimicrob Chemother. 2005;55:420-423.
3. 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.
4. Rohan LC, Ferguson LM. The importance of the vaginal delivery route for antiretrovirals in HIV prevention. Ther Deliv. 2011;2(12):1535-1550.
5. 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.
6. 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.
7. Ham AS, Rohan LC, Boczar A, Yang L, W Buckheit K, Buckheit RW Jr. Vaginal film drug delivery of the pyrimidinone IQP-0528 for the prevention of HIV infection. Pharm Res. 2012;29(7):1897-1907.
8. Grammen C, Van den Mooter G, Appeltans B, Michiels J, Crucitti T, Ariën KK, Augustyns K, Augustyns P, 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.
9. Akil A, Devlin B, Cost M, Rohan LC. Increased Dapivirine tissue accumulation through vaginal film codelivery of dapivirine and Tenofovir. Mol Pharm. 2014;11(5):1533-1541.
10. 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.

TIPO DE ANTIRRETROVIRAL	POLÍMERO	PLASTIFICANTE
1. Tenofovir: Inhibidor de la transcriptasa reverso análogo de nucleósidos (4).	HPMC y Na CMC	Glicerina
2. Abacavir: Inhibidor de la transcriptasa reverso análogo de nucleósido (5).	Combinación de HPMC y alginato sódico.	Glicerina
3. EFdA: Análogo de los inhibidores de la transcriptasa reverso que carece del grupo -OH en 3 (6).	Polivinil alcohol (PVA), el HPMC E5 y propilenglicol.	PEG 400
4. Dapivirina: Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reverso (3).	Polivinil alcohol (PVA), HPMC y propilenglicol.	Polietilenglicol y glicerina.
5. Pirimidinadiona IQP-0528: Evita la entrada del virus y es inhibidor de la transcriptasa reverso (7).	HPMC y polivinil alcohol (PVA)	Glicerina y polietilenglicol (PEG)
6. UAMC01398: microbicida con actividad inhibidora de la transcriptasa reverso (8).	HPMC E5 (70%)	Polietilenglicol 400 (PEG 400) (30%)
7. Combinación de antirretrovirales (9,10): 7.1- Dapivirina/Tenofovir 7.2 Dapivirina/Tenofovir/Maraviroc	DPV/MVC: HPMC, PVA y propilenglicol	Glicerina y PEG 800

Tabla 2. Tipo de antirretrovirales con diferentes polímeros y plastificantes.