



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO DE FIN DE GRADO

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE LOS ANILLOS INTRAVAGINALES

Autor: Nuria García Sáinz
Tutor: María Dolores Veiga Ochoa
Convocatoria: Febrero 2017

ÍNDICE

1.RESUMEN.....	3
2.INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
3.OBJETIVOS.....	8
4.METODOLOGÍA.....	8
5.RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
5.1 Anillos intravaginales microbicidas	8
5.1.1 Polímeros formadores de los dispositivos.....	8
5.1.2 Diseño de los anillos intravaginales.....	9
5.1.3 Liberación de los fármacos y biotransporte.....	12
5.1.4 Anillos intravaginales multiuso.....	12
5.1.5 Biopelículas bacterianas y adhesión celular.....	13
6.EJEMPLOS DE ANILLOS INTRAVAGINALES MICROBICIDAS....	14
6.1 Anillo intravaginal de Tenofovir.....	14
6.2 Anillo intravaginal de Tenofovir y Emticitrabina.....	15
6.3 Anillo intravaginal de Tenofovir y Aciclovir.....	15
6.4 Anillo intravaginal de cinco fármacos.....	16
6.5 Anillo intravaginal de Hidroxicloroquina.....	17
6.6 Anillo intravaginal de Dapivirina.....	18
7.CONCLUSIONES.....	19
8.BIBLIOGRAFÍA.....	19

1.RESUMEN

Los fármacos pueden ser administrados por diferentes vías a nuestro organismo, centrándonos en la vía vaginal, ésta representa una vía de entrada con varias ventajas. La vagina, una red vascular, considerada como mucosa, garantiza ser una vía de administración fácil y accesible, además de evitar el primer paso hepático (aumentado las concentraciones en sangre de fármaco), la absorción intestinal y el paso del fármaco por el estómago. La biodisponibilidad de los fármacos depende de factores fisiológicos entre los que encontramos; el espesor del epitelio vascular, el fluido vaginal o el pH. Son numerosas las formulaciones intravaginales que han sido desarrolladas hasta el momento. Dentro de estas formulaciones, encontramos; las formas semi-sólidas (geles, cremas), formas líquidas (soluciones, suspensiones) y las formas sólidas (comprimidos, óvulos, anillos). Dentro de las formas sólidas, la formulación más novedosa y que se desarrollará con mayor extensión más adelante, son los anillos intravaginales. Estos, son dispositivos transparentes y flexibles, que garantizan una buena adherencia al tratamiento junto con una liberación sostenida de fármacos. Primero fueron desarrollados como un método anticonceptivo mensual para aquellas mujeres sin riesgos a utilizarlos. Se siguen utilizando con dicho fin, pero actualmente están desbancando a los geles y cremas vaginales como microbicidas. A diferencia del gel que se utiliza todos los días o en el momento del acto sexual, los anillos se insertan en la vagina pudiendo estar durante un mes insertados. Es un método novedoso como microbicida para la prevención de la transmisión de las enfermedades sexuales, como es el VIH. Dichos anillos para ejercer esta función pueden diseñarse en forma de matriz, reservorio, tipo vainas o de forma segmentada. Existen numerosas combinaciones de fármacos antirretrovirales utilizando por ejemplo el tenofovir, la emtricitabina... además de poder combinarse con anticonceptivos. Son a partir de ahora un método de elección preventivo sobretodo en países subdesarrollados como África subsahariana donde se da la mayor prevalencia de casos de VIH en todo el mundo.

2.INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Los seres humanos contamos con distintas vías de administración de fármacos y nutrientes. Entre estas vías, podemos encontrar la más conocida y sencilla como es la vía oral, siguiéndole la sublingual, inhalatoria, tópica, parenteral, rectal y vaginal.

Centrándonos en la última vía nombrada, ésta surge como alternativa a la vía oral, ya que evita los efectos adversos de los fármacos orales y nos proporciona efectos principalmente locales, aunque también está dotada para ejercer una acción sistémica. Su administración resulta “fácil, accesible y cómoda” para la mujer, y no cuenta con los inconvenientes de la absorción intestinal y el efecto de primer paso hepático. En concreto, la vía vaginal evita que el fármaco pase por el estómago, lo que permite que el efecto del fármaco no se vea comprometido por vómitos o diarreas y, al evitar el primer paso hepático, posibilita la reducción de la dosis del fármaco necesario. La vía vaginal además, dispone de sistemas de liberación constantes de fármaco, lo que conlleva una menor incidencia de efectos secundarios, incrementando la aceptabilidad y el cumplimiento del tratamiento, es decir, la adherencia ⁽¹⁾.

El SIDA, constituye una de las principales causas de muerte en el mundo, con mayor prevalencia en África Subsahariana. Su incidencia está en torno a los tres millones de infectados, aunque la prevalencia está disminuyendo gracias a los antirretrovirales. Aun así, se quiere seguir investigando más en el ámbito de la prevención que en el tratamiento, ya que lo primordial es intentar evitar que no se den más y más casos de infectados en el mundo. Para ello, a parte de la consciencia de las personas que es el factor más importante, se está investigando en el desarrollo de los anillos intravaginales que contengan

antirretrovirales que permiten que el virus no se propague si una mujer se infecta por no tomar medidas de prevención. Se insertan en la vagina y mediante liberación prolongada, liberan distintos fármacos antirretrovirales dependiendo de la constitución de cada uno⁽²⁾.

La vagina, anatómicamente, es un conducto que va del útero a la vulva, con una estructura y tamaño que varía según la edad y la sexualidad. Su orificio está situado entre la uretra y el ano.

Se encuentra compuesta por una red vascular, carente de glándulas, cuyo grosor varía en función de la secreción estrogénica de la mujer, de manera que tiene unas cuarenta capas de células durante la edad fértil pero es mucho más fino fuera de ese periodo.

A pesar de carecer de células de Goblet y de liberar mucina, se considera una mucosa, al estar recubierta por el llamado mucus vaginal, una secreción viscosa, translúcida, que forma una capa continua, delgada y adherente en la superficie de la mucosa epitelial. Dentro de sus funciones, la principal, es la lubricación y la protección de las células epiteliales. Su renovación es constante.⁽³⁾

El *mucus vaginal* es muy rico en mucinas, sales inorgánicas, lípidos, glucosa y diversos aminoácidos que facilitan la colonización de la cavidad por las bacterias que constituyen la microbiota autóctona, bacterias Gram positivas, Gram negativas, bacilos y cocos, estando los microorganismos anaerobios presentes en menor cantidad. Para evitar el establecimiento de microorganismos indeseables, presenta también concentraciones elevadas de fagocitos, linfocitos y factores solubles como la lactoferrina, proteínas del sistema complemento e inmunoglobulinas de tipo A. La abundancia del exudado también depende de la secreción estrogénica, por lo tanto, es mayor durante la edad fértil siendo asimismo estimulada su secreción por la presencia de organismos indeseables que son arrastrados hacia el exterior.

Las células epiteliales de la vagina producen grandes cantidades de glucógeno gracias al género *Lactobacillus* que se encarga de metabolizar el glucógeno a ácido láctico, y como consecuencia hace que el pH vaginal sea algo ácido, estando entre los valores de 4,0-4,5, los cuales varían por diferentes circunstancias como es la edad, el estado del ciclo menstrual, las secreciones cervicales y/o uterinas.

Ésta acidez vaginal ayuda a mantener el órgano libre de infecciones, pero también resulta hostil a los espermatozoides. Aunque el pH de la vagina tiende a ser ácido en las mujeres adultas, tiende a ser alcalino en las adolescentes, lo que predispone cuando están sexualmente activas a las infecciones de transmisión sexual⁽⁴⁾.

La absorción del fármaco en la red vascular que comprende la vagina, la distribución y el tiempo de retención, depende del tipo de preparado utilizado. La biodisponibilidad varía según algunos factores fisiológicos como: espesor del epitelio vaginal, el volumen y composición del fluido vaginal y el pH.

Anatómicamente, entre las funciones de la vagina, encontramos;

- Salida natural al flujo menstrual.
- Elimina el moco cervical que se secreta en el cuello del útero antes y después de la ovulación.
- Constituye el denominado canal del parto por donde se elimina la placenta, gracias a la gran estabilidad de los tejidos que la componen.
- Cavidad por la que a través de la vulva penetra el pene durante la relación sexual y en la que se deposita el semen tras la eyaculación.
- Constituye el recorrido de los espermatozoides para fecundar el óvulo.
- Realiza una primera selección de los espermatozoides, ya que muchos de ellos mueren al entrar en contacto con el medio ácido que hay en su interior.

- Se ubican las glándulas de Bartolino, que permiten la lubricación necesaria para la penetración del pene⁽⁵⁾.

En la mucosa vaginal al igual que en otras mucosas, (bucal, nasal, rectal), la biodisponibilidad y la acción local de los fármacos allí administrados no es muy alta, por ello, se han buscado *formas bioadhesivas* que comprenden al menos de un polímero bioadhesivo gelificante y un ingrediente activo, a efecto de conseguir un incremento de la efectividad de la forma de dosificación. Deben de contar con una serie de propiedades necesarias para poder ser administradas correctamente por esta vía, consiguiendo una buena adhesión, absorción, y efecto. Para conseguirlo, han de poseer dos propiedades necesarias, la propiedad de la mucoadhesión y la virtud del direccionamiento y localización de la forma de dosificación en un sitio específico. La interacción producida para darse el fenómeno de mucoadhesión es la llamada interacción *física o mecánica*, que se producen a través del contacto íntimo entre el polímero bioadhesivo y la superficie irregular del mucus vaginal, dando lugar a una interpenetración de las moléculas originándose así una unión no específica y semipermeable que supone una primera fase que promueve la interacción bioadhesiva. (Figura 1)

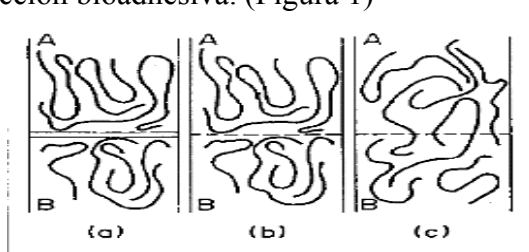


Figura 1- Modelo representativo de la interpenetración molecular del polímero bioadhesivo A, con las glucoproteínas del mucus B. (a) (b) (c) representan sucesivos estadios de acercamiento, contacto superficial e interpenetración polímero mucoadhesivo/glicoproteínas del mucus.

Por lo tanto, en los últimos años, han sido desarrolladas preparaciones vaginales mucoadhesivas como nuevas formas de administración, con la capacidad de mantener un fármaco adherido a la superficie biológica y pudiendo reducir la frecuencia de administración. Todo esto da como resultado un elevado flujo de fármaco a través del tejido absorbente, tanto para enfermedades tópicas como sistémicas.

Los polímeros utilizados en las formas mucoadhesivas son numerosos, estando en la cima de los más utilizados, los hidrocoloides (goma guar, tragacanto), derivados de celulosa (hidroxipropilmetilcelulosa), polietilenglicoles, polímeros y copolímeros del ácido acrílico y metacrílico (carbopol). El peso molecular, factores fisiológicos y la flexibilidad son factores de los que dependen que la adhesión sea máxima⁽⁶⁾.

Los tipos de formas farmacéuticas de administración vaginal aparecen recogidas en la tabla 1:

FORMAS LÍQUIDAS	FORMAS SEMI-SÓLIDAS	FORMAS SÓLIDAS
Soluciones	Geles vaginales	Óvulos
Suspensiones	Cremas vaginales	Comprimidos vaginales
Emulsiones	Espumas vaginales	Anillos vaginales

Tabla 1- Tipos de formas farmacéuticas de administración vaginal

- Formas líquidas:

Las formas líquidas se administran como irrigaciones, son isotónicas y se encuentran reguladas al pH vaginal (4,0-4,5).

Se aplican de forma local en la mucosa de la vagina para ejerciendo distintas funciones; la función antifúngica, antibacteriana, astringente, espermicida y detergente.

- Formas semi-sólidas:

Las formas semisólidas han sido las formulaciones más investigadas para el desarrollo de microbicidas vaginales, hoy en día están perdiendo importancia por su baja adherencia. Dichas formas no modifican ni la flora ni el pH, ni irritan la mucosa.

Su acción la ejercen penetrando en los repliegues de la mucosa.

Dentro de término global “semisólido” están las llamadas cremas vaginales con acción espermicida, usadas también para el tratamiento de infecciones vaginales y administración de estrógenos. Y los geles vaginales son viscosizantes, antibacterianos y espermicidas.

- Formas sólidas:

Entre ellas se encuentran los óvulos, preparaciones que contienen uno o más principios activos dispersos en una base apropiada que pueden ser solubles o dispersables en agua o pueden fundirse a temperatura corporal. Ejercen acciones antibióticas, antiinflamatorias, espermicidas y anestésicas locales. Por otro lado, tenemos los comprimidos vaginales, con acción anti-infecciosa. Su administración es cómoda e higiénica y cuentan con una mayor duración del efecto. Y por último, los anillos vaginales como forma de administración sólidas de fármacos intravaginales⁽⁷⁾.

ANILLOS INTRAVAGINALES

Son dispositivos flexibles de plástico transparente de aproximadamente 5,5 cm de diámetro y un espesor de unos 4 mm. Están diseñados para una liberación sostenida del fármaco durante días o meses. Cuentan con gran eficacia terapéutica, gran cumplimiento, y una buena relación coste-efectividad. (Figura 2)

Estudios clínicos revelan un alto grado de aceptabilidad de estos anillos frente a formas farmacéuticas convencionales como los geles y las cremas vaginales, desbancándoles como principales *microbicidas* (sustancia que destruye cualquier virus, bacteria u otro microorganismo que pueda causar infecciones o enfermedades de transmisión sexual). A diferencia del gel que se utiliza todos los días o en el momento del acto sexual, los anillos se insertan en la vagina pudiendo estar durante periodos de tiempo de un mes.

Esto, ha dado lugar a que estén surgiendo anillos como microbicidas para la prevención del VIH en las mujeres, aspecto que desarrollaremos tras un estudio bibliográfico más adelante.



Figura 2- Anillo intravaginal; forma farmacéutica de administración vaginal.

Comprenden unas ventajas y desventajas respecto a los geles vaginales que recoge la tabla 2:

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Mayor adherencia al tratamiento	Posible expulsión involuntaria
Precisión en la dosis	Incomodidad en las relaciones sexuales
Fácil aplicación	Molestias en los primeros días

Tabla 2- Ventajas y desventajas de los anillos intravaginales

El anillo intravaginal surge hace pocos años como anticonceptivo mensual sustituyendo a los orales, ya que cumple la función de liberar dosis de estrógeno y progesterona gradualmente, siendo fácilmente absorbidos por la vagina. A su vez, modifican la mucosa del cuello uterino para que dificulte el paso de los espermatozoides, presentando una efectividad del 99,7%. Su uso es de tres semanas consecutivas sin retirarlo hasta la cuarta semana del mes dejando un lapso de siete días, para seguidamente insertar un nuevo anillo. Normalmente no suelen dar lugar a efectos secundarios, pero sí que se ha estudiado que según la mujer, ya que cada organismo se adapta de forma diferente a los cambios hormonales, se pueden producir dolores de cabeza, aumento de peso, sangrado irregular, náuseas, dolores de pecho y cambios de humor. Además su uso conlleva algunos riesgos y efectos indeseables que requieren asistencia médica inmediata si se presentan síntomas como; dolores abdominales severos, visión borrosa, migraña y obstrucción de los vasos de las piernas y pulmones por coágulos (trombosis venosa), síntoma más grave y de mayor frecuencia.⁽⁸⁾

Los anillos están contraindicados para aquellas mujeres que ⁽⁸⁾:

- Han sufrido ataques al corazón o embolias
- Padecen de dolores de pecho
- Propensas a formar coágulos de sangre
- Sangrado vaginal sin explicación
- Fumadoras
- Diabéticas con complicaciones en riñones, sistema nervioso y ojos
- Embarazadas o que pueden estarlo
- Con enfermedades en el hígado o tumores
- Sufran de dolores de cabeza con síntomas neurológicos
- Hayan demostrado una alérgica al anillo anticonceptivo vaginal
- Epilépticas
- Lactantes

3.OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es conocer el desarrollo de los nuevos anillos intravaginales en sus diferentes formas, y el estudio de aquellos que están en fase de desarrollo para la prevención y tratamiento del VIH.

4.METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica actualizada del material publicado sobre las nuevas tendencias a cerca de los anillos intravaginales anti-VIH. A continuación, se han estudiado, sintetizado y organizado los datos, seguido de la extracción de las conclusiones.

El modo de realización del trabajo ha sido el siguiente:

1. Revisión bibliográfica.
 - 1.1 Búsqueda, selección y lectura comprensiva de los artículos científicos utilizando las bases de datos PubMed. Las palabras clave utilizadas fueron “intra vaginal ring drug delivery”.
 - 1.2 Búsqueda, selección y revisión sobre cuestiones concretas que surgieron durante la primera revisión. Fue utilizada la base de datos anterior, CrossRef y sitios web como Google. Se seleccionó lo más relevante y se sintetizaron los hallazgos más importantes.
2. Estudio de los resultados obtenidos, esquematización y organización de estos.
3. Conclusiones y redacción del trabajo bajo las normas establecidas por la universidad.

5.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1ANILLOS INTRAVAGINALES MICROBICIDAS

Vamos a desarrollar los aspectos estudiados en la revisión bibliográfica, comenzando por los polímeros que recubren los anillos intravaginales, siguiendo con los diseños que presentan, la liberación de los fármaco, el efecto farmacológico producido y los ejemplos de anillos intravaginales desarrollados.

5.1.1 Polímeros:

Son muchas las clases de polímeros que pueden recubrir los anillos, los cuales pueden presentar diferente naturaleza hidrofóbica o hidrófila de acuerdo a la naturaleza de los fármacos que vayan a liberar.

Gran variedad de dispositivos han sido logrados gracias a la excelente biocompatibilidad del elastómero de silicona y en particular los sistemas de polidimetilsiloxano (PDMS), aunque los polímeros termoplásticos están surgiendo como materiales alternativos⁽⁹⁾.

-La *silicona* es un tipo de elastómero hidrófobo aprobado por la FDA que recubre los dispositivos intravaginales. La liberación sostenida de antirretrovirales a partir del polímero silicona surgió por primera vez para nonoxynol-9. Aunque la formación del anillo fue lograda con éxito, no se llevaron a cabo los estudios de Fase III debido a que en la evaluación clínica del nonoxynol-9 en forma de gel, se observó que el principio activo provocaba daños en la mucosa vaginal y un aumento de la transmisión viral⁽¹⁰⁾.

-Los *termoplásticos*, también están aprobados por la FDA. Podemos encontrar dentro de los más utilizados, los de poliuretano segmentado (PU), EVA y los de etileno acetato de vinilo. Son fabricados por moldeo por inyección en caliente⁽¹²⁾.

-Los *poliuretanos* son compuestos hidrófilos, tienen la capacidad de liberar fármacos con dicha naturaleza. Cuando el dispositivo es colocado en un medio acuoso, el polímero comienza a hincharse al captar agua pasando el agua al interior del anillo, el fármaco se

disuelve y se difunde a través de la red polimérica, pudiendo conseguir altas cargas de fármaco. Pero tienen la desventaja de que la liberación del fármaco en el polímero varía según los diferentes estados de hidratación⁽¹³⁾.

Las temperaturas que se alcanzan durante la creación de los dispositivos rondan entre 130 y 190 °C, por lo que es importante que los fármacos antirretrovirales incorporados sean estables a estas condiciones hasta formar el dispositivo final. Todos los antirretrovirales examinados han sido capaces de sobrevivir a temperaturas de 170°C durante varios minutos, incluyendo la dapivirina, saquinavir, tenofovir, y otros antirretrovirales de bajo peso molecular.

Los poliuretanos se forman por reacción entre un diol polimérico como es el óxido de politetrametileno o el óxido de polietileno, con un extensor de cadena, y un isocianato alifático. Este último componente, es mucho más costoso que los isocianatos aromáticos, pero no es posible su utilización ya que bajo condiciones inadecuadas de procesamiento y almacenamiento, pueden descomponerse hidrolíticamente en derivados de anilina, una sustancia tóxica, carcinogénica, mutagénica y teratogénica⁽¹⁴⁾.

-La goma de acacia biosoluble y un hidrogel no biodegradable de metacrilato de 2-hidroxi etilo y metacrilato de sodio, son la última novedad en polímeros para aquellos dispositivos que van a liberar una combinación de microbicidas o combinaciones de microbicidas con anticonceptivos hormonales⁽⁹⁾.

5.1.2 Diseño:

-*Tipo matriz*: es el diseño más simple. Contiene el fármaco disperso homogéneamente a través de la matriz polimérica, de tal manera que la velocidad de liberación del fármaco es proporcional tanto a la cantidad de fármaco contenido, como al área superficial del dispositivo. Cuando el anillo entra en contacto con el lumen vaginal, se produce inmediatamente una liberación de fármaco, donde la capa de fármaco presente en la interfase del anillo polímero/tejido es la primera en difundirse a partir del anillo intravaginal. (Figura 3)

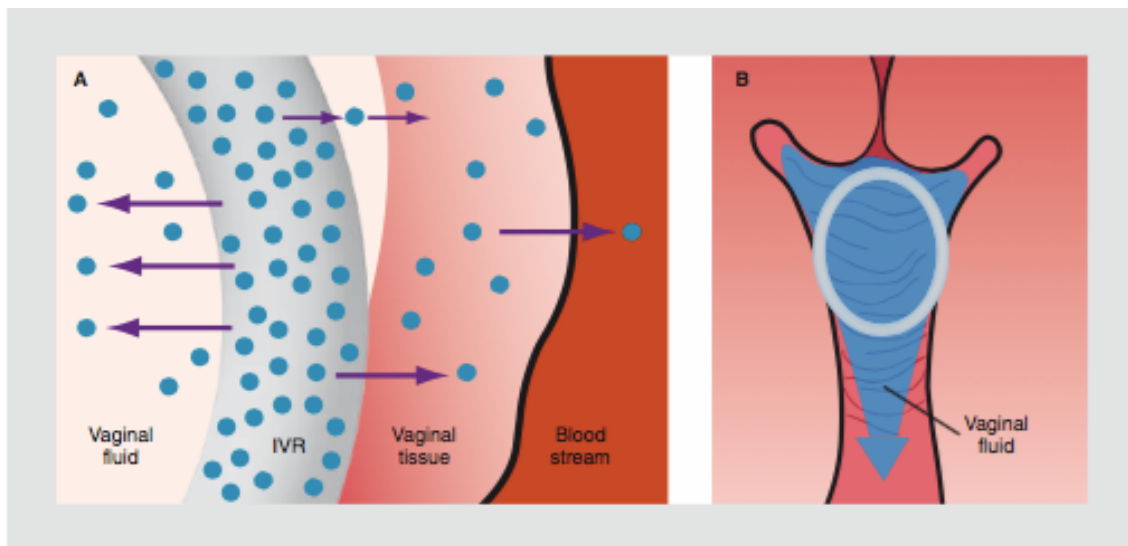


Figura 3- Difusión del fármaco desde un anillo intravaginal directamente en el tejido vaginal o primero en una fina capa conductora de fluido vaginal y luego en el tejido vaginal, siendo el transporte en la sangre el último sumidero. B: transporte del fármaco en el fluido vaginal de la vagina anterior cerca del anillo intravaginal (ectocérvix) a la vagina posterior (introito).

Esta liberación inicial implica que la cantidad diaria de fármaco liberada disminuya con el tiempo. La cinética de liberación se denomina “cinética del tiempo de la raíz”, es a

menudo acumulativa y da como resultado una liberación atenuada del fármaco con el tiempo.

La liberación implica:

- disolución del fármaco sólido dentro del polímero.
- difusión de las moléculas de fármaco solubilizadas a través de la red polimérica.
- separación del fármaco del polímero en el líquido vaginal circundante⁽¹¹⁾.

La velocidad de difusión del fármaco no puede ser modificada, pero va a depender de; la solubilidad del principio activo en la matriz, el coeficiente de difusión del fármaco por el polímero, el volumen del fluido vaginal y la velocidad de difusión y eliminación del fármaco a través del tejido vaginal. La intensidad de modificación que pueden ejercer estos parámetros ha de ser estudiada para los antirretrovirales de primera línea⁽⁹⁾.

-*Tipo depósito o sandwich*: mecanismo menos simple, donde el fármaco se encuentra en el interior de unos depósitos o núcleos que comprenden el dispositivo. (Figura 4)



Figura 4- Modelo representativo de un anillo intravaginal tipo depósito

Su liberación está ralentizada por una membrana controladora de velocidad que recubre el depósito, formada por un material diferente a del elastómero principal. Cuando se produce el contacto con el lumen vaginal, la liberación del fármaco es constante en el tiempo durante varios meses⁽¹⁵⁾ es decir, no cuentan con una liberación inicial como los tipo matriz⁽⁹⁾. (Figura 5)

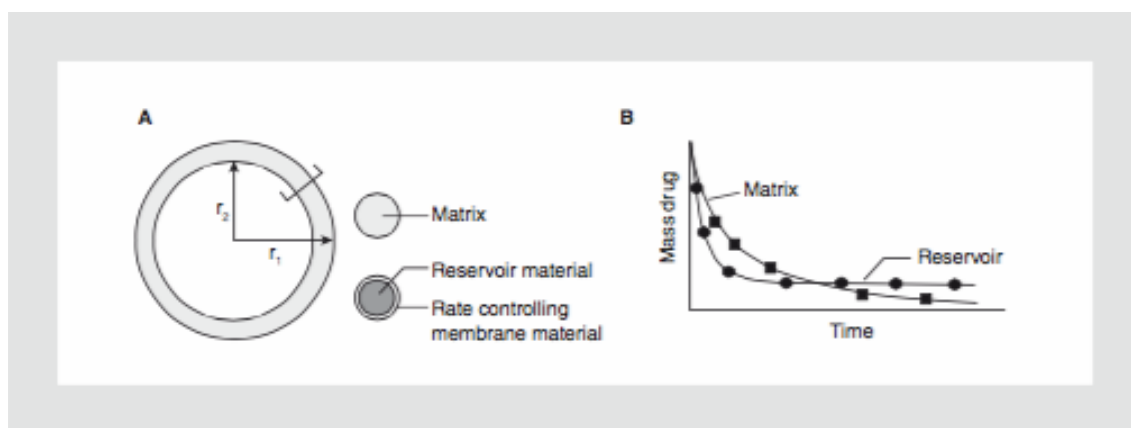


Figura 5- Diagramas de los dos tipos de anillos intravaginales principales. La liberación del fármaco puede ser no controlada (matriz) o controlada por una membrana que controla la velocidad (depósito). El radio total del dispositivo está representado por r_1 , y el radio interior está representado por r_2 . El diámetro de la sección transversal del dispositivo se expresa entonces como $r_2 - r_1$. B: perfiles de velocidad de liberación instantánea generalizada que se esperan de los dispositivos de depósito y matriz.

Están emergiendo nuevos avances en el diseño de los anillos intravaginales debido a la preocupación de poder desarrollarse cepas de VIH resistentes a antirretrovirales. Esto ha impulsado que comiencen estudios sobre anillos intravaginales que puedan liberar múltiples fármacos que actúen en diferentes fases del ciclo infeccioso⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾.

Hay que tener en cuenta que lograr una concentración determinada en el epitelio vaginal de numerosos fármacos es un desafío.

Uno de los diseños desarrollados es el método de las microcápsulas dispersadas a través de una matriz polimérica. (Figura 6A). Este diseño permite que un fármaco antirretroviral se micro encapsule en un polímero mediante secado por aspersión, posteriormente se moldea por inyección junto con un segundo fármaco en el polímero primario dando como resultado la microcápsula⁽¹⁸⁾. Este método está restringido para fármacos hidrófobos que son solubles en el polímero primario, además no existen estudios a cerca de la liberación que presentan, por lo que requieren de más estudios científicos.

Así que para administrar adecuadamente varios fármacos con hidrofilia diferente en un único anillo intravaginal, se ha diseñado un dispositivo de múltiples segmentos en el que cada principio activo se dispersa en segmentos separados con diferente composición polimérica. (Figura 6B)⁽¹⁹⁾.

Esta estructura permite fabricar cada segmento por separado de manera que las velocidades de liberación y las estabilidades químicas y físicas se pueden regular independientemente, como por ejemplo; la concentración del fármaco, la composición polimérica y el área superficial de cada segmento.

Una vez formados, los segmentos se pueden unir para crear un anillo por varios métodos, estando el método adhesivo, soldadura por inducción o soldadura con disolvente⁽⁹⁾.

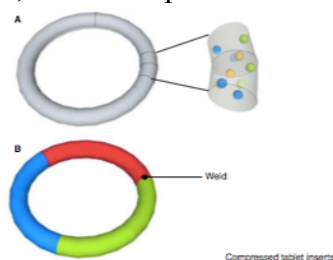


Figura 6- (A) Modelo representativo de las micro cápsulas de fármacos, (B) Modelo representativo de dispositivo de múltiples segmentos.

-Por último, otro diseño que permite administrar más de un fármaco es el diseño *tipo vainas*, basado en unas vainas sólidas de fármaco revestidas de polímero (ácido poliláctico semipermeable) insertadas en un anillo de elastómero de silicona, siguiendo una cinética de liberación de orden pseudo-cero.

La liberación del fármaco se realiza por medio de los denominados canales de distribución, formados durante la etapa de montaje del anillo, al igual que la fabricación de las vainas.

Se emplean fármacos hidrófilos y de mayor peso molecular. La liberación de los principios activos está determinada por la membrana de las vainas, que debe ser un polímero biocompatible, y la velocidad de liberación no viene determinada por la variación del grosor del polímero que recubre el anillo, si no por el tamaño de los canales de distribución. Estos parámetros, permiten una liberación del fármaco sostenida⁽²⁰⁾.

5.1.3 Liberación de fármacos y biotransporte a través de los anillos intravaginales

El comportamiento de la liberación de los fármacos a través de estas formulaciones es estudiada primeramente *in vitro* en condiciones lo más parecido posible a las características del lumen vaginal, además de poder conocer el transporte del fármaco a través del tejido. Antes de iniciar el estudio *in vitro*, es importante conocer los tres compartimentos biológicos vaginales; la capa de fluido vaginal / mucosa, el tejido vaginal (que se puede dividir en epitelio y lámina propia) y el volumen de sangre circulante.

Para llevar a cabo el estudio, fue utilizada una solución en estado estacionario, un dispositivo formado por el elastómero EVA y anticuerpos IgG marcados en el interior.

Como resultado se observó que el flujo vaginal se comporta como una superficie delgada conductora de fármaco que presenta concentraciones constantes del principio activo en el punto de administración.

Por otro lado, otras variables que han de ser estudiadas en la liberación de los fármacos son; las relaciones sexuales y el pH. Por ejemplo, la liberación de fármaco podría reducirse por sequedad vaginal o aumentada con la presencia del semen en el sitio de inserción del dispositivo debido a cambios en el volumen de dilución disponible.

El aumento del pH vaginal después del coito, también podría resultar ser una modulación temporal de la velocidad de liberación de fármacos que presentan una solubilidad acuosa dependiente del pH⁽⁹⁾.

5.1.4 Anillos intravaginales multiuso

La nueva tecnología a cerca de dispositivos multiuso se basa en anillos intravaginales capaces de liberar de forma controlada un fármaco anticonceptivo y un fármaco microbicida, ofreciendo protección doble en cuanto al embarazo y a la transmisión de enfermedades sexuales⁽²¹⁾.

A diferencia de los microbicidas antirretrovirales inhibidores de la transcriptasa inversa que ofrecen resultados seguros en grandes dosis y, por lo tanto, cuanto "más fármaco mejor", un anillo intravaginal de doble protección es más difícil de diseñar. Esto se debe a que los anticonceptivos hormonales cuentan con una estrecha ventana terapéutica y necesitan estar estrictamente regulados⁽²²⁾⁽²³⁾.

El primer dispositivo estudiado y evaluado *in vitro e in vivo*, ha sido un anillo intravaginal de doble segmento, que ofrece una administración simultánea de tenofovir y del anticonceptivo levonorgestrel.

El diseño se encuentra basado en un anillo segmentado, recubierto de poliéter uretano como polímero, de diámetro 5,5 mm y un espesor de 100 micras, que contiene un 1,3% en peso de levonogestrel en un segmento y tenofovir en el segmento contiguo. La liberación de los fármacos ocurre en dos pasos, el levonogestrel difunde a través del polímero bajo estallidos de liberación en puntos de tiempo con un comportamiento pseudo-estacionario en momentos posteriores.

Tenofovir se introduce en el anillo recubierto de poliéter-uretano hidrófilo, que se cierra herméticamente por soldadura. Ambos depósitos, tanto el de tenofovir, y el de levonogestrel se unen al polímero que recubre y da consistencia al anillo intravaginal formando así el dispositivo buscado, que libera una media de 7,5 mg de tenofovir y 21 mg de levonogestrel por día *in vitro* durante 90 días. En resumen, este sistema representa un avance significativo en la tecnología de administración de fármacos vaginal, y es el primero de una nueva clase de sistemas de administración de fármacos de prevención de usos múltiples de acción prolongada⁽²⁴⁾. (Figura 7)

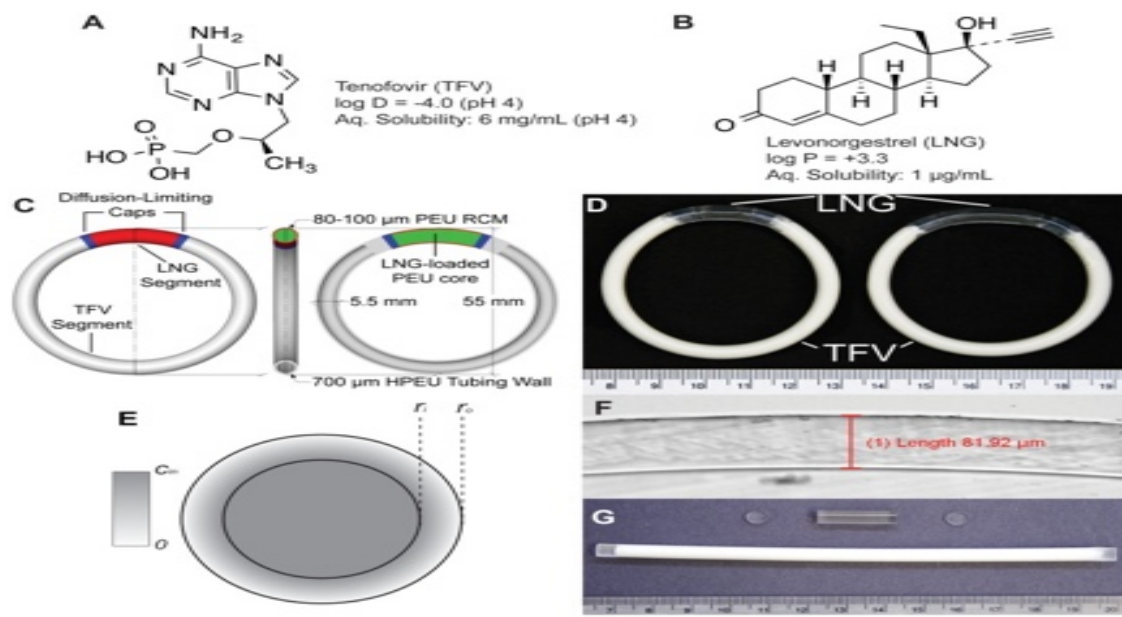


Figura 7- Las fórmulas estructurales de (A), tenofovir y (B) levonorgestrel. (C) Un esquema del diseño de la totalidad de tenofovir / levonorgestrel en un anillo intravaginal, que muestra el segmento verde de levonorgestrel y en rojo la membrana controladora de la velocidad, limitada su difusión por los casquillos azules. El tubo gris contiene tenofovir. (D) Las fotografías de tenofovir y levonorgestrel en el anillo. (E) Ilustración de una sección transversal con exterior e interior radios r_o y r_i , y el núcleo de la concentración de fármaco. (F) Fotomicrografía de la sección transversal que muestra segmento de levonorgestrel (G) piezas de los componentes del anillo: un tubo de HPEU pasta rellenos de tenofovir (abajo), un segmento de levonorgestrel (arriba) y dos tapas laterales que limita la difusión (izquierda y derecha).

5.1.5 Biopelículas bacterianas y adhesión celular

Es necesario tener en cuenta la interacción química y biológica que se produce entre el dispositivo y el huésped, siendo la biocompatibilidad entre ambos un aspecto crítico para su aceptación.

El efecto del tejido vaginal con el dispositivo y el efecto de la presencia del anillo en el tejido local y la microflora, es relativamente desconocido.

NuvaRing® (un anillo anticonceptivo), ha sido evaluado y estudiado para observar si produce infección vaginal. Tras el estudio se ha observado un aumento de vaginitis en comparación con usuarios que toman anticonceptivos orales, sin observarse cambios en el epitelio vaginal⁽²⁵⁾.

Con respecto a los microbicidas, la infección vaginal ocurrida en el lugar de contacto entre el lumen vaginal y la superficie del anillo requiere mayor consideración, ya que un cuerpo extraño o una infección local podría permitir que el virus pase a las células inmunitarias subyacentes aumentando la probabilidad de infección por VIH. Al estar siendo diseñados para una implantación más larga que los anticonceptivos, entorno a 90 días, tanto tiempo en contacto puede dar lugar a que las bacterias o levaduras se repliquen en el anillo intravaginal.

Fue estudiado y evaluado *in vitro* un anillo cargado con fármaco en macacos, donde mostró una adhesión celular considerable a la superficie del dispositivo, sin cambios en la microflora vaginal y en niveles de citoquinas⁽²⁶⁾.

Un último estudio clínico para un anillo de 90 días de duración, no informó de ningún problema significativo de infección, y la incidencia de vaginosis fue menos que los usuarios que utilizan el DIU⁽²⁷⁾.

Por lo tanto, se han observado poco o ningún efecto secundario como microbicidas, pero no tenemos ninguna evidencia clínica del efecto a largo plazo de concentraciones

localmente altas sobre la toxicidad tisular o la aparición de virus resistentes a los fármacos. Como la relación entre la presencia del anillo y la seguridad del usuario o la susceptibilidad a la infección, no se han establecido, merecen una evaluación clínica⁽⁹⁾.

6.EJEMPLOS DE ANILLOS VAGINALES MICROBICIDAS

6.1 Anillo intravaginal con liberación sostenida de Tenofovir Disoproxil Fumarato

Tenofovir disoproxil fumarato, es un profármaco que presenta mayor biodisponibilidad (ochenta y seis veces) que el nucleósido análogo inhibidor de la transcriptasa inversa, tenofovir. Se encuentra en estudio como método profiláctico del VIH, debido a que se ha revelado que el uso del principio activo tenofovir en forma de gel u oral no presenta la eficacia esperada, aunque las concentraciones clínicamente seguras y eficaces en compartimentos vaginales no se conocen con certeza actualmente.

En consecuencia, la concentración de nuestro principio activo en células diana del VIH que residen en los tejidos vaginales debería ser el principal determinante de profilaxis. Tenofovir disoproxil fumarato, ha sido el candidato de elección para el desarrollo de los anillos por sus ventajas frente a tenofovir. A dicha conclusión podemos llegar al haber sido demostrado que en su uso cuando se hidroliza por medio de esterases en los tejidos vaginales, conduce a una mayor prevención. (Figura 8)

El diseño del anillo tipo vainas, seguro, eficaz, bien tolerado, fácil de usar y asequible, se resume en tres pasos;

- los anillos de elastómero vacíos se fabrican mediante un proceso de moldeo por inyección en caliente.
- Los núcleos de fármaco que contienen tenofovir disoproxil fumarato y excipientes como aglutinantes, adyuvantes de compresión, y lubricantes, se preparan usando la maquinaria de formación de comprimidos estándar. Los núcleos se recubren con materiales termopásticos que controlan la velocidad de liberación ya sean de EVA, acetato de etileno-co-vinilo o poliuretanos, como el poliéter-uretano.
- Los anillos se montan por técnicas de punción con canales de distribución apropiados para cada cavidad de la vaina, sellando cada vaina con silicona⁽²⁸⁾.

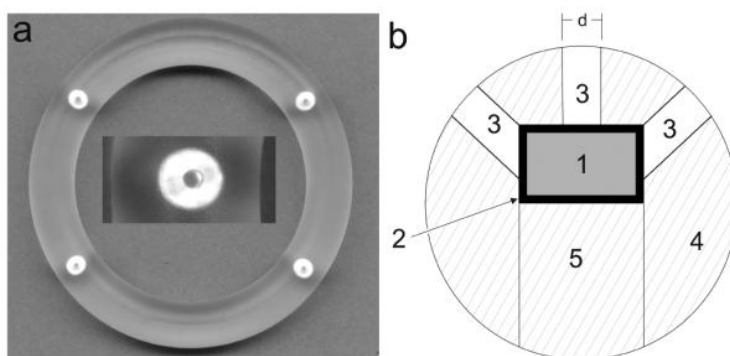


Figura 8- (A) Fotografía de un dispositivo tipo vaina, contiene cuatro vainas de tenofovir y un canal de entrega de 1 mm de diámetro por vaina. El recuadro muestra un primer plano de la vaina y la entrega de tenofovir por el canal incrustado, formado durante el proceso de moldeo por inyección. (B) Esquema de la sección transversal de la vaina seccionada insertado en una cavidad de la vaina en el anillo (4) y se sella en el anillo por el relleno de la cápsula cavidad con silicona (5). Tres canales de distribución de diámetro d (3) exponen la vaina de tenofovir a los fluidos vaginales.

6.2 Anillo intravaginal para la liberación sostenida de tenofovir y emtricitabina

Emtricitabina es un fármaco antirretroviral, inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido, que junto con el antirretroviral tenofovir han sido estudiados como profilácticos en anillos intravaginales. El estudio ha sido evaluado para verificar una protección completa durante veintiocho días, además de haberse observado también que una vez retirado el dispositivo, la protección ofrecida perdura durante cuatro meses.

El anillo intravaginal de silicona cuenta con tres vainas para cada fármaco con un canal de distribución cada una, para dirigir el principio activo hacia el tejido vaginal a una velocidad de liberación *in vivo* de 0,7 mg / día de tenofovir y 2,5 mg / día de emtricitabina. Este estudio fue realizado en macacos viéndose como negativos para el retrovirus SHIV162p3, por lo que la combinación es totalmente protectora con una liberación sostenida.

El éxito que ofrece se puede agravar adicionando un tercer fármaco, generando un efecto aditivo y sinérgico. Esta alternativa sería necesaria en un futuro si se produjesen resistencias por el uso intermitente en la prevención y tratamiento.

El proceso de formación del anillo intravaginal es el siguiente:

- Los canales de entrega se mecanizan automáticamente antes de la colocación de la cápsula.
- Los núcleos de fármaco son fabricados con la maquinaria de formación de comprimidos farmacéutica estándar, se recubren con un polímero de liberación sostenida (alcohol polivinílico) mediante revestimiento en lecho fluido.
- Las vainas de fármaco se colocan en las cavidades y se sellan en su lugar con un relleno de adhesivo de silicona a temperatura ambiente⁽²⁹⁾. (Figura 9)

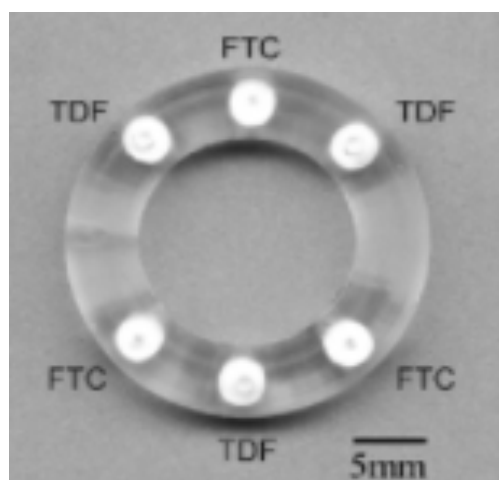


Figura 9- Diseño del anillo intravaginal de silicona con tres vainas para cada principio activo, cada una de ellas con su canal de liberación del fármaco.

6.3 Anillo intravaginal para la liberación sostenida de tenofovir y aciclovir

Surge otro novedoso anillo intravaginal para la entrega simultánea de dos fármacos como son el tenofovir, antirretroviral para la prevención del VIH y el aciclovir, un antiviral análogo de guanosina, enfocado a la prevención del virus del herpes humano.

El dispositivo está basado en un diseño tipo vainas con hasta diez núcleos de fármaco individuales recubiertos del polímero ácido poliláctico (PLA) junto con sus canales de distribución preformados. Los fármacos se liberan por medio de los canales de distribución y la velocidad con la que lo hacen depende del número y tamaño de dichos canales.

Se ha descrito en los estudios que la liberación de tenofovir es de 14 ± 10 mg por día y de aciclovir 12 ± 19 mg por día también, durante veintiocho días. Este diseño ha permitido la entrega vaginal de microbicidas de naturaleza hidrófila, cosa que no se podría plantear mediante los anillos convencionales tipo matriz⁽³⁰⁾. (Figura 10)

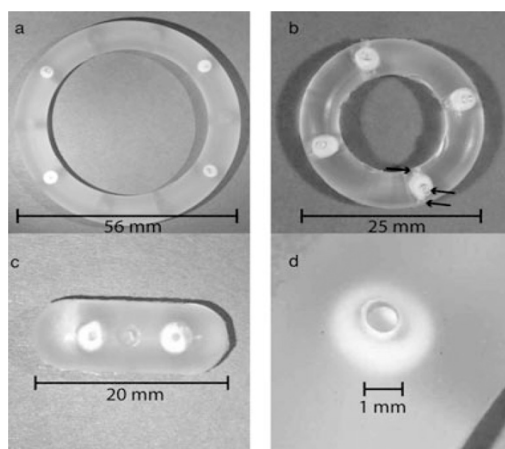


Figura 10- (A) dispositivo con dos vainas para tenofovir y dos para aciclovir y un canal de entrega por vaina; (B) Anillo de macaco con cuatro vainas de tenofovir y tres canales de distribución por vaina. (C) segmento del anillo con un canal de entrega por vaina. (D) primer plano de canal de distribución y la vaina, en el anillo intravaginal.

6.4 Anillo intravaginal para la liberación sostenida de cinco principios activos

Encontramos un anillo intravaginal de silicona desarrollado bajo un diseño tipo vainas, en las que han sido incluido principios activos que actúan en diferentes fases del ciclo infectivo del virus del VIH. Estos fármacos antirretrovirales son; tenofovir, nevirapina (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa) y saquinavir (inhibidor de proteasas) como antirretrovirales y el etonogestrel y estradiol, como anticonceptivos, evaluado el dispositivo en el ganado ovino. Las concentraciones en estado estacionario se mantuvieron durante veintiocho días con una administración controlada y sostenida.

El anillo se encuentra compuesto por dos vainas de cada fármaco por dispositivo, constituyendo 32 mg de fármacos antirretrovirales por anillo y 20 mg de fármaco anticonceptivo.

Su formulación ha sido descrita para que el anillo intravaginal de silicona contenga dos vainas recubiertas con alcohol vinílico como elastómero y tres canales de entrega de 2 mm por vaina.

Este estudio de prueba, demuestra que los anillos intravaginales tipo vaina, pueden entregar tres antirretrovirales de diferentes clases y una combinación de estrógeno y progesterona para una buena eficacia preventiva⁽³¹⁾. (Figura 11)

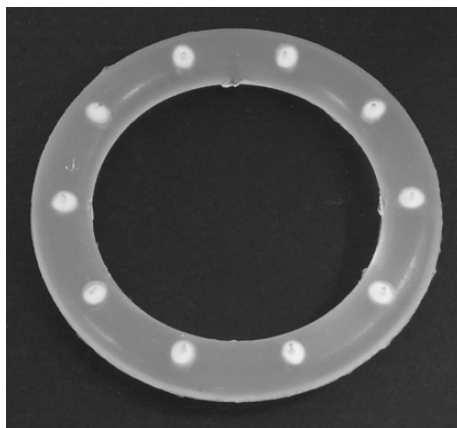


Figura 11- Anillo representativo intravaginal de silicona tipo vaina, que contiene dos vainas de cada fármaco por anillo: tenofovir, neviraparina, saquinavir y estradiol a 16 mg por vaina (32 mg de fármaco por anillo) y etonogestrel a 10 mg por vaina (20 mg de fármaco por anillo). La vaina consiste en alcohol vinílico y tres canales de entrega de 2 mm por vaina.

6.5 Anillo intravaginal para la liberación sostenida de hidroxiclороquina

La hidroxiclороquina, es un fármaco utilizado hasta el momento para el tratamiento de la malaria, el lupus y la artritis, pero se ha visto que contiene propiedades directas anti-VIH *in vivo e in vitro*. El efecto antirretroviral se ha observado por diferentes mecanismos que ejerce, como es el aumento del pH endosomal, el deterioro de la glicoproteína que forma parte de la envoltura del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), llamada gp120, así como la alteración de las enzimas principales para la formación de dicha glicoproteína. También reduce la carga viral en pacientes infectados, reduce la inflamación del tracto genital que aumenta la susceptibilidad a poder ser infectado, esto es debido a sus efectos antiinflamatorios, y a la reducción de la cantidad de células T activadas.

Hasta el momento, se han estudiado y desarrollado *in vitro* dos formas de anillos intravaginales:

- Anillo intravaginal tipo matriz de polivinilpirrolidona (PU) o alcohol de vinilo. El fármaco es incorporado en la matriz por el método de moldeo con disolvente donde se dispersa homogéneamente y su liberación está caracterizada por ir descendiendo la dosis a lo largo del tiempo.
- No presenta efecto significativo sobre la viabilidad celular, la formación de colonias vaginales o la producción de citoquinas proinflamatorias.

Una vez que el fármaco se encuentra en el interior del anillo, este es liberado mediante difusión pasiva, teniendo en cuenta que el patrón de liberación esta afectado por:

- ✓ La cantidad de fármaco cargado en la matriz
- ✓ La naturaleza química del fármaco
- ✓ Las propiedades fisico-químicas de la matriz
- ✓ Área de superficie expuesta del dispositivo

La hidroxiclороquina se mantiene estable en los dispositivos treinta días, según estudios de estabilidad demostrados.

- Anillo intravaginal tipo depósito, donde la liberación del fármaco está controlada por la membrana que recubre el núcleo hasta lograr una liberación prolongada de catorce días.

Los dos modelos descritos son diseñados por inyección de fusión en caliente a 140°C. (Figura 12)

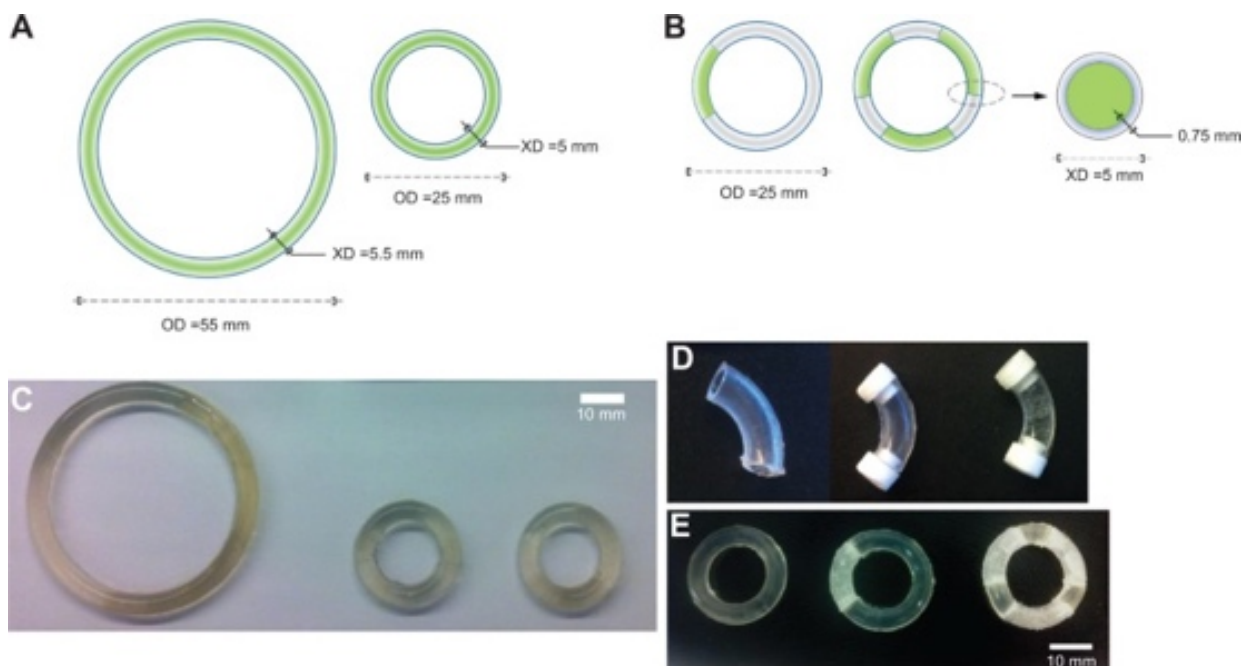


Figura 12- (A) matriz de un anillo intravaginal con hidroxiclороquina (verde) dispersos dentro de la matriz de PU y (B) anillos tipo depósito, que contienen diferentes cantidades de hidroxiclороquina depósito. (C) anillo libre de fármaco de gran tamaño (a la izquierda), un pequeño anillo libre de fármaco (en el centro), y por último un anillo cargado (a la derecha). (D) los segmentos de PU fabricados a través de la inyección de fusión en caliente para los estudios de liberación in vitro. (E) Diferentes anillos que contienen un segmento de depósito pequeño cargado con hidroxiclороquina y un anillo más pequeño con tres segmentos depósito (derecha).

Tras haber sido estudiados, se ha podido demostrar que la carga viral cuenta con un 50% de inhibición viral y un 75% de la replicación del VIH⁽³³⁾.

6.6 Anillo intravaginal para la liberación sostenida de dapivirina

TMC 120 (dapivirina) es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa, en el estudio ha sido incorporado en un anillo intravaginal de silicona tipo reservorio, junto con diversos excipientes farmacéuticos, creando el primer dispositivo que ha finalizado con éxito los estudios de fase III. Durante su evaluación, los resultados han demostrado que la dapivirina se libera de manera constante, siguiendo una cinética de orden cero en un período de veintiocho días, pudiendo ser modificada la velocidad de liberación incorporando distintos excipientes modificadores de la velocidad. Se han incorporado diferentes excipientes para observar el efecto que pueden presentar sobre el principio activo, por ejemplo, el excipiente líquido hidrófobo isopropil miristato, el cual, tuvo pocos efectos sobre las tasas de liberación diaria en estado estacionario, sin aumentar tampoco la concentración constante de fármaco liberado. Por otro lado, la lactosa, un excipiente hidrófilo, posee un gran efecto ante la disminución de la liberación de TMC 120, por lo que está exento de uso para dichos anillos.

Del estudio podemos concluir que la dapivirina se libera de los anillos intravaginales en cantidades potencialmente capaces de mantener una concentración vaginal protectora. Se observó, además, que las velocidades de liberación observadas se pueden mantener durante al menos un año a partir de un solo anillo. La liberación del principio activo y las propiedades mecánicas de los dispositivos pueden ser modificadas por la naturaleza de los excipientes hidrófobos e hidrófilos que pueden ser incorporados⁽³⁴⁾.

7. CONCLUSIONES

Los estudios evaluados han permitido concluir que los anillos intravaginales como forma farmacéutica sólida de administración de antirretrovirales en la prevención del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), poseen gran adherencia al tratamiento y gran aceptabilidad por las mujeres, gracias a su beneficio coste-efectividad y el control de uso propio por parte de cada usuario. Además de ofrecer dichas investigaciones, las primeras evidencias para que los anillos intravaginales se conviertan en un vía para la administración de microbicidas, sustituyendo los empleados hasta ahora, como son los geles. Son por tanto, el primer paso de una estrategia más ambiciosa que persigue desarrollar un dispositivo que sea capaz de, no sólo prevenir el VIH, sino también otras infecciones de transmisión sexual como el virus del papiloma humano o el virus herpes, así como prevenir los embarazos no deseados.

Dentro de los diseños estudiados en los diferentes anillos intravaginales, aquellos que pueden contener más de un antirretroviral que actúen en diferentes puntos del ciclo reproductivo del virus, como los diseños tipo vainas o segmentado, son los más efectivos para prevenir el contagio.

8. BIBLIOGRAFÍA

- (1) [Www.infosalus.com/actualidad/noticia-administracion-vaginal-evita-efectos-adversos-medicamentos-orales-20100526115759.html](http://www.infosalus.com/actualidad/noticia-administracion-vaginal-evita-efectos-adversos-medicamentos-orales-20100526115759.html) (fecha de acceso 2 enero, 2017)
- (2) <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2007/pr61/es/> (fecha acceso 17 enero, 2017)
- (3) <http://www.aego.es/otra-informacion/anatomia-del-genital-femenino> (fecha de acceso 18 enero, 2017)
- (4) <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARIA%20ANTONIETA%20BALLESTEROS%20VIZOSO.pdf> (fecha de acceso 20 enero, 2017)
- (5) <http://www.sanitas.es/sanitas/seguros/es/particulares/biblioteca-de-salud/ginecologia/aparato-genital-femenino/funciones-vagina.html> (fecha de acceso 25 enero, 2017)
- (6) <http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/186.pdf> (fecha de acceso 5 diciembre, 2016)
- (7) https://ocw.ehu.eus/pluginfile.php/10127/mod_resource/content/1/10122015_materiales_de_estudio/Tema_18_Formas_farmaceuticas_de_administracion_rectal_y_vaginal.pdf (fecha de acceso 9 diciembre, 2016)
- (8) <http://www.embarazoybebes.com.ar/anticonceptivos/anillo-anticonceptivo-vaginal-uso-y-caracteristicas> (fecha de acceso 10 diciembre, 2016)
- (9) Karl M, Karen-Leigh E, Patrick K, Joseph R, Thomas JS. Advances in microbicides vaginal rings. Elsevier B.V. 2010;S-30:S-39
- (10) Malcom K, Woolfson D, Russell J, Andrews C. In vitro release of nonoxynol-9 from silicone matrix intravaginal rings. J. Cont. Rel. 2003;(91):355-364.
- (11) Karl M, Karen-Leigh E, Patrick K, Joseph R, Thomas JS. Advances in microbicides vaginal rings. Elsevier B.V. 2010;S-30:S-39.
- (12) Neves JD. Pharmaceutical Manufacturing, handbook. Antiviral. Research 2008;(88):S30-S39.
- (13) Johnson TJ, Gupta KM, Fabian J, Albright TH, Kiser PF. Segmented polyurethane intravaginal rings for the sustained combined delivery of antiretroviral agents dapivirine and tenofovir. Eur J Pharm Sci. 2010;(39):203-212.

- (14) Szycher M. Biostability of polyurethane elastomers: a critical review. *J. Bio- mater Appl.* 1988;(3):297–402.
- (15) Malcolm R, Woolfson A, Toner C, Morrow R, McCullagh S. Long-term, controlled release of the HIV microbicide TMC120 from silicone elastomer vaginal rings. *J Antimicrob Chemother.* 2005;(56):954-6.
- (16) Morris G, Lacey C. Microbicides and HIV prevention: lessons from the past, looking to the future. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;(23):57-63.
- (17) Klasse P, Shattock R, Moore J. Antiretroviral drug-based microbicides to prevent HIV-1 sexual transmission. *Annu Rev Med.* 2008;(59):455-71.
- (18) Loxley A, Ghokale A, Kim Y, O’Connell J, Mitchnick M. Ethylene-vinylacetate intravaginal rings for zero-order release of an antiretroviral drug. 35th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society. 2012:14.
- (19) Johnson T, Gupta K, Fabian J, Albright T, Kiser P. Segmented polyurethane intravaginal rings for the sustained combined delivery of antiretroviral agents dapivirine and tenofovir. *Eur J Pharm Sci.* 2010;(39):203-12.
- (20) Karl M, Karen-Leigh E, Patrick K, Joseph R, Thomas JS. Advances in microbicides vaginal rings. Elsevier B.V. 2010;S-30.S-39.
- (21) Thurman A, Clark M, Doncel G. Multipurpose prevention technologies: biomedical tools to prevent HIV-1, HSV-2, and unintended pregnancies. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2011;(2011):1-10.
- (22) Han Y, Singh M, Saxena B. Development of vaginal rings for sustained release of nonhormonal contraceptives and anti-HIV agents. *Contraception.* 2007;(76):132-8.
- (23) Damian F, Ho E, Clark M, Friend D, Kiser P. Dual protection polyurethane intravaginal rings for the simultaneous delivery of levonorgestrel and UC781 Microbicides. *Building Bridges in HIV Prevention.* 2010;226.
- (24) Justin TC, Meredith RC, Namdev BS, Todd JJ, Eric MS, Andrew KA, Joel SN, Judit F, David RF, Patrick FK. Engineering a segmented dual-reservoir polyurethane intravaginal ring for simultaneous prevention of VIH transmission and unwanted pregnancy. *PLoS One.* 2014;(3):88-509.
- (25) Roumen F, Apter D, Mulders T, Dieben T. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Hum Reprod.* 2001;(16):469-75.
- (26) Johnson T, Srinivasan P, Albright T. Safe and sustained vaginal delivery of pyrimidinedione HIV-1 inhibitors from polyurethane intravaginal rings. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;14.
- (27) Sivin I, Diaz S, Croxatto H, et al. Contraceptives for lactating women: a comparative trial of a progesterone-releasing vaginal ring and the copper T 380A IUD. *Contraception.* 1997;(55):225-32.
- (28) Marc MB, Butkyavichene I, Scott A, Gilbert L, Christine SM, Thomas JS, John AM. An intravaginal ring for sustained delivery of tenofovir disoproxil fumarate. *Int J Pharm* 2015;(1):579-587.
- (29) Priya S, John AM, Manjula G, Scott A, Flora Y, Chuong TD, James MM, Jining Z, Rob F, Christine SM, Irina B, Janet MM, Thomas JS, Marc MB, James MS. Topical Delivery of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine from Pod-

- Intravaginal Rings Protects Macaques from Multiple SHIV Exposures. *Plos One*. 2016;11(6):e0157061.
- (30) Marc MB, Irina B, Joshua G, Sean K, Etana K, Amanda MM, Cali N, Thomas J. Smith, David RF, Meredith RC, John AM. An Intravaginal Ring for the Simultaneous Delivery of Multiple Drugs. *J Pharm*. 2012;101(8):10-1002.
- (31) John AM, Amanda MM, Thomas JS, Sean K, Cali N, Kathleen L, Massoud M, Marc MB. Pharmacokinetics of a Multipurpose Pod-Intravaginal Ring Simultaneously Delivering Five Drugs in an Ovine Model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Aug;57(8):3994–3997.
- (32) John AM, Irina B, Scott AC, Manjula G, Rob F, Christine SM, Flora Y, Jeremiah T, Mark AM, Craig WH, Thomas J. Smith, Marc MB. Combination Pod-Intravaginal Ring Delivers Antiretroviral Agents for HIV Prophylaxis: Pharmacokinetic Evaluation in an Ovine Model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(6):3759–3766.
- (33) Yufei C, Yannick LT, Amanda Li, Keith R, Emmanuel A. Development of polyether urethane intravaginal rings for the sustained delivery of hydroxychloroquine. *Drug Des Devel Ther*. 2014;(8):1801–1815.
- (34) David W, Karl M, Ryan JM, Clare F, Stephen DM. Intravaginal ring delivery of the reserve transcriptase inhibitor TMC 120 as an HIV microbicide. 2006;(325):82-89.