



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO FIN DE GRADO

FORMULACIONES VAGINALES PARA LA PREVENCIÓN DEL SIDA III

Autor: Álvarez Atienza, Sara

Tutor: Ruiz Caro, Roberto

Convocatoria: Junio 2017

Resumen

El VIH es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, fundamentalmente en los países más desfavorecidos. El SIDA es la enfermedad provocada por la infección del VIH. Es importante subrayar la situación en la que se encuentran las mujeres ya que en muchos países es muy habitual la violencia sexual contra mujeres y niñas y las medidas que tienen a su alcance para la protección y prevención de las enfermedades sexuales son muy escasas. Cada año 380.000 jóvenes mujeres entre 10 y 24 años contraen la infección por VIH, y el 80% de ellas viven en el África subsahariana. Debido a esto, es necesario disponer de diferentes métodos de prevención que puedan ser controlados por las mujeres, un ejemplo de ello, los microbicidas.

En este trabajo se ha recogido y analizado los artículos más notables sobre los diferentes estudios de formulaciones microbicidas para prevenir la transmisión sexual del VIH.

Con los resultados disponibles hasta la fecha, se puede afirmar que los surfactantes han sido rápidamente descartados como microbicidas, por su falta de eficacia protectora. Entre todas las formulaciones estudiadas, las más prometedoras son aquellas que contienen fármacos antirretrovirales como son el Maraviroc o el Tenofovir. Los probióticos han aparecido recientemente como potenciales microbicidas, pero aún se encuentran en fase de desarrollo.

Por último cabe destacar que, los microbicidas son una herramienta prometedora para prevenir la transmisión del VIH, pero aún queda un largo camino para recorrer ya que se trata de un campo muy reciente con un amplio margen de estudio.

Introducción

Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) son infecciones que se pueden adquirir por tener relaciones sexuales con alguien que ya esté infectado. Las causas de estas enfermedades son virus, bacterias y parásitos. Las ETS y las complicaciones derivadas de ellas se sitúan entre las principales enfermedades de los países más desfavorecidos. Todo esto provoca que las autoridades sanitarias tengan que buscar soluciones para controlar y prevenir estas enfermedades.

La prevalencia del SIDA se considera actualmente pandemia. Esta enfermedad es uno de los principales problemas en el mundo pero sobre todo en los países en vías de desarrollo.

Actualmente, está estimado que alrededor de 35 millones de personas son seropositivos y unos 19 millones no saben que presentan la infección. [1]

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), *Retroviridae Lentivirus*, es el virus que causa el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) y se trata de una enfermedad crónica.

Este virus mata o daña las células del sistema inmunitario del organismo (especialmente los linfocitos T CD4+), hasta que el individuo alcanza un estado de “inmunodeficiencia”. Los síntomas relacionados con la infección aguda por VIH pueden ser similares a los de una gripe u otras enfermedades virales como pueden ser fiebre y dolor muscular, dolor de cabeza, dolor de garganta, sudoración nocturna, diarrea. Sin embargo, otras personas no tienen síntomas en el momento que se produce la infección. Durante las siguientes semanas y meses la enfermedad aguda avanza hasta convertirse en una enfermedad asintomática. Esta etapa tiene una duración variable. Es por eso que durante esta etapa una persona que ha sido infectada por el virus no tendría por qué saber que es portadora del virus y es capaz de infectar a otras personas. [2]

Cuando no se recibe tratamiento, casi todas las personas infectadas por VIH acaban contrayendo el SIDA. Este periodo variable puede ir desde los 2 hasta los 20.

Se han identificado dos tipos de virus diferentes, el VIH-1 y el VIH-2. Ambos comparten algunas propiedades epidemiológicas pero desde el punto de vista serológico y geográfico son relativamente diferentes. Aparentemente, el grado de patogenicidad del VIH-2 es menor que la del VIH-1 ya que, cuando se produce una infección del primero, el número de virus que circulan en el organismo es menor y esto provoca que la evolución sea más pausada y el periodo de incubación más largo. A pesar de ello, ambos tipos de virus acaban causando el SIDA que se corresponde a la etapa más avanzada de la infección. En este momento es cuando aparecerían las llamadas infecciones oportunistas, infecciones que en un individuo inmunocompetente no causarían problema, pero en el caso de un individuo seropositivo, su evolución podría causar la muerte del mismo. En clínica, se considera que una persona sufre SIDA cuando el recuento de linfocitos T CD4+ es inferior a $200/\text{mm}^3$ o cuando el estado de inmunodeficiencia se evidencia por la aparición de una enfermedad oportunista grave. [2]

La transmisión del virus se puede realizar por tres mecanismos diferentes: transmisión sexual, mediante la exposición directa a secreciones de personas infectadas con semen o secreciones vaginales; transmisión sanguínea (exposición a sangre o derivados, ya sea por transfusiones y

trasplantes o por vía parenteral a causa del uso de agujas contaminadas); y transmisión perinatal o vertical durante el embarazo, el parto o en la lactancia. Una vez que el virus consigue entrar en el organismo, la glicoproteína 120 de la envoltura viral se une a la molécula CD4 en la membrana de los linfocitos T, macrófagos, células dendríticas, monocitos y en general cualquier célula que exprese en su superficie al receptor CD4. A continuación, la envoltura viral se fusiona con la membrana celular permitiendo la entrada de la cápside viral. Dentro de la célula las proteínas de la cápside permanecen asociadas al ARN viral (ARNv) mientras se copia a una cadena de ADN mediante la ADN polimerasa dependiente de ARN/ADN y la transcriptasa inversa. Después el ADN es degradado por la ribonucleasa H y se sintetiza la cadena complementaria de ADN para generar ADN de doble hélice (provirus), el cual se integra en el genoma celular gracias a una serie compleja de reacciones que son catalizadas por la enzima integrasa. El provirus integrado puede persistir latente por un periodo de tiempo indefinido o puede obligar a la maquinaria celular a producir ARNv con la ayuda de la polimerasa, la cual puede ser usado para la fabricación de proteínas virales, con las que se ensamblarán nuevos viriones. El nuevo virus ensamblado sale de la célula para ir a infectar a nuevas células. Al ocurrir esto se provoca la muerte de la célula huésped. [3]

En los tratamientos antirretrovirales se usan fármacos que han demostrado retrasar la progresión de la enfermedad y aumentar la supervivencia de la persona infectada. El objetivo del tratamiento antirretroviral (TAR) es reducir la carga vírica hasta niveles que no se puedan detectar, para ampliar la inmunocompetencia y evitar posibles contagios. Los fármacos antirretrovirales se pueden catalogar en función del momento del ciclo del virus en el que realizan su acción. Así podemos encontrar:

- Inhibidores de la entrada o de la fusión (IE) → Enfuvirtide
- Inhibidores de la transcriptasa inversa. Se pueden clasificar a su vez en:
 - Análogos de nucleótidos/nucleósidos (ITIAN) → Tenofovir, Adefovir, Zidovudina, Didanosina, Estavudina, Emtricitabina, Abacavir, Lamivudina
 - No análogos de nucleótidos/nucleósidos (ITINAN) → Efavirenz, Rilpivirina, Nevirapina, Etravirina
- Inhibidores de la proteasa (IP) → Ritonavir, Darunavir
- Inhibidores de la integrasa (II) → Dolutegravir, Raltegravir.

Actualmente, el tratamiento de elección consiste en la combinación de tres fármacos que incluye dos ITIAN asociados a un ITINAN, un IP o un II. Es muy importante decidir en qué momento inicia un paciente el tratamiento y que éste sea mantenido a lo largo del tiempo.

Cuando existe una infección aguda, debe considerarse iniciar el tratamiento en el caso en el que exista un alto riesgo de transmisión. Por otra parte, se recomienda iniciar el tratamiento en pacientes con infección aguda sintomática cuando exista una afectación a nivel neurológico o de cualquier otro órgano o sistema (hepatitis, trombocitopenia...), cuando la sintomatología tenga una duración prolongada (más de siete días), cuando se acompañe de situaciones clínicas que tengan relación con la inmunodepresión o cuando se acompañe de una inmunodepresión de los linfocitos T CD4+ < 350/ μ L. En la actualidad, el inicio del TAR durante una infección aguda es aún controvertido, ya que se desconoce su potencial beneficio a largo plazo.

Los ITINAN y los IE están contraindicados para el VIH-2, pues presenta resistencia intrínseca a estos fármacos. Sin embargo, sí es sensible a los ITIAN, no obstante, su barrera genética es más baja que la del VIH-2. Aunque no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que permitan identificar regímenes de uso preferencial en la infección por VIH-2, se recomienda como TAR preferente la combinación de dos ITIAN y un IP. [4]

A pesar de que exista una pandemia, los últimos datos obtenidos por el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA nos indican que en los últimos años se ha logrado reducir el número de casos de nuevas infecciones así con el índice de mortalidad y que continúa disminuyendo en todo el mundo.

En el 2011 las Naciones Unidas publicó una declaración política sobre el VIH y el SIDA con unos objetivos y unos compromisos de erradicación pero posteriormente se publicó en 2016 otra declaración llamada “Estrategia; objetivos, metas, visión” que contenía igualmente 10 puntos, a cumplir en el 2020, que son los siguientes [5]:

1. Que el 90% de la población (niños, adolescentes y adultos) que viva con VIH conozca su situación, que el 90% de la población que vive con VIH estén recibiendo tratamiento y que el 90% de la población que esté en tratamiento suprima la carga viral.
2. Que haya cero infecciones entre niños y madres.

3. Que el 90% de la población joven posea las habilidades, el conocimiento y la capacidad de protegerse a sí mismos del VIH.
4. Que el 90% de los hombres y mujeres, especialmente los jóvenes y aquellos que vivan en zonas de alta prevalencia, tengan acceso a tratamientos preventivos antiVIH así como a los servicios sanitarios de reproducción y sexualidad.
5. Que 27 millones de hombres en zonas con alta prevalencia sean voluntaria y médicamente circuncidados como parte de los servicios sanitarios sexuales y de reproducción para hombres.
6. Que el 90% de la población, incluido aquellos que trabajen del sexo, hombres que tengan sexo con mujeres, personas que consuman drogas parenterales, transexuales, encarcelados al igual que inmigrantes tengan acceso a tratamientos preventivos antiVIH.
7. Que el 90% de las mujeres y niñas vivan libres de la desigualdad de sexos y de la violencia de género para mitigar el riesgo y el impacto del VIH.
8. Que el 90% de la población con riesgo de infección o afectados por el VIH no presenten ningún tipo de discriminación especialmente en el ámbito de la salud, la educación o en el trabajo.
9. Que las inversiones financieras globales para el SIDA en respuesta a los bajos y medianos ingresos de los países alcancen al menos un valor de 30 mil millones de dólares.
10. Que el 75% de la población a riesgo o afectados por el VIH se beneficie de protección social, si la necesita.

Entre todos estos objetivos, el número 7 en concreto, nos hace estudiar el problema que existe entre las mujeres y las niñas en estos países en vías de desarrollo en cuanto a la protección contra el VIH. Se ha observado que la transmisión del VIH de un hombre a una mujer es muy alta, esto es debido a los problemas que existen en cuanto a los métodos de prevención contra las ETS, como el uso de los preservativos o la monogamia. Muchas de las veces, estos métodos son ineficaces o no están al alcance de las mujeres ya que muchos hombres están en contra del uso de preservativos o las mujeres no consiguen que ellos los utilicen. Debido a esto, más del 50% de las nuevas infecciones por VIH se dan en mujeres.

Además, los problemas afrontados por las chicas jóvenes y adolescentes como son la violencia de género, incluyendo el abuso sexual, la falta de acceso a la educación y a la sanidad, así como la protección social determinan como de capaces son de protegerse del VIH

o tener acceso a la TAR. Los datos son preocupantes ya que cuatro de cada diez nuevas infecciones se dan entre mujeres de 15 a 24 años. Otros datos también revelan que más del 45% de las chicas adolescentes admiten que su primera experiencia sexual fue forzada. Muchos estudios demuestran que la violencia de género aumenta el riesgo de transmisión del VIH y los embarazos no deseados.

Por otra parte, los últimos datos recogidos indican un aumento significativo de la poligamia en algunos países (Burkina Faso, Congo, Costa de Marfil, Etiopía, Gabón, Guyana, Ruanda, Sudáfrica, Uganda, Tanzania y Zimbabue), así como un descenso en el uso de preservativos (Costa de Marfil, Níger, Senegal y Uganda)[6].

Por esta razón, es necesario disponer de métodos de prevención de la transmisión controlados por las mujeres, como son los microbicidas y los preservativos femeninos. Además, los nuevos avances en prevención del VIH son las formulaciones vaginales destinadas, precisamente, a la protección de la mujer.

Las formulaciones de administración vaginal consisten en la aplicación del fármaco en forma de líquido, sólido o semisólido para tratar, habitualmente, afecciones locales en el aparato genital. La ventaja de este tipo de administración es que se evita el efecto de primer paso hepático obteniendo una mayor biodisponibilidad del fármaco y, además, una reducción de los efectos adversos. La biodisponibilidad depende del espesor del epitelio de la vagina, la composición del fluido y su pH.

Un microbicida vaginal se define como un agente incluido en una formulación tópica destinada a la prevención de la transmisión de patógenos de tipo sexual, ya sea mediante la inactivación de los mecanismos del patógeno, mediante la formación de una barrera física o mediante la mejora de los mecanismos de protección natural de la vagina y del cuello uterino. [7]

Actualmente existen diferentes formas farmacéuticas en las que se puede administrar estos principios activos. Estudiaremos geles y *films*, anillos vaginales, comprimidos y cápsulas.

Objetivos

El objetivo del trabajo es realizar una exhaustiva revisión bibliográfica de las distintas formulaciones vaginales que se han desarrollado en los últimos años y que actualmente se encuentran en investigación para poder prevenir la infección y la transmisión del VIH.

Además, se pretende justificar la necesidad actual de disponer de métodos de prevención de la transmisión del VIH eficaces y que puedan ser controlados por las mujeres, con el fin de detener la transmisión como un primer paso para acabar con la epidemia del SIDA.

Metodología

Para realizar este trabajo se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica rigurosa, usando las bases de datos donde existe acceso a multitud de artículos de investigación biomédica (PubMed, Elsevier...), libros científicos o webs institucionales.

El método fue analizar las diferentes fórmulas vaginales microbicidas clasificadas en función de la fórmula farmacéutica empezando por las más antiguas y sencillas y terminando por las actuales viendo las ventajas e inconvenientes de cada una de ellas.

Resultados y discusión

Existen diversos tipos de formulaciones vaginales para prevenir la transmisión del VIH. Para poder analizarlos bien se van a clasificar en función de la forma farmacéutica teniendo comprimidos, cápsulas, anillos vaginales, geles o films. Todos ellos se administran de forma local en la vagina. Para que sean eficaces y estables tendrán que poder adaptarse a ciertas propiedades fisiológicas del ambiente vaginal como son el pH, el flujo o la osmolaridad y poder adherirse a la mucosa vaginal. Todas estas propiedades son necesarias para garantizar una liberación prolongada del fármaco en cuestión y así poder garantizar su acción en las células vaginales y conseguir que la administración del medicamento sea menor y ayude a la adherencia al tratamiento. [7]

Los microbicidas pueden impedir la transmisión con su consecuente infección gracias a diferentes mecanismos de acción: [8]

- Haciendo de barrera entre el virus y el tejido vaginal.
- Estimulando las diferentes defensas naturales de la vagina contra el virus.
- Impidiendo que el virus se multiplique cuando ya se ha introducido en el tejido.
- Conservando la microflora normal vaginal.

1. Geles vaginales

Los geles son formulaciones semisólidas en las cuales una fase líquida es atrapada dentro de una red tridimensional formando una estructura macromolecular. Al comienzo, éstas fueron las formulaciones más estudiadas en el desarrollo de los microbicidas vaginales.

Dentro de todos los geles, los hidrogeles son las formulaciones más investigadas. Un ejemplo es un gel que contenía Nonoxynol-9 (N-9), un espermicida que pertenece al grupo de surfactantes y detergentes que inactivan directamente al virus. En los estudios realizados con un gel de N-9 al 5% para comprobar su acción como microbicida se concluyó que no protegía frente a la infección por VIH y además provocaba cambios en el epitelio vaginal, así como irritaciones y úlceras importantes en la zona, lo cual hacía que su uso conllevara a más riesgo de adquirir una ETS.[9]

Posteriormente, se estudió otro gel llamado SAVVY gel[®] que contenía otro surfactante que también posee acción como anticonceptivo, C31G al 1%. C31G es una mezcla de alquildimetil glicina y óxido de alquildimetil amina, que inhiben la adhesión microbiana. SAVVY gel[®] no demostró eficacia en la prevención de la infección por VIH. Es más, la incidencia de infecciones fue mayor en las pacientes tratadas con SAVVY gel[®] que en las tratadas con placebo. [10]

El Carraguard[®] es otro gel cuyo principio activo es el carragenano. Inhibe la penetración del virus formando una especie de revestimiento en la vagina gracias a su propiedad de mucoadhesión. El microbicida se formuló en forma de gel para ser aplicado por las mujeres en la hora previa a las relaciones sexuales. Los estudios demostraron su versatilidad, seguridad (ya que los efectos adversos producidos eran leves y poco frecuentes) y ser económico. Sin embargo, los ensayos en fase II no han logrado demostrar su eficacia en la prevención de la transmisión del VIH. [11,12]

El PRO2000[®] es un gel que tiene como fármaco un polímero sintético, el sulfonato de naftaleno. Se trata de un polianión con cargas negativas que tiene la habilidad de interactuar con las cargas positivas de la gp120 del virus, impidiendo que ésta reconozca la proteína diana CD4+ de las células inmunes, y por lo tanto, inhibe la fusión del virus y su entrada en la célula. Ensayos *in vitro* e *in vivo* han demostrado que PRO2000[®] es seguro y bien tolerado, no presenta efectos tóxicos, y es compatible con el uso de preservativos. Sin embargo, sigue en

ensayos de fase III, y aunque parecía prometedor, aún no ha demostrado ser efectivo en la prevención de la transmisión sexual del VIH. [13]

Actualmente, se encuentra en estudio otro gel llamado VivaGel[®], su principio activo es SPL7013. SPL7013 es un dendrímero especialmente desarrollado para actuar como microbicida contra el VIH y el Virus del Herpes Simple tipo 2 (VHS-2). VivaGel[®], con concentraciones de hasta 3% p/p, ha mostrado ser seguro en las aplicaciones rectal y vaginal en macacos y se ha observado la protección vaginal contra Virus de la Inmunodeficiencia Humano-del Simio (VIHS) en macacos. En la fase I del estudio en humanos VivaGel[®] ha demostrado ser bien tolerado. En estudios posteriores se tratará de expandir la fase I clínica inicial para evaluar VivaGel[®] en la prevención del VIH y de VHS-2 en infecciones genitales en mujeres. [14]

Otro polianión que se investigó fue el sulfato de celulosa (Ushercell[®]) que forma un hidrogel de alta viscosidad. En ensayos *in vitro* se reveló que producía una disminución de la función de la barrera epitelial y que además producía la activación de las vías de señalización proinflamatorias. [15]

La Cianovirina-N (CV-N) es una proteína procedente de las cianobacterias que es capaz de unirse irreversiblemente a la gp120 y evitar la entrada del virus, inactivando eficazmente el VIH-1, VIH-2 y el Virus de la Inmunodeficiencia en Simios (SIV). Se han desarrollado geles con diferentes concentraciones de CV-N, en concreto un gel con CV-N al 1% y otro gel al 2%. Ambos demostraron ser seguros en macacos, además de ofrecer una protección eficaz frente al virus. Además, no produjeron ningún efecto adverso o tóxico.[16]

La Grifitsina es otra lectina, como la CV-N, procedente de algas rojas que posee el mismo mecanismo de acción que ésta última. Actualmente, está en estudio y se ha demostrado que es eficaz en concentraciones mínimas. Por otra parte, se ha logrado expresar y purificar a partir de plantas transgénicas, lo que abarataría su coste. [17]

Por otra parte, existen varios geles que llevan como principio activo microbicidas que incluyen fármacos antirretrovirales inhibidores de la entrada, como el Maraviroc, fármaco aprobado para el tratamiento de la infección por VIH-1 con tropismo CCR5 en adultos. Es un antagonista de los receptores CCR5, unas proteínas localizadas en los linfocitos T, a las que se une el VIH para entrar en las células. El Maraviroc se une a estos receptores, impidiendo que el VIH infecte las células y se multiplique. Sin embargo, no es un fármaco activo en todos

los pacientes ya que en algunas personas el virus usa otro receptor llamado CXCR4 para entrar en las células. [18]

Se han realizado diferentes estudios respecto al Maraviroc. Uno de ellos evaluó la eficacia de un gel tópico vaginal de HidroxiEtilCelulosa (HEC) con Maraviroc al 2,2% en cepas de ratón humanizado (RAG-hu). Se aplicó el gel a las hembras y una hora después se expusieron al VIH-1 por vía vaginal con el fin de comparar la eficacia protectora del gel frente a placebo, observándose que ningún ratón se infectó con el virus. [19]

Otro ensayo con Maraviroc estudió la eficacia en macacos de un gel de HEC con Maraviroc en distintas concentraciones, alcanzando protección total frente al virus en el gel con 3,3% de Maraviroc. Sin embargo, para conseguir dicha protección es necesaria una concentración elevada en fluido vaginal, algo que se consiguió en el intervalo desde los 30 minutos a las 2 horas después de la administración del gel, por lo que la protección depende del periodo de tiempo entre la administración y el contacto con el virus. [20]

Más tarde, otro estudio trató de alargar el tiempo de permanencia del gel usando formulaciones de liberación sostenida. Dicho estudio realizó ensayos con formulaciones de Maraviroc en un gel de silicona. Este gel fue ensayado en macacos consiguiendo concentraciones mayores y más sostenidas en el tiempo en el fluido vaginal. [21]

Los análogos de nucleósidos/nucleótidos son un grupo de inhibidores de la transcriptasa inversa. El primero que demostró actividad frente al VIH es el Tenofovir. Este fármaco bloquea la actividad de la transcriptasa inversa, por lo que impide que el material genético viral pueda replicarse y evita que el virus se multiplique. [22]

El estudio CAPRISA 004 evaluó la eficacia de un gel de Tenofovir al 1% como prevención del VIH en mujeres sudafricanas. Se observó que el gel lograba disminuir un 39% las infecciones por VIH, llegando incluso al 54% de protección cuando las mujeres tenían alta adherencia al tratamiento. Pese a que estudios más recientes han confirmado la eficacia de dicho gel [23,24], también nos encontramos con estudios que usaron un gel de Tenofovir al 1% en mujeres africanas y no demostraron reducir la probabilidad de contagio del VIH, aunque hay que destacar la baja adherencia al tratamiento. [25]

2. Anillos vaginales

Son dispositivos flexibles circulares poliméricos que se insertan en la vagina y que permiten la administración de fármacos microbicidas y su liberación controlada sin interferir durante el coito. [26]

Inicialmente Nel y colaboradores estudiaron un anillo vaginal usado como microbicida que permitiera una liberación sostenida de Dapivirina, y que en ensayos de fase I, mostró ser seguro y bien tolerado. Asimismo, en ensayos posteriores mostró tener un perfil de seguridad aceptable con baja absorción a nivel sistémico. En la actualidad, se están llevando a cabo más estudios sobre su seguridad y eficacia debido a sus prometedores resultados. [27,28]

Posteriormente, se realizó un estudio en fase III de anillos de Dapivirina en mujeres africanas. Éste fue un estudio aleatorio, comparando con placebo para evaluar la seguridad y la efectividad de un anillo de Dapivirina durante un mes. Se observó que se redujo en un 27% la adquisición de VIH, un 37% en sitios con una adhesión al tratamiento aceptable y una reducción del 56% en mujeres de más de 21 años. [29]

Actualmente, se ha tratado de desarrollar un anillo vaginal de liberación prolongada de Dapivirina como microbicida y Levonorgestrel como fármaco anticonceptivo. Los datos del estudio realizado mostraron la viabilidad de conseguir un anillo tipo matriz de 60 días o un anillo tipo reservorio de 90 días para la liberación simultánea de Dapivirina y Levonorgestrel para la protección del VIH *in vitro*. [30]

Por otra parte, para intentar resolver el problema del poco tiempo de protección del gel de Maraviroc frente el VIH, se trató de conseguir alguna forma farmacéutica de liberación prologada en el tiempo. Se realizaron ensayos con anillos vaginales de elastómero de silicona que incluían el fármaco y liberaban el principio activo de forma controlada a lo largo de 28 días. En el estudio se llegaron a alcanzar concentraciones en el fluido vaginal superiores a la CI50 (Concentración Inhibitoria en el 50% de los casos) y por lo tanto, se demostró un tiempo de protección apropiado para la mujer. [31]

Más tarde se desarrolló una anillo vaginal que liberaba Tenofovir de forma sostenida durante más de 28 días y que mostró ser seguro en macacos, por lo que parece una forma farmacéutica prometedora para prevenir la transmisión sexual del VIH y por ello, se encuentra en fase de ensayos clínicos. [32]

Así mismo, como formulaciones alternativas se ha ensayado la eficacia de anillos vaginales cargados con Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) en hembras de macaco frente a placebo. Durante 12 semanas, los animales se expusieron al virus por vía vaginal, una vez a la semana. Se observó que todos los macacos tratados con placebo sufrieron la infección, mientras que solamente uno de los seis que recibieron anillos cargados con TDF resultó infectado. Por lo tanto, se puede afirmar que el anillo con TDF proporciona una protección duradera aún frente a repetidas exposiciones al virus. [33]

Otros investigadores desarrollaron un anillo vaginal de silicona que libera de forma simultánea Aciclovir y Tenofovir que, estudiado en conejos y ovejas, presentó una liberación sostenida de ambos fármacos durante los 28 días que duró dicho estudio. Así mismo, los resultados alcanzados señalan que la formulación posee un gran potencial para la prevención del VIH y otras ETS como el herpes vaginal. [34]

Por otro lado, investigadores han desarrollado algunos estudios para combatir la transmisión del VIH de una manera diferente: usar anticuerpos monoclonales humanos. En concreto, los estudios se realizaron con un anticuerpo monoclonal ampliamente neutralizante llamado VCR01-N. Éste es capaz de unirse al antígeno gp120 del virus y evitar la unión de la misma a los linfocitos T CD4. La formulación de estudio fue un anillo vaginal compuesto de VCR01-N, trealosa, Tween 20[®] e histidina para formar el núcleo del anillo y Poli D,L-láctida (PLA), diclorometano y etilacetato para recubrir el núcleo. Al completar el estudio, se vio que dicho anticuerpo poseía una alta capacidad de neutralización del VIH y que era capaz de liberarse de forma controlada durante 21 días en macacos reshus sin efectos adversos.[35]

3. Comprimidos y cápsulas vaginales

Los comprimidos vaginales son formas farmacéuticas sólidas obtenidas por compresión, precedida mayoritariamente por un proceso de granulación. Su forma es variada y está orientada a facilitar su aplicación: ovoide, elíptica, esférica, almendrada o, más corrientemente, en forma de barrita biconvexa más o menos aplanada. Carecen de ángulos y aristas cortantes para evitar lesiones irritativas en la mucosa vaginal, que se traducirían en un aumento del flujo vaginal con el consiguiente arrastre del fármaco hacia el exterior. Los comprimidos vaginales presentan las características generales de comprimidos no recubiertos y en su formulación intervienen, básicamente, los excipientes clásicos empleados en los comprimidos convencionales.

Las cápsulas vaginales, u óvulos con cubierta, son similares a las cápsulas con cubierta blanca. Son de formas variables, generalmente ovoides, lisas y de aspecto uniforme. [36]

El primero creado con fines preventivos fue un comprimido de liberación sostenida con Tenofovir, que presentaba buenas características de friabilidad y dureza y que permitía una liberación más duradera del fármaco. [22]

Posteriormente, se han estado estudiando *in vitro* y *ex vivo* diferentes comprimidos vaginales con Tenofovir como principio activo y diferentes polímeros solos o en combinación, como son el Quitosan (CH), HidroxiPropilMetilCelulosa (HPMC), Goma Guar (GG) o Eudragit RS[®] (ERS), para modificar el tiempo de liberación del fármaco en el fluido vaginal. En este estudio se observó y analizó el tiempo que tardaban los diferentes comprimidos en hincharse y liberar el fármaco en función de las propiedades de cada polímero. En los resultados se observó que los comprimidos de HPMC y de CH liberaban de una manera más controlada el fármaco comparado con aquellos fabricados con ERS y GG. Esto dependía de la microestructura que se formaba el polímero al hincharse en el medio y del tamaño del poro formado. Además, se pudo establecer el tiempo de permanencia en la mucosa (mucoadhesión) de cada comprimido en función del polímero con el que estuviera fabricado. Así pues, aquel hecho con CH permanecía alrededor de 48h mientras que los elaborados con GG, HPMC y ERS permanecían aproximadamente 160h, 180h y 140h, respectivamente. [37]

Por otra parte, se desarrolló un comprimido vaginal de bomba osmótica que liberaba IQP-528, una pirimidindiona, durante 10 días después de la administración. Esta formulación se estudió en ovejas y se vio que permitía una liberación continuada del principio activo. Cuando ocurre el acto sexual el pH se modifica (debido a la entrada del semen con pH básico) y se produce una mayor liberación del fármaco, por lo que esta nueva formulación parece muy prometedora en casos de contagios de hombres a mujeres. [38]

Por último, en cápsulas cabe destacar aquellas blandas con gel que contienen *Lactobacillus*. Las bacterias de este género son consideradas como probióticos y aunque su potencial como microbicida aún es discutido, cada vez tienen una mayor importancia. Se estudiaron bacterias de este género con el objetivo de modificarlas para que sean capaces de expresar moléculas con capacidad de inhibir al VIH. [39,40]

4. *Films* vaginales

En concreto los *films* de administración vaginal son formulaciones sólidas de rápida dilución en contacto con el fluido vaginal. Son finas láminas de polímeros, los cuales permiten una administración local del principio activo. En comparación con las fórmulas estudiadas anteriormente presentan algunas ventajas: extensa superficie de absorción, alta permeabilidad, fácil administración sin necesidad del uso de un aplicador, facilidad para dispersarse en el fluido vaginal entre otras. Por otra parte, cabe destacar que no interfiere con la microflora vaginal por lo que también sería una gran ventaja. Sin embargo, este tipo de formulaciones puede provocar irritación local y/o influencia en las relaciones sexuales. [41]

Para la correcta fabricación de un *film* hay que escoger primero el polímero y posteriormente el plastificante. Los polímeros más habituales son los poliacrilatos, polivinilalcoholes y los derivados de celulosa. En el caso del plastificante, los más usados son la glicerina o el propilenglicol.

Se están desarrollando varios *films* con diferentes principios activos para que sean eficaces y seguros para la prevención de la transmisión del VIH.

El primer *film* diseñado estaba compuesto por sulfonato de poliestireno y mostraba buenas características mucoadhesivas para prevenir las ETS. Se demostró la seguridad suficiente para seguir con los ensayos posteriores toxicológicos y clínicos tras la fase I. [42]

Otro *film* se formuló con Abacavir como principio activo. Abacavir es un inhibidor de la transcriptasa análogo de nucleósido. Este fármaco ha demostrado tener *in vitro* actividad frente VIH-1 y VIH-2. Presenta mínima citotoxicidad tanto *in vitro* como *in vivo*. El *film* de Abacavir se formuló a partir de diferentes combinaciones de HPMC, como copolímero, y alginato sódico (polímero principal de carácter aniónico) por la técnica de evaporación del solvente. Los *films* resultantes eran finos, flexibles, transparentes y fáciles de manipular.

Las propiedades de estos *films* dependían de la cantidad de HPMC y de alginato sódico presente en el mismo. A mayor concentración de alginato sódico, mayor resistencia al plegado, mayor elongación y mayor ruptura. Pero por otro lado, disminuye la resistencia a la tracción. [43]

Por otra parte, se trató de desarrollar un *film* a base de Dapivirina. Este *film* destinado a la prevención del VIH presentaba la siguiente composición: PoliVinilAlcohol (PVA),

polietilenglicol, propilenglicol y glicerina. El *film* demostró ser efectivo en el bloqueo de la infección por VIH-1 en modelos tanto *in vitro* como *ex vivo*. Presentó una estabilidad de 18 meses. Igualmente, es seguro y se tolera bien durante 7 días. [41]

Más tarde, se formuló otro *film* con UAMC0398. Se trata de un microbicida que presenta una actividad potente frente al VIH. Se describe como una formulación sólida de naturaleza amorfa formada a partir de HPMC E5 como polímero y PoliEtilenGlicol 400 (PEG 400) como plastificante, en proporciones 70:30. Por otra parte, se comprobó que la formulación se disolvía rápidamente en menos de 10 minutos en un mililitro de fluido vaginal simulado (SVF). En cuanto a la estabilidad, era estable durante un mes a temperatura de 40°C, manteniendo estado amorfo. Además, se realizaron estudios *in vivo* en conejos y se demostró la capacidad de captación del fármaco por parte del tejido vaginal. [44]

Además, se ha desarrollado un *film* que contiene como principio activo 5-Cloro-3-[fenilSulfonil] Indol-2-Carboxamida (CSIC) que es un potente ITINAN que actúa frente el VIH-1 de forma muy potente. Éste fármaco tiene un carácter muy hidrofóbico por lo que se preformuló con un sistema de cosolvente constituido por PEG400, propilenglicol y glicerina en proporciones 5:2:1 que otorgaba una dispersión uniforme del CSIC en *film*. [45]

Conclusiones

Desde la última década se ha avanzado considerablemente en la lucha contra el SIDA y los resultados son verdaderamente prometedores.

Aún sigue en desarrollo la formulación vaginal con un microbicida como principio activo ideal para la prevención total contra el VIH. Es necesario encontrar las propiedades físicas, químicas y farmacocinéticas adecuadas para una buena penetración y distribución por el tejido vaginal, y que sea capaz de mantener la liberación del fármaco de manera prolongada para lograr la menor frecuencia de administración. Gracias a la información descrita en este trabajo se podría concluir que existen diferentes tipos de formulaciones vaginales que son bien aceptados por la población femenina para combatir la transmisión del VIH. A pesar de que la mayoría se encuentre en estudios, existen altas expectativas y además existen numerosos estudios de nuevas formulaciones vaginales muy esperanzadoras.

Bibliografía

1. Fauci A.S, Folkers G.K, Dieffenbach C.W. HIV-AIDS: Much accomplished, much to do. Nat Immunol. 2013;14(11):1104-1107.
2. VIH/SIDA.MedlinePlus. 2014 [actualizada Enero 2015; citada marzo 2017].
Disponible en:<https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000594.htm>
3. Campuzano RV. Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Universidad nacional autónoma de México. 2016. [Consulta Feb 2017]. Disponible en:
<http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/virologia/sida-vih.html>
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. Plan de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el SIDA. Enero 2012. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2016/gesida-guiasclinicas-2016-tar.pdf>
5. On the Fast-Track to end AIDS (UNAIDS, 2016-2021 Strategy). [Citado abril 2017].
Disponible en:
www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20151027_UNAIDS_PCB37_15-18_EN_rev1.pdf
6. The Gap report. UNAIDS. 2014 [citado marzo 2017]. Disponible en:
http://files.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf
7. Mahalingam A, Simmons AP, Ugaonkar SR, et al. Vaginal Microbicide Gel for Delivery of IQP-0528, a Pyrimidinedione Analog with a Dual Mechanism of Action against HIV-1. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(4):1650-1660.
8. Lara VH. Microbicidas. Proceedings of the Simposium SIDA 2007; 1 Dic 2007; Monterrey, Méjico.
9. Wilkinson D, Tholandi M, Ramjee G, Rutherford GW. Noxynol-9 spermicide for prevention of vaginally acquired HIV and other sexually transmitted infections: sistematice review and meta-analysis of randomised controlled trials including more than 5000 women. Lancet Infect Dis. 2002;2(10):613-617.
10. Feldblum PJ, Adeiga A, Bakare, et al. SAVVY vaginal gel (C31G) for prevention of HIV infection: a randomized controlled trial in Nigeria. PLoS One 2008;3(1):e1474.
11. O' Keef BR. Biologically active proteins from natural product extracts. J Nat Prod. 2011;64(10):173-187

12. Skoler-Karppoff S, Ramjee G, Ahmed K, et al. Efficacy of Carraguard for prevention of HIV infection in women in South Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9654):1977-1987.
13. McCormack S, Ramjee G, Kamali A, et al. PRO2000 vaginal gel for prevention of HIV-1 infection (Microbicides Development Programme 301): a phase 3 randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2010;37 (9749):1329-1337.
14. VivaGel™ (SPL7013 Gel): A candidate dendrimer- microbicide for the prevention of HIV and infection. Sealy Center of Vaccine Development And Department of Pediatrics, University of Texas Medical Branch, Galvesto, Texas, USA. *Int J Nanomedicine* 2007;2(4):561-566.
15. Cottrell ML, Kasuba ADM. Topical Microbicides and HIV Prevention in the Female Genital Tract. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(6):603-615.
16. Tsai CC, Emau P, Jiang Y, et al. Cyanovirin-N gel as topical microbicide prevents rectal transmission of SHIV89.6P in macaques. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2003; 19(7):635-641.
17. O'Keefe BR, Vojdani F, Buffa V, et al. Scaneable manufacture of HIV-1 entry inhibitor griffithsin and validation of its safety and efficacy as a topical microbicide component. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(15):6099-6104.
18. Celsentri® Ficha técnica del medicamento. European Medicines Agency (EMA). [Citado abril 2017]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000811/WC500022190.pdf
19. Neff CP, Kurisu T, Ndolo T, et al. A topical microbicide gel formulation of CCR5 antagonist maraviroc prevents HIV-1 vaginal transmission in humanized RAG-hu mice. *PLoS One* 2011;6(6):e20209.
20. Malcom RK, Forbes CJ, Geer L, et al. Pharmacokinetics and efficacy of a vaginally administered maraviroc gel in Rhesus macaques. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68(3):678-683.
21. Forbes CJ, Lowry D, Geer L, et al. Non-aqueous silicone elastomer gels as a vaginal microbicide delivery system for the HIV-1 entry inhibitor maraviroc. *J Control Release* 2011;156(2):161-169.
22. McConvile C, Friend DR, Clark MR, Malcom K. Preformulation and development of a once-daily sustained-release tenofovir vaginal Tablet containing a single excipient. *J Pharm Sci*. 2013; 102(6): 1859-1868.

23. Karin QA, Karim SSA, Frohlich JA, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science*.2010;329(6):1168-1174.
24. Celum C, Baeten JM. Tenofovir-based pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: evolving evidence. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(1):51-7.
25. Marazzo 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. 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 Pharma Sci Tech*. 2008;9(2):505-520.
27. Romano J, Variano B, Coplan P, et al. Safety and availability of dapivirine (TMC120) delivered from an intravaginal ring. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009;25(5):483-488.
28. Nel A, Kamupira M, Woodsong C, van der Straten A, Montgomery E, van Niekerk N, et al. Safety, acceptability and pharmacokinetics assessment (adherence) of monthly dapivirine vaginal microbicide rings (ring-004) for HIV prevention. Proceedings of the 19th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI);3-8 Mar 2012; Seattle, USA.
29. Montgomery ET, van der Straten A, Chitukuta M et al. Acceptability and use of a dapivirine vaginal ring in a phase III trial. *AIDS*. 2017;31(8):1159-1167
30. Boyd P, Fetherston SM, McCoy CF et al. Matrix and reservoir-type multipurpose vaginal rings for controlled release of dapivirine and levonorgestrel. *Int J Pharm*. 2016;511(1):619-629
31. Malcom RK, Veazey RS, Geer L, et al. Sustained release of the CCR5 inhibitors CMPD167 and maraviroc from vaginal rings in Rhesus macaques. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(5):2251-2258.
32. Moss JA, Malone AM, Smith TJ, Butkyavichene I, Cortez C, Gilman J, et al. Safety and pharmacokinetics of Intravaginal Rings Delivering Tenofovir in Pig-Tailed Macaques. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(11):5952-5960.
33. Smith JM, Srinivasan P, Teller RS, et al. Tenofovir disoproxil fumarate intravaginal ring protects high-dose depot medroxyprogesterone acetate-treated macaques from multiple SHIV exposures. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68(1):1-5.

34. 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.
35. Zhao C, Gunawardana M, Villinger F, et al. Pharmacokinetics and preliminary safety of Pod-intravaginal Rings delivering the monoclonal antibody VCR01-N for HIV prophylaxis in macaque model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(6).
36. Vila Jato JL. *Tecnología Farmacéutica, Vol. II: Formas Farmacéuticas. Síntesis (Madrid).* 1997
37. Notario-Perez F, Martín-Illana A, Cazorla-Luna R, Ruiz-Caro R, et al. Influence of Chitosan Swelling Behaviour on Controlled Release of Tenofovir from Mucoadhesive Vaginal Systems for Prevention of Sexual Transmission of VIH. *Marine Drugs.* 2017;15(2):1-16
38. 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.
39. Rademacher T, Sack M, Arcalis E, et al. Recombinant antibody 2G12 produced in maize endosperm efficiently neutralizes HIV-1 and contains predominantly single-GlcNAc N-glycans. *PlantBiotechnol J.* 2008;6(2):189-201.
40. Fernandez Romero JA, Gilb PI, Ré V, et al. Microbicidas para la prevención de infecciones de transmisión sexual: estado actual y estrategias para la evaluación preclínica de nuevos candidatos. *Rev Argent Microbiol.* 2014;46(3):256-268
41. Machado RM, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-De-Oliveira J, Palmeira-De-Oliveira R. Vaginal films for drugs delivery. *J Pharm Sci.* 2013;102(7):2069-2081
42. Garg S, Vermani K, Garg A, et al. Development and characterization of bioadhesive vaginal films of sodium polystyrene sulfonate (PSS), a novel contraceptive antimicrobial agent. *Pharm Res.* 2005;22(4):584-595.
43. 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.
44. Grammen C, Van der Mooter G, Appeltans B, et al. 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.
45. Gong T, Zang W, Parniak MA, et al. Preformulation and Vaginal Film Formulation Development of Microbicide Drug Candidate CSIC for HIV Prevention. *J Pharm Innov.* 2017;2(2):142-154