

ISSN: 1988-2688

<http://www.ucm.es/BUCM/revistasBUC/portal/modulos.php?name=Revistas2&id=RCCV&col=1>

<http://dx.doi.org/10.5209/RCCV.55359>



*Revista Complutense de Ciencias Veterinarias 2017 11(especial):126-131*

## **USO DE NANOPARTÍCULAS EN LAS FORMULACIONES DE ACICLOVIR USE OF NANOPARTICLES IN FORMULATIONS OF ACYCLOVIR**

**Sánchez Belloso, A.**

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

### **RESUMEN**

El virus herpes simplex (1 y 2) es un virus de ADN que se replica en las células epiteliales, es capaz de mantenerse latente en las células nerviosas y se reactiva ante una situación de inmunodepresión. El aciclovir (ACV) es un análogo del nucleósido 2´desoxiguanosina que inhibe la ADN polimerasa del virus y hoy en día es el fármaco más utilizado para su tratamiento. Se usa por vía oral, parenteral y tópica. Sin embargo, tiene problema de biodisponibilidad oral y de penetración por la piel debido a su hidrofilia y a sus dificultades de absorción. Para intentar solventarlo, se estudia la mejora de la eficacia del tratamiento con aciclovir mediante el uso de nanopartículas en su formulación. Esto permite obtener un menor tamaño de partícula, lo que favorecería la absorción y la llegada al sitio diana del principio activo en las diferentes vías de administración que podemos utilizar.

**Palabras clave:** herpes simplex, aciclovir, biodisponibilidad, hidrofilia, nanopartículas

## ABSTRACT

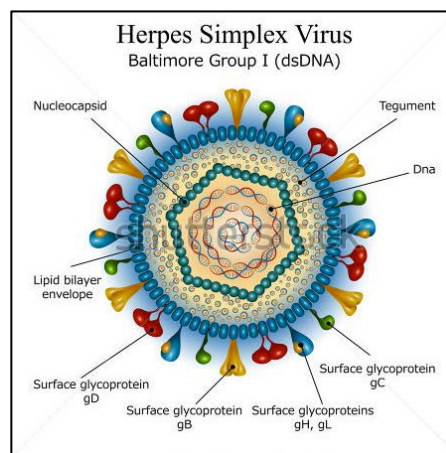
Herpes simplex virus (1 and 2) is a DNA virus which is replicated in epithelial cells and it has the ability to enter latency. Immunosuppression can caused its reactivation. Acyclovir (ACV) is a synthetic analog of the nucleoside 2´desoxiguanosine that inhibits viral DNA polymerase. Actually, is the most used medication for the treatment of the herpes simplex virus. However, oral bioavailability of acyclovir is limited, primarily because of low permeability across the gastrointestinal membrane. It also has poor permeation properties because of its hydrophilicity. In order to solve this, using nanoparticles in the formulation is studying for improving the efficiency of acyclovir. It helps to obtain smaller particle size, which makes the absorption better and helps the active substance to arrive to the target site.

**Key words:** herpes simplex, acyclovir, bioavailability, hydrophilicity, nanoparticles

## INTRODUCCIÓN

El virus herpes simplex (VSH) pertenece a la familia *Herpesviridae*, al igual que el virus varicela-Zóster (VVZ), el citomegalovirus (CMV) y el virus de Epstein-Barr (VEB). Su **estructura** presenta un genoma compuesto por una doble hebra de ADN que se rodea por un cápside icosaédrico proteico compuesto por 162 capsómeros cilíndricos.

La cubierta más externa del virus es una envoltura glicoproteica.

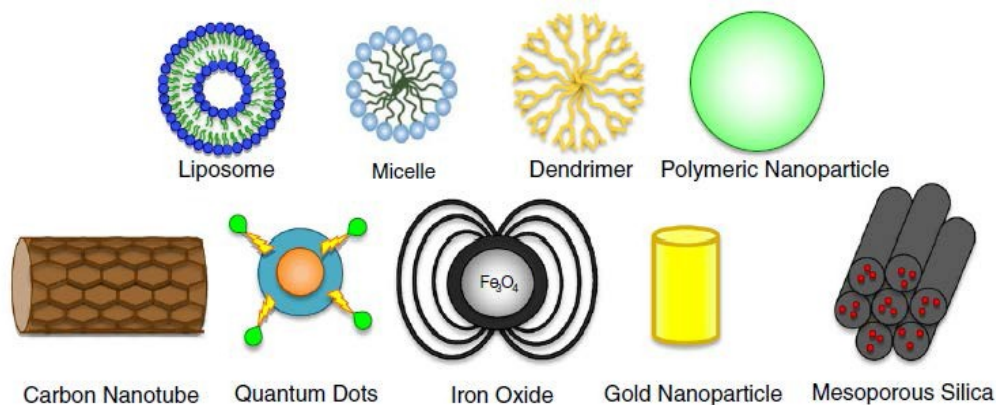


**Fig.1.** Esquema del virus VHS.

**Patogenia** del VHS. Tras la exposición de la piel o las mucosas al VHS, éste se replica localmente en las células epiteliales, lo que provoca su lisis y desencadena una respuesta inflamatoria que produce una vesícula de pared fina. VHS-1 invade la mucosa de la cavidad oral y VHS-2 invade células de la mucosa genital. Tras la infección primaria, el virus es objeto de transporte intraxonal hacia las células de los ganglios sensitivos donde establece la latencia. La reactivación del virus se asocia a estados de inmunosupresión, estrés emocional, cambios hormonales, exposición a los rayos ultravioleta o lesión tisular. Una vez reactivado, es transportado hacia la zona mucocutánea, donde produce de nuevo la infección lítica.

**Tratamiento** de las infecciones herpéticas por VHS. El aciclovir (ACV) es un análogo del nucleósido 2´desoxiguanosina que presenta una potente actividad frente al VSH y es el tratamiento de elección. Se puede usar por vía oral, tópica o parenteral. Tras penetrar en la célula infectada por el VSH, el aciclovir es transformado en aciclovir-trifosfato (que es la forma activa del fármaco). Este compuesto compite con el nucleósido natural inhibiendo la ADN-polimerasa y actuando como finalizador de la cadena de ADN.

Sin embargo, el aciclovir tiene problemas de biodisponibilidad oral por su baja permeabilidad por el tracto gastrointestinal y además no penetra bien por el estrato córneo debido a su hidrofilia y su bajo coeficiente de reparto, Por eso, se estudia la optimización de su formulación con el uso de nanotransportadores.



**Fig.2.** Principales nanotransportadores usados para la liberación de fármacos: la fila superior muestra los nanotransportadores convencionales, mientras que la fila inferior muestra los novedosos nanotransportadores inorgánicos

## OBJETIVOS

El principal objetivo del trabajo es sintetizar los resultados de los estudios existentes en la literatura científica sobre el uso de nanotransportadores en la administración oral, sistémica y tópica de aciclovir, así como el uso de otras técnicas que puedan ser interesantes de cara a la mejora en la absorción del principio activo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se han tomado como referencia estudios desde el año 2013 al año 2015 que usan el aciclovir en formulaciones con nanopartículas de diferente naturaleza y que comparan los resultados de biodisponibilidad con los obtenidos si administráramos el aciclovir formulado tradicionalmente. Las bases de datos consultadas han sido: *Science Direct*, *Nanotecnología* y *PubMed Health*.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los nanotransportadores han demostrado un considerable potencial en la liberación de una gran cantidad de fármacos aumentando su eficacia farmacológica y terapéutica.

A continuación, se muestran diferentes estrategias para mejorar las propiedades del aciclovir mediante las distintas vías de administración empleadas en la terapéutica:

**Vía bucal.** Se han obtenido muchas ventajas en el uso de nanotransportadores en films bucales de aciclovir y está demostrado que pueden reducir la degradación del fármaco y que éste pueda ser atrapado en polímeros. Se ha demostrado la uniformidad de reparto del principio activo, con un 89-94% de aciclovir en los films (desviación estándar: 2,87-5,98%). Además, los preparados bucales fueron capaces de prolongar la liberación de aciclovir y reducir su frecuencia de administración con respecto a la vía oral. La biodisponibilidad también fue mayor debido al transporte a través de la mucosa de los nanotransportadores hacia el torrente sanguíneo.

**Vía parenteral.** Es una de las rutas más efectivas para la liberación del fármaco. Sin embargo, requiere inyecciones frecuentes para mantener unos niveles plasmáticos adecuados y esto resulta incómodo y doloroso para el paciente.

En el año 2007, Mukherjee *et al.* presentaron un estudio para hacer una comparativa entre aciclovir formulado con liposomas y aciclovir con niosomas usando colesterol, lecitina de soja y Sp20, un surfactante no iónico. Investigaciones *in vitro* demostraron que los liposomas eran capaces de aumentar el tiempo de residencia del fármaco y además el aciclovir tenía menos toxicidad formulado de esta manera. Los niosomas demostraron una mayor estabilidad que los liposomas.

También se ha estudiado el uso de polietilenglicol (PEG) para cubrir la superficie de las nanopartículas, PEG tiene como función proteger la superficie de las nanopartículas de agregación, opsonización y fagocitosis, y prolongar el tiempo de circulación del fármaco en la sangre. Además, se ha comprobado que después de una inyección intravenosa de liposomas PEGilados, se forman anticuerpos PEG-específicos.

En otro estudio se investigó el uso de un polímero conocido como Eudragit RLPO<sup>®</sup> en la formulación con nanopartículas de aciclovir para aumentar su eficacia. La liberación del principio activo desde estas nanopartículas era más rápida, ya que el tamaño de partícula de las nanopartículas de Eudragit RLPO<sup>®</sup> era más pequeño, de tal forma que el área de superficie se encontraba aumentada y esto permitía una liberación más rápida.

**Vía tópica.** Se han desarrollado formulaciones tópicas de aciclovir basándose en el uso de ácidos biliares y aminoácidos para aumentar su permeabilidad. Además, numerosas referencias bibliográficas se basan en que el consumo regular de L-lisina reduce el número y la intensidad de las recidivas del virus (McCune *et al.*, 1984; Griffith *et al.*, 1987; Flodin, 1997). Se comprobó también que la permeabilidad aumentaba de forma significativa cuando la L-lisina se añadía junto con UDC para formar un sistema ternario junto con el aciclovir.

## CONCLUSIONES

Numerosos estudios avalan que el uso de liposomas, niosomas y otras nanopartículas son beneficiosos de cara a su uso en la correcta liberación de fármacos, en concreto del aciclovir y nos encontramos ante un campo abierto de posibilidades de cara a la optimización del tratamiento del herpes.

El estudio de los nanotransportadores está dando buenos resultados y son una alternativa para solucionar los problemas del principio activo y aumentar su eficacia, pero hay que seguir investigando.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Al-Dhubiab, BE.; Nair AB.; Kumria, R.; Attimarad, M.; Harsha, S. Formulation and evaluation of nano based drug delivery system for the buccal delivery of acyclovir. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 136 (2015) 878-884.
- Gandhi, A.; Jana, S.; Kumar Sen, K. In-vitro release of acyclovir loaded Eudragit RLPO® nanoparticles for sustained drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules* 67 (2014) 478-482.
- García Martos, P.; Fernández del Barrio MT.; Paredes Salido F. *Microbiología clínica aplicada*. 3ª ed. Madrid: Díaz de Santos; 1996. p. 284-286.
- Gennaro, AR. *Remington Farmacia vol 2*. 20ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2003. p. 1859.
- Gutiérrez Fernández de Molina, R. *Estudios de difusión a través de la piel de formulaciones liposómicas de aciclovir*. Madrid, 2011.
- Ingraham, JL.; Ingraham, CA. *Introducción a la microbiología II*. Barcelona: Reverté; 1998. p. 650.
- Romero Cabello, R. *Microbiología y parasitología humana*. 3ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2007. p. 294-297.