



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**UTILIZACIÓN DE DENDRÍMEROS EN FORMULACIONES  
DE ADMINISTRACIÓN TÓPICA OCULAR**

Autora: Belén Ayuela Cepa

Fecha: Julio 2020

Tutora: Irene Teresa Molina Martínez

# ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b> .....	<b>2</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1. El ojo. Definición</b> .....	<b>2</b>
<b>2.2. Características anatomofisiológicas.</b> .....	<b>3</b>
<b>2.3. Patologías asociadas</b> .....	<b>5</b>
<b>2.5. Aspectos generales de la importancia de los nanosistemas</b> .....	<b>7</b>
<b>2.6. Dendrímeros: concepto, estructura y su utilidad en nanomedicina.</b> .....	<b>8</b>
2.6.1. Dendrímeros PAMAM.....	11
2.6.2. Dendrímeros PPI .....	11
2.6.3. Dendrímeros de carboxilano.....	11
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>12</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>12</b>
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>13</b>
<b>5.1. Síntesis de los dendrímeros</b> .....	<b>13</b>
<b>5.2. Exigencias de los preparados con nanosistemas en la administración tópica ocular</b> .....	<b>14</b>
<b>5.3. Ventajas y limitaciones de los dendrímeros como sistemas de liberación de fármacos</b> .....	<b>16</b>
<b>5.4. Formulaciones desarrolladas en investigación.</b> .....	<b>17</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	<b>18</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>19</b>

---

# 1. RESUMEN

En la actualidad, la administración de medicamentos oftálmicos por vía tópica es una de las áreas de investigación más atractivas y retadoras para los científicos farmacéuticos y oftalmólogos. En la presente revisión bibliográfica se estudian las características anatomofisiológicas del ojo, las patologías asociadas y las limitaciones que presenta la vía tópica ocular para la administración de fármacos. Así mismo se desarrollan, en general, los aspectos de los nanosistemas, y en particular de los dendrímeros. Se indica las estrategias de síntesis más importantes, las características principales y la aplicación en formulaciones tópicas oculares, comentando las formulaciones que se han desarrollado en este campo y las ventajas y limitaciones de su utilización.

**Palabras clave:** ojo, administración tópica, biodisponibilidad, nanosistemas, dendrímeros.

*Topical administration of ophthalmic drugs is currently one of the most attractive and challenging areas of research for pharmaceutical scientists and ophthalmologists. The present bibliographic review studies the anatomophysiological characteristics of the eye, the associated pathologies and the limitations that the topical ocular route presents for the drug administration. In that way, it is developed general aspects of nanosystems, and in particular dendrimers. The most important synthesis strategies, the main characteristics and the application in topical ocular formulations are indicated, commenting on the formulations that have been developed in this field and the advantages and limitations of their use.*

**Key words:** eye, topical administration, bioavailability, nanosystems, dendrimers.

---

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. EL OJO. DEFINICIÓN.

Los ojos son órganos complejos y aislados del resto del cuerpo. Tienen un peso aproximado de 7,5 g y un volumen de 6,5 cc<sup>[1]</sup>. Reúnen información del entorno y el cerebro la interpreta para formar una imagen de lo que ocurre dentro del campo de visión.

Generalmente se recurre a ellos para tratar afecciones locales, por lo tanto, la llegada a circulación sistémica, en un alto porcentaje, implica la aparición de efectos secundarios. Se han realizado incontables investigaciones en el campo de la visión. Cabría decir que es uno de los sistemas sensitivos más estudiados y mejor conocidos, pero hoy en día, el objetivo de la terapéutica consiste en el desarrollo de formas farmacéuticas de acción local capaces de llegar a las células diana en concentraciones eficaces. De esta manera se reduce la dosis administrada por vías que implican efecto sistémico, obteniéndose el mismo efecto farmacológico y disminuyendo las reacciones adversas.

Existen tres tipos de administración local a nivel oftálmico: vía tópica, vías perioculares y vías intraoculares. La selección de la vía generalmente está condicionada por la patología, el

inicio y la duración del efecto deseado, la fiabilidad, la incomodidad y el cumplimiento del paciente [2].

## 2.2. CARACTERÍSTICAS ANATOMOFISIOLÓGICAS DEL OJO.

Desde el punto de vista anatómico, [1,3] el ojo se divide en tres túnicas esféricas concéntricas: fibrosa, vascular y nerviosa.

**La túnica fibrosa** está formada por tejido conectivo, que le aporta resistencia y permite mantener la forma del ojo y proteger su contenido. La componen la esclerótica y la córnea.

- **Esclerótica**: membrana opaca y de color blanco. Tiene función estructural debido a la rigidez que le aporta las fibras de colágeno de las que está compuesta. Estas fibras están rodeadas por un gel de naturaleza mucopolisacárida. Define la longitud y anchura del ojo, ya que conforma casi el 95% de la superficie de este.
- **Córnea**: es la modificación de la esclerótica en su parte anterior para formar la membrana avascular y transparente de 0,5 mm a través de la cual el rayo de luz penetra en el ojo y lo refracta. Obtiene energía y metabolitos a partir del humor acuoso. En comparación con la esclerótica es menos permeable, ya que esta a su vez está compuesta de cinco capas, que de menor a mayor profundidad son:
  - o **Epitelio externo**: fracción de cinco a seis capas de células de entre 50-90  $\mu\text{m}$  que aporta funcionalidad y estructura a la córnea.
  - o **Membrana de Bowman**: estrato transparente de una anchura de 8-14  $\mu\text{m}$ . Tiene función protectora principalmente.
  - o **Estroma o sustancia propia**: capa hidrofílica que ocupa el 90% del espesor de la córnea. Está compuesta por 200-250 capas de microfibrillas de colágeno dispuestas paralelas a la superficie.
  - o **Membrana Descemet**: estructura acelular situada entre el endotelio y el estroma de la córnea. Posee un grosor de entre 10 y 15  $\mu\text{m}$  y está compuesta principalmente por fibras de colágeno.
  - o **Endotelio**: fina capa de células que delimita la córnea de la cavidad anterior.

**La capa vascular**, también denominada úvea, está integrada por la coroides, el iris y el aparato ciliar.

- **Coroides**: capa vascularizada de coloración oscura que provee al resto del órgano de oxígeno y nutrientes. Impide el rebote incontrolado del haz de luz dentro del ojo.
- **Iris**: diafragma pigmentado y opaco que contiene dos tipos de fibras de músculo liso. De tipo circulares, inervadas por el sistema nervioso simpático, encargadas de la contracción de la pupila; y radiales, inervadas por el sistema nervioso parasimpático, que de manera opuesta se encargan de la dilatación de la misma.
- **Aparato ciliar**: la región anterior de la coroides está engrosada para formar el músculo ciliar, que está compuesto de músculo liso e inervado por neuronas parasimpáticas [3]. En él se diferencian:
  - o **Músculo ciliar**: músculo que rodea y sostiene por el lateral al cristalino. Sus movimientos de contracción y relajación permiten al cristalino enfocar imágenes de cerca y lejos. El cuerpo ciliar transporta un ultrafiltrado de plasma producido en el estroma para formar el **humor acuoso** que proporciona oxí-

geno y nutrientes al cristalino y la córnea, además de mantener la presión intraocular del ojo.

El último y más profundo estrato lo conforma la **túnica nerviosa** y se denomina retina. Es el más complejo de los tejidos oculares y el de estructura más organizada. En él se integran:

- **Células fotorreceptoras**: situadas en la capa más exterior avascular de la retina sensorial, son responsables de la transformación inicial de estímulos nerviosos en impulsos nervioso que son dirigidos a la corteza visual. Los bastones son células que contienen pigmentos de rodopsina y están especializadas para la visión en luz tenue mientras que los conos poseen pigmentos de yodopsina que se relacionan con la agudeza visual y la visión en color.
- **Mácula lútea**: área de la retina de 3 mm de diámetro que contiene el pigmento amarillo xantofila. Se encuentra en posición lateral al disco óptico. Contiene una depresión central llamada fovea de 1,5 mm de diámetro responsable de la buena resolución espacial y la visión del color.
- **Disco óptico**: está situado en posición media a la mancha amarilla. Carece de fotorreceptores y es insensible a la luz.

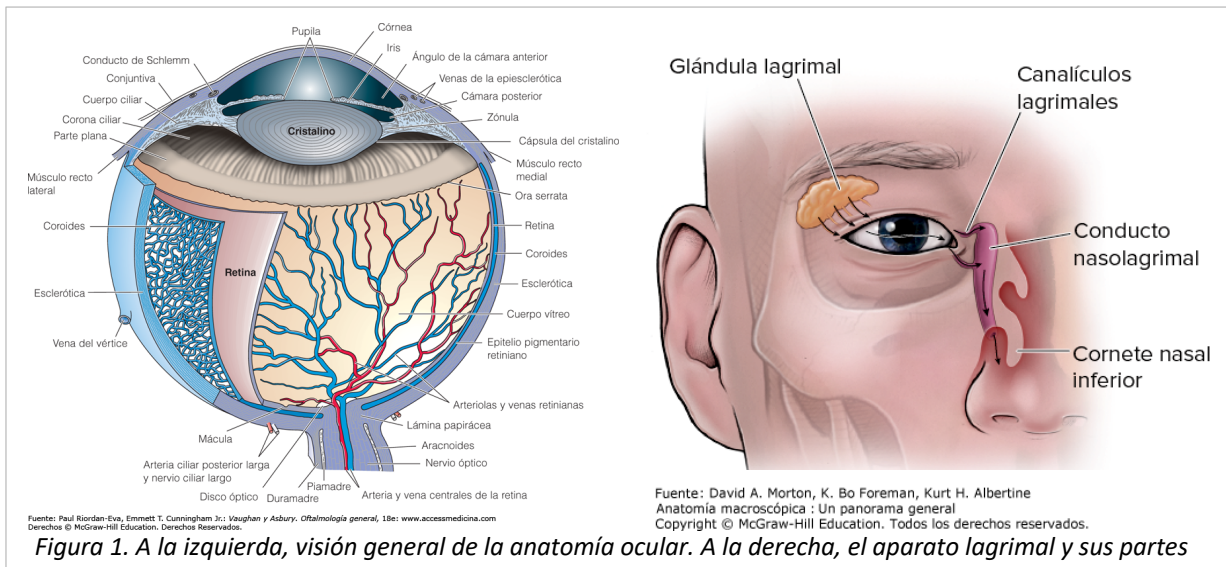


Figura 1. A la izquierda, visión general de la anatomía ocular. A la derecha, el aparato lagrimal y sus partes

Teniendo en cuenta una perspectiva galénica, son cinco las estructuras fundamentales a considerar en el diseño de las formas farmacéuticas para administración ocular: córnea, glándulas lacrimales, conjuntiva, esclerótica y película corneal. Ya definidas tres de ellas, a continuación, se describen las glándulas lagrimales y la película precorneal.

- **Glándula lagrimal**: compartimento en forma de almendra que secreta lágrimas que difunden uniformemente sobre el globo ocular por medio del parpadeo. La acción secretora de la glándula lagrimal es activada por emociones o irritación física y se encarga de limpiar el ojo de polvo y partículas extrañas [5]. Diversos autores afirman que el volumen normal de lágrimas en cada ojo es de  $7 \pm 2 \mu\text{L}$  y se renueva con una velocidad de 0,1-0,5  $\mu\text{L}/\text{min}$ . Su pH promedio es 7,35 y en condiciones normales el líquido de las lágrimas es isotónico. Su osmolaridad varía de 295 a 309 mosm/L [11].
- **Película precorneal**: fina película fluida que mantiene la humedad del globo ocular, además de permitir el paso de oxígeno a la córnea. Se trata de un sistema fisicoquímica-

mente estable que se comporta como un fluido no newtoniano. Presenta un grosor de 6-8  $\mu\text{m}$ ,<sup>[1]</sup> y en ella, de acuerdo con el modelo actual, se pueden diferenciar dos capas:

- Capa lipídica: tiene un espesor de 40 nm y una composición compleja (triglicéridos, ceras, colesterol, ésteres de colesterol, ácidos grasos libres y lípidos polares).
- Capa acuomucinososa: es un fluido estructurado hidratado con un gradiente de concentración decreciente de mucinas a medida que se aleja de la superficie epitelial. Las mucinas forman un esqueleto hidrofílico en el que se incluyen los componentes acuosos de la película lagrimal. Es rica en electrolitos y compuestos orgánicos, como urea, glucosa, ácido cítrico o retinol. Tiene un comportamiento no newtoniano, aumentando la viscosidad en reposo y disminuyendo con el parpadeo. Esta capa también es rica en lisozima o inmunoglobulinas<sup>[1]</sup>.

### 2.3. PATOLOGÍAS ASOCIADAS.

A pesar de la estructura fisiológica y las numerosas barreras de protección que posee el ojo, se trata de un órgano muy sensible y susceptible a diversas enfermedades, sobre todo asociadas a la edad y de tipo crónico que afectan al segmento posterior del ojo. Ejemplo de ello son el glaucoma, el síndrome del ojo seco, la degeneración macular asociada a la edad, las cataratas, o la endoftalmitis.

Actualmente más de 285 millones de personas sufren de patologías oculares, y la OMS estima que estas cifras aumentarán en los próximos años<sup>[8]</sup>. Teniendo en cuenta la población en constante crecimiento y envejecimiento, los avances en este campo son de vital importancia para el abordaje del tratamiento, con el nuevo diseño de fármacos y la mejora en la administración de los mismos. Algunas de estas enfermedades son tratadas con intervenciones quirúrgicas que requieren de inyecciones en la zona interna del ojo y, la vía invasiva supone unos requerimientos tanto clínicos como a nivel de paciente, que resultan incómodos y hacen de la vía tópica la mejor de las opciones para el tratamiento de estas.

Dado que la administración de principios activos en la superficie ocular supone una opción muy interesante para el tratamiento de patologías oculares, cada vez son más los medicamentos y las formas farmacéuticas que se desarrollan para este fin. Algunas de las sustancias activas administradas con mayor frecuencia son anestésicos, midriáticos, ciclopléjicos, antiinflamatorios, antibióticos y adyuvantes para el diagnóstico y la cirugía.

Es importante conocer que cuando se aplica un fármaco en la superficie, este puede estar destinado a una **acción en superficie** o, por el contrario, a desarrollar su **acción en el interior del ojo**. Esto hará que se desarrollen las formas farmacéuticas de un modo u otro, como se verá más adelante.

### 2.4. ADMINISTRACIÓN TÓPICA. LIMITACIONES Y RETOS EN LA TERAPÉUTICA.

El ojo, dada su naturaleza propia, va a disponer de distintas barreras y mecanismos de defensa que dificultan el acceso de sustancias extrañas a su interior. A pesar de ello, sigue siendo uno de los órganos más accesibles del cuerpo al que se puede llegar con la administración local de medicamentos. Las rutas de administración pueden incluir la administración

oral, parenteral, subconjuntival, intracameral, intravítrea, subtenon, intraescleral, subretiniana, pero la vía **tópica** sigue siendo la más utilizada.

La vía tópica ocular, consiste en la **instilación** del medicamento en la superficie del ojo. Entre las formas de dosificación tradicionales para la administración tópica de medicamentos al ojo se encuentran: disoluciones, emulsiones, suspensiones, geles solubles, insertos hidrofílicos, lentes terapéuticas, pomadas, ungüentos y sistemas de cesión controlada <sup>[10]</sup>. Es una vía cómoda, ya que permite la administración por el propio paciente, asegurando, de manera general, la máxima liberación del principio activo en el tejido afectado y el cumplimiento por parte del paciente. <sup>[6]</sup> A pesar de ello, desde hace mucho tiempo, lograr la concentración deseada de un fármaco en la localización ocular precisa durante un período prolongado de tiempo es el principal desafío que enfrentan los investigadores en todo el mundo ya que, debido a su función como aparato visual, existen mecanismos para la eliminación de las sustancias administradas sobre la córnea para preservar la agudeza visual <sup>[8]</sup>.

Como se ha comentado anteriormente, el paso de sustancias a través del ojo depende de cinco estructuras primordiales que conforman las distintas **barreras** que ha de atravesar el fármaco para poder llegar a su lugar de acción. Estas pueden clasificarse como barreras estáticas, barreras dinámicas y barreras metabólicas.

Las **barreras estáticas o biológicas** lo conforman las estructuras propias del ojo, como son el endotelio, el epitelio y el estroma corneal, la esclera o la conjuntiva <sup>[8]</sup>. La córnea tiene carácter bifásico, el epitelio y el endotelio son ricos en lípidos que delimitan la absorción de los fármacos hidrofílicos, mientras que el estroma es muy rico en agua y limita la permeabilidad de los lipofílicos. Esto quiere decir que tanto los medicamentos como la forma farmacéutica han de tener solubilidad bifásica y naturaleza anfipática para alcanzar el interior del ojo.

Cuando se habla de **barreras dinámicas**, se hace referencia al parpadeo reflejo (5-7 veces/min), la renovación de las lágrimas y el drenaje nasolagrimal <sup>[8]</sup>. En la administración de un medicamento en la superficie ocular, una gran proporción del fármaco se diluye inmediatamente en la película lagrimal, el exceso de líquido se derrama sobre el margen del párpado y el resto se drena rápidamente en el conducto nasolagrimal. Esto hará que disminuya considerablemente la disponibilidad del fármaco para el efecto terapéutico deseado.

Del mismo modo, las **barreras metabólicas** adquieren un papel fundamental en la penetración y biodisponibilidad de los fármacos. La presencia de enzimas metabólicas en los tejidos oculares como las monoamino oxidasas, el complejo citocromo P450, las enzimas lisosomales, o bombas de eflujo como la superfamilia de cassettes de unión a ATP, dificulta el abastecimiento ocular en la conjuntiva y la córnea <sup>[9]</sup>.

Todas estas barreras reducen la **biodisponibilidad** ocular a menos del 5%. Concretamente, menos del 1% de la medicación aplicada en la superficie del ojo alcanza el sitio de la patología <sup>[8]</sup>. Considerando que el volumen de gotas oculares comerciales es de aproximadamente 30  $\mu$ L, que es el volumen del saco conjuntival en humanos y que, después de un parpadeo, quedan aproximadamente 10  $\mu$ L, la cantidad de fármaco que se dispersa en este volumen es considerablemente bajo <sup>[9]</sup>. Esto implica la necesidad de pautas de administración frecuentes para lograr el efecto terapéutico, comprometiendo el cumplimiento del paciente.

Actualmente la investigación va dirigida hacia la mejora de la biodisponibilidad de los medicamentos oftálmicos mediante la utilización de nanoportadores como microemulsiones, nanopartículas, liposomas, dendrímeros, etc. que aumentan principalmente la penetración ocular y al mismo tiempo reducen los efectos secundarios en comparación con los tratamientos tradicionales.

## 2.5. ASPECTOS GENERALES DE LA IMPORTANCIA DE LOS NANOSISTEMAS.

El término “nano” proviene de la palabra griega *νανος*, que significa “enano”, pero el verdadero significado científico es la “milmillonésima parte”. El concepto de nanotecnología fue presentado por Richard Feynman durante su charla "Hay mucho espacio en la parte inferior" en una reunión de la *American Physical Society* el 29 de diciembre de 1959. Él acuñó el término nanotecnología y su uso para referirse a la creación de cosas desde el fondo con precisión atómica <sup>[14]</sup>.

Según Sahoo et al., "Las nanopartículas se definen como partículas con un diámetro de menos de 1  $\mu\text{m}$ , que comprenden varios polímeros, lípidos, fosfolípidos o metales biodegradables o no biodegradables". Se pueden clasificar como nanoesferas o nanocápsulas dependiendo de si el fármaco se ha dispersado o recubierto uniformemente dentro del material polimérico <sup>[13]</sup>.

Como se ha comentado anteriormente, las preparaciones oftálmicas convencionales utilizadas tienen una serie de inconvenientes, como el corto tiempo de residencia de las formulaciones en la superficie ocular debido al drenaje de la solución, el recambio de lágrimas, la dilución por lagrimeo o la baja permeabilidad a través de la córnea de la mayoría de los principios activos. La dificultad para desarrollar un sistema tópico de liberación a largo plazo es una razón de peso por la que recientemente se ha prestado más atención al desarrollo de este tipo de mecanismos.

En este nivel, los nanosistemas son herramientas útiles para proteger el principio activo del entorno externo y dirigir el fármaco a los tejidos oculares. Son únicos debido a sus propiedades fisicoquímicas que a su vez están determinadas por su **tamaño, carga/hidrofilia, forma y rigidez**, principalmente. En función de la administración, estas propiedades a menudo se ajustan para lograr la dosis, la liberación y la absorción apropiada.

La identificación de varios transportadores en la superficie del tejido ocular ha desenmascarado el potencial de los agentes terapéuticos modificados químicamente para atacar dichos transportadores y exhibir un aumento significativo en la biodisponibilidad y permeabilidad con bajos efectos secundarios. Esto les sitúa en un lugar idóneo para su desarrollo como una alternativa al implante preparado a partir de polímeros no biodegradables que deben retirarse quirúrgicamente, o a las inyecciones intravítreas repetidas para el tratamiento de ciertas patologías en el segmento posterior del ojo.

Los nanosistemas tienen la ventaja de estar preparados a partir de materiales poliméricos que permiten al preparado estar en contacto íntimo con las superficies corneales y conjuntivales sin causar reacciones adversas. Permite instaurarse en la zona largos periodos de tiempo y prolongar la liberación del fármaco, superando uno de los principales inconvenientes anteriormente presentados como son la administración de dosis múltiples y la incomodidad del paciente.



El tamaño de partícula es muy pequeño (menor de 100 nm), esto hace que la superficie específica sea elevada y el transporte hacia el interior de las células se vea facilitado. La estructura permite proteger el fármaco frente a la degradación enzimática y otorga al preparado una mayor estabilidad respecto a las formulaciones tradicionales. Con ello mejora la penetración ocular, y consecuentemente, la biodisponibilidad del fármaco.

La fabricación de estos sistemas permite la entrega dirigida de los fármacos. Se modifica la superficie de las nanopartículas para conjugarlas con ligandos que medien la unión activa a receptores específicos de las células. Se hace con el fin de optimizar el índice terapéutico del medicamento (la relación entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica) centrando su actividad en el tejido o célula diana, y la resolución de las limitaciones como la inespecificidad y toxicidad sistémica.

Gracias al desarrollo de la nanotecnología se puede (i) permitir el suministro de fármacos macromoléculas a zonas de acción intracelular, (ii) superar la escasa solubilidad de los fármacos hidrofóbicos y (iii) llevar a cabo la administración simultánea de dos o más fármacos para terapia combinada.

Los principales tipos de nanosistemas que existen en la actualidad quedan recogidos en la siguiente tabla. No obstante, esta revisión se va a centrar, de manera exclusiva, en los aspectos técnicos de los dendrímeros.


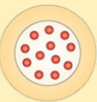
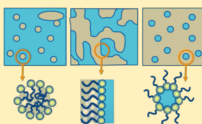
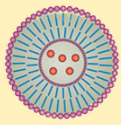

NANOPARTÍCULAS	TAMAÑO	COMPOSICIÓN	CARACTERÍSTICAS
<b>NANOESEFAS</b> 	1-1000 nm	Red polimérica sólida con una estructura tipo matriz en la cual el fármaco puede estar disperso, o ser adsorbido en la superficie de la partícula	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adecuadas para ser absorbidas por las células</li> <li>▪ Uso con polímeros bioadhesivos para administrar medicamentos a la superficie ocular</li> <li>▪ Buen uso en trastornos de retina</li> </ul>
<b>NANOCÁPSULAS</b> 		Núcleo líquido interno, donde el PA generalmente se disuelve rodeado por una membrana polimérica. El PA también puede adsorberse en la superficie de la cápsula	
<b>NANOEMULSIONES</b> 	<150 nm	Fase oleosa y fase acuosa en combinación con tensioactivo en proporciones apropiadas para estabilizar el sistema	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sistemas termodinámicamente estables</li> <li>▪ Incorporan fármacos lipofílicos e hidrófilos</li> <li>▪ Baja viscosidad</li> </ul>
<b>LIPOSOMAS</b> 	10 nm-10 µm	Vesículas esféricas con un núcleo acuoso encerrado por bicapas de fosfolípidos concéntricos. Se forman espontáneamente cuando los fosfolípidos, que tienen una naturaleza anfifílica, se dispersan en medio acuoso	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Encapsulan moléculas hidrofílicas en el núcleo y lipofílicas en las bicapas</li> <li>▪ Biocompatibles</li> <li>▪ Biodegradables</li> <li>▪ Relativamente no tóxicos</li> </ul>
<b>DENDRÍMEROS</b> 	1-200 nm	Compuestos macromoleculares formados por una serie de ramas alrededor de un núcleo central	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diferentes métodos de síntesis</li> <li>▪ Biocompatibles</li> <li>▪ Biodegradables</li> <li>▪ Relativamente no tóxicos</li> </ul>

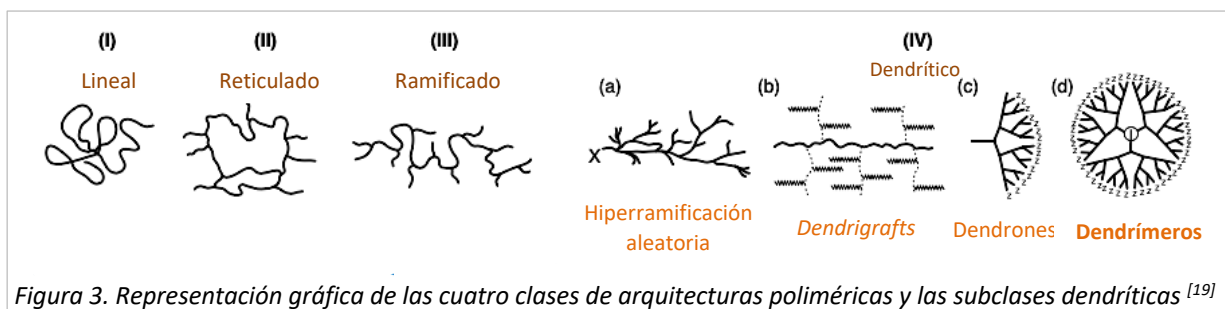
Figura 2. Tabla-resumen de las principales nanopartículas con sus características más destacadas. [12]

## 2.6. DENDRÍMEROS: CONCEPTO, ESTRUCTURA Y SU UTILIDAD EN NANOMEDICINA.

Según Sahoo et al., “Los dendrímeros son compuestos macromoleculares formados por una serie de ramas alrededor de un núcleo central. Su tamaño nanométrico, facilidad de preparación, funcionalización y posibilidad de unir múltiples grupos de superficie, los convierten en un vehículo alternativo adecuado para la administración de fármacos oftálmicos” [13].

El primer intento exitoso de crear y diseñar estructuras dendríticas por síntesis orgánica fue llevado a cabo por Vögtle y colaboradores en 1978. Ya entonces, Vögtle y sus colaboradores vieron las perspectivas en el uso de estos polímeros como transportadores moleculares para moléculas más pequeñas. Sin embargo, después de este primer informe, pasaron varios años antes de que el grupo de Tomalia en *Dow Chemicals* ocupara el campo. Desarrollaron una nueva clase de pequeños polímeros en cascada con el grupo funcional amida que derivó en estructuras dendríticas macromoleculares bien definidas. Tomalia y sus colaboradores bautizaron esta nueva clase de macromoléculas como “dendrímeros”, construidas a partir de dos palabras procedentes del griego: *dendron*, que significa “árbol”, y *meros* que significa “parte” [12]. Los árboles aprovechan su arquitectura dendrítica para mejorar la exposición de sus hojas a la luz solar, crucial para mantener la vida y el crecimiento a través de la fotosíntesis. En el ser humano, la evolución a menudo termina creando estructuras dendríticas para mejorar características propias. Ejemplo de ello es el sistema nervioso central, que consta de una gran cantidad de células que crecen en una disposición dendrítica con el fin de obtener el mayor intercambio de material e información con el tejido circundante. También lo son los bronquiolos en los pulmones para aumentar la superficie en el intercambio gaseoso, o la red arterial derivando en capilares antes de que la sangre sea transportada de regreso al corazón a través del sistema venoso [18]. Por lo tanto, la naturaleza ha aplicado estructuras dendríticas a lo largo de la evolución con gran éxito y ha dado pie al planteamiento e investigación en este campo imitando estas peculiares estructuras que conforman la base de esta revisión.

Los polímeros dendríticos son conocidos como la cuarta clase de las arquitecturas poliméricas, y se dividen a su vez en cuatro subclases: (a) polímeros hiperramificados al azar, (b) polímeros arborescentes o *dendrigrfts*, (c) dendrones y (d) dendrímeros.



Los dendrímeros son moléculas tridimensionales, hiperramificadas, que a pesar de su gran masa molecular (1000-800.000 kDa), tienen muy baja polidispersidad, es decir, son estructuras monodispersas. La estructura única de estos nanoportadores, con cavidades internas vacías, conformaciones abiertas y una abundancia de grupos funcionales de superficie, hacen posible, por un lado, encapsular moléculas de fármacos hidrófobos otorgándole propie-

dades de atrapamiento “huésped-huésped”, [20] y por otro, gracias a las interacciones electrostáticas o enlaces covalentes, retener en la superficie fármacos hidrofílicos. En cualquiera de los casos, los medicamentos se liberan durante horas de manera continuada permitiendo, entre otras cosas, disminuir el número de dosis del medicamento.

Además, hay estudios que confirman que este control estructural sin precedentes rivaliza con el control estructural observado en macromoléculas biológicas como son las proteínas. Estas características únicas, especialmente sus tamaños, formas y químicas de superficie definidas con precisión, condujeron a una referencia frecuente de los dendrímeros como “proteínas artificiales” ya que son comparables a las histonas, proteínas biológicas utilizados para almacenar y presentar ácidos nucleicos. Todo ello les diferencia de la gran mayoría de los polímeros tradicionales [20].

Un dendrímero típico consta de tres componentes estructurales principales: [12] un núcleo central multifuncional, también llamado generación “zero” (G0), unidades ramificadas y grupos de superficie. El **núcleo central** debe ser una molécula con al menos dos grupos funcionales reactivos, que determina el tamaño, forma, dirección y multiplicidad. Las **ramas repetidas** se organizan en una serie de capas concéntricas llamadas “generaciones” de pocos nanómetros de diámetro y representan la unidad monomérica repetitiva de estas macromoléculas. Los **grupos funcionales de superficie**, que determinan en gran medida las propiedades físicas del dendrímero, se encuentran en la superficie de los dendrímeros y pueden modificarse químicamente [17]. El número de grupos funcionales de superficie, así como el peso molecular y el tamaño de los dendrímeros, están relacionados con su generación y pueden controlarse durante la síntesis para conseguir la interacción con los tejidos de la superficie ocular, aumentando el tiempo de retención del fármaco administrado.

Como se ha comentado anteriormente, el número de puntos de ramificación desde el núcleo hasta la superficie del dendrímero es el número de generación. Generalmente, el número de generaciones se representa como un dígito precedido por la letra mayúscula “G” y se le denota directamente como “dendrímero G6” [18].

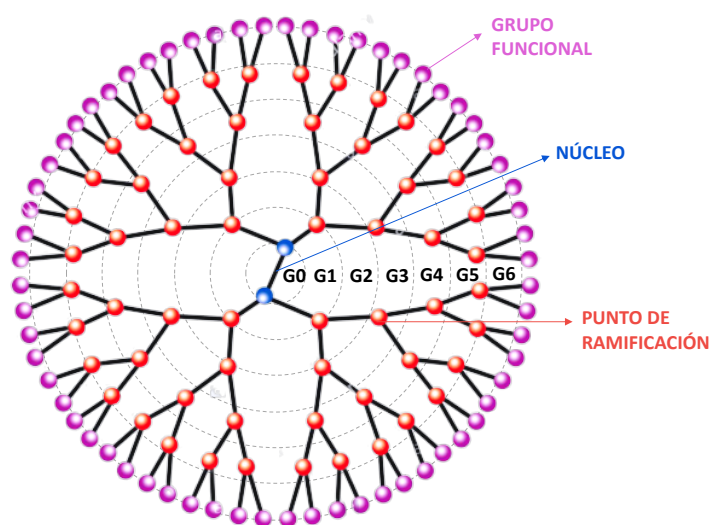
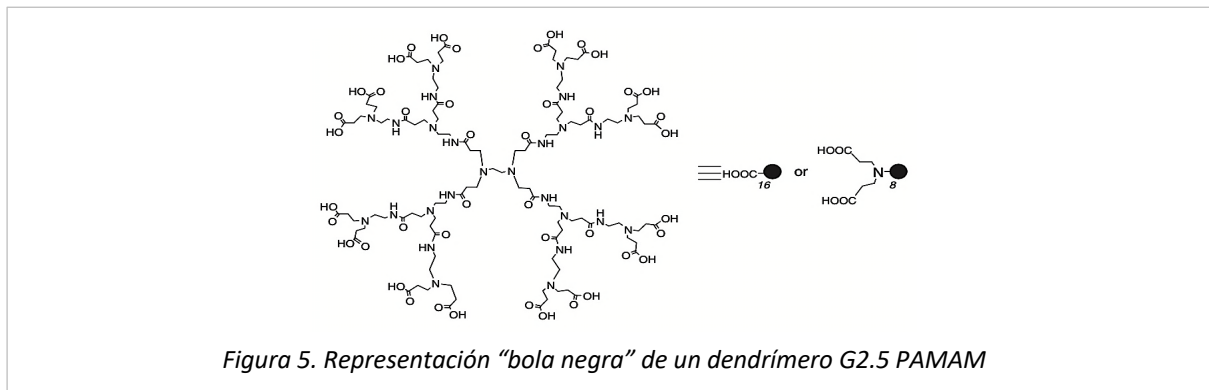


Figura 4. Esquema simplificado de un dendrímero G6 (seis generaciones)

Debido a la gran estructura molecular de los dendrímeros, la imagen completa de las reacciones que tienen lugar en la superficie del dendrímero o en la cubierta externa pueden ser difíciles de describir. Una forma de facilitar la representación de estas macromoléculas es mostrando la parte interna (y no modificada) del dendrímero como una "bola negra". Dependiendo de si la reacción tiene lugar en los puntos de ramificación o en la capa externa, la parte apropiada de la molécula se puede extraer completamente para dar una imagen concisa de una reacción que involucra la cubierta externa (*figura 5*). De esta manera, la imagen de las reacciones que tienen lugar en la superficie del dendrímero o en la capa exterior se simplifican considerablemente [18].



En la actualidad, los dendrímeros más prometedores en estudio para fines médicos son los dendrímeros de poliamidoamina (PAMAM), los dendrímeros derivados de polietilenimina, también llamados PPI y los dendrímeros de carbosilano, entre otros.

### 2.6.1. DENDRÍMEROS PAMAM

Los dendrímeros de poliamidoamina conocidos como PAMAM, ya comercializados por varias casas, se refieren a uno de los tipos de dendrímeros originales creados por ramas de poli-amida con aminas terciarias como puntos focales. Después del informe inicial de Tomalia et al. a mediados de la década de 1980, se ha encontrado un amplio uso tanto de los dendrímeros PAMAM como de los dendrímeros PPI en la ciencia. Los dendrímeros PAMAM pueden obtenerse con grupos amino terminales (generaciones completas) o grupos de ácido carboxílico (semigeneraciones), que a veces tienen propiedades preferibles a los dendrímeros terminados en amino cuando se aplican a sistemas biológicos. Los dendrímeros PAMAM están disponibles comercialmente hasta la generación 10 [18].

### 2.6.2. DENDRÍMEROS PPI

Los dendrímeros PPI hacen referencia al término "Poli (imina de propileno)" que describe los restos espaciadores de propilamina en el tipo de dendrímero más antiguo conocido desarrollado inicialmente por Vögtle. se han encontrado aplicaciones muy extendidas en la biomedicina y son producidos por *Symo-Chem* (Holanda) que comercializa desde la generación G=1 hasta la G=5 con 4, 8, 16, 32 y 64 grupos NH<sub>2</sub> terminales respectivamente [21].

### 2.6.3. DENDRÍMEROS DE CARBOSILANO

Los dendrímeros de carbosilano contiene silicio en su esqueleto (enlaces Si-C) y grupos funcionalizados en su periferia aniónicos o catiónicos. Son cinética y termodinámicamente moléculas muy estables gracias a la alta energía de disociación del enlace Si-C que permite la síntesis de dendrímeros de elevada generación.

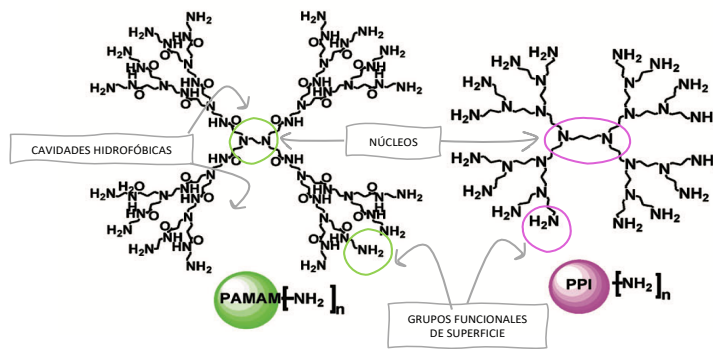


Figura 6. Estructura química de los dendrímeros poli(amidoamina) (PAMAM) 3G y poli(propilenimina) (PPI) 3G <sup>[21]</sup>

### 3. OBJETIVOS

Una vez conocidas las características anatomofisiológicas del ojo, las limitaciones de la administración tópica ocular y las posibles ventajas de los nanosistemas en este tipo de rutas frente al resto de formas farmacéuticas destinadas a este fin, el presente trabajo tiene como objetivo hacer una revisión bibliográfica en la que se recopilará información suficiente para justificar el uso de los dendrímeros en tratamientos de enfermedades oculares. Para ello, se desarrollarán los siguientes puntos:

- Síntesis y preparación de los dendrímeros
- Exigencias de los preparados de administración tópica ocular
- Ventajas y limitaciones
- Formulaciones desarrolladas en investigación

### 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica de diferentes estudios que revelan el uso de los nanosistemas como nuevos métodos en la terapéutica actual, y de cómo se puede destinar su producción a la administración de fármacos vía tópica ocular. Con ese fin, se ha procedido a la búsqueda de artículos científicos en diferentes bases de datos informatizadas, tales como ScienceDirect (Elsevier) y PubMed, y a la consulta de libros especializados en Tecnología Farmacéutica, Farmacología Ocular y Biomedicina.

Se han seleccionado aquellos fragmentos más relevantes para el propósito del estudio de los que se han extraído los principales resultados y conclusiones.

Los términos clave empleados para realizar la búsqueda han sido: *nanocarriers, ocular administration, nanobiomedicine, dendrimers, eye.*

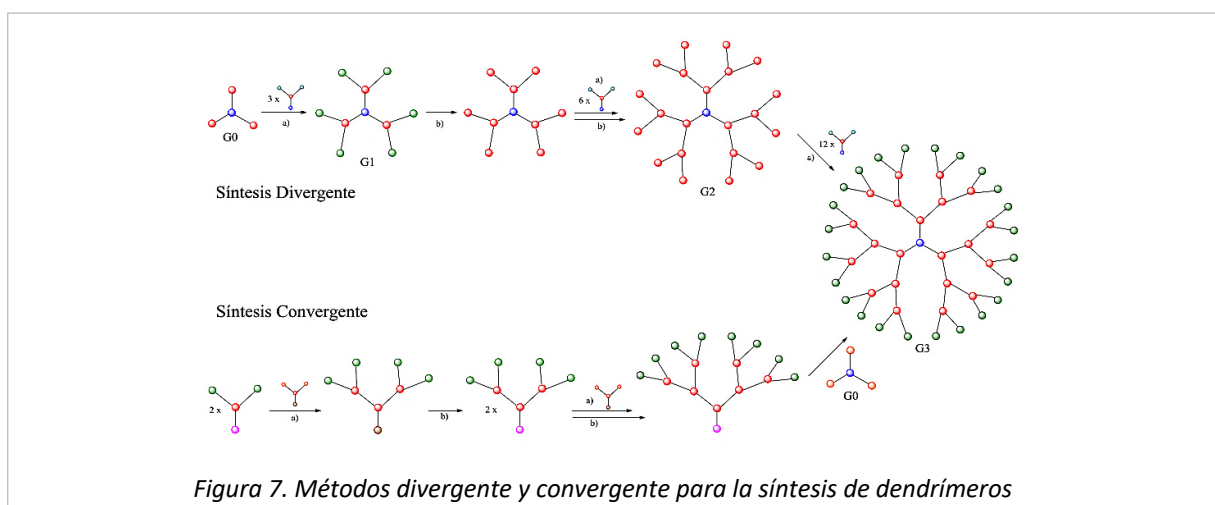
# 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

## 5.1. SÍNTESIS DE LOS DENDRÍMEROS.

De manera general, la síntesis de los dendrímeros puede llevarse a cabo mediante dos estrategias: el método divergente y el convergente. Tomalia et al. publicó por primera vez la síntesis de dendrímeros de poli (amidoamina) (PAMAM) utilizando el método divergente en 1984. Más tarde, en 1990, Hawker y Fréchet informaron del método convergente para sintetizar dendrímeros [17]. Cada enfoque posee distintas ventajas y limitaciones de manera que la ruta apropiada para crear un dendrímero depende principalmente del tipo de monómero empleado, y de la estructura y generación del polímero objetivo.

En el **método divergente**, el dendrímero se sintetiza desde el núcleo como punto de partida y se construyen las subsiguientes generaciones de manera sucesiva. Cada nueva generación tendrá un mayor diámetro molecular, dos veces el número de sitios reactivos en la superficie y aproximadamente el doble del peso molecular que la generación precedente. Desde este enfoque se permite construir dendrímeros de alta generación. Sin embargo, en la superficie de los dendrímeros de mayor generación suelen aparecer defectos debido a la resistencia estérica. Por consiguiente, es necesario purificar los productos después de cada secuencia repetitiva de pasos de síntesis y suprimir los efectos acumulativos que se derivan de acoplamientos fallidos para evitar reacciones secundarias e impulsar las reacciones hasta su finalización [16,17,21].

La **síntesis convergente** utiliza un enfoque de arriba hacia abajo y aprovecha la naturaleza simétrica de los dendrímeros. Comienza desde la superficie funcionalizada hacia un punto focal interior reactivo, dando lugar a la formación de lo que se denomina "dendrón". Varios dendrones reaccionan con un núcleo multifuncional para dar lugar al dendrímero. Cada generación sintetizada de dendrímero se puede purificar posteriormente. A diferencia del método divergente, las principales ventajas del convergente son su fácil purificación y caracterización, y la capacidad de unir diferentes tipos de dendrones a un dendrímero. Sin embargo, existen restricciones estéricas cuando se intenta unir grandes dendrones al núcleo central lo que limita la construcción de dendrímeros de más bajas generaciones [16,17,21].



En cualquiera de los dos tipos de estrategias es indispensable la total conversión de todas las posiciones terminales reactivas, ya que una conversión incompleta puede dar lugar a defectos en las ramas que modifiquen la estructura del dendrímero objetivo y afecten a las propiedades del mismo. El acceso a ciertas estructuras dendríticas solamente puede alcanzarse mediante una combinación de ambos métodos. Por ejemplo, la unión final de dendrones sintetizados por el método convergente puede facilitarse mediante el uso de dendrones sintetizados de manera divergente, que posean grupos terminales menos congestionados [23].

En la búsqueda de un procedimiento sintético más simple, actualmente algunos autores proponen estrategias más eficaces de síntesis que son conocidas como la química "lego" o "clic" para obtener estructuras dendríticas de altas generaciones, que eviten las purificaciones tediosas, disminuyan el número de etapas de reacción y permitan obtener mayores rendimientos [12,21,22,23].

## 5.2. EXIGENCIAS DE LOS PREPARADOS CON NANOSISTEMAS EN LA ADMINISTRACIÓN TÓPICA OCULAR.

Según la Real Farmacopea Española, las preparaciones oftálmicas pueden definirse como preparaciones estériles, líquidas, semisólidas o sólidas, destinadas a ser administradas en el globo ocular o en la conjuntiva, o bien a su inserción en el saco conjuntival. Los colirios (disoluciones o suspensiones) son las formas farmacéuticas de mayor aceptación por esta vía, debido a su facilidad de producción, aplicación y tolerabilidad [1].

Las exigencias básicas para las formulaciones destinadas a su aplicación oftálmica son las siguientes:

- Volumen de administración bajo: el ojo solo puede retener en torno a los 30 µL.
- Adecuada estabilidad química y física: pH adecuado (7,4-7,7), osmolaridad equivalente a la del NaCl 0,9%, tensión superficial próxima a la de la película precorneal, viscosidad y bioadhesión.
- Esterilidad. Debe carecer de partículas extrañas que puedan irritar o dañar el ojo.
- Tratar de restringir al máximo la incorporación de excipientes.

Los colirios generalmente están compuestos por uno o más fármacos, disueltos o suspendidos en un vehículo apropiado y diversos excipientes como isotonzantes para ajustar el tono osmótico, tampones para ajustar el pH, viscosizantes para aumentar el tiempo de retención del principio activo, antioxidantes, conservantes, quelantes, solubilizantes... Permiten una fácil administración, manteniendo la correcta visión tras su instilación pero tienen el inconveniente de presentar una baja biodisponibilidad del fármaco.

Las preparaciones oftálmicas semisólidas pueden ser pomadas o geles. Se recurre a este tipo de formulaciones para aumentar el tiempo de liberación del fármaco favoreciendo el tiempo de residencia en el órgano. Sin embargo, estos preparados pueden causar distorsión en la visión y suelen ser más alergénicas al estar más tiempo en contacto con la mucosa [1].

A pesar de la existencia de diversas formas farmacéuticas para la administración de fármacos por esta vía, ninguna de ellas goza de todos los requisitos específicos aunados para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos en el lugar de acción. Existe la necesidad de desarrollar un sistema de administración no invasivo, controlado, con una cinética de liberación

de orden casi cero en los tejidos del ojo posterior y que permita incrementar el tiempo de residencia del fármaco en el tejido ocular. Permitirá controlar su liberación y disminuir la frecuencia de las administraciones.

La administración tópica ocular de un medicamento a través de una presentación basada en la nanotecnología también ha de cumplir ciertos objetivos para asegurar la máxima eficacia y seguridad posible:

- Poseer **vida media larga**.
- Controlar la **liberación y distribución** del fármaco. Se considera el uso de polímeros mucoadhesivos.
- Mejorar la **penetración** del fármaco por las distintas membranas oculares.
- **Aislar y proteger** el fármaco frente a la inactivación durante la circulación a las células objetivo.
- Tener un **aclaramiento bajo** por la circulación sanguínea (principalmente para patologías del segmento posterior).
- Ser **biocompatible**, lo más **biodegradable** posible y tener baja **inmunogenicidad** con el fin de reducir el riesgo de posibles efectos secundarios dentro del ojo <sup>[20,21]</sup>.
- Tener **baja toxicidad**: muchos materiales que a granel son relativamente inertes se vuelven tóxicos cuando se producen a nanoescala <sup>[14]</sup>.
- Lograr un suministro **dirigido** específico de células o tejidos.
- Tener **facilidad de síntesis**. Ser reproducible.

La mayoría de estas características en los dendrímeros están regidas en gran medida por su tamaño y por los grupos funcionales de la superficie de este. Dado que los dendrímeros se sintetizan a partir de unidades de monómero ramificado de manera gradual, es posible realizar un control preciso sobre el tamaño, la forma, la dimensión, la densidad, la polaridad, la flexibilidad y la solubilidad de la molécula eligiendo diferentes unidades de ramificación y grupos funcionales de superficie <sup>[17]</sup>. Además, pueden usar pequeñas moléculas orgánicas y polímeros como componentes estructurales, y así adquirir propiedades físicas y químicas especiales.

Las moléculas de fármacos pueden asociarse con dendrímeros de varias maneras: pueden encapsularse físicamente en los espacios hidrófobos del interior del dendrímero por incubación; se pueden formar redes de fármacos de dendrímeros por conjugación; y los profármacos pueden formarse a partir de un enlace (covalente o no covalente) del fármaco a la superficie del dendrímero <sup>[16]</sup>.

Burçin Yavuz et al. informaron que la absorción del fármaco aumenta con la asociación de dendrímeros en el orden catiónico > no cargado > aniónico, donde los dendrímeros catiónicos muestran una mejora de la penetración debido a su capacidad de interactuar con las bicapas lipídicas <sup>[22]</sup>. Los dendrímeros de menor generación también tienen un efecto potenciador sobre la permeabilidad, ya que tienen una mejor capacidad para moverse entre las células.



### 5.3. VENTAJAS Y LIMITACIONES DE LOS DENDRÍMEROS COMO SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS.

Las ventajas que poseen los dendrímeros en su utilización para la administración tópica ocular de fármacos son las siguientes:

- Permite la **mucoadhesión** de la formulación en las membranas oculares y aumenta el tiempo de residencia, sin provocar visión borrosa ni la formación de ningún velo en la región corneal. Además, las soluciones acuosas de dendrímero de baja concentración muestran valores de viscosidad similares al agua, <sup>[24]</sup> lo cual resulta una ventaja adicional en las formulaciones de gotas para los ojos.
- Aumenta la **solubilidad** de los principios activos permitiendo incorporar fármacos tanto hidrófobos como hidrofílicos, reduciendo el uso de los tensioactivos que pueden llegar a emulsionar la capa lipídica de la película corneal o modificar la estructura de la mucina <sup>[1]</sup>. Pueden hacerlo a través de la encapsulación física o la conjugación química. En los dendrímeros PAMAM una de las razones detrás de este aumento en la solubilidad podría ser la interacción entre los grupos funcionales de fármacos y el grupo de dendrímeros de la amina superficial <sup>[20]</sup>.
- Los medicamentos administrados por vía tópica mediante dendrímeros tienen un **tiempo de residencia** corneal más prolongado <sup>[20]</sup>.
- Hay gran cantidad de medicamentos que necesitan de una liberación controlada. Estos se sitúan en las cavidades hidrofóbicas o en la superficie de los dendrímeros mediante conjugación covalente o no covalente. Esta interacción entre el fármaco y el dendrímero hace que se **libere** el fármaco de forma **controlada** <sup>[20]</sup>. Tanto la liberación controlada como el aumento en el tiempo de residencia permite disminuir el número de dosis y con ello, mejorar el cumplimiento terapéutico por parte del paciente.
- Debido a su tamaño nanométrico, tienen una mayor **permeabilidad**. Atraviesan ciertos tejidos, mejoran el tránsito a través de las barreras biológicas y presentan un lento metabolismo del fármaco.
- Otra característica sobresaliente de los dendrímeros es su **imitación** real de las **proteínas globulares** <sup>[22]</sup>. Se les conoce como "proteínas artificiales" por sus tamaños, formas y químicas de superficie definidas con precisión.
- La posibilidad de sintetizar dendrímeros a partir de estructuras más simples permite usar grupos funcionales de superficie específicos (OH, NH), o polímeros con propiedades químicas y físicas especiales. Esto facilita que los dendrímeros puedan modificarse o conjugarse con ligandos de alta afinidad por receptores de tejidos diana interesantes para tratar patologías en el huésped <sup>[17,19]</sup>. En la teoría, la **focalización** exitosa del fármaco da como resultado toxicidades farmacológicas significativamente más bajas, dosis reducidas y mayor eficacia.
- La presencia de dendrímeros en colirios podría permitir la **administración** tópica efectiva de fármacos en la zona **posterior** del **ojo** anteriormente inalcanzables por esta vía <sup>[17]</sup>. Útil en enfermedades como la degeneración macular relacionada con la edad, la retinopatía diabética, la uveítis posterior y la retinitis por glaucoma.

Al igual que ocurre en todas las formulaciones, el uso de dendrímeros también presenta limitaciones como sistemas de transporte en el globo ocular:

- El tamaño de partícula nanométrico que poseen los dendrímeros hace que tiendan a eliminarse por el **conducto lagrimal**. Algunos autores sugieren que la administración de estos polímeros a la córnea puede conducir a una visión borrosa como resultado de la infiltración de células redondas en la glándula lagrimal y una secreción reducida de la lágrima <sup>[17]</sup>.
- Los dendrímeros con una viscosidad adecuada pueden prolongar el tiempo de residencia de los medicamentos en la córnea y aumentar su biodisponibilidad. Sin embargo, muchas de estas formulaciones pueden dar lugar a **efectos secundarios no deseados** <sup>[17]</sup>.
- La **síntesis** de los dendrímeros es **laboriosa**, <sup>[21]</sup> está compuesta por varios pasos y ha de purificarse la molécula al final de la producción de cada generación.
- La necesidad de esterilizar las fórmulas puede originar una pérdida de actividad del principio activo debido a la degradación del portador y del propio fármaco.
- Los dendrímeros de mayor generación con grupos de superficie catiónicos y apolares neutros presentan una **biocompatibilidad** más baja que los dendrímeros de menor generación con grupos de superficie polar aniónica o neutra <sup>[22]</sup>.
- La naturaleza de la superficie del dendrímero es el factor más influyente respecto a su toxicidad. Los dendrímeros con carga catiónica superficial interaccionan con las cargas negativas de las membranas biológicas y producen **citotoxicidad**. Esta citotoxicidad mejora en función del tamaño, naturaleza y carga en la superficie del dendrímero de acuerdo con el siguiente orden: aniónico <neuro-hidrófilo <neuro-hidrófobo <catiónico <sup>[20, 22]</sup>.

#### 5.4. FORMULACIONES DESARROLLADAS EN INVESTIGACIÓN.

A lo largo de la historia reciente, han sido multitudinarias las publicaciones que han visto la luz en referencia al potencial de los dendrímeros como vehículos oftálmicos en formulaciones tópicas oculares. Dado que sería imposible revisar todas las contribuciones más recientes, a continuación, se muestran tres de los estudios más representativos:

- En 2005 Vandamme y Brobeck informan sobre el desarrollo del uso de dendrímeros **PAMAM** (G1.5, G2-OH, G4-OH) como vehículos oftálmicos en sistemas de administración ocular. El **nitrate de pilocarpina** y la **tropicamida** se emplearon como fármacos modelo para las pruebas de actividad miótica y midriática, respectivamente. Se comparó con una solución Carbopo® al 0,2% p/v (conocido polímero bioadhesivo). Los resultados obtenidos en conejo indicaron que la biodisponibilidad y las actividades farmacológicas de nitrato de pilocarpina y tropicamida fueron mucho mayores cuando se administraron junto con dendrímeros PAMAM. También se determinó la influencia de la concentración de dendrímero y los grupos funcionales de superficie ( $G_n - NH_2$ ,  $G_n - OH$  y  $G_n - COOH$ ) para el suministro controlado de fármacos oculares, y los resultados sugirieron que el tamaño del dendrímero, el peso molecular, la intensidad de carga y la geometría molecular influyeron en la eficiencia del suministro ocular <sup>[17]</sup>.
- En 2009 Yao et al. estudiaron la mejora de la actividad de la **puerarina** (isoflavona obtenida de la raíz *Pueraria lobata* con función hipotensora) en combinación con dendrímeros tipo **PAMAM** G3.5, G4, G4.5 y G5 mediante enlaces de hidrógeno. Se administraron soluciones control de puerarina libre y puerarina conjugada en conejos albinos de Nueva

Zelanda. Los resultados mostraron que la puerarina se liberó más lentamente de los complejos puerarina-PAMAM que la puerarina libre en una solución tampón fosfato a pH 6,8. Los complejos puerarina-dendrímero mostraron un tiempo de residencia ocular más prolongado, mejorando la biodisponibilidad y eficacia que el fármaco libre sin dañar el epitelio ni el endotelio corneal [25].

- Bravo-Osuna y sus colaboradores publicaron en 2016 una investigación que tenía como objetivo determinar el uso de dendrímeros de carbosilano aniónicos y catiónicos solubles en agua (G1, G2 y G3) como polímeros mucoadhesivos en colirios para los ojos. Se realizaron estudios de tolerancia in vitro e in vivo en líneas celulares epiteliales oculares humanas y ojos de conejo, respectivamente. Para demostrar su utilidad se desarrolló una formulación de gotas de **dendrímero de carbosilano** con **acetazolamida** (ACZ-fármaco inhibidor de la anhidrasa carbónica con efecto diurético e hipotensor). La ACZ es poco soluble en agua y posee una penetración ocular limitada. Se observó la alta afinidad de los dendrímeros de carbosilano catiónicos por las mucinas transmembrana oculares, así como su comportamiento tensioactivo. La ACZ en combinación con dendrímeros de carbosilano catiónicos mostró una mayor tolerancia, una mejor biodisponibilidad y una mejora en el efecto hipotensor. Esto permitió extraer una conclusión más genérica para los dendrímeros de carbosilano catiónicos y es la posibilidad de usarlo en un rango seguro de concentraciones para la mejorar de la biodisponibilidad de los medicamentos administrados tópicamente en el ojo [24].

---

## 6. CONCLUSIONES

La peculiar estructura del ojo impide a las formulaciones oftálmicas convencionales presentar una correcta actividad y eficacia en el tratamiento de ciertas patologías oculares. Los fármacos administrados tópicamente tienden a eliminarse del ojo por la dilución y recambio de lagrimas, o directamente son incapaces de traspasar ciertas membranas oculares debido a la fisicoquímica que presentan los principios activos. En este punto, los dendrímeros han demostrado ser una plataforma prometedora en la terapia oftálmica. Los estudios confirman que su pequeño tamaño y su alta versatilidad química permite sintetizar los grupos funcionales en superficie convirtiéndolos en polímeros útiles en los preparados oculares. Estas formulaciones son capaces de focalizar la administración del fármaco, aumentar el tiempo de retención en la superficie ocular, permitir la liberación prolongada y mejorar la permeabilidad de estos. La suma de todas esas ventajas lleva a una mejora final de la biodisponibilidad. A pesar de ello, siguen haciendo falta estudios preclínicos y clínicos adicionales en modelos animales relevantes y estados de enfermedad, así como estudios de toxicidad a largo plazo, que deben realizarse más allá del campo teórico. Este sistema de administración controlado de fármacos permitiría tratar patologías tanto de la parte anterior como de la parte posterior del ojo, dejando atrás rutas de administración invasivas como las inyecciones intravítreas. A su vez, generaría una mayor comodidad de administración por parte del paciente y provocaría unos niveles de cumplimiento mayores. Gracias a los recientes éxitos en la simplificación de la síntesis de los dendrímeros, se han podido comercializar gran variedad de compuestos dendríticos al mismo tiempo que se ha reducido el coste de su producción. Estos datos indican un futuro prometedor en el campo de la nanomedicina, y para ello es muy importante que oftalmólogos, farmacéuticos, químicos e ingenieros participen y contribuyan en conjunto en el proceso científico.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Lozano Estevan M. C, Córdoba Díaz M, Córdoba Díaz DTA-TT-. Manual de tecnología farmacéutica + StudentConsult en español. LK - <https://ucm.on.worldcat.org/oclc/882777494> [Internet]. NV-1 o. London: Elsevier Health Sciences Spain; 2012.
2. Sinko PJ, Martin AN. Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences: physical chemical and biopharmaceutical principles in the pharmaceutical sciences. LK <https://ucm.on.worldcat.org/oclc/912431002> [Internet]. 6th ed. /. TA-TT -. Philadelphia SE-VIII, 659 p.: ill.; 29 cm: Wolters Kluwer; 2011.
3. Morton DA, Foreman KB, Albertine KH. Órbita. En: Anatomía macroscópica: Un panorama general [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
4. Harper RA, Shock JP. Cristalino. En: Riordan-Eva P, Cunningham Emmett T. J, editores. Vaughan y Asbury Oftalmología general, 18e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
5. Nijm LM, García-Ferrer FJ, Schwab IR, Augsburger JJ, Corrêa ZM. Conjuntiva y lágrimas. En: Riordan-Eva P, Cunningham Emmett T. J, editores. Vaughan y Asbury Oftalmología general, 18e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
6. Andrés Magallón S. Farmacoterapia ocular presente y futuro [Internet]. Zaragoza; [citado 9 de mayo de 2020].
7. Brocchini S, Fadda H, Khalili A, Tee Khaw P. Ocular drug delivery. En: Aulton ME, Taylor KMG, editores. Aulton's Pharmaceutics the Design and Manufacture of Medicines. Elsevier; 2013.
8. Suri R, Beg S, Kohli K. Target strategies for drug delivery bypassing ocular barriers. J Drug Deliv Sci Technol [Internet]. 2020;55(November 2019):101389.
9. Imperiale JC, Acosta GB, Sosnik A. Polymer-based carriers for ophthalmic drug delivery. J Control Release [Internet]. 2018;285(June):106-41.
10. Fernández del Pozo de Salamanca, María; Díez González LM. Farmacia Asistencial y Salud Ocular. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, editor. Madrid: Formación Continuada; 2017.
11. García B, De Juana P, Hidalgo F, Bermejo T. Capítulo 15. Oftalmología. Farm Hosp Tomo 2 [Internet]. 2002.

12. Herrero-Vanrell R, Vicario De La Torre M, Andrés-Guerrero V, Barbosa-Alfaro D, Molina-Martínez IT, Bravo-Osuna I. Nano and microtechnologies for ophthalmic administration, an overview. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2013;23(2):75-102.
13. Gaudana R, Jwala J, Boddu SHS, Mitra AK. Recent perspectives in ocular drug delivery. *Pharm Res*. 2009;26(5):1197-216.
14. Palombo M, Deshmukh M, Myers D, Gao J, Szekely Z, Sinko PJ. Pharmaceutical and Toxicological Properties of Engineered Nanomaterials for Drug Delivery. *Bone*. 2008;23(1):1-7.
15. Farokhzad OC, Langer R. Impact of nanotechnology on drug delivery. *ACS Nano*. 2009;3(1):16-20.
16. Koo OM, Rubinstein I, Onyuksel H. Role of nanotechnology in targeted drug delivery and imaging: a concise review. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med*. 2005;1(3):193-212.
17. Cheng Y, Xu Z, Ma M, Xu T. Dendrimers as drug carriers: Applications in different routes of drug administration. *J Pharm Sci* [Internet]. 2008;97(1):123-43.
18. Boas, U; Christensen, J.B.; Heegaard PMH. *Dendrimers in Medicine and Biotechnology*. Cambridge; 2007.
19. Esfand R, Tomalia DA. Poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimers: From biomimicry to drug delivery and biomedical applications. *Drug Discov Today*. 2001;6(8):427-36.
20. Chauhan, A; Kulhari H, editor. *Pharmaceutical Applications of Dendrimers*. Elsevier. Matthew Deans; 2020. 368 p.
21. Marcos M, Serrano JL. *Polímeros Dendríticos*. 2009;105(2):103-10.
22. Yavuz B, Bozdağ Pehlivan S, Ünlü N. Dendrimeric systems and their applications in ocular drug delivery. *Sci World J*. 2013;2013.
23. Alonso Garrido B, Casado Santana CM. Dendrímeros: macromoléculas versátiles con interés interdisciplinar. *Encuentros Multidiscip*. 2016;(9):12.
24. Bravo-Osuna I, Vicario-De-La-Torre M, Andrés-Guerrero V, Sánchez-Nieves J, Guzmán-Navarro M, De La Mata FJ, et al. Novel water-soluble mucoadhesive carbosilane dendrimers for ocular administration. *Mol Pharm*. 2016;13(9):2966-76.
25. Yao W, Sun K, Mu H, Liang N, Liu Y, Yao C, et al. Preparation and characterization of puerarindendrimer complexes as an ocular drug delivery system. *Drug Dev Ind Pharm*. 2010;36(9):1027-35.