



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA
PARA LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS
MEDIANTE LA VÍA TÓPICA OCULAR EN
PATOLOGÍAS DEL SEGMENTO ANTERIOR**

Autor: MARÍA CANTERO ORTEGA

Fecha: SEPTIEMBRE 2020

Tutor: ROCÍO HERRERO VANRELL

ÍNDICE

☞ Resumen.....	3
☞ Abstract	3
☞ Introducción.....	3
I. Fisiología del ojo	3
II. Antecedentes y búsqueda de nuevas formas farmacéuticas.....	4
☞ Objetivos	6
☞ Material y métodos.....	6
☞ Resultados y Discusión.....	6
➤ Liposomas.....	6
I. Síntesis.....	7
II. Composición.....	7
III. Ventajas.....	7
IV. Inconvenientes.....	7
V. Interés tecnológico.....	7
VI. Estudios de eficacia.....	8
➤ Dendrímeros	9
I. Síntesis.....	10
II. Composición.....	10
III. Ventajas.....	11
IV. Inconvenientes.....	11
V. Interés tecnológico.....	11
VI. Estudios de eficacia.....	11
➤ Hidrogeles.....	13
I. Síntesis.....	13
II. Composición.....	13
III. Ventajas.....	15
IV. Inconvenientes.....	15
V. Estudios de eficacia.....	15
☞ Conclusiones.....	18
☞ Bibliografía.....	19

RESUMEN

La falta de adherencia por parte del paciente en el campo de la administración de fármacos por vía oftálmica, ha llevado a la búsqueda de nuevos sistemas, gracias a los cuales, por diferentes mecanismos, consiguen que el fármaco permanezca durante periodos más prolongados de tiempo en la superficie ocular, haciendo de esta manera que se necesite un menor número de aplicaciones. A esto hay que añadir la ventaja de conseguir, en determinados casos, una liberación más sostenida de los principios activos. Gracias al desarrollo de estos sistemas, se pretende conseguir un mayor cumplimiento, así como una mayor eficacia.

En este trabajo, a través de una revisión, nos centraremos especialmente en los liposomas, dendrímeros e hidrogeles. Tres sistemas en pleno desarrollo tecnológico que suponen un avance en el campo de la farmacología ocular.

ABSTRACT

Considering the lack of adhesion present in the majority of the patients who use eye drops, it has been developed new pharmaceutical systems with the objective to achieve that the medicine remain longer periods of time on the eye surface with diminishing the number of administrations, and also, being capable to get a controlled drug delivery in the eye. With all of this, it can be increased the therapeutic compliance, as well as to obtain a higher efficacy of the ophthalmic formulation.

In this project, through a bibliographic review, we will focus on liposomes, dendrimers and hidrogeles. These three pharmaceutical systems in fully technological development mean to be a whole strategy on reference to the field of ocular pharmacotherapy in the future.

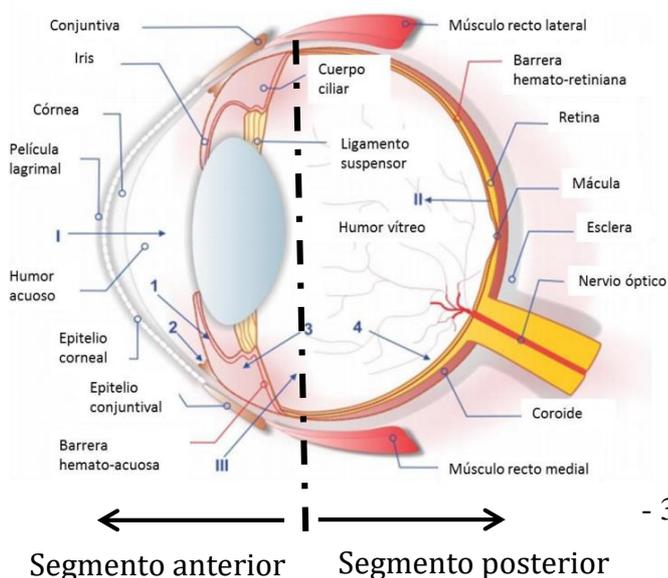
INTRODUCCIÓN

I. FISIOLÓGÍA DEL OJO

La vista es uno de los sentidos esenciales que condiciona nuestra vida, así como nuestra relación con el entorno. Los ojos son órganos altamente complejos que permiten la visión¹, es decir, son capaces de transformar la energía lumínica que reciben del medio en señales eléctricas que serán mandadas al cerebro a través del nervio óptico, para así poder identificar lo que tenemos delante. Aunque este proceso parezca algo sencillo, no

lo es, ya que, el ojo es un órgano altamente protegido y por tanto, posee una gran resistencia al paso de sustancias extrañas, como pueden ser los fármacos².

El ojo, también denominado globo ocular, es una estructura casi esférica de 2,5 cm de diámetro. Se dice que no es una esfera perfecta, ya que está ligeramente abombado en su cara anterior. Como se ha mencionado anteriormente, se trata de una estructura muy protegida gracias a su disposición en las cavidades óseas



orbitarias u órbitas, que cuentan con orificios para el paso de vasos sanguíneos y nervios y así nutrir y controlar las estructuras intraorbitarias¹. Además cuentan con la presencia de los anejos, como son: los párpados, el sistema lacrimal, las pestañas...entre otros, que rodean al ojo contribuyendo con el mantenimiento del mismo, aparte de su protección¹. También, disponen de diferentes capas que favorecen dicha conservación, pero que a su vez, suponen barreras fisiológicas que los fármacos deberán atravesar para llegar a su lugar de acción y así poder ejercerla. Por este motivo, la administración de fármacos por vía ocular supone un gran reto en nuestros días.

El ojo está formado por tres capas concéntricas (externa, media e interna), que cuentan con estructuras como la córnea, el iris y el cuerpo ciliar, que delimitan los compartimentos oculares, como son el segmento anterior, el posterior y la cavidad vítrea. El segmento anterior cuenta con el espacio situado entre la córnea y el cristalino. Este a su vez, se subdivide en cámara anterior (entre la córnea y el iris) y posterior (entre el iris y el cristalino). Ambas, están rellenas de humor acuoso, formado en la cámara posterior. Este líquido nutre y oxigena las estructuras a las que no les llega ningún aporte sanguíneo, además de ser fundamental para mantener la presión ocular. Contiene las siguientes estructuras: iris, pupila (orificio situado en el iris por el que pasa el humor acuoso mediante un flujo pulsátil), cuerpo ciliar (encargado de producir el humor acuoso y regular la curvatura del cristalino), cristalino (lente biconvexa clave en la función óptica del ojo). El segmento posterior lo forman: la coroides, el humor vítreo, la esclera y la retina, que es la capa neurosensorial, formada por los conos y bastones, encargada de recoger, elaborar y transmitir las imágenes, y forma parte del nervio óptico^{1,2}.

En esta revisión, nos centraremos en diferentes sistemas que se han desarrollado, como son los liposomas, los dendrímeros y los hidrogeles, para conseguir una mayor eficacia en la administración de fármacos mediante la vía oftálmica.

II. ANTECEDENTES E IMPORTANCIA DE LA BÚSQUEDA DE NUEVAS FORMAS FARMACEÚTICAS

Hasta ahora, las gotas oftálmicas (comúnmente denominados colirios) o pomadas oculares, habían sido la opción favorita para los usuarios a la hora de necesitar una aplicación tópica oftálmica. Actualmente, un 90% de los fármacos indicados por esta vía, se administran como soluciones o suspensiones. Un factor que ha favorecido el uso de dichas formulaciones, es que son sencillas de utilizar, ya que no precisan la intervención de personal sanitario, con lo que se facilita la aplicación por parte del paciente, pero a su vez, se requiere una constancia por parte del mismo para poder conseguir alcanzar concentraciones eficaces en el lugar de acción. Esto es debido a que el epitelio ocular, a diferencia de otros, no está preparado para la absorción de sustancias, por lo que cuando administramos un fármaco por esta vía, el tiempo de residencia se reduce considerablemente (inferior a los 2 minutos)⁴, y es por ello que se necesita una administración más frecuente, lo que nos lleva a esa posible falta de adherencia comentada.

A esto, hay que añadir las posibles pérdidas producidas a raíz de la absorción sistémica de las gotas a través de la conjuntiva o del conducto nasolacrimal, la reducción de la permeación corneal o la dilución de la dosis administrada (en ocasiones siendo insuficiente para alcanzar la ventana terapéutica). Todas estas limitaciones, nos llevan a que el porcentaje de principio activo que es capaz de alcanzar el segmento anterior sea de

entre el 1-5% de la dosis total administrada, lo que nos indica que este tipo de formas tienen una bajísima biodisponibilidad⁴.

Para que se produzca la penetración de los fármacos, deben superar primero la película lagrimal, seguido de las barreras oculares, como son: la córnea y la conjuntiva.

- Las lágrimas juegan un papel importante en la acción, ya que el principio activo de los colirios u otros fármacos tópicos, se disolverá en el fluido lacrimal antes de ejercer su acción terapéutica. Existen varios parámetros que pueden alterar la lágrima y por consiguiente la penetración del fármaco, como son: el pH lacrimal (alterando el estado de ionización del fármaco y con ello su capacidad de difundir), la viscosidad (es ligeramente superior a la del agua por los componentes que la integran, principalmente la fase mucínica), la osmolaridad (se trata de un valor altamente importante, ya que nos indica el grado de intercambio de agua y solutos entre la lágrima y la córnea). Hay que tener cuidado, ya que soluciones inferiores a 266 mOsm/kg o superiores a 640 mOsm/kg producen irritación ocular, ya que incrementan la permeabilidad del epitelio corneal haciendo que se produzca un flujo de agua y otras sustancias al interior de la córnea, produciendo de esa manera irritación ocular⁵.
- La córnea es la primera capa que el fármaco debe atravesar tras ser administrado. Se encuentra formada por cinco capas: epitelio, membrana de Bowman, estroma (que representa aproximadamente el 90% del grosor de la córnea), membrana de Descemet y endotelio⁵. El epitelio es la capa que limita la penetración del fármaco a través de la córnea, ya que está formado por células estrechamente unidas. Este paso de sustancias, se puede dar mediante dos rutas: la transcelular y la paracelular. Esta última permite el paso de sustancias hidrofílicas por los espacios entre las células, mientras que la transcelular permite el paso de sustancias activas de pequeño tamaño y naturaleza hidrofóbica a través de las células epiteliales mediante difusión. Para este tipo de ruta, el tamaño de partícula resulta un factor limitante⁴.
- La conjuntiva es una membrana mucosa vascular que recubre aproximadamente el 80% de la superficie ocular. Está dividida en tres porciones: saco conjuntival, conjuntiva palpebral y conjuntiva bulbar, que recubre la parte anterior del ojo excepto la córnea. Esta membrana está formada por células estratificadas (entre 5-15 capas) y recubierta por microvellosidades. Al igual que en la córnea, el paso de los fármacos en la conjuntiva se puede llevar a cabo por las dos rutas mencionadas: transcelular y paracelular; siendo el tamaño de molécula un factor limitante también. Tras un estudio⁶, se vio que la conjuntiva era una capa más permeable y menos restrictiva que la córnea, ya que el tamaño de los espacios presentes entre las células epiteliales son superiores en la conjuntiva, y su vez, dichas células son más permeables al paso de moléculas hidrofílicas.

Todas estas complicaciones, nos han llevado a la necesidad de buscar soluciones, conduciéndonos hacia el diseño de nuevos sistemas de liberación controlada de fármacos de administración tópica ocular, que permitan una liberación prolongada del principio activo, contando además con la ventaja de que sea el propio paciente quien se lo administre. Dentro de los sistemas desarrollados, se encuentran los liposomas,

dendrimeros, e hidrogeles, entre otros, como vehículos de los principios activos. Éstos no deben únicamente superar las barreras estáticas y dinámicas presentes en el ojo, sino que además deben cumplir unas especificaciones más exigentes que los dispositivos creados para aplicación por otras vías. Para ser capaces de atravesar dichas barreras deben contar con unas buenas características en cuanto a tamaño, carga, características superficiales, y lipofilia. Además, éstos sistemas deben ser estériles y los materiales utilizados tendrán que ser biocompatibles y muy bien tolerados por los tejidos oculares⁷.

En resumen, un sistema adecuado debe ser cómodo, fácil de administrar y que no produzca efectos secundarios sobre el funcionamiento del ojo, como puede ser interfiriendo en la visión, o sobre el parpadeo.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es incidir en la importancia del desarrollo de nuevas formas de administración, como son los liposomas, dendrimeros e hidrogeles para su empleo en el tratamiento de las patologías del segmento anterior ocular, viéndose de este modo aumentada la biodisponibilidad de los principios activos, y por tanto tratándose de una gran mejora en el tratamiento de las patologías oculares. Expondremos sus características, estudios realizados para determinar su eficacia, así como también las posibles limitaciones que presenten.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de una revisión bibliográfica en la que se han utilizado fuentes como PubMed, Google Scholar para la obtención de los artículos a partir de los cuales se ha realizado el trabajo. También se ha acudido a páginas web, como por ejemplo la página oficial de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y algunos cursos recibidos desde el Colegio Oficial de Farmacéuticos. Además, para dicha revisión sólo se han empleado artículos referidos a sistemas que tratan el segmento anterior del ojo, excluyendo el posterior. Así como artículos correspondientes a las dos últimas décadas, para centrarnos en los sistemas más novedosos.

Las palabras clave que se emplearon a la hora de localizar los artículos, fueron: “ocular” “drug delivery”, “topical”, “liposomal”, “dendrimers”, “in-situ gelling”.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

➤ LIPOSOMAS

Los liposomas han sido los primeros sistemas dispersos coloidales que se han empleado para la administración de fármacos mediante la vía oftálmica⁸.

Son vesículas esféricas que están compuestas de un núcleo acuoso rodeado por bicapas de fosfolípidos⁹.

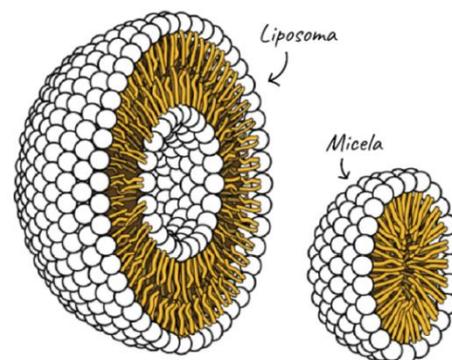


Fig. 2. Estructura liposoma y micela

En función del número de bicapas, los liposomas pueden variar de tamaño, siendo clasificados en (Tabla 1)⁹:

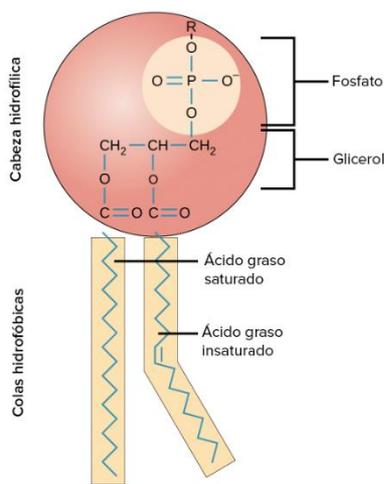
Tipo de liposomas	Tamaño
SUVs (vesículas unilamerales pequeñas)	Desde 10nm hasta 200nm
LUVs (vesículas unilamerales grandes)	Desde 200nm hasta 1 µm
MLVs (vesículas multilamerales)	Superior a 0,5 µm

Tabla 1.
Clasificación de los liposomas en función del tamaño

↻ Síntesis

Los liposomas se forman de manera espontánea gracias a la naturaleza anfipática de los fosfolípidos. Cuando éstos están presentes en un medio acuoso tienden a organizarse de tal manera que hacia el exterior se orientan las cabezas hidrofílicas, mientras que hacia el interior se depositan sus colas hidrófobas. Los liposomas se diferencian de las micelas en el volumen de sus colas¹⁰.

↻ Composición



Los fosfolípidos que forman estos liposomas poseen la misma estructura, ya sean de origen sintético o natural. Están compuestos por una parte polar, otra apolar y un puente que las conecta. Generalmente este grupo soporte es glicerol, pero también puede ser esfingosina, dando lugar a los fosfoglicéridos o esfingolípidos, respectivamente. Además, se suele asociar con colesterol para estabilizar la membrana del liposoma y así minimizar las pérdidas de los fármacos hidrosolubles encapsulados, ya que mejora las propiedades mecánicas de la bicapa y proporciona rigidez. También se pueden usar antioxidantes, no solo con un fin protector del liposoma, sino también por sus efectos terapéuticos¹¹. Aparte se pueden añadir otros aditivos para modificar las propiedades intrínsecas de los mismos.

Fig. 3. Estructura fosfolípido

↻ Ventajas

Los liposomas cuentan con la ventaja de poder encapsular fármacos, tanto liposolubles como hidrosolubles, gracias a que en su estructura presentan ambas fases: las sustancias lipofílicas se incorporarían en la bicapa, mientras que las hidrofílicas se incluirán en el núcleo interno, o incluso pueden repartirse en función de su solubilidad en ambos lados¹².

↻ Inconvenientes

Las principales desventajas de estos sistemas para ser administrados por la vía ocular, son: su corta vida media, dificultad de conservación, limitación en cuanto a la capacidad de encapsulación y problemas a la hora de fabricarlos, a nivel industrial⁸.

↻ Interés tecnológico

Los liposomas se consideran vehículos con gran interés para la administración oftálmica, ya que son biodegradables, biocompatibles (por la gran similitud con las membranas celulares) y no tóxicos¹⁰. Además, los que presentan cargas positivas, tienen la ventaja de que gracias a las interacciones electrostáticas, son capaces de atrapar DNA o RNA y así ser

portadores de material genético para tratar patologías oculares. A estas estructuras conjuntas, se le denominan lipoplexos¹³.

Lo que buscamos a la hora de emplear estos sistemas, es aumentar el tiempo de residencia del fármaco sobre el epitelio ocular y una mejor penetración a través de la córnea.

↻ Estudios

Experimentalmente se ha visto que los liposomas de naturaleza catiónica poseen una mayor capacidad de liberación de fármacos en tejidos oculares frente a los neutros o aniónicos. Esto se debe a la interacción entre el liposoma con carga (+) y las mucinas corneales con carga (-), lo que hace, que se dé un aumento en el tiempo de residencia y con ello, un aumento de la biodisponibilidad del fármaco¹⁴.

Varios estudios han demostrado lo citado en el párrafo anterior. Uno de ellos¹⁵ se llevó a cabo usando Penicilina G, donde se vio que se aumentaba 4 veces el paso si este iba vehiculizado en el liposoma frente a la presentación del fármaco en disolución. Otro fármaco empleado para demostrarlo, fue el Aciclovir⁸. En este caso, el fármaco se probó tanto en liposomas catiónicos como aniónicos para así ver las diferencias. Se observó que, en ambos casos, la biodisponibilidad aumentaba, y a su vez, también se vio que, en el caso de los aniónicos, se alcanzaban concentraciones más altas a nivel corneal. Se comprobó que los liposomas catiónicos eran capaces de penetrar en el tejido corneal. Con estos resultados se apuntó a la naturaleza negativa de la superficie ocular y al gran uso que podrían suponer formulaciones con carga positiva gracias a las interacciones electrostáticas que se producen, conllevando a una mayor penetración.

Otros estudios¹⁶ han demostrado la gran ventaja del uso de liposomas frente a las formulaciones convencionales. Un ejemplo de ello, fue el diseño de liposomas de ganciclovir con carga negativa (-). Se vio que el aclaramiento era similar tanto en los liposomas como en la disolución; no obstante, se demostró que, en el caso de los liposomas, la permeabilidad aumentaba significativamente. En ambas formulaciones, se describió un modelo bicompartimental y una penetración transcorneal de primer orden para el principio activo, pero en el caso del fármaco encapsulado en liposomas, se observó que alcanzaba concentraciones de entre 2 y 10 veces superiores en humor acuoso frente al fármaco disuelto en solución.

Se están investigando¹⁷ nuevos sistemas en los que el liposoma se emplea en combinación con polímeros bioadhesivos para así incrementar el tiempo de retención de los mismos sobre la superficie ocular. Sin embargo, estas formulaciones presentan el inconveniente de producir visión borrosa. Aunque presentan el inconveniente de producir visión borrosa, la eficacia del fármaco se ve incrementada considerablemente. Otra novedad es la suspensión de los liposomas en hidrogeles, aumentando así la viscosidad de tal manera que se consigue un aumento en el tiempo de residencia, y con ello, una liberación más prolongada del fármaco¹⁸.

En la siguiente tabla (Tabla 2) se recogen los resultados de los diferentes estudios realizados con fármacos vehiculizados en liposomas.

Principio activo	Solubilidad en agua	Formulación	Resultados
Penicilina G	Baja	(+), (-), neutros	↑ Flujo corneal
Aciclovir	Baja	(+), (-)	↑ Biodisponibilidad
Ganciclovir sódico	Ligeramente soluble	(-)	↑ Permeabilidad corneal ↑ Concentraciones en humor acuoso
5 MCA-NAT	Baja	Con bioadhesivos	↑ Eficacia

Tabla 2. Estudios con fármacos vehiculizados en liposomas

➤ DENDRÍMEROS

Los dendrímeros son moléculas poliméricas altamente ramificadas, tridimensionales, con una baja polidispersión y que poseen un tamaño nanoscópico con una forma bien definida y uniforme. Visualmente, se asemejan a árboles muy ramificados, y es por ello que fueron definidos con este término, ya que etiológicamente, la palabra dendrímero proviene del griego: “dendron” que significa “árbol” o “rama” y “mero”, que significa “segmento”^{19,20}.

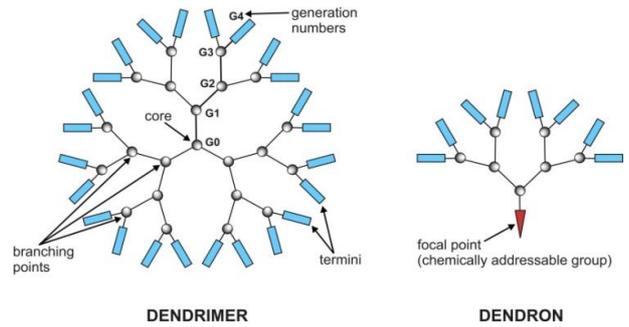


Fig. 4. Estructura dendrímero y dendrón

La arquitectura del dendrímero está formada por tres elementos fundamentales en los cuales se atraparé el fármaco de forma distinta:

- Núcleo central o *core*, es la estructura que cuenta con un espacio vacío (atrapamiento/encapsulación molecular)
- Zona intermedia formada por puntos de ramificación (enlaces de hidrógeno).
- Zona superficial terminal: donde están localizados los grupos funcionales multivalentes (interacción entre cargas).

Estas dos últimas zonas conforman la estructura denominada dendrón²¹.

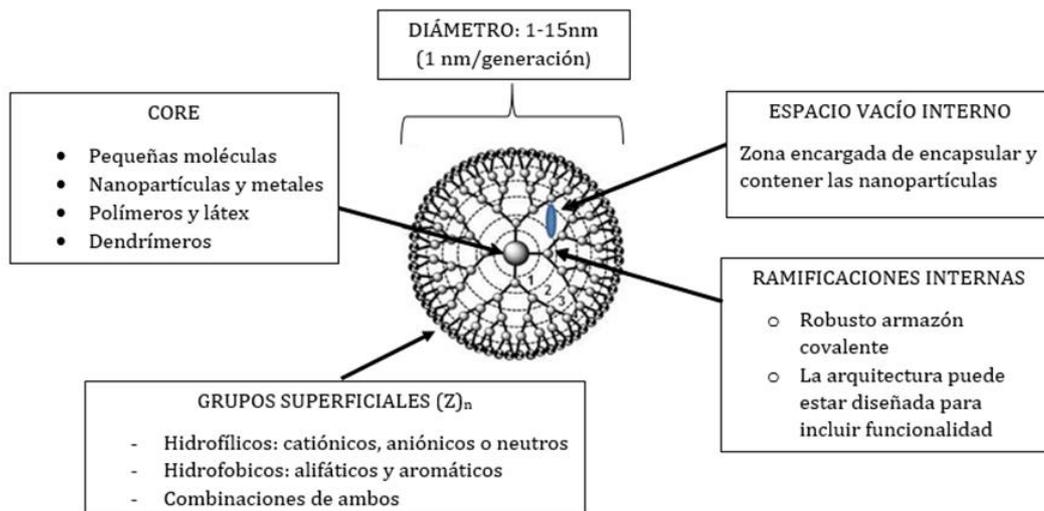


Fig. 5. Diferentes partes del dendrímero

Estas unidades ramificadas se repiten, formando capas a las que se denominan “generaciones”, y representan la unidad monomérica. Tras varias controversias, se acepta como definición de “generación” al número de puntos focales que aparecen desde el core (o núcleo central) hasta la superficie. A mayor número de generaciones, mayor es el tamaño del dendrímero, ya que se vuelve más ramificado²¹. El núcleo es considerado “generación cero” (G0), ya que no presenta ningún punto focal, es decir, no posee ninguna terminación con grupo funcional²².

☞ Síntesis

Estas estructuras pueden sintetizarse mediante dos procesos diferentes²²:

- Método divergente: los dendrímeros se sintetizan considerando el núcleo como punto de partida y así creciendo hacia la superficie de generación en generación. Presenta un gran inconveniente, ya que, para evitar reacciones innecesarias que den lugar a defectos, las transformaciones que se deben llevar a cabo sobre la estructura son muy específicas y efectivas, lo que hace que los rendimientos sean muy bajos. Se emplea un reactivo que contiene dos cadenas laterales protegidas, que posteriormente se eliminarán, resultando así la primera generación. Así, según se va repitiendo el proceso, se irán obteniendo las demás generaciones. Este es el método más empleado, aunque no resulte del todo rentable.
- Síntesis convergente: es opuesta a la anterior, puesto que se construye desde el exterior hacia el interior, finalizando en el núcleo donde los dendrones son acoplados todos juntos por la unión de unidades activas situadas en la superficie de los mismos. En este proceso, contamos con la producción de un menor número de defectos, ya que, el número de sitios reactivos que se funcionalizan son muy escasos, por lo que se da un rendimiento mayor. Además, se puede controlar el tamaño final y la posición exacta de los grupos funcionales. No obstante, el impedimento estérico producido por el tamaño de las partículas con las que se trabaja supone un gran inconveniente. Este método se reserva para la fabricación de dendrímeros de pocas generaciones.

☞ Composición

Los fármacos hidrófobos se localizan en mayor medida en el interior, mediante interacciones hidrofóbicas en un sistema “hospedador-huésped”. En cambio, los fármacos hidrofílicos se encuentran formando complejos o conjugados con los grupos superficiales²³.

El atrapamiento de un principio activo en la superficie depende de la estructura tanto del dendrímero como de la propia sustancia. La presencia en su superficie de un gran número de grupos funcionales, dotan a estos compuestos con la ventaja de poder funcionalizarlos para así ser dirigidos hacia el tejido deseado.

La cantidad de fármaco que se libera, puede ser controlada mediante un ajuste de las propiedades físico-químicas de los dendrones, así como de las generaciones del dendrímero.

☞ Ventajas

Como ya hemos comentado, los dendrímeros poseen una alta densidad química que interacciona con la superficie ocular, haciendo que el tiempo de residencia se incremente. Una ventaja de estos sistemas, es que no provocan visión borrosa, a diferencia de los liposomas, lo cual favorece su empleo²⁴.

☞ Inconvenientes

A pesar de las ventajas que presentan, no muchas familias se están empleando por presentar problemas de biodisponibilidad²⁴.

☞ Interés tecnológico

El empleo de este tipo de nanosistemas en la administración de fármacos mediante la vía ocular es bastante novedoso. El objetivo fundamental es incrementar el tiempo de residencia del fármaco sobre la superficie ocular y reducir la absorción sistémica.

Los dendrímeros poliamidoamina (PAMAM) son uno de los tipos más empleados para los sistemas de liberación de fármacos. Fue la primera familia sintetizada y comercializada, por lo que también son de los dendrímeros más estudiados. Son solubles en agua, carecen de inmunogenicidad y su núcleo contiene un grupo amonio o una 1,2 etilendiamina, mientras que en la superficie pueden presentar grupos hidroxilo, carboxilato, amina o pirrolidinona. Son relativamente nuevos, porque los primeros documentos respecto a ellos se remontan a la década de los 80²⁵.

Existen también otro tipo de dendrímeros con un alto empleo, que son los polipropilenoimina (PPI), cuyo núcleo es 1,4-diaminobutano, y los derivados de carbosilano²⁵.

☞ Estudios

Para conocer la capacidad de los dendrímeros PAMAM como vehículos oftálmicos, se realizaron diferentes estudios, en los que se han venido empleando la tropicamida y el nitrato de pilocarpina como marcadores, para poder medir así la capacidad midriática y miótica²⁶. De esta manera, se observó que en ninguno de los casos se producía irritación ocular tras utilizar dendrímeros con diferentes grupos químicos sobre su superficie, incluso con grupos catiónicos, que son normalmente peor tolerados (según muestran estudios realizados sobre otros tejidos). También se vio que el tiempo de residencia con grupos amino (NH₂) aumentaba considerablemente, mientras que para grupos hidroxilo (OH) o carboxilo (COOH) se mantenía de forma similar. Así pues, se demostró que los efectos farmacológicos de estos dos fármacos administrados mediante este sistema eran mucho más duraderos que si se empleaban en soluciones de tampón fosfato isotónico, es decir, en forma de gotas oftálmicas. Tras los resultados de la interacción entre fármaco y dendrímeros, se observó que se producía una liberación sostenida (Tabla 3).

Principio activo	Solubilidad en agua	Resultados
Nitrato de pilocarpina	Soluble	↑ duración de los efectos farmacológicos Liberación sostenida del p.a.
Tropicamida	Poco soluble	↑ duración de los efectos farmacológicos Liberación sostenida del p.a.

Tabla 3. Resultados del estudio con Pilocarpina y Tropicamida vehiculizado en dendrímeros

En otro estudio²⁷ se enfrentaron los dendrímeros PAMAM frente a los polímeros lineales usados frecuentemente en la administración ocular, como por ejemplo: ácido hialurónico, hipromelosa, carboximetilcelulosa sódica... para así comparar el distinto comportamiento de ambos tipos con las mucinas de la superficie ocular. Se descubrió que la interacción era mucho más fuerte en el caso de los dendrímeros, sin importar los grupos que presentasen en su superficie. De esta manera, se confirmó el alto potencial de los mismos para la administración tópica ocular de los fármacos.

Además de los PAMAM, se están proponiendo nuevas clases de dendrímeros diseñados de forma más específica. Una de ellas, son los dendrímeros en cuya estructura poseen grupos ácidos en las ramas terminales, mientras que su núcleo central está compuesto por una sal de amonio cuaternario²⁸. La presencia de este grupo, supone una innovación, ya que además de las ventajas que supone el empleo de dendrímeros en lugar de soluciones oftálmicas en cuanto a dosis alcanzadas en la diana, evitaría el empleo del conservante cloruro de benzalconio, tóxico para el epitelio córneo-conjuntival. Este tipo de dendrímeros, resultaría de gran interés para el tratamiento del glaucoma. En uno de los estudios realizados con este fin, se ha procedido a la formación de complejos electrostáticos con carteolol (β -bloqueante), indicado para tratar la hipertensión ocular y el glaucoma de ángulo abierto. En dicho estudio, se diseñaron tres generaciones, pero únicamente la primera tenía una correcta solubilidad, pero a pesar de esta "limitación" se observó que la cantidad de principio activo que penetraba era muy superior (de hasta 2,5 veces) frente al de referencia²⁸.

Recientemente, se ha investigado²⁹ el uso de carbosilanos solubles, tanto catiónicos como aniónicos, en la vehiculización de fármacos para la administración tópica ocular, tras lo cual, se vio que además de ser bien tolerados, el tiempo de permanencia sobre la superficie ocular era superior, sobre todo para los catiónicos. Para realizar este estudio, se empleó el fármaco acetazolamida en animales de experimentación, sobre los que se vio que se producía tanto una mayor reducción de la PIO (presión intraocular) como una mayor duración de los efectos²⁹.

Otro ejemplo de dendrímeros estudiados, fueron los que presentan guanidina sobre su superficie. El empleo de gatifloxacino sobre los animales de experimentación concluyó que se conseguía un aumento de la biodisponibilidad del principio activo, gracias al incremento de hasta 4 veces en su solubilidad. También se pudo ver que los niveles en humor acuoso se mantenían, por lo que no sería necesaria la administración de más de una dosis diaria³⁰.

En esta tabla se recogen las características de los sistemas empleados en estos tres últimos estudios, así como los resultados que se obtuvieron³⁰:

Principio activo	Solubilidad en agua	Tipo de dendrímero	Resultados
Carteolol	Soluble	- Núcleo: sal de amonio cuaternario - Grupos terminales: ácidos	↑ la penetración corneal
Acetazolamida	Poco soluble	Carbosilanos	Buena tolerancia y ↑ del efecto hipotensor
Gatifloxacino	Poco soluble	Superficie: guanidina	↑ actividad y ↑ concentración en tejido diana

Tabla 4. Resultados de distintos estudios empleando Carteolol, Acetazolamida y Gatifloxacino vehiculizados en dendrímeros

➤ HIDROGELES

Tras el descubrimiento de diferentes sistemas que conseguían aumentar la cantidad de fármaco que lograba atravesar el epitelio corneal, se quiso ir más allá e intentar aumentar el tiempo de contacto entre el principio activo y la superficie ocular³¹. Para conseguir esto, se vio que era necesario modificar las propiedades mucoadhesivas y reológicas de la formulación. Gracias a esta búsqueda, se desarrollaron los hidrogeles.

Los hidrogeles son sistemas dispersos tridimensionales, formados por polímeros capaces de absorber agua o disolventes acuosos en el interior de su estructura³², hinchándose, dando esa imagen de gel. Esta gelificación puede darse en el proceso de fabricación (geles preformados) o *in situ*, en el momento de la administración³³.

☞ Síntesis

La gelificación se basa en la formación de una red en la que las cadenas del polímero envuelven a la fase hidrofílica. De esta manera, se aumenta la viscosidad y elasticidad del sistema, incrementándose con ello su resistencia³⁴. Para favorecer la formación de dichos geles, se juega con ciertos factores, como son: la temperatura, el pH y la presencia iónica, ya que hay que tener en cuenta la fisiología ocular durante el proceso³⁵.

En algunos casos, la formación del gel se debe a la presencia de iones en las lágrimas. En ellas, podemos encontrar cationes como son: Ca^{2+} , K^+ , Na^+ , Mg^{2+} . Algunos de los polímeros que dependen de la fuerza iónica para gelificar son: el alginato de sodio y la goma Gellan.

Otro modelo del paso del líquido a gel, se debe a cambios de temperatura. La temperatura a la cual se produce esa transición, se denomina temperatura de gelificación (Tg). Si la temperatura se encuentra por debajo de la Tg, el sistema permanece en forma de disolución, ya que se ve favorecida la formación de puentes de hidrógeno entre el agua y los grupos hidrofílicos presentes en la superficie del polímero. En cambio, si la temperatura es superior a la Tg, los puentes de hidrógeno se alteran y con ello se incrementan las interacciones hidrofóbicas favoreciendo la formación del gel. Existen diferentes polímeros que responden a estos cambios de temperatura para la transición de líquido a gel, como pueden ser la celulosa o el xiloglucan (están presentes en la naturaleza) o el Poloxamer, la N-isopropilacrilamida (sintéticos).

Por último, el pH es otro estímulo que puede generar la formación de geles *in situ*, para aquellos polímeros que sean sensibles a cambios de gradiente de ionización. Algunos de los que han sido estudiados para la administración oftálmica, son: quitosano (natural), hidroxipropil goma guar (semisintético) o carbómeros (sintético).

☞ Composición

Como se ha dicho en el apartado anterior, se vienen usando diferentes polímeros para los procesos de gelificación *in situ*, dependiendo de los diferentes estímulos que influyen en el proceso de gelificación sobre la superficie ocular. Dentro de este tipo de polímeros, se encuentran los siguientes:

El alginato de sodio se trata de un polisacárido natural, formado por el ácido β -D Manurónico y por el ácido α -L Glucurónico.

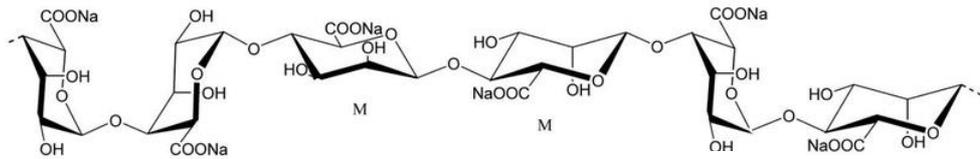


Fig. 6. Estructura del alginato de sodio

El alginato es un material muy hidrofílico, económico y biocompatible. Las propiedades que presentan los geles formados por este polímero, dependen del tipo de enlace iónico, de la concentración y de la viscosidad de la solución³⁶.

La gelificación se produce por la interacción iónica entre los cationes (calcio, potasio, sodio o magnesio) y el grupo carboxilato presente en los residuos de ácido glucurónico, formándose una red tridimensional. Se ha visto que cuanto mayor es la proporción de ácido glucurónico en la estructura, más rápidamente se forma el hidrogel, y más lentamente se va liberando el fármaco³⁶.

El poloxamer, conocido también como Pluronic® o polímero tribloque, están formados por dos cadenas laterales de óxido de etileno (hidrófilas) y una central de óxido de propileno (hidrófoba). Al contener residuos de ambos tipos, son polímeros anfifílicos. El número de estas cadenas, puede variar, por lo que hay una gran diversidad de tipos, con distintos tamaños³⁷.



A- Poloxamer or Pluronic

Si modificamos la composición, el peso molecular o la concentración, podemos conseguir que la gelificación se produzca a temperatura fisiológica. Un claro ejemplo de ello, es el Poloxamer 407, que es uno de los más estudiados por la tecnología farmacéutica.

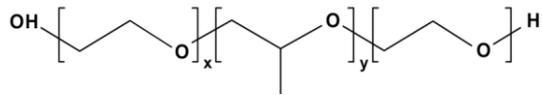


Fig. 7. Estructura química del poloxamer

Cuando se encuentra a una concentración del 20% p/v y a una temperatura ambiente (25°C), se comporta como un líquido viscoso, mientras que a la temperatura corporal (37°C) se produce la gelificación, gracias a la formación de micelas. Para que se formen dichas micelas, es necesario alcanzar una concentración determinada, la cual se denomina concentración crítica micelar (CMC), que por lo general es de 1 μM⁻¹ mM a 37°C³⁸. Además, para que se formen, también es necesario superar la temperatura crítica micelar (TCM), ya que, si nos encontramos por debajo de esta, los residuos de los óxidos de etileno y propileno estarán hidratados, por lo que este último presentará una gran solubilidad en agua y no se formarán dichas micelas. A mayor temperatura, se incrementa el tamaño y número de micelas, haciendo que el gel sea más firme³⁸.

Los carbómeros, más conocidos por su nombre comercial, Carbopol®, son polímeros sintéticos hidrofílicos de alto peso molecular, que están formados por diferentes subunidades de ácido acrílico.

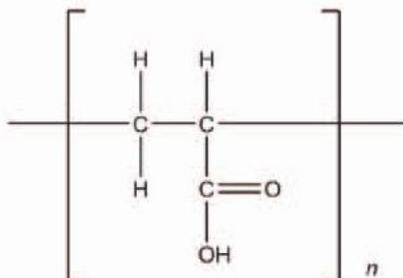


Fig. 8. Fórmula general de los carbómeros

Cuando los valores de pH son bajos, algunos de los grupos COOH del polímero, se disocian. Tras adicionar una base, se produce la ionización de dichos grupos, dándose así una repulsión electrostática entre regiones con distinta carga, expandiendo la estructura y, por ende, haciendo más rígido el sistema, dando lugar al gel³⁹.

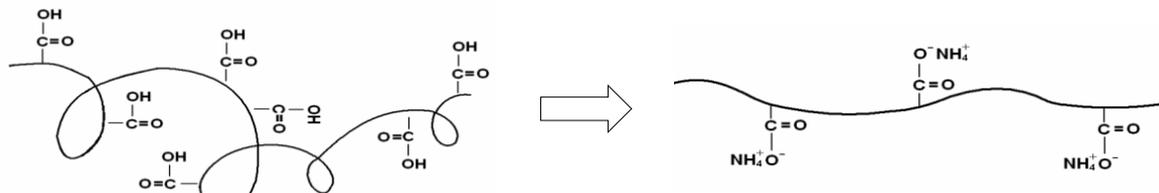


Fig. 9. Esquema de la formación del gel

Cuando el Carbopol® entra en contacto con la superficie ocular, gelifica gracias a la atracción entre las cargas negativas (-) de los grupos carboxílicos del ácido acrílico que lo compone y las cargas del ácido siálico del mucus, produciéndose el fenómeno conocido como bioadhesión, y haciendo que el fármaco pueda quedar un mayor tiempo retenido. El polímero más estudiado es el Carbopol® 934, que contiene un 62% de grupos COOH. Hay que tener cuidado con la concentración de estos grupos, ya que pueden llegar a producir irritaciones oculares si se emplean en altas concentraciones. Es por ello, que se está intentando combinar el Carbopol® con otros sistemas, consiguiendo mejores sistemas de liberación prolongada⁴⁰.

☞ Ventajas

Las ventajas que presentan este tipo de sistemas, son el aumento de la biodisponibilidad del fármaco, ya que, el tiempo de residencia se ve notablemente aumentado, en comparación con el fármaco administrado de forma libre o empleando los sistemas convencionales de aplicación tópica ocular. También cuentan con la ventaja de que presentan una mayor biocompatibilidad, porque se deposita el fármaco en una matriz (el gel), haciendo de esta manera que no se dirija hacia lugares distintos del cual queremos que ejerza su acción, evitando también que puedan verse metabolizados por enzimas a nivel lagrimal o corneal, inactivándose.

Además, cuentan con la característica de no tener afinidad por la absorción de los derivados proteicos lacrimales, lo que hace que se minimice la posibilidad de presentar efectos secundarios a la vez que se consigue un incremento de la acción de sus principios activos⁴¹.

☞ Inconvenientes

Pueden producir visión borrosa o incomodidad, haciendo que se necesite un mayor parpadeo, o incluso llegar a producir una lágrima refleja que haga que el fármaco se metabolice más rápidamente, y con ello, que se elimine antes⁴¹.

☞ Estudios

Se han llevado a cabo múltiples estudios para evaluar la eficacia del uso de estos polímeros en la liberación de fármacos mediante su administración por la vía ocular.

El alginato de sodio, ha sido evaluado empleando el fármaco pilocarpina⁴². Se trata de un agente colinérgico parasimpaticomimético con acción muscarínica predominante⁴³, que se emplea como tratamiento frente al glaucoma, ya que reduce la tensión ocular⁴⁴. En dicho estudio, se observó que las formulaciones conteniendo un 2% de alginato de sodio con un alto contenido en ácido glucurónico, resultaban un magnífico vehículo para la liberación prolongada de pilocarpina, mientras que, si la concentración de alginato se encontraba por debajo de ese 2%, no se llegaba a formar el gel. Para comparar su eficacia tanto por separado como en combinación con otros polímeros, se preparó una solución de Pluronic® (copolímero constituido por dos unidades de PEG, separadas por una unidad central de PPG) al 14% y alginato al 0,1%. Los resultados se recogen en la siguiente tabla (Tabla 5)⁴²:

Formulaciones	% de pilocarpina liberada
2% alginato de sodio	77% tras 15mins
	100% tras 90mins
14% Pluronic®	21% tras 15mins
	100% tras 4h
0,1% alginato de sodio/14% Pluronic®	12% tras 15mins
	90% tras 6h

Tabla 5. Comparación de la liberación de Pilocarpina de las diferentes formulaciones estudiadas

Tal y como se puede deducir, la mezcla presenta mejores resultados en referencia a la velocidad de liberación del fármaco ya que, la combinación de ambos polímeros retiene mejor el fármaco⁴².

También se han usado otros compuestos, como son los promotores de la viscosidad, para así, mejorar la gelificación del alginato. Como ejemplo citar el empleo del antibiótico levofloxacino, el cual sería vehiculizado en una solución de diferentes concentraciones (0.25%, 0.5%, 0.75% y 1%) de alginato junto con un 1% de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), promotor de la viscosidad⁴⁵. Tal y como era de esperar, a mayor concentración de alginato, mayor viscosidad, y por tanto, mayor retención del fármaco. Se concluyó que la solución que contenía un 1% de alginato y un 1% de HPMC presentaba una buena respuesta para ser empleada en la administración por vía tópica ocular de levofloxacino, como sistema de gelificación *in situ* de liberación prolongada⁴⁵.

El poloxamer, se empleó también como vehículo del fármaco pilocarpina. En un estudio se observó que la concentración óptima de poloxamer 407 para la formación del gel era del 14%, ya que se vio que a esa concentración, liberaba casi en su totalidad el fármaco a las 4 horas de la administración⁴². Si por el contrario, la concentración se encontraba por debajo del 13%, la solución permanecía en fase líquida, pero en cambio, si se aumentaba del 15% gelificaba en condiciones extremas, ya que el pH debía ser de valores aproximados de 4, lejos del fisiológico. Más adelante se decidió estudiar este sistema junto con concentraciones de alginato de sodio al 0.1% (estudio anterior), en el que se vio que esa mínima cantidad de alginato, era suficiente para aumentar la viscosidad del sistema y la fuerza del gel, haciendo que el tiempo de residencia aumentase⁴².

[Poloxamer] 407	Condiciones	Resultado
14%-18%	37°C y pH 7.4	Gel
13% o inferior	37°C y pH 7.4	Líquido
15% o superior	25°C y pH 4	Gel

Tabla 6. Estado del sistema según la concentración de Poloxamer 407

En otro estudio se acudió al empleo de pilocarpina empleando poloxamer 407, pero en y goma Gellan. Los polímeros empleados gelifican en función de la temperatura (el poloxamer) y de la concentración iónica (la goma Gellan)⁴⁶. Como en el estudio anterior, se concluyó que la concentración de poloxamer 407 debía rondar los 14/18% p/p para que se produjera la gelificación en condiciones fisiológicas, ya que por ejemplo, a concentraciones superiores al 20% se produce la gelificación a temperatura ambiente, impidiendo la correcta administración y provocando daños a nivel ocular. Para mejorar su comportamiento reológico e intentar conseguir un sistema en el que la liberación del fármaco se diese de manera más prolongada, se prepararon diferentes soluciones con un

18% de poloxamer 407 junto con distintas concentraciones de goma Gellan, obteniéndose los siguientes resultados (Tabla 7)⁴⁶:

Concentración Goma Gellan	Condiciones	Resultado
0.7% o superior	No fisiológicas	Altísima viscosidad
0.1-0.3%	Fisiológicas	Gel firme y estable

Tabla 7. Resultados según la concentración de Goma Gellan añadida al Poloxamer 407 (a una concentración del 18%)

Tras comparar los resultados de un estudio⁴⁶ en el que se emplearon tres soluciones con una concentración del 18% de poloxamer: una en solitario, y las otras dos con diferentes concentraciones de goma Gellan (0.1% y 0.3%), se concluyó que según aumentaba la temperatura, aumentaba también la viscosidad. Además, la viscosidad del poloxamer también aumentaba de forma proporcional al adicionar la goma, ya que se producían interacciones de tipo enlaces de hidrógeno entre los grupos OH de ambos polímeros. Este tipo de interacción explicaría que al adicionar la goma Gellan, el poloxamer tardase mucho menos en gelificar, disminuyendo también de esta manera la temperatura de gelificación⁴⁶.

El Carbopol® fue estudiado en combinación con otros polímeros para mejorar su eficacia. Por ejemplo, con la metilcelulosa⁴⁷. Se trata de un polímero que gelifica cuando es sometido a cambios de temperatura, por lo que el sistema presentaría dos mecanismos posibles para gelificarse. Cuando este sistema combinado se somete a un aumento de temperatura o de pH al ser administrado en el saco conjuntival, la viscosidad aumentará y se formará ese gel. Gracias a ello, se conseguirá un incremento en el tiempo de residencia del fármaco en la superficie ocular y una mejor miscibilidad con las lágrimas; en definitiva, una mayor biodisponibilidad⁴⁷.

Otro estudio⁴⁸ fue diseñado para intentar conseguir un sistema en el que la azitromicina fuera liberada de forma prolongada. De esta manera se empleó una combinación de Carbopol® junto con dos variantes de poloxamer (188 y 407). Gracias a la presencia de estos dos tipos de polímeros, se conseguiría la gelificación *in situ*, ya fuera por modificaciones de pH o de temperatura, obteniéndose de esta manera, un sistema mucoadhesivo y termosensible. La azitromicina es un antibiótico hidrofóbico con una solubilidad moderada en agua a pH neutro. Para formar un gel *in situ* de una concentración de azitromicina del 1%, la solubilidad de la misma debe ser como mínimo de 10mg/mL. Esta baja solubilidad se soluciona añadiendo Carbopol®, el cual dota a la formulación de la fuerza muco-adhesiva necesaria. Este polímero se acompleja con la azitromicina gracias a las interacciones entre los grupos amino (NH₂) del antibiótico, y los grupos carboxilo (COOH) del polímero. Además, también se producen interacciones entre los polímeros Carbopol® y poloxamer, haciendo que este último necesite una temperatura más baja para gelificar, ya que, gracias a la presencia de ambos, se gelifica de manera más rápida y sencilla. Este tipo de interacciones se producen por la formación de puentes de hidrógeno entre los grupos éter del poloxamer y los grupos carboxílico del Carbopol®, obteniendo una red tridimensional.

La mezcla de polímeros que dio mejores resultados, fue la constituida por: 0.3% de Carbopol®+ 5% de poloxamer 188 + 21% de poloxamer 407, ya que presenta una temperatura de gelificación óptima (34,07°C) y un buen comportamiento reológico.

Dicha composición fue la empleada en los estudios *in vivo*, junto con azitromicina, obteniéndose los resultados⁴⁸ recogidos en la tabla (Tabla 8):

En ambos estudios se concluye que la concentración idónea para que el Carbopol® funcione como un buen vehículo en sistemas de gelificación *in situ* para formulaciones de administración ocular, es de 0.3% p/p, tanto en solitario, como en combinación con otros polímeros.

Tiempo	Fármaco libre
2 horas	27%
8 horas	74%
24 horas	90%

Tabla 8.
Liberación de
Azitromicina

De esta manera, se observó que cuanto mayor es la viscosidad, más cerca permanecen las cadenas de los polímeros, haciendo que se establezca un mayor número de uniones tanto del fármaco con el polímero como, asimismo, del fármaco con la superficie ocular, haciendo que el tiempo de residencia sea mayor, lo que nos lleva a una liberación más prolongada del fármaco con una mayor biodisponibilidad.

CONCLUSIONES

Tras años de investigación destinados a conseguir una mejora tecnológica de los sistemas de administración de fármacos mediante la vía tópica ocular, se ha visto que el uso de la nanotecnología puede suponer una mejora de la biodisponibilidad de los fármacos aplicados, disminuyendo además su toxicidad. No obstante, nos encontramos frente a un campo en estudio que tendrá un mayor desarrollo en el futuro, consiguiendo una optimización de estos sistemas.

Los liposomas suponen una gran estrategia en la administración oftálmica gracias a la interacción entre las cargas positivas (+) de los mismos y las cargas negativas (-) de la mucina corneal. Gracias a esto se logra mayor tiempo de permanencia con la superficie ocular y una liberación controlada de la sustancia activa.

En el caso de los hidrogeles y geles *in situ*, gracias a la combinación de nanotecnología junto con las formulaciones tradicionales, se han desarrollado sistemas en los que el tiempo de permanencia del preparado sobre la superficie ocular también se ve incrementado, y con ello, la eficacia terapéutica.

En cambio, los dendrímeros, a pesar de suponer una herramienta tecnológica muy interesante, tienen un elevado coste y es por ello que, generalmente se opte por alguna de las otras nanopartículas.

Un punto muy positivo del uso de la nanotecnología es en lo referido a la adherencia, ya que la frecuencia de administración será menor, por lo que la aceptación por parte del paciente se verá incrementada, dada su comodidad.

Actualmente, en el mercado no se encuentran muchos de estos sistemas. No obstante, cuando se consiga disponer de un mayor número de formulaciones que cuenten con esta tecnología, se conseguirá resolver uno de los grandes inconvenientes de los sistemas tradicionales: la necesidad de administración frecuente, debido a la baja biodisponibilidad que presentan, como consecuencia de la pérdida producida tras su administración. Con los nuevos sistemas, se conseguirá subsanar parte de estos problemas, lo que nos llevará a una mejora en la eficacia, y en definitiva, a un gran avance en el campo de la farmacoterapia ocular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Díez González LM, Fdez. del Pozo de Salamanca MB. Curso "Farmacia asistencial y salud ocular". Formación continuada. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2017
2. Chen H, Jin Y, Sun L, Li X, Nan K, Liu H et al. Recent Developments in Ophthalmic Drug Delivery Systems for Therapy of Both Anterior and Posterior Segment Diseases. *Colloids Interface Sci Commun.* 2018; 24: 54-61
3. Nakhband A, Barar J. Impacts of nanomedicines in ocular pharmacotherapy. *Bioimpacts.* 2011;1 (1):7-22.
4. Andrés-Guerrero V., Herrero-Vanrell R.. Absorción de fármacos por vía tópica: Papel de la conjuntiva. *Arch Soc Esp Oftalmol [Internet].* 2008 Dic [citado 2020 Ago 18] ; 83(12): 683-685. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912008001200001&lng=esHolly, F.J.; Lamberts, D.W.: Effect of nonisotonic solutions on tears films osmolarity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 20:236-241 (1981).
5. Janagam DR, Wu L, Lowe TL. Nanoparticles for drug delivery to the anterior segment of the eye. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017; 122: 31-64.
6. Hämäläinen KM, Kananen K, Auriola S, Kontturi K, Urtti A. Characterization of paracellular and aqueous penetration routes in cornea, conjunctiva and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 627-634.
7. Urtti A. - Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. - *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2006;58(11), 1131-1135.
8. Meisner, D.; Mezei, D.: Liposome ocular delivery systems. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 16:75-93 (1995).
9. Samad A, Sultana Y, Aqil M. Liposomal drug delivery systems: an update review. *Curr. Drug Deliv.* 2007;4(4), 297-305.
10. Law S L, Huang K J, Chiang C H. Acyclovir-containing liposomes for potential ocular delivery: corneal penetration and absorption. *J Control Rel.* 2000;63 (1-2):135-140.
11. Liebler D C, Kling D, Reed D J. Antioxidant protection of phospholipid bilayers by alpha-tocopherol. Control of alphas-tocopherol status and lipid peroxidation by ascorbic acid and glutathione. *J Biol Chem.* 1986;261 (26):2114-2119.
12. Nii T, Ishii F. Encapsulation efficiency of water-soluble and insoluble drugs in liposomes prepared by the microencapsulation vesicle method. *Int. J. Pharm.* 2005;298 (1):198-205.
13. Hangai M K Y, Tanihara H, Honda Y. In vivo gene transfer into the retina mediated by a novel liposome system. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996;7 (13): 2678-2685.
14. Souto EB, Dias-Ferreira J, López-Machado A, et al. Advanced Formulation Approaches for Ocular Drug Delivery: State-Of-The-Art and Recent Patents. *Pharmaceutics.* 2019;11(9):460.
15. Schaeffer H.E., Krohn D.L. - Liposomes in topical drug delivery. - *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1982;22(2), 220-227, 1982.
16. Shen Y., Tu J. - Preparation and ocular pharmacokinetics of ganciclovir liposomes. - *AAPS J.* 2007;9(3), E371-377
17. Ding S. - Recent developments in ophthalmic drug delivery. - *Pharmaceutical Science & Technology Today.* 1998;1(8), 328-335.

18. Quinteros D., Vicario-de-la-Torre M., Andres-Guerrero V., Palma S., Allemandi D., Herrero-Vanrell R., Molina-Martinez I.T. - Hybrid formulations of liposomes and bioadhesive polymers improve the hypotensive effect of the melatonin analogue 5-MCA-NAT in rabbit eyes". PLoS One. 2014; 9(10): 1-10.
19. Boas U., Heegaard P.M. - Dendrimers in drug research. - Chem. Soc. Rev.2004;33 (1), 43-63.
20. Gillies E.R., Frechet J.M. - Dendrimers and dendritic polymers in drug delivery. - Drug Discov. Today. 2005;10 (1), 35-43.
21. Patri A.K., Majoros I.J., Baker J.R. - Dendritic polymer macromolecular carriers for drug delivery. - Curr. Opin. Chem. Biol. 2002;6(4), 466-471.
22. Chaplot SP, Rupenthal ID. Dendrimers for gene delivery. J Pharm Pharmacol. 2014; 66(4): 542-56.
23. 2014; 66(4): 542-56.
24. Kolhe P., Khandare J., Pillai O., Kannan S., Lieh-Lai M., Kannan R.M. - Preparation, cellular transport, and activity of polyamidoamine-based dendritic nanodevices with a high drug payload. - Biomaterials. 2006;27(4), 660-669.
25. Dufes C., Uchegbu I.F., Schatzlein A.G. - Dendrimers in gene delivery. - Adv. Drug Deliv. Rev. 2005;57 (15), 2177-2202
26. Trujillo-de Santiago G, Sharifi R, Yue K, Sani ES, Kashaf SS, Alvarez MM, et al. Ocular adhesives: Design, chemistry, crosslinking mechanisms, and applications. Biomaterials. 2019; 197: 345-67.
27. Vandamme T.F., Brobeck L. - Poly(amidoamine) dendrimers as ophthalmic vehicles for ocular delivery of pilocarpine nitrate and tropicamide. - J. Control. Release. 2005; 102 (1), 23-38.
28. Bravo Osuna I, Noray M, Briand E, Woodward M, Argüeso P, Molina Martinez I.T., Herrero Vanrell R, Ponchel G - Interfacial Interaction between Transmembrane Ocular Mucins and Adhesive Polymers and Dendrimers Analyzed by Surface Plasmon Resonance. Pharmaceutical Research. 2012;29, 2329-2340
29. Spataro G. et al. - Designing dendrimers for ocular drug delivery. - Eur. J. Med. Chem. 2010;45(1), 326-334.
30. Bravo-Osuna I., et al. Novel Water-Soluble Mucoadhesive Carbosilane Dendrimers for Ocular Administration. Molecular Pharmaceutics. 2016: 13(9), 2966-2976.
31. Durairaj C., Kadam R.S., Chandler J.W., Hutcherson S.L., Kompella U.B. - Nanosized dendritic polyguanidylated translocators for enhanced solubility, permeability, and delivery of gatifloxacin. - Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010;51(11), 5804-5816.
32. Mahesh NS, Manjula BP. Study of an alginate/HPMC based in situ gelling ophthalmic delivery system for levofloxacin hydrochloride. Int J Pharm Pharm Sci. 2012; vol 4 (3): 655-658
33. Li X, Zhang Z, Chen H. Development and evaluation of fast forming nanocomposite hydrogel for ocular delivery of diclofenac. Int J Pharm. 2013; 448(1): 96-100.
34. Achouri D, Alhanout K, Piccerelle P, Andrieu V. Recent advances in ocular drug delivery. Drug Dev. Ind. Pharm. 2012; 39: 1599-1617.
35. Álvarez Lorenzo C, Concheiro Nine A. Hidrogeles y polímeros sensibles a estímulos. Una herramienta eficaz en la terapéutica ocular. Sociedad española de oftalmología. 2002; 1:5-6.
36. Wu Y, Liu Y, Li X, Kebeb D, Zhang B, Ren J, et al. Research progress of in-situ gelling ophthalmic drug delivery system. Asian J Pharm Sci. 2019; 14(1): 1-15.
37. Lin HR, Sung KC, Vong WJ. In situ gelling of alginate/pluronic solutions for ophthalmic delivery of pilocarpine. Biomacromolecules 2004; 5: 2358-2365

38. Klouda L, Mikos AG. Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications. *Eur J Pharm Sci.* 2008; 68: 34-45
39. Ramya D, Devi P, Sandhya B, Vedha H. Poloxamer: A novel functional molecule for drug Delivery and gene therapy. *J. Pharm. Sci. & Res.* 2013; 5(8): 159-165
40. Laboratorio de tecnología farmacéutica: Geles. Power point
41. Cao F, Zhang X, Ping Q. New method for ophthalmic delivery of azithromycin by poloxamer/carbopol-based in situ gelling system. *Drug Delivery.* 2010; 17 (7): 500-507.
42. Gupta, P.; Vermani, K. Garg, S.: Hidrogeles: from controlled release to pH responsive drug delivery. *DDT* 7(10):569-579 (2002).
43. Lin HR, Sung KC, Vong WJ. In situ gelling of alginate/pluronic solutions for ophthalmic delivery of pilocarpine. *Biomacromolecules* 2004; 5: 2358-2365
44. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en agosto de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
45. Vidal Vademecum. [en línea]. [Consultado en agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/>
46. Mahesh NS, Manjula BP. Study of an alginate/HPMC based in situ gelling ophthalmic delivery system for levofloxacin hydrochloride. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2012; vol 4 (3): 655-658
47. Dewan M, Sarkar G, Bhowmik M, Das B, Chattoapadhyay AK, Rana D, Chattopadhyay D. Effect of gellan gum on the thermogelation property and drug release profile of Poloxamer 407 based ophthalmic formulation. *Int. J. Biol. Macromol.* 2017; 102: 258-265.
48. Sultana Y, Aqil M, Ali A, Zafar S. Evaluation of Carbopol-Methyl Cellulose Based Sustained-Release Ocular Delivery System for Pefloxacin Mesylate Using Rabbit Eye Model. *Pharm Dev Technol.* 2006; 11: 313-319
49. Cao F, Zhang X, Ping Q. New method for ophthalmic delivery of azithromycin by poloxamer/carbopol-based in situ gelling system. *Drug Delivery.* 2010; 17 (7): 500-507.