



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**TÍTULO: SISTEMAS DE GELIFICACIÓN**  
***IN SITU* PARA ADMINISTRACIÓN OCULAR**

Autor: SARA AYORA HOLGADO

Fecha: JUNIO 2019

Tutora: IRENE BRAVO OSUNA

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	
2.1. Estructura del ojo.....	3
2.2. Vías de administración ocular.....	4
2.3. Problemas para la administración ocular de fármacos.....	4
3. OBJETIVOS.....	6
4. METODOLOGÍA .....	6
5. RESULTADO Y DISCUSIÓN	
5.1. Definición de gelificación <i>in situ</i> .....	6
5.2. Sistema de gelificación inducida por cambio de temperatura.....	7
5.3. Sistema de gelificación inducida por cambio de pH.....	10
5.4. Sistema de gelificación inducida por cambio de iones.....	11
5.5. Sistema de gelificación inducida por multi-estímulos.....	14
5.6. Ejemplo de medicamento comercializado.....	15
6. CONCLUSIONES .....	16
7. BIBLIOGRAFÍA.....	17

## 1. RESUMEN

La entrada de fármacos al sistema ocular se ve dificultada por las diversas barreras de protección y mecanismos de eliminación asociados a la naturaleza anatómica y fisiológica del propio ojo. Por ello la biodisponibilidad del fármaco es muy baja, < 5%.

Se necesita el diseño de nuevas técnicas para mejorar el suministro de fármacos por vía ocular. De esta manera surgen los sistemas de gelificación *in situ* para la administración de fármacos en la superficie ocular.

## 2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

### 2.1 Estructura del ojo

La estructura del ojo es compleja, se divide en segmento anterior y posterior. El segmento anterior consta de: córnea, conjuntiva, iris, pupila, cuerpo ciliar, cámara anterior, humor acuoso y cristalino.

La cornea a su vez, se divide en cinco capas: epitelio corneal, siendo la más externa, la membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio.

El segmento posterior consta de: vítreo, esclerótica, retina, coroides, mácula y el nervio óptico.<sup>1,2</sup>

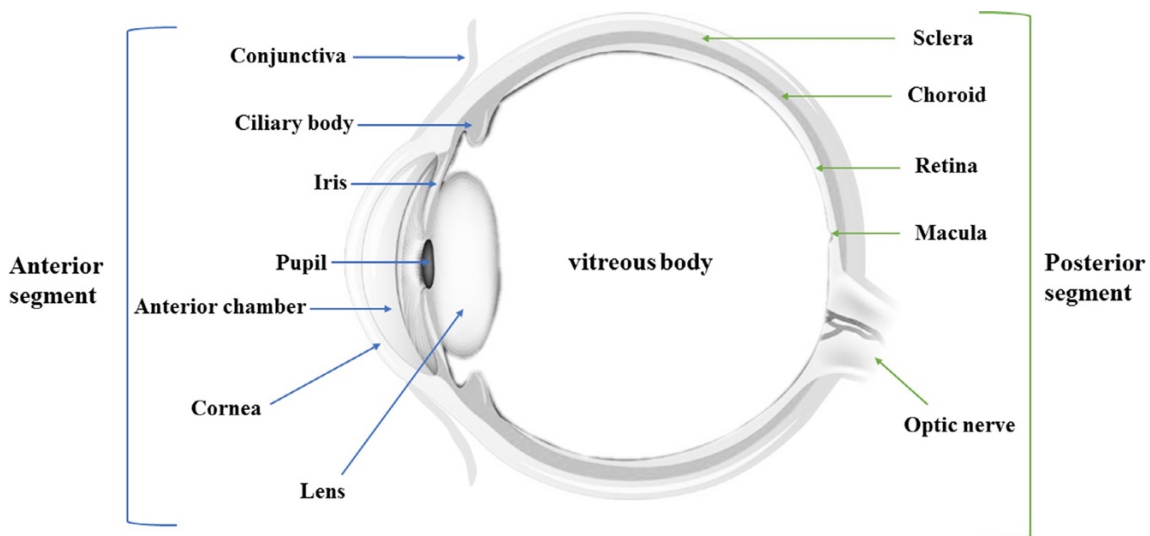


Figura 1: Estructura del ojo

Fuente: Wu Y. Liu Y. Li X. Kebebe D. Zhang B. Ren J. Lu J. Li J. Du S. Liu Z. Research progress of *in situ* gelling ophthalmic drug delivery system. Asian journal of pharmaceutical sciences. 2019; 14 1-15

Hay enfermedades como conjuntivitis y cataratas que afectan al segmento anterior, en cambio hay otras enfermedades, como retinopatía diabética y degeneración de la mácula con la edad, que afectan al segmento posterior.<sup>2</sup> El glaucoma es una enfermedad que

afecta al segmento posterior, dañando a la retina producido por un aumento de presión intraocular, pero principalmente es tratada desde el segmento anterior.

Los anexos del globo ocular son estructuras protectoras, entre ellos se encuentran las cavidades orbitarias, los párpados, la conjuntiva y el aparato lagrimal.<sup>1</sup> Los anexos del globo ocular también influyen en la pérdida de medicamentos.

## 2.2. Vías de administración ocular

Existen diversas vías de administración ocular:

- La vía sistémica en oftalmología se encuentra muy limitada porque el principio activo debe atravesar las barreras hematoacuosa y hematorretiniana. Son barreras internas que protegen los tejidos intraoculares del torrente sanguíneo, las cuales en condiciones normales son prácticamente impermeables a casi todas las sustancias.<sup>13</sup>
- La vía periocular: se administra mediante inyecciones subconjuntivales o subtenonianas del fármaco, permitiendo así evitar la barrera corneal. Se consiguen concentraciones altas y mantenidas en el segmento posterior, pero tiene el inconveniente de ser incómoda su aplicación, dolorosa y susceptible de complicaciones además de presentar penetración intraocular irregular.<sup>13</sup>
- La vía intraocular consiste en la introducción directa del fármaco en el interior del ojo. Existen dos formas: vía intracameral o vía intravítrea. En la vía intracameral se introduce el medicamento directamente en la cámara anterior del ojo, en cambio en la vía intravítrea, se hace a través de inyecciones oculares vía *pars plana*, es la más empleada para el tratamiento de patologías que afectan al segmento posterior del ojo.<sup>13</sup>
- La vía tópica es la más eficaz en el tratamiento de patologías de la superficie ocular, pero la cantidad de fármaco que es capaz de penetrar al interior del ojo es muy baja, <5% de la dosis administrada. Será la vía en la que nos centraremos en este trabajo.<sup>13</sup>

## 2.3. Problemas para la administración ocular de fármacos

El principal problema en el tratamiento de enfermedades oculares no es debido a que no se dispongan de fármacos adecuados para estas enfermedades, si no de la dificultad de acceso a la estructura ocular lesionada a una concentración terapéutica eficaz, sin producir efectos adversos importantes.<sup>3</sup>

Un fármaco administrado por vía ocular debe atravesar diversas barreras para llegar a su lugar de acción y enfrentarse a mecanismos fisiológicos de eliminación, quedando un porcentaje <5% de la dosis inicial de principio activo. El limitado tiempo de contacto del medicamento con la córnea conduce a un aporte insuficiente de fármaco a los tejidos intraoculares.<sup>3</sup>

## Características fisiológicas

La administración de una formulación conlleva dos mecanismos asociados, por una parte, desencadena un parpadeo intenso y por otra un lagrimeo.

La función del parpadeo es limpiar la superficie ocular, se parpadea una media de 20 veces por minuto. La administración de una formulación oftálmica, como un colirio, provoca sensación de cuerpo extraño en el ojo, estimulando el lagrimeo y aumentando el parpadeo, lo que contribuye a una pérdida de medicamento.

El fluido lagrimal (7 mL), en condiciones fisiológicas se renueva cada 5 minutos, y puede alcanzar 400 mL/min cuando el ojo está irritado.<sup>6</sup> Por lo tanto, el lagrimeo será la primera barrera protectora frente a la penetración de agentes externos afectando a la biodisponibilidad del fármaco. Existen dos tipos de lágrimas: basal y refleja. La lagrimea basal es una secreción continua de lágrimas, y la refleja se produce como respuesta a un estímulo físico, psíquico o neurológico, produciendo un considerable aumento del flujo lagrimal, que al no poder drenarse por vía nasal desencadena un exceso de secreción lagrimal.<sup>3,13</sup>

## Características anatómicas

Debemos tener en cuenta por otra parte, las características anatómicas del ojo que no favorecen a la absorción de fármacos:

- La córnea está constituida por cinco capas entre las que se encuentran el epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio. La barrera constituida por el epitelio es difícil de atravesar debido a las estrechas uniones entre las células, por ello se utiliza el transporte molecular: transcelular o paracelular, aunque la mayoría utilizan el transcelular debido a la naturaleza lipófila del tejido. Los fármacos hidrófilos pueden atravesar el epitelio mediante una ruta paracelular. El estroma es un 78% agua, lo que hará que sea una fuerte barrera para sustancias lipófilas. El estroma es seguido de la membrana de Descemet, a la que a su vez sigue el endotelio, que es una monocapa de células que facilita la penetración de sustancias hidrófilas.<sup>6</sup>
- La ausencia de uniones estrechas en las barreras de la conjuntiva y esclerótica hacen que sean más permeables a fármacos hidrófilos en comparación al epitelio corneal.<sup>6</sup>
- La unión del fármaco a las proteínas presentes en la lágrima, la córnea y el humor acuoso puede reducir la eficacia terapéutica.<sup>13</sup>
- La estructura capsular del globo ocular, lo mantiene aislado del resto del organismo.<sup>3</sup>

Todas estas características favorecen la eliminación de la mayor parte del fármaco administrado, disminuyendo así el tiempo de contacto con la superficie ocular, por lo que quedando una biodisponibilidad máxima del fármaco de un 5%.<sup>2</sup>

La baja biodisponibilidad de los medicamentos suministrados por vía ocular, por bajo tiempo de contacto con la superficie ocular y las características fisiológicas y anatómicas

mencionadas, hacen que tenga una corta duración de la actividad farmacológica, lo que conlleva a una dosificación más frecuente. Con ello, puede surgir otro problema, ya que el fármaco puede absorberse a vía sistémica a través del drenaje del conducto nasolagrimal, pudiendo producir un aumento de efectos secundarios no deseados.<sup>2</sup>

Por ello se busca que la formulación al administrarse quede retenida en su sitio de acción, y a una concentración óptima.

Se han intentado buscar alternativas para mejorar estos aspectos como pomadas, colirios, geles e insertos oculares con el fin de prolongar el tiempo de contacto con el ojo, pero debido a la visión borrosa y la incomodidad de los pacientes, o la falta de incumplimiento, no han sido unas formulaciones bien aceptadas.

Por estos motivos se han desarrollado nuevos sistemas de administración de fármacos vía ocular para aumentar el tiempo de retención de un fármaco en su lugar de acción, aumentar su penetración a través de las barreras oculares y la biodisponibilidad. Entre estos nuevos sistemas de administración se encuentran los sistemas de gelificación *in situ*.

### 3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo de fin de grado basado en revisiones bibliográficas será conocer los diferentes sistemas de gelificación *in situ* utilizados en formulaciones farmacéuticas administradas por vía ocular y los polímeros usados en cada uno de ellos. Exponer un medicamento comercializado en los que su formulación se base en sistemas de gelificación *in situ*.

### 4. METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de artículos, revistas científicas, libros y páginas web. Para obtener los artículos y revistas científicas necesarias han sido consultadas bases de datos como: PubMed, Scielo, ScienceDirect, CIMA.

Han sido utilizadas las siguientes palabras claves para realizar esta búsqueda: *ocular, drug, gelling, in situ, administración ocular*.

### 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 5.1. Definición de gelificación *in situ*

Un sistema de gelificación *in situ* se define como una formulación líquida constituida por soluciones acuosas de polímeros que al ser aplicados en el ojo forman un gel. El mecanismo de formación del mismo depende de la naturaleza del gel y de factores como el pH, la temperatura o la presencia de iones.

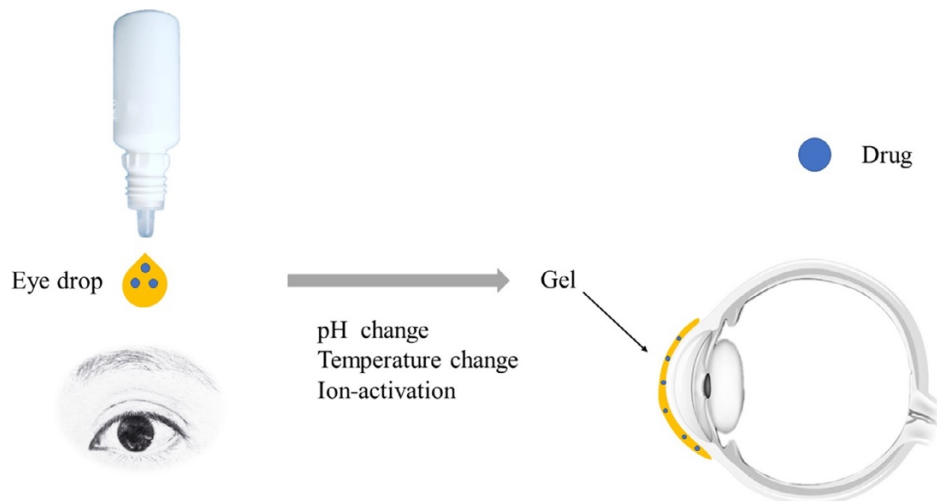


Figura 2: Formación del gel *in situ*

Fuente: Wu Y. Liu Y. Li X. Kebebe D. Zhang B. Ren J. Lu J. Li J. Du S. Liu Z. Research progress of *in situ* gelling ophthalmic drug delivery system. Asian journal of pharmaceutical sciences. 2019; 14 1-15

Las formulaciones oftálmicas con sistemas de gelificación *in situ* tiene varias ventajas frente a otras formulaciones de administración ocular:

- Aumenta la biodisponibilidad del fármaco ya que existe mayor tiempo de retención en la superficie ocular debido al aumento de viscosidad.
- El fármaco tiene una liberación sostenida en el tiempo.
- Se absorberá en menor medida de forma sistémica, reduciendo así los posibles efectos secundarios no deseados.<sup>2</sup>
- Será un sistema muy útil para las enfermedades que precisan una posología donde las administraciones del medicamento son muy repetidas. Las enfermedades más tratadas con sistemas de gelificación *in situ* son el glaucoma y la conjuntivitis bacteriana.

El glaucoma es una enfermedad crónica que necesita tratarse con un colirio, con una posología de dos gotas al día, con el sistema de gelificación *in situ* pasaría a una gota al día. La conjuntivitis bacteriana es una enfermedad aguda, que precisa de gran cantidad de gotas de colirio antibiótico al día durante un periodo corto de tiempo, con el sistema de gelificación *in situ* necesitará de una a dos gotas al día. Por lo que el sistema de gelificación *in situ* mejora el cumplimiento y la comodidad del paciente espaciando el tiempo de administración.<sup>6</sup>

Hay diferentes tipos de sistemas de gelificación *in situ*, clasificándolos en su manera de ser inducidos: por cambio de temperatura, cambio de pH o presencia de iones. También existe el sistema de gelificación inducido por diferentes estímulos.

## 5.2. Sistema de gelificación inducido por cambio de temperatura

Los sistemas de gelificación inducidos por cambio de temperatura están compuestos de polímeros termosensibles que se encuentran de forma líquida por debajo de la temperatura de gelificación y se gelifican cuando la temperatura alcanza o es superior a la temperatura

de gelificación. En general, a temperatura ambiente, es decir inferior a 30°C se encuentran en forma líquida, pero con el incremento de temperatura pasan a encontrarse en forma de gel (35°C), como la temperatura corporal (35-37°C).

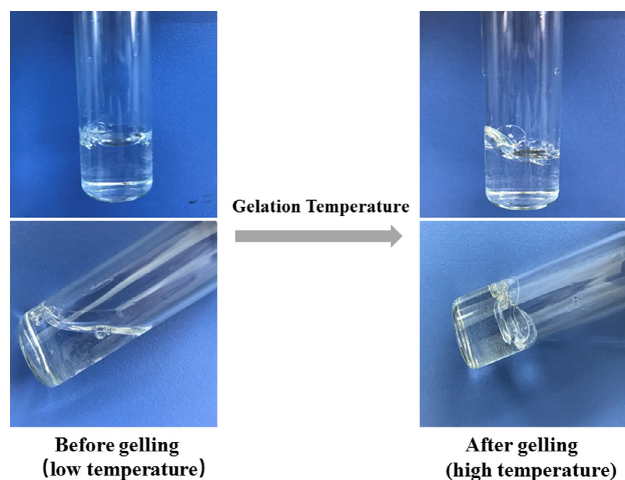


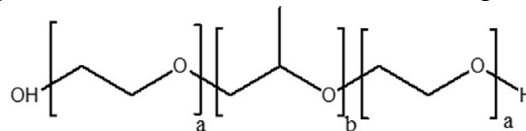
Figura 3: Formación del gel *in situ* inducido por cambio de temperatura

Fuente: Wu Y. Liu Y. Li X. Kebebe D. Zhang B. Ren J. Lu J. Li J. Du S. Liu Z. Research progress of in-situ gelling ophthalmic drug delivery system. Asian journal of pharmaceutical sciences. 2019; 14 1-15

Se recomienda que la temperatura de conservación sea superior a la temperatura ambiente pero inferior a la de gelificación, evitando así la conservación en un sistema refrigerante, porque puede provocar irritación el poner en contacto el ojo con la formulación fría.<sup>2</sup> Por otro lado, se recomienda que la temperatura de gelificación coincida con la temperatura corporal, 35-37°C, para evitar tener que utilizar fuentes externas de calor para su uso.<sup>8</sup>

Los principales polímeros usados en sistemas de gelificación inducidos por cambio de temperatura son: poloxámeros, derivados de celulosa y quitosano.

- Poloxámeros** (plurónicos): es un copolímero de tres bloques, constituido por óxido de etileno, óxido de propileno y óxido de etileno (PEO-PPO-PEO), tiene una naturaleza anfifílica, porque los dominios de PEO son hidrófilos, mientras que los dominios de PPO son hidrófobos. Su mecanismo de transición de una solución a gel se puede explicar a través de tres teorías: con el aumento de temperatura se produce una desolvatación gradual del polímero, aumento de la agregación micelar y el aumento de entrelazado de la red polimérica.<sup>2</sup>



Poloxamer

Figura 4: Estructura química de poloxámeros



Fuente: Wu Y. Liu Y. Li X. Kebebe D. Zhang B. Ren J. Lu J. Li J. Du S. Liu Z. Research progress of in-situ gelling ophthalmic drug delivery system. Asian journal of pharmaceutical sciences. 2019; 14 1-15

Cuando el sistema está por encima de la concentración crítica micelar, las cadenas se reestructuran en forma de micelas debido a las interacciones hidrófobas entre los bloques del PPO. Además, este proceso de micelización es endotérmico, por lo tanto, un aumento de temperatura favorece interacciones entre los bloques de PPO, disminuyendo la concentración crítica micelar. La micelización será el primer paso del proceso de gelificación, que se completa por el entrelazado de las micelas que conducen a una red estructurada.<sup>6</sup>

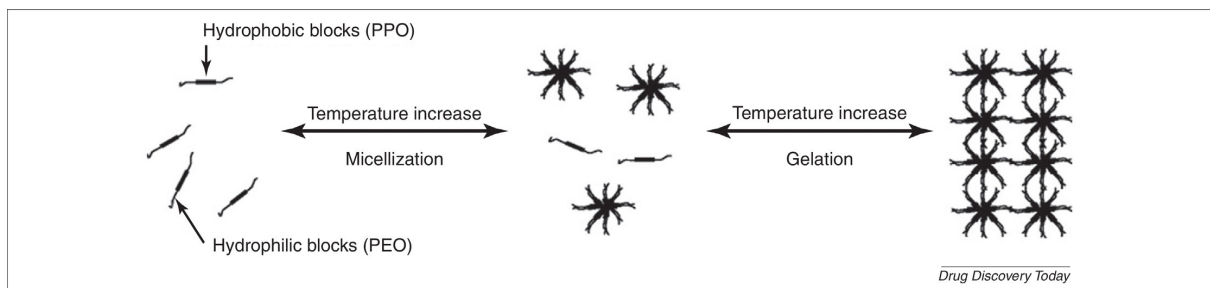


Figura 5: Formación de micelas y gelificación estructura química de xiloglucano  
Fuente: Destruel P. In vitro and in vivo evaluation of in situ gelling systems for sustained topical ophthalmic delivery: state of the art and beyond. Drug Discovery Today. 2017; 22 638-651

El proceso de gelificación dependiente de temperatura, es un proceso reversible.<sup>6</sup> La temperatura de gelificación se puede ajustar dependiendo de la concentración de poloxámeros.

- **Derivados de celulosa:** tiene una cadena lineal  $\beta$  con uniones 1 $\rightarrow$ 4, que unen a diferentes moléculas de D-glucosa. Hay varios tipos de derivados de celulosa utilizados en este tipo de sistemas como pueden ser: metil celulosa (MC), hidroxietil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC). En general tienen una alta temperatura de gelificación, pero puede ser modificada con cambios químicos o físicos. Una de estas modificaciones puede ser la que presenta la temperatura de transición para metil celulosa, que es de 40-50 ° C, pero al agregarse cloruro de sodio disminuye la temperatura de gelificación a 32-34 ° C.<sup>2</sup>

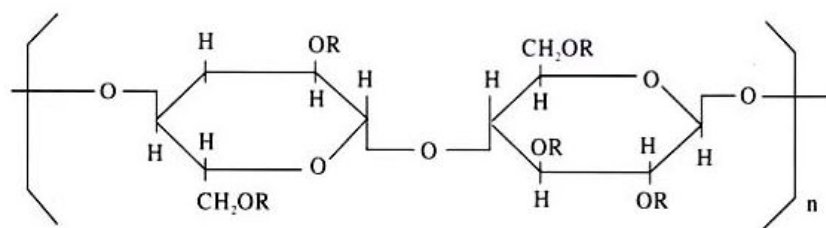


Figura 6: Estructura química de HPMC

Fuente: Página web Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) para mortero, para la construcción de mortero, usos, solubilidad. Disponible en <http://www.xutai-powder.com/hydroxypropyl-methylcellulose/hydroxypropyl-methylcellulose-hpmc-for-morta.html> Visitado 9 abril 2019

- **Quitosano:** es un aminopolisacárido derivado de la despolimerización parcial y desacetilación de la quitina, componente de los exoesqueletos de conchas de crustáceos.<sup>5</sup> Presenta una alta biocompatibilidad, biodegradabilidad, mucoadhesividad con baja inmunogenicidad y baja toxicidad.<sup>2</sup> Es un polímero que también depende del pH para su gelificación, pero este problema se ha solucionado neutralizando el quitosano con fosfatos de glicerol, de esta manera será independiente del pH, siendo un compuesto termosensible que se encuentra en forma líquida a temperatura ambiente, pero un gel a 37°C.<sup>5</sup>

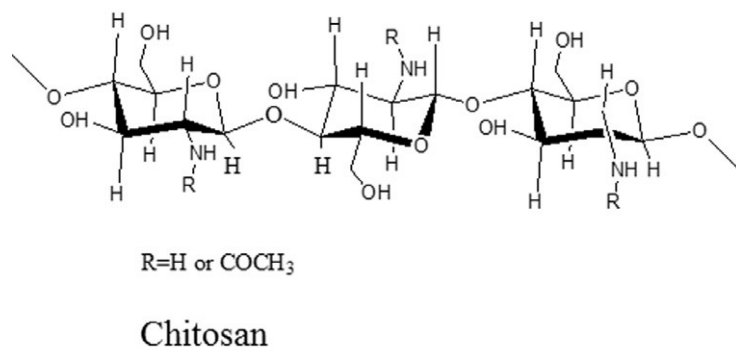


Figura 7: Estructura química de quitosano

Fuente: Wu Y. Liu Y. Li X. Kebebe D. Zhang B. Ren J. Lu J. Li J. Du S. Liu Z. Research progress of *in situ* gelling ophthalmic drug delivery system. Asian journal of pharmaceutical sciences. 2019; 14 1-15

La combinación de poloxámero y quitosano mejoran las características de la formulación, mejorando la resistencia mecánica, propiedades de textura y aumentando hasta cuatro veces el tiempo de retención comparado con una formulación convencional.<sup>2</sup>

Algunos ejemplos de principios activos formulados con sistemas de gelificación *in situ* por cambio de temperatura son: azitromicina, fluconazol y diclofenaco sódico.

### 5.3. Sistema de gelificación inducido por cambio de pH

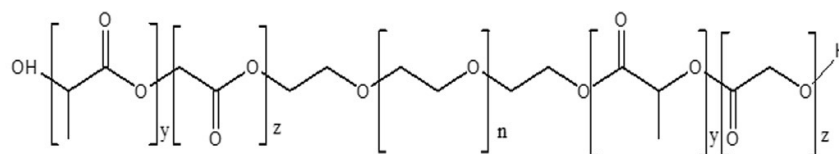
Los sistemas de gelificación *in situ* inducidos por cambio de pH son polímeros sensibles al pH, son polielectrolitos que contienen un grupo ácido o básico, que aceptan o liberan protones en respuesta al cambio de pH.

La gelificación se produce rápidamente tras la administración del sistema por una desestabilización debida al cambio de pH, ya que el pH lagrimal oscila entre 7,2-7,4. Por tanto, podemos decir que la viscosidad aumenta al aumentar el pH.

Los principales polímeros usados en sistemas de gelificación inducidos por cambio de pH son: carbopol, policarbofilo y ftalato de acetato de celulosa. El más utilizado es el carbopol, y nos centraremos en él.

- **Carbopol** es un polímero de ácido poliacrílico, que sufrirá una transición de solución a gel, tras elevar el pH del sistema por encima de pK de aproximadamente 5,5. Los grupos de polímero de ácido poliacrílico aceptan y liberan protones a valores de pH bajos y altos respectivamente. A un pH alto el polímero se hincha debido a la repulsión electrostática de las cargas negativas, y se irán liberando las moléculas al entorno. El carbopol tiene la ventaja de que aumenta el tiempo de retención en el ojo, y por tanto aumenta el tiempo de contacto entre el principio activo y la superficie ocular, debido a sus propiedades mucoadhesivas que son consecuencia de: interacciones electrostáticas, enlaces de hidrogeno, interacciones hidrofóbicas y entrecruzamiento de cadenas.<sup>2</sup>

Para que un colirio sea tolerado por el ojo, debe tener un valor de pH que oscile entre 6,6 y 7,8.<sup>3</sup> En el caso de las formulaciones con carbopol tienen un pH más ácido, que provoca irritación y daños a los tejidos del ojo. Por ello se hicieron combinaciones de carbopol con quitosano e hidroxipropil metilcelulosa (HPMC). Serán estables, no irritantes y proporcionan una liberación sostenida.



Carbopol

Figura 8: Estructura química del carbopol

Fuente: Wu Y. Liu Y. Li X. Kebebe D. Zhang B. Ren J. Lu J. Li J. Du S. Liu Z. Research progress of in-situ gelling ophthalmic drug delivery system. Asian journal of pharmaceutical sciences. 2019; 14 1-15

Algunos ejemplos de principios activos formulados con sistemas de gelificación *in situ* por cambio de pH son: ganciglovir, ciprofloxacino y moxifloxacino.

#### 5.4. Sistema de gelificación inducido por iones

En el sistema de gelificación *in situ* inducido por iones el proceso de cambio de una solución a gel es desencadenado por un incremento de fuerza iónica en presencia de cationes monovalentes, como Na<sup>+</sup> o divalentes como Ca<sup>+2</sup> o Mg<sup>+2</sup>, permitiendo la retención más tiempo de la formulación en la superficie ocular.

La composición de la película precorneal lagrimal es una mezcla de iones, lípidos, proteínas y agua. Hay varios iones como: cloruro de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro

de calcio, cloruro de magnesio y cloruro de potasio.<sup>6</sup> Son estos iones los que luego provocaran la transición de solución a gel.

Los valores óptimos son inferiores para los cationes divalentes ( $\text{Ca}^{+2} = 4,0-5,5\text{M}$ ), que inducen un efecto gelificante mayor que los cationes monovalentes ( $\text{Na}^{+} = 90-150\text{M}$ ). La concentración de  $\text{Na}^{+}$  en las lágrimas es suficiente para producir la gelificación (2,6 g/L).<sup>3</sup> El cambio de concentración iónica desencadena cambios conformacionales que dan lugar a una red tridimensional y la gelificación, que se produce debido a las interacciones con cationes oculares.

Los principales polímeros usados en sistemas de gelificación inducidos por cambio de pH son: alginatos y goma gellana.

- **Alginatos:** es un co-polisacárido lineal derivado de las algas marinas marrones y algunas bacterias. Se trata de un polisacárido hidrófilo, contiene dos tipos de monómeros: ácido -D- manurónico (M) y ácido -L- gulurónico (G).<sup>8</sup> Si en la estructura polimérica hay mayor cantidad de bloques G será un gel más duro y frágil, mientras si hay mayor cantidad de bloques M, será más suave y elástico.<sup>9</sup>

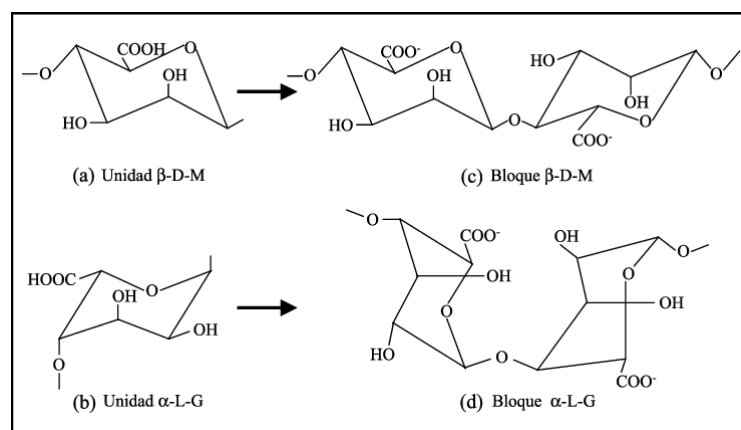


Figura 9: Estructura química del alginato

Fuente: Página web Estructura del alginato. [https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Estructura-del-alginato-a-y-b-monosacaridos-acido-bD-manurónico-y-acido\\_fig1\\_39352671](https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Estructura-del-alginato-a-y-b-monosacaridos-acido-bD-manurónico-y-acido_fig1_39352671)

La adición de iones de  $\text{Ca}^{+2}$  al alginato hace que esta sufra cambios conformacionales, dando lugar al modelo de gelificación “caja de huevo”. Basado en la dimerización de la cadena, y la agregación de estos dímeros. La fuerza de los geles de alginato dependerán del número de enlaces cruzados formados, del tipo de reticulación iónica y de la longitud y rigidez de los bloques entre los enlaces.<sup>9</sup> Ya que las cadenas poliméricas presentan cargas negativas que se auto-organizan alrededor de los cationes.

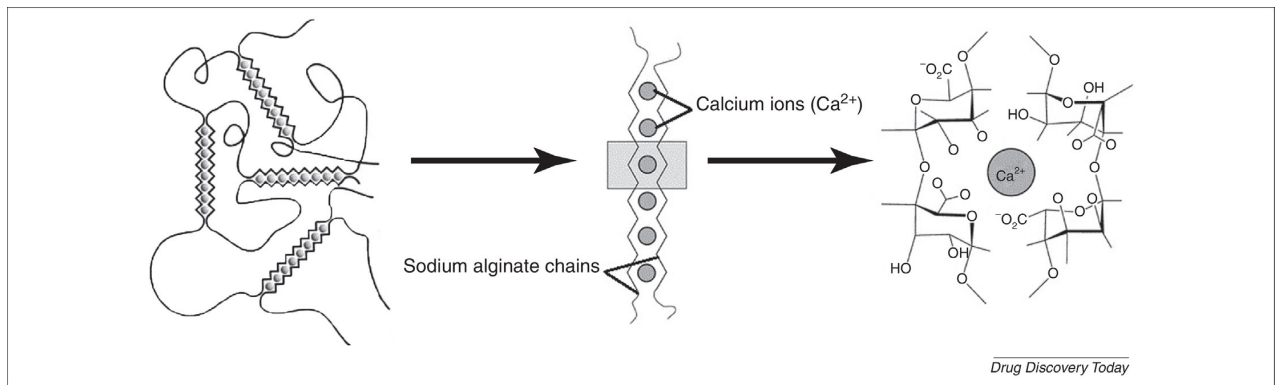
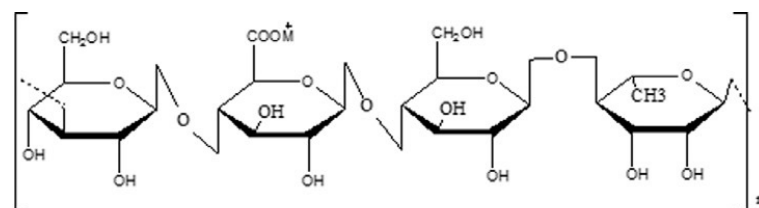


Figura 10: Formación del gel inducido por cationes divalentes. Representación de la estructura "caja de huevo" característica del alginato.

Fuente: Destruel P. In vitro and in vivo evaluation of in situ gelling systems for sustained topical ophthalmic delivery: state of the art and beyond. *Drug Discovery Today*. 2017; 22 638-651

- **Goma gellana:** son polisacáridos, se trata de un heteropolisacárido aniónico lineal, es un compuesto tetrasacárido con una unidad de glucosa, ácido glucurónico y ramnosa repetido a proporciones 2:1:1. La goma gellana tiene como grupos funcionales hidroxilos y grupos carboxílicos, los que interactúan con otros polímeros a través de enlaces de hidrógeno y atracciones electrostáticas.



Gellan gum

Figura 11: Estructura de goma gellana

Fuente: Wu Y. Liu Y. Li X. Kebebe D. Zhang B. Ren J. Lu J. Li J. Du S. Liu Z. Research progress of in-situ gelling ophthalmic drug delivery system. *Asian journal of pharmaceutical sciences*. 2019; 14 1-15

Existe una goma gellana comercializada: Gelrite®, se gelifica en presencia de iones del fluido lagrimal especialmente con:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Mg}^{+2}$ . El mecanismo de formación del gel incluye la formación de uniones helicoidales doble, formando así una red tridimensional por enlaces de hidrogeno y la formación de complejos con cationes. <sup>2</sup>

Algunos ejemplos de principios activos formulados con sistemas de gelificación *in situ* inducidos por iones son: maleato de timolol, acetazolamida y clorhidrato de terbinafina.

## 5.5. Sistema de gelificación inducido por multi-estímulos

Una nueva estrategia para las formulaciones de administración ocular es la combinación de diferentes mecanismos de gelificación ya explicados anteriormente, mejorando sus características como el aumento su eficacia y el mejorando el cumplimiento por parte del paciente.

Ejemplos de principios activos formulados en sistemas inducidos por multi-estímulos:

- Timolol: los polímeros utilizados en combinación con este fármaco son quitosano y goma gellana, utilizando los estímulos del pH y la temperatura. Esta combinación mejora la penetración del fármaco y prolonga el tiempo de retención en la córnea.<sup>2</sup>
- Levofloxacino: los polímeros utilizados en combinación con este fármaco son alginato de sodio y quitosano, utilizando los estímulos de iones y pH. Esta combinación aumenta el tiempo de retención del fármaco.<sup>2</sup>
- Sparfloxacino: los polímeros utilizados en combinación son alginato de sodio y metilcelulosa, utilizando los estímulos de iones y pH. Esta combinación provoca una gelificación más rápida, se produce una liberación del fármaco durante un periodo de 24 horas y mejora la permeabilidad corneal.<sup>2</sup>
- Ciprofloxacino: los polímeros utilizados en combinación son alginato de sodio y HMPC, utilizando los estímulos de iones y pH. El HMPC se utiliza en esta combinación como potenciador de viscosidad.<sup>4</sup>



Figura 12: Formación del gel *in situ* inducido por cambio de pH

Fuente: Makwana S. Development and characterization of in-situ gel for ophthalmic formulation containing ciprofloxacin hydrochloride. Results in Pharma Sciences. 2016; 6 1–6

## 5.6. Ejemplo de un medicamento comercializado con sistema de gelificación *in situ*

Para desarrollar los sistemas de gelificación *in situ* de una manera práctica, voy a exponer un medicamento comercializado basado en el sistema de gelificación *in situ* dependiente de la presencia de iones.

**Timoptic-Xe®** es un medicamento cuyo principio activo es maleato de timolol, un  $\beta$ -bloqueante no selectivo. Cuando se aplica tópicamente en el ojo, tiene la acción de reducir la presión intraocular elevada, acompañada o no por glaucoma. Es un medicamento indicado para reducir la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión intraocular o con glaucoma de ángulo abierto crónico.

Timoptic-Xe® es una solución estéril, isotónica, tamponada y acuosa. El pH de la solución es de aproximadamente 7,0, y la osmolaridad es de 260-330 mOsm. Existen dos concentraciones de dosificación: 0,25% y 0,5%, donde cada mL contiene 2,5 mg y 5 mg de timolol respectivamente.

Los compuestos inactivos utilizados para su formulación son: goma gellana, trometamina, manitol, bromuro de benzododecinio y agua para inyectables.

La solución de Timoptic-Xe® contiene un heteropolisacárido aniónico purificado derivado de goma gellana, que en presencia de un catión tiene la capacidad de gelificar. En contacto con la película lagrimal precorneal forma un gel que será eliminado por el drenaje nasolagrimal. Por lo tanto, la gelificación *in situ* del sistema en contacto con el ojo se produce por el estímulo de la concentración de iones del propio ojo.

La dosis es de una gota en el ojo afectado una vez al día.

En los ensayos clínicos del medicamento se ha demostrado que cuando los pacientes se cambian de terapia usando Timoptic® donde se administraban dos veces al día en cada ojo afectado, a Timoptic-Xe® donde se administran una vez al día, el efecto hipotensor ocular se ha mantenido constante.<sup>12</sup>

Las reacciones adversas más frecuentes a nivel ocular utilizando Timoptic-Xe® son: dolor, conjuntivitis, formación de costras, sensación de cuerpo extraño, picazón y lagrimeo. Después de la administración de la gota uno de cada tres pacientes presenta visión borrosa con una duración de 3 segundos a 5 minutos.

Las reacciones adversas más frecuentes a nivel sistémico son: dolor de cabeza, mareos e infección de las vías respiratorias superiores.

Timoptic-Xe® estará contraindicado en pacientes con asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva grave, bradicardia sinusal, segundo o tercer grado de bloqueo auriculoventricular o insuficiencia cardiaca.

Timoptic-Xe® no se encuentra comercializado en España.



Figura 13: Fotografías del medicamento Timoptic-Xe®

Fuente: Página web Timoptic-Xe®. Disponible en <http://specialtypharma.biz/>

## 6. CONCLUSIONES

- Existe un avance de las nuevas estrategias para la administración ocular de fármacos debido al mayor conocimiento de los procesos de absorción y penetración del propio ojo.
- Los sistemas de gelificación *in situ* debido al aumento de tiempo de retención en la superficie ocular, han conseguido tener una liberación prolongada que permite el espaciamiento de la dosificación, y esto ha provocado una mayor comodidad y cumplimiento por parte del paciente.
- Las combinaciones de varios polímeros cuya gelificación *in situ* está inducida por diferentes estímulos son más eficaces y aportan mejoras a la formulación, como mayor viscosidad y un aumento de tiempo de retención en la superficie ocular.



## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.** Suárez Quintanilla, J. Anatomía humana para estudiantes de ciencias de la salud. Barcelona. Elsevier. 2017. p. 157-159
- 2.** Wu Y. Liu Y. Li X. Kebebe D. Zhang B. Ren J. Lu J. Li J. Du S. Liu Z. Research progress of in-situ gelling ophthalmic drug delivery system. Asian journal of pharmaceutical sciences. 2019; 14 1-15
- 3.** Garcia López M. Nuevas estrategias en administración ocular de fármacos. Barcelona; 2002. p 5-39 Disponible en <http://rafc.cat/wp-content/uploads/2011/07/Discurs-a.c.-Dra.-M.-Luisa-Garc%C3%ADa.pdf>
- 4.** Makwana S. Development and characterization of in-situ gel for ophthalmic formulation containing ciprofloxacin hydrochloride. Results in Pharma Sciences. 2016; 6 1-6
- 5.** Mohammed S. Chouhan G., Anuforum O., Cooke M., Walsh A., Morgan-Warren P., Jenkins M., de Cogan F. Thermosensitive hydrogel as an in situ gelling antimicrobial ocular dressing. Materials Science and Engineering. 2017; C 78 203-209
- 6.** Destruel P. In vitro and in vivo evaluation of in situ gelling systems for sustained topical ophthalmic delivery: state of the art and beyond. Drug Discovery Today. 2017; 22 638-651
- 7.** Página web Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) para mortero, para la construcción de mortero, usos, solubilidad. Disponible en <http://www.xutai-powder.com/hydroxypropyl-methylcellulose/hydroxypropyl-methylcellulose-hpmc-for-morta.html> Visitado 9 abril 2019
- 8.** Kumar D. Nanoparticles laden in situ gelling system for ocular drug targeting. Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research. 2013; 4 9-17
- 9.** Avedaño - Romero G.C., Lopez A., Malo y E. Palou. Propiedades del alginato y aplicaciones en alimentos. Temas selectos de ingeniería de alimentos. 2013; 7 87-96
- 10.** Página web Estructura del alginato. Disponible en [https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Estructura-del-alginato-a-y-b-monosacaridos-acido-bD-manuronico-y-acido\\_fig1\\_39352671](https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Estructura-del-alginato-a-y-b-monosacaridos-acido-bD-manuronico-y-acido_fig1_39352671) Visitado 10 abril 2019
- 11.** Página web Timoptic-Xe®. Disponible en: <https://drugs-list.com/es/drug-item-timoptic-xe.html#timoptic-xe-dosage-and-administration> Visitado 12 abril 2019

- 12.** Página web Ficha técnica Timoptic-Xe®. Disponible en: [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/t/timoptic/timoptic\\_xe\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/t/timoptic/timoptic_xe_pi.pdf)  
Visitado 10 mayo 2019
- 13.** Maldonado López M.J., Pastor Jimeno J.C. Guiones de oftalmología. Aprendizaje basado en competencias. 2ª edición. Madrid. Mc Graw Hill; 2012. p 239-243
- 14.** Página web Fisiopatología de la película lagrimal. Disponible en <http://media.axon.es/pdf/66773.pdf> Visitado 11 mayo 2019
- 15.** Página web fotografías Timoptic-Xe®. Disponible en <http://specialtypharma.biz/>  
Visitado 11 mayo 2019