

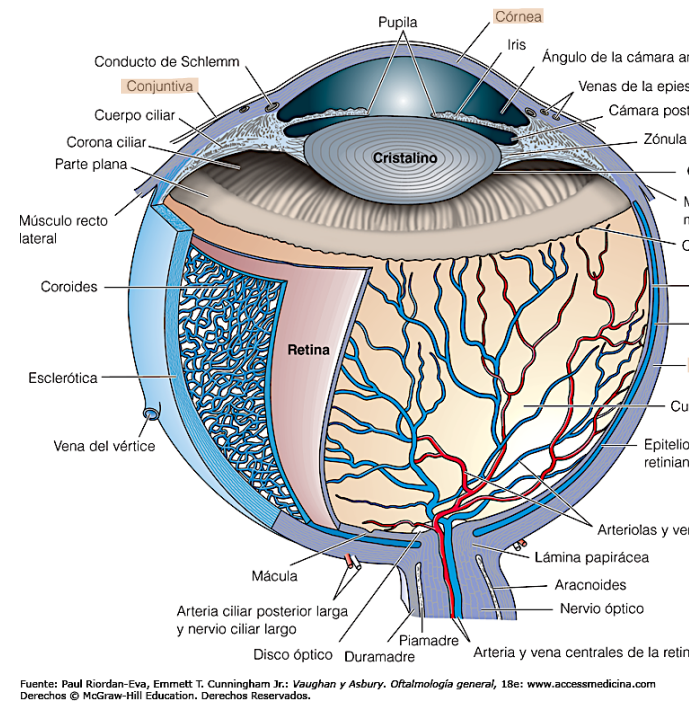


# Utilización de DENDRÍMEROS en formulaciones de administración TÓPICA OCULAR

**BELÉN AYUELA CEPA**

## INTRODUCCIÓN

### EL OJO



**CINCO** estructuras fundamentales a considerar

- Córnea
- Glándulas lacrimales conjuntiva
- Esclerótica
- Película corneal

### PATOLOGÍAS ASOCIADAS

- Glaucoma
- Ojo seco
- DMAE
- Cataratas
- Endoftalmitis

## ADMINISTRACIÓN TÓPICA. LIMITACIONES Y RETOS EN LA TERAPÉUTICA

= instilación del medicamento en la superficie del ojo

### FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

disoluciones, emulsiones, suspensiones, geles solubles, insertos hidrofílicos, lentes terapéuticas, pomadas, ungüentos y sistemas de cesión controlada

↑ COMODIDAD

↓ BIODISPONIBILIDAD <1%

Necesidad de PAUTAS de administración FRECUENTES para lograr el efecto terapéutico comprometiendo el cumplimiento del paciente

BARRERAS ESTÁTICAS/BIOLÓGICAS

BARRERAS METABÓLICAS

BARRERAS DINÁMICAS

BARRERAS

## IMPORTANCIA DE LOS NANOSISTEMAS

**PARTÍCULAS  $\varnothing < 1 \mu\text{m}$**  que comprenden varios polímeros, lípidos, fosfolípidos o metales biodegradables o no biodegradables

ÚNICOS por sus características fisicoquímicas, determinadas a su vez por su:

**TAMAÑO CARGA FORMA RIGIDEZ**

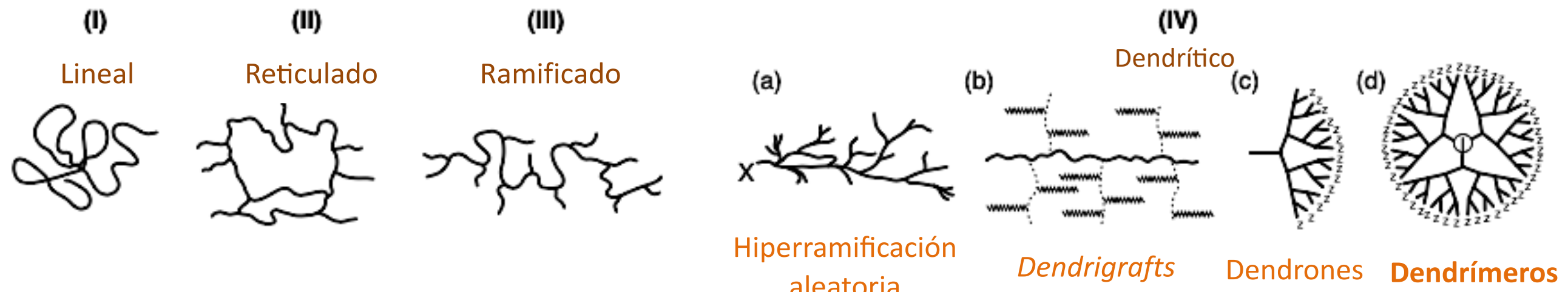
NANOPARTÍCULAS	TAMAÑO	COMPOSICIÓN	CARACTERÍSTICAS
NANOESEFERAS		Red polimérica sólida con una estructura tipo matriz en la cual el fármaco puede estar disperso, o ser adsorbido en la superficie de la partícula	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adecuadas para ser absorbidas por las células</li> 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

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

dendron =

### UTILIDAD EN NANOMEDICINA

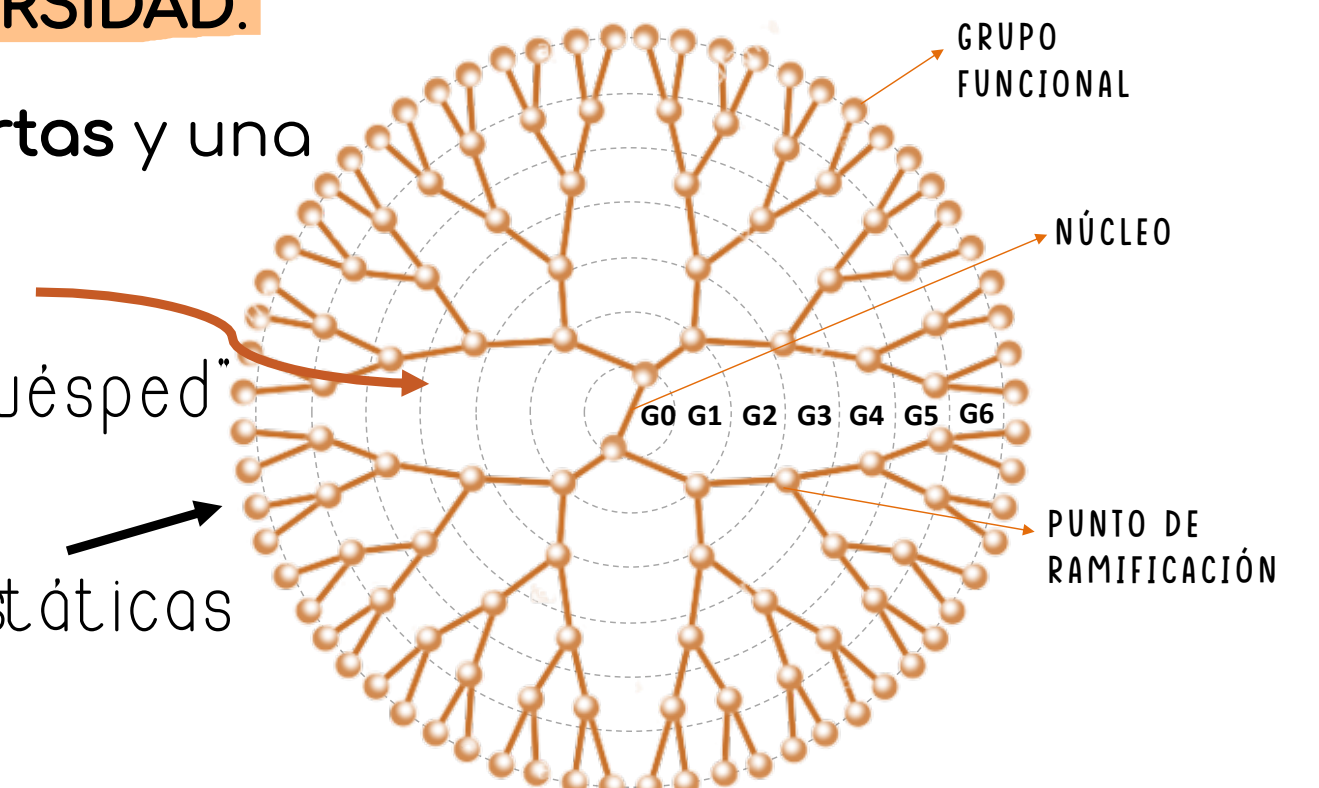
Los POLÍMEROS DENDRÍTICOS son conocidos como la cuarta clase de las arquitecturas poliméricas, y se dividen a su vez en CUATRO subclases:



Son moléculas TRIDIMENSIONALES, HIPERRAMIFICADAS, que a pesar de su gran masa molecular (100-800.000 kDa), tienen muy BAJA POLIDISPERSIDAD.

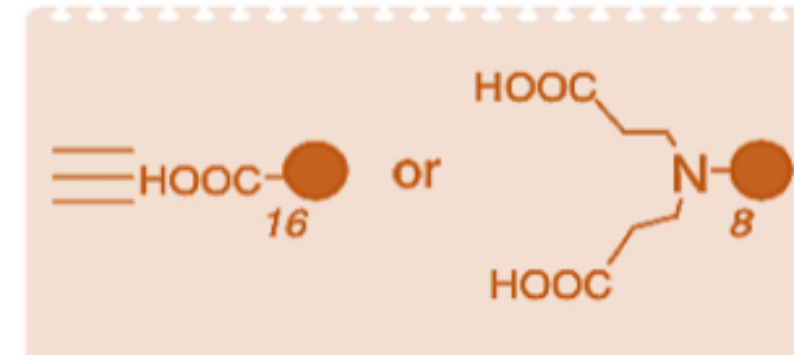
Poseen cavidades internas vacías, conformaciones abiertas y una abundancia de grupos FUNCIONALES de superficie, que hacen posible:

- ENCAPSULAR moléculas de fármacos hidrófobos = atrapamiento "huésped-huésped"
- RETENER en la superficie fármacos hidrofílicos por interacciones electrostáticas o enlaces covalentes



### principales TIPOS DE DENDRÍMEROS

- ☑ PAMAM = poliamidoamina - G10
- ☑ PPI = poli(imina) de propileno - G5
- ☑ CARBOSILANO



Una forma de facilitar la representación de estas macromoléculas es mostrando la parte interna y no modificada del dendrimer como una "BOLA NEGRA"

## OBJETIVOS

Hacer una REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA para justificar el uso de los dendrimeros en tratamientos de enfermedades oculares.

Para ello, se desarrollan

- SÍNTESIS Y PREPARACIÓN DE LOS DENDRÍMEROS
- EXIGENCIAS DE LOS PREPARADOS DE ADMINISTRACIÓN TÓPICA OCULAR
- VENTAJAS Y LIMITACIONES
- FORMULACIONES DESARROLLADAS EN INVESTIGACIÓN



## MATERIAL Y MÉTODOS

nanocarriers, ocular administration, nanobiomedicine, dendrimers, eye

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### EXIGENCIAS DE LOS PREPARADOS

- ☐ Poseer VIDA MEDIA LARGA.
- ☐ Controlar la LIBERACIÓN Y/O DISTRIBUCIÓN del fármaco.
- ☐ Mejorar la PENETRACIÓN del fármaco por las membranas oculares.
- ☐ AISLAR y PROTEGER el fármaco frente a la inactivación durante la circulación a las células objetivo.
- ☐ Tener un ACLARAMIENTO BAJO por la circulación sanguínea.
- ☐ Ser BIOCOMPATIBLES, lo más BIODEGRADABLE posible y tener baja INMUNOGENICIDAD.
- ☐ Tener BAJA TOXICIDAD.
- ☐ Lograr un suministro DIRIGIDO específico de células o tejidos.
- ☐ Tener FACILIDAD de SÍNTESIS.

## SÍNTESIS



## VENTAJAS Y LIMITACIONES

- ✓ Mucoadhesión
- ✓ Solubilidad
- ✓ Tiempo de residencia
- ✓ Liberación controlada
- ✓ Permeabilidad
- ✓ Imitación proteínas globulares
- ✓ Focalización
- ✗ Pérdida por conducto lagrimal
- ✗ Efectos secundarios indeseados
- ✗ Síntesis laboriosa
- ✗ Citotoxicidad

## FORMULACIONES DESARROLLADAS EN INVESTIGACIÓN

NITRATO DE PILOCARPINA Y TROPICAMIDA - PAMAM (G1.5, G2-OH, G4-OH)

Vandamme y Brobeck - 2005

PUERARINA - PAMAM G3.5, G4, G4.5 y G5

Yao et. al - 2009

AGZ - CARBOSILANO

Bravo-Osuna y col. - 2016

## BIBLIOGRAFÍA + MEMORIA COMPLETA



## CONCLUSIONES

Los dendrimeros han demostrado ser una plataforma PROMETEDORA en la terapia oftálmica. Los estudios confirman que su PEQUEÑO TAMAÑO y su ALTA VERSATILIDAD química permite sintetizar los grupos funcionales en superficie convirtiéndolos en polímeros ÚTILES en los preparados oculares

todo ello lleva a una mejora final de la

## BIODISPONIBILIDAD