

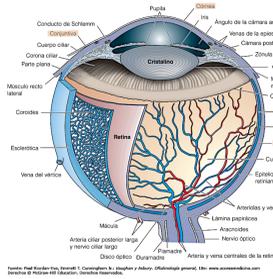


Utilización de DENDRÍMEROS en formulaciones de administración TÓPICA OCULAR

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

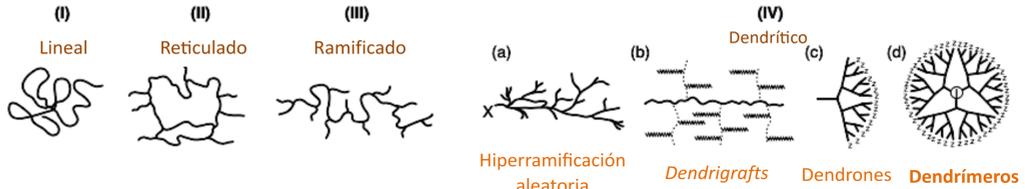
NANOPARTÍCULAS	TAMAÑO	COMPOSICIÓN	CARACTERÍSTICAS
NANOESEFERAS		Red polimérica sólida con una estructura tipo matriz en la cual el fármaco puede estar disperso, o ser adsorbido en la superficie de la partícula	<ul style="list-style-type: none"> Adecuadas para ser absorbidas por las células Uso con polímeros bioadhesivos para administrar medicamentos a la superficie ocular Buen uso en trastornos de retina
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	<ul style="list-style-type: none"> Sistemas termodinámicamente estables Incorporan fármacos lipofílicos e hidrofílicos Baja viscosidad
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"> Encapsulan moléculas hidrofílicas en el núcleo y lipofílicas en las bicapas Biocompatibles Biodegradables Relativamente no tóxicos
LIPOSOMAS	10 nm-10 μm	Vesículas esféricas con un núcleo acuoso encerrado por bicapas de fosfolípidos concéntricos. Se forman espontáneamente cuando los fosfolípidos, que tienen una naturaleza anfipática, se dispersan en medio acuoso	<ul style="list-style-type: none"> Diferentes métodos de síntesis Biocompatibles Biodegradables Relativamente no tóxicos
DENDRÍMEROS	1-200 nm	Compuestos macromoleculares formados por una serie de ramas alrededor de un núcleo central	

DENDRÍMEROS: CONCEPTO, ESTRUCTURA Y SU UTILIDAD EN NANOMEDICINA

dendron =

UTILIDAD EN NANOMEDICINA

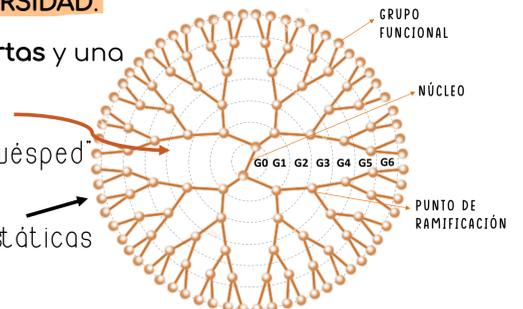
Los **POLÍMEROS DENDRÍTICOS** son conocidos como la cuarta clase de las arquitecturas poliméricas, y se dividen a su vez en **CUATRO** subclases:



Son moléculas **TRIDIMENSIONALES, HIPERRAMIFICADAS**, que a pesar de su gran masa molecular (**1000-800.000 kDa**), tienen muy **BAJA POLIDISPERSIDAD**.

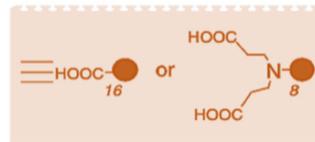
Poseen **cavidades internas vacías, conformaciones abiertas** y una abundancia de **grupos FUNCIONALES** de **superficie**, que hacen posible:

- **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