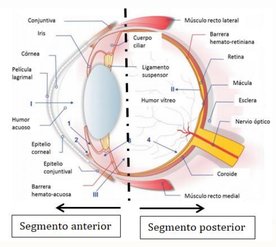
SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA PARA LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS MEDIANTE LA VÍA TÓPICA OCULAR EN PATOLOGÍAS DEL SEGMENTO ANTERIOR

María Cantero Ortega

Trabajo de Fin de Grado. Septiembre 2020. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

1. INTRODUCCIÓN

El ojo es un órgano altamente protegido y por tanto, posee una gran resistencia al paso de sustancias extrañas, como pueden ser los fármacos.



- Órbitas ↦ cavidades óseas orbitarias
- Anejos↦ párpados, lágrimas…
- Capas ↦ BARRERAS FISIOLÓGICAS

Fármaco ↷1º Córnea↷2º Conjuntiva

Gotas oftálmicas

- ✓ Fáciles de usar
- ✓ No intervención sanitaria

- × Requiere constancia ↦ Falta de adherencia
- × Epitelio ocular no preparado para penetración de sustancias activas.
- × Posibles pérdidas

↷1-5% del p.a. alcanza el lugar de acción

2. OBJETIVOS

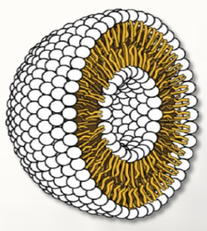
- Incidir en la importancia del desarrollo de nuevos sistemas de administración tópica oftálmica para su empleo en el tratamiento de las patologías del segmento anterior ocular.
  - Liposomas
  - Dendrímeros
  - Hidrogeles
  - ✓ Administración fácil por parte del paciente
  - ✓ Propiedades óptimas (tamaño, carga, lipofilia, características superficiales…)
  - ✓ Estériles
  - ✓ Compatibles
  - ✓ Tolerados

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de una revisión bibliográfica en la que se han utilizado fuentes como:

PubMed, aemps cima, VADEMECUM, Farmacéuticos (Consejo General de Colegios Farmacéuticos)

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



LIPOSOMAS: son vesículas esféricas que están compuestas de un núcleo acuoso rodeado por bicapas de fosfolípidos[9].

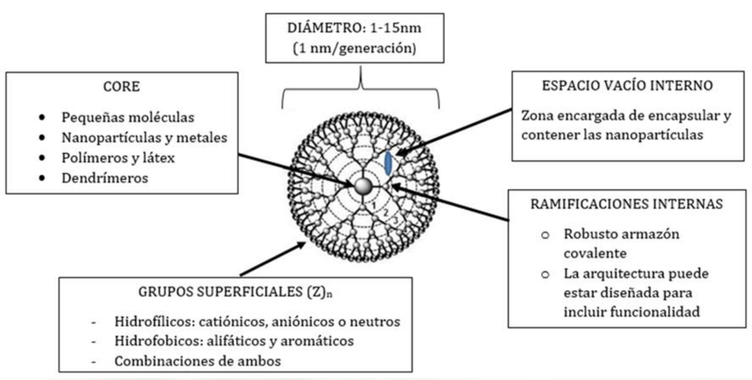
- ✓ Encapsulación de fármacos liposolubles e hidrosolubles. Son biodegradables, biocompatibles y no tóxicos[10] .
- ✗ Vida media corta, dificultad de conservación y visión borrosa.

Los liposomas de naturaleza catiónica poseen una mejor 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 (-).

Tabla. Estudios con fármacos vehiculizados en liposomas

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

DENDRÍMEROS: son moléculas poliméricas altamente ramificadas, tridimensionales, con una baja polidispersión, forma bien definida y uniforme.



- Fármacos hidrófobos ⇨ en el interior ⇨ interacciones hidrofóbicas
- Fármacos hidrofílicos ⇨en la superficie ⇨ formando complejos o conjugados con los grupos superficiales

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

Tabla. Resultados de distintos estudios empleando Carteolol, Acetazolamida y Gatiflozacino vehiculizados en distintos tipos de dendrímeros

Funcionalizar ⇩ Ser dirigidos hacia el tejido deseado.

No producen irritación ocular ni visión borrosa

✗ Problemas de biodisponibilidad[24]

↑Tiempo de residencia ⇩Absorción sistémica ↦ Efectos más duraderos ↦ Liberación sostenida

Tras estudios con Pilocarpina y Tropicamida

HIDROGELES: son sistemas dispersos tridimensionales, formados por polímeros capaces de absorber agua o disolventes acuosos en su interior[32] . La gelificación se basa en la formación de una red tridimensional en la que las cadenas del polímero envuelven a la fase hidrofílica.

Por modificaciones de:

- ↦ Fuerza iónica ∽ Alginato de sodio
- ↦ Temperatura ∽ Poloxamer (Pluronic®)
- ↦ pH ∽ Carbómeros (Carbopol®)

✓ Mayor biocompatibilidad ⇨ Depositamos el fármaco sobre una matriz (el gel) ⇨ No se dirige a lugares distintos del de acción ⇨ No se metaboliza por enzimas que lo puedan inactivar.

✗ Incomodidad o visión borrosa

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

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

Retiene mejor el fármaco[42]

Formación del gel a 37ºC y pH fisiológico

Estudio con Levofloxacino vehiculizado en una solución de ≠ % {Alginato de sodio} + Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) → Promotor de la viscosidad

↑ % {Alginato} ⇨↑ Viscosidad ⇨↑ Retención del fármaco

Estudio con Pilocarpina vehiculizada en 14/18% de {Poloxamer 407} + Goma Gellan → Polímero que gelifica por modificación de la fuerza iónica

0,1-0,3% {Goma Gellan} ⇨ Gel firme y estable

↑ Viscosidad del sistema por la formación de enlaces de hidrógeno entre los OH de ambos polímeros ⇨ ↓ Tiempo en gelificar ⇨ ↓ Temperatura de gelificación

Para mejorar la eficacia ↦ Carbopol®+ Metilcelulosa

Si ↑pH o ↑Tª en el saco conjuntival⇨ ↑ Viscosidad y ↑Tiempo de residencia ↑Biodisponibilidad

Estudio con Azitromicina vehiculizada en 0,3% Carbopol® + 5% Poloxamer 188 y 21% Poloxamer 407

Gelificación más rápida y sencilla ⇩

- ✓ Temperatura de gelificación óptima
- ✓ Buen comportamiento reológico
- ✓ Liberación sostenida

5. CONCLUSIÓN

- ↦ Con los liposomas se logra una mayor interacción entre la superficie ocular y el principio activo, haciendo que permanezca más tiempo y se libere más lentamente.
- ↦ Los hidrogeles consiguen un ↑Tiempo de permanencia del fármaco sobre la superficie ocular ⇨ ↑Eficacia terapéutica. Además, cuentan con la ventaja de poder dirigir al fármaco hacia el lugar donde queremos que actúe, evitando un posible paso a circulación sistémica o dar lugar a reacciones adversas.
- ↦ Los dendrímeros no suscitan tanto interés debido a su elevado coste.
- ↦ Un punto muy positivo del uso de la nanotecnología se refiere a la adherencia, ya que a ↓frecuencia de administración ⇨ ↑aceptación del paciente (comodidad) ⇨ ↑Eficacia.

6. BIBLIOGRAFÍA