SISTEMAS DE GELIFICACIÓN *IN SITU* PARA ADMINISTRACIÓN OCULAR

Trabajo de fin de grado. Facultad de farmacia — Sara Ayora Holgado

1. INTRODUCCIÓN

Estructura del ojo

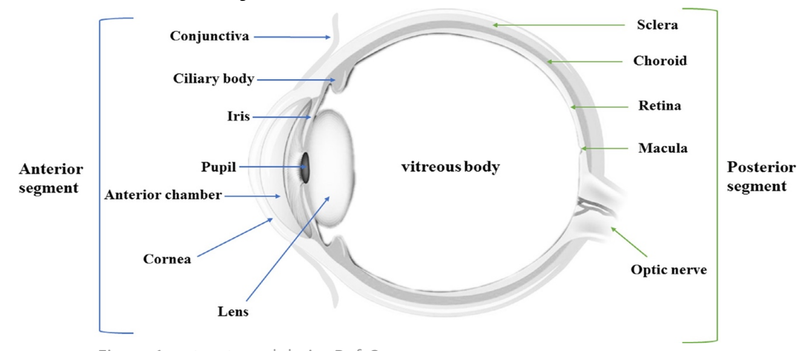

Figura 1: estructura del ojo. Ref. 2

Vías de administración ocular

- Vía sistémica
- Vía periocular
- Vía intraocular
- Vía tópica

Problemas para la administración ocular de fármacos

Dificultad de atravesar diversas barreras y enfrentarse a mecanismos fisiológicos de eliminación

Biodisponibilidad <5%.

Características fisiológicas

- Función del parpadeo
- Lagrimeo y drenaje nasolagrimal

Características anatómicas

- Barrera que constituye las diferentes partes de la córnea
- Ausencia de uniones estrechas entre la conjuntiva y la esclerótica
- Unión de fármacos a proteínas de las lágrimas, córnea, humor acuoso
- Estructura capsular del ojo.

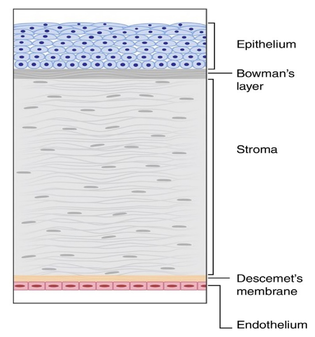

Figura 2: estructura corneal. Ref. 6

Estas características llevan a tener una dosificación más frecuente, influyendo en el cumplimiento del paciente. Absorción a vía sistémica a través del drenaje del conducto nasolagrimal → efectos secundarios no deseados

2. OBJETIVOS

- Conocer los diferentes sistemas de gelificación *in situ* utilizados en formulaciones de administrados ocular y los polímeros usados en cada uno de ellos.
- Exponer un medicamento comercializado basado en uno de estos sistemas de gelificación.

3. METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de artículos, revistas científicas, libros y paginas web, utilizando bases de datos como: PubMed, Scielo, Science Direct o CIMA.

Han sido utilizadas las siguientes palabras clave: *ocular, drug, gelling, in situ, administración ocular*

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Definición de gelificación *in situ:*

Formulación líquida constituida por soluciones acuosas de polímeros que al ser aplicadas en el ojo forman un gel.

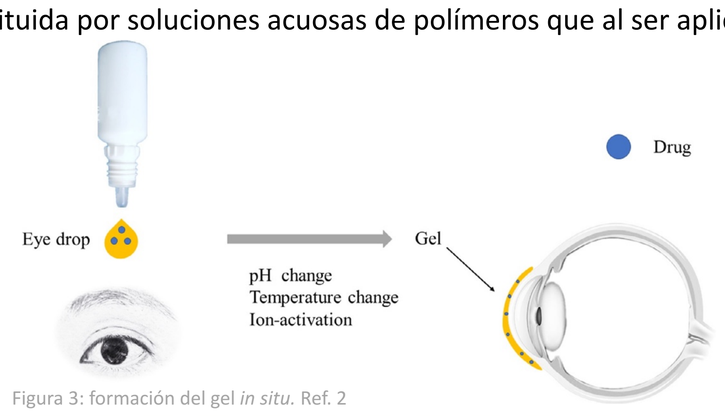

Figura 3: formación del gel *in situ.* Ref. 2

Ventajas de la gelificación *in situ*

- Aumenta la biodisponibilidad del fármaco
- Liberación sostenida en el tiempo
- Menor absorción a vía sistémica, menos efectos adversos
- Sistema muy útil para enfermedades que necesitan una una posología de varias administraciones

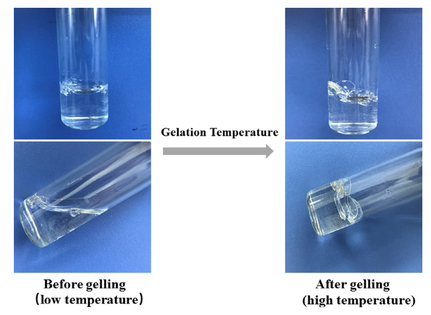

Figura 4: formación del gel *in situ* inducido por cambio de temperatura. Ref. 2

TEMPERATURA

Están compuestos por polímeros termosensibles que se encuentran en solución por debajo T de gelificación (< 30 ºC) y cuando se alcanza esta o es superior (35-37 ºC), gelifican.

- Poloxámeros: son copolímeros de tres bloques PEO-PPO-PEO, de naturaleza anfifílica.

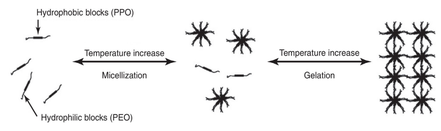

Figura 5: formación de micelas y gelificación del xiloglicano. Ref. 6

- Derivados de celulosa: son cadenas lineales de moléculas de D-glucosa.

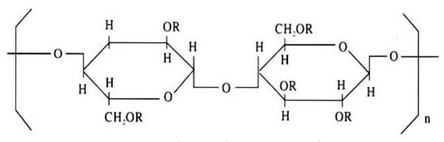

Figura 6:estrcutura química de HPMC. Ref. 7

- Quitosano: es un aminopolisácarido derivado de la despolimerización parcial y desacetilización de la quitina de los exoesqueletos de las conchas.

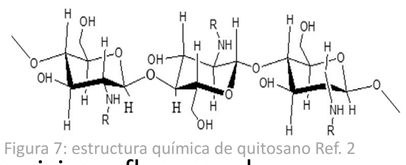

Figura 7: estructura química de quitosano Ref. 2

Ej. principios activos → azitromicina y fluconazol.

pH

Están compuestos por polímeros sensibles al pH, son polielectrolitos que contienen un grupo ácido o básico, que aceptan o liberan protones en respuesta al cambio de pH, y se gelifican al entrar en contacto con el pH lagrimal 7,2-7,4.

- Carbopol: es un polímero de acido poliacrílico.

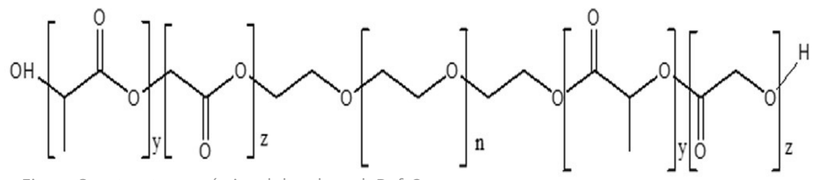

Figura 8: estructura química del carbopol. Ref. 2

Se combina con quitosano y HPMC para regular el valor de pH.

Ej. principios activos → ganciclovir y ciprofloxacino.

FUERZA IÓNICA

Estos compuestos gelifican por un incremento de fuerza iónica en presencia de iones monovalentes como Na^+ y divalente como Ca^{2+} y Mg^{2+}.

- Alginatos: es un co-polisacárido compuesto de ácido-D-manurónico y acido-L-gulorónico.

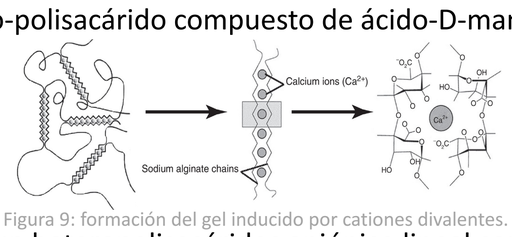

Figura 9: formación del gel inducido por cationes divalentes. Ref. 6

- Goma gellana: es un heteropolisacáridos aniónico lineal compuesto de glucosa, ácido glucorónico y ramnosa en proporciones 2:1:1.

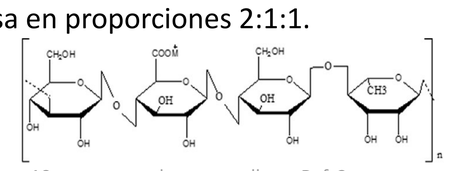

Figura 10: estructura de goma gellana. Ref. 2

Ej. principios activos → maleato de timolol y acetazolamida.

MULTIESTIMULOS

Principio activo	Polímeros	Estímulos	Características mejoradas
Timolol	Quitosano y goma gellana	pH y temperatura	Mejor penetración del fármaco, prolonga el tiempo de retención
Levofloxacino	Alginato de sodio y quitosano	Iones y pH	Aumenta el tiempo de retención del fármaco
Sparfloxacino	Alginato de sodio y multicelulosa	Iones y pH	Liberación del fármaco durante un periodo de 24 horas y mejora la permeabilidad corneal
Ciprofloxacino	Alginto de sodio y HPMC	Iones y pH	Potencia la viscosidad

MEDICAMENTO COMERCIALIZADO: TIMOPTIC-XE ®

- Principio activo: maleato de timolol
- Indicación: reducir la presión intraocular en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto
- Compuestos inactivos utilizados: goma gellana, trometamina, manitol, bromuro de benzododecinio y agua para inyectable
- Gelifica en contacto con el ojo por la presencia de cationes
- Posología: una gota al día en el ojo afectado

Figura 11: fotografías del medicamento TIMOPTIC-XE ® Ref. 15

5. 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.

6. 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 Lopéz 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., Anuforom 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_3935267
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 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