

Nano- y micro-sistemas farmacéuticos en la administración ocular de medicamentos

Pharmaceutical nano- and microsystems for ocular drug administration

Irene T. Molina Martínez*

Académica Correspondiente de la Real Academia de Doctores de España. Sección de Farmacia
irem@ucm.es

Anales Real Academia de Doctores de España. Volumen 3, número extraordinario 2018, pp. 394-412.

RESUMEN

En la actualidad, la administración de fármacos por vía ocular es uno de los campos de mayor interés en investigación farmacéutica. Tras la administración de formulaciones oftálmicas, el principio activo debe superar las barreras estáticas (diferentes capas: córnea, esclerótica y retina, incluyendo barreras hemato-acuosa y hemato-retiniana) y dinámicas (flujo sanguíneo de coroides y conjuntiva, aclaramiento linfático, y dilución lagrimal) que presenta el ojo. Además, los preparados deben cumplir con especificaciones más restringidas que los dispositivos diseñados para otras vías de administración. Los sistemas de administración de fármacos que se proyecten deben ser estériles y, si se emplean biomateriales en su preparación, deben ser completamente compatibles y muy bien tolerados por los tejidos oculares. La ubicación del tejido diana en el ojo determinará la vía de administración. Atendiendo a este criterio, se puede hablar de sistemas de administración tópica, intraocular o de administración periocular. Los nuevos nano- y micro-sistemas farmacéuticos que se están estudiando para la administración de fármacos en el ojo, abarcan principalmente micropartículas, nanopartículas, liposomas, microemulsiones, niosomas y dendrímeros. En este trabajo se describen liposomas, niosomas, dendrímeros y microemulsiones. Se comentan los aspectos tecnológicos implicados, los materiales utilizados y los métodos principales de preparación, así como su proyección clínica.

ABSTRACT

Nowadays, ocular drug administration is one of the fields of greatest interest in pharmaceutical research. Once the ophthalmic formulations have been administered, the active principle must overcome both barriers of the eyes, static barriers (several layers:

* Profesora Titular del Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

cornea, sclera and retina, including blood-aqueous and blood-retinal barriers) and dynamic barriers (choroidal and conjunctival blood flow, lymphatic clearance and tear dilution). Furthermore, the specifications of ocular pharmaceutical products are more restrictive than those of products for other administration routes. Ocular drug delivery systems must be sterile and, in case of using biomaterials in their preparation, these must be completely compatible and properly tolerated by ocular tissues. The location of the target tissues in the eye will determine the route of administration. Then, it can be taken into consideration topical, intraocular and periocular drug delivery systems. The new pharmaceutical nano- and micro-systems are being studied for ocular drug administration. These are mainly microparticles, nanoparticles, liposomes, microemulsions, niosomes and dendrimers. In this work, liposomes, niosomes dendrimers and microemulsions are described. The technological aspects involved, the materials used and the main preparation methods as well as their clinical translation are also discussed

PALABRAS CLAVE: nanosistemas, microsistemas, administración ocular

KEYWORDS: nanosystems, microsystems, ocular administration

Actualmente, la administración de fármacos por vía ocular es uno de los campos con más desafíos para la investigación farmacéutica. El tratamiento de los trastornos oculares puede beneficiarse del uso de formulaciones en las que se incluyan micro- y nanosistemas oftálmicos.

En las formulaciones oftálmicas, el principio activo administrado no solo debe superar las barreras estáticas y dinámicas que están presentes en la estructura del ojo, sino que también deben cumplir con unas especificaciones más restringidas que los dispositivos diseñados para otras vías de administración. Los sistemas que se formulen deben ser estériles y los materiales utilizados en su preparación deben ser biocompatibles y bien tolerados por los tejidos oculares.

En la administración oftálmica, la vía utilizada estará determinada por la localización del tejido diana en el ojo. De esta forma, se puede hablar de sistemas de administración tópica, intraocular o de administración periocular.

La administración tópica es la vía preferida en el caso de enfermedades que afectan a la superficie ocular y en aquellos casos en que la diana farmacológica se sitúa en el segmento anterior del ojo.

Sin embargo, esta administración tópica tiene una serie de inconvenientes como son: (i) el tiempo de residencia relativamente corto de la formulación sobre la superficie ocular o (ii) la permeación corneal reducida para la mayoría de los fármacos o (iii) simplemente la dilución de la concentración administrada. Todas estas limitaciones, causan una baja biodisponibilidad ocular, estimándose que aproximadamente, sólo el 5% del fármaco instilado accede al lugar de acción¹.

El uso de sistemas farmacéuticos capaces, bien de aumentar el tiempo de contacto de los fármacos sobre la superficie ocular, o bien de mejorar el transporte a través de la córnea, permiten aumentar la biodisponibilidad de la sustancia activa y, por tanto, reducir el número de aplicaciones-día y mejorar la confortabilidad del paciente.

Con el objetivo de aumentar la biodisponibilidad por vía tópica ocular se han desarrollado sistemas coloidales tales como liposomas, nanopartículas, niosomas y microemulsiones.

Más recientemente se han incorporado los dendrímeros al campo oftalmológico. Estos compuestos aumentan la baja biodisponibilidad de fármacos poco solubles por su capacidad de interactuar con las mucinas de la superficie ocular. La estructura específica de estos polímeros también los hace útiles para la orientación de fármacos a tejidos diana y son uno de los agentes de transfección no viral más prometedores en la terapia génica.

Con respecto a las patologías que afectan al segmento posterior del ojo, el objetivo es administrar el fármaco cerca del tejido diana. Para el tratamiento de estas enfermedades, el uso de la administración tópica resulta ineficaz y la administración por vías que implican el efecto sistémico no permite alcanzar concentraciones terapéuticas debido a las barreras hemato-acuosa y hemato-retiniana.

De esta forma, la administración intraocular de la sustancia activa resulta la vía más adecuada y sí, a su vez, el fármaco puede atravesar los tejidos adyacentes, se puede recurrir a la inyección periocular.

El inconveniente principal en las afecciones crónicas que afectan al segmento posterior del ojo es la necesidad de inyecciones repetidas para lograr niveles eficaces durante períodos prolongados de tiempo. Esto conlleva el riesgo de efectos secundarios graves, entre otros el aumento de la presión intraocular, la endoftalmitis y el desprendimiento de retina.

¹Urtti A. - Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. - Adv. Drug Deliv. Rev.2006;58(11), 1131-1135.

En ese sentido, los implantes intraoculares y perioculares, y las micropartículas capaces de liberar el fármaco durante largos períodos de tiempo pueden reducir la frecuencia de estas inyecciones^{2,3}. Así mismo, los nanosistemas son herramientas útiles para dirigir el fármaco a los tejidos diana y protegerle del medio externo^{4,5}.

A continuación, se revisan los aspectos tecnológicos y biofarmacéuticos más relevantes de los liposomas, microemulsiones, niosomas y dendrímeros.

LIPOSOMAS: DESCRIPCIÓN Y PREPARACIÓN

Los liposomas son vesículas esféricas compuestas de una fase acuosa rodeada por bicapas concéntricas de fosfolípidos. Se forman espontáneamente cuando los fosfolípidos, de naturaleza anfifílica, se encuentran dispersos en medio acuoso⁶. El tamaño de los liposomas se sitúa entre 10nm y decenas de micrómetros, y según este y el número de bicapas de lípidos, los liposomas se clasifican en vesículas unilamelares pequeñas (SUVs) o grandes (LUVs), y vesículas multilamelares (MLV) cuando presentan más de una bicapa lipídica (Tabla 1)⁷.

Tipo de liposomas	Tamaño
SUVs	~ 10 nm to 200 nm
LUVs	~ 200 nm to 1 µm
MLVs	> 0,5 µm

Tabla 1. Clasificación de los liposomas en función de su estructura

Los fosfolípidos que los constituyen pueden ser de origen natural o sintético. Los fosfolípidos contienen un *grupo soporte* que sirve de puente entre la parte polar y la apolar. Este grupo es generalmente glicerol o esfingosina, dando lugar a los

²Yasukawa T, Tabata Y, Kimura H, Ogura Y. Recent advances in intraocular drug delivery systems. *Pat Drug Deliv Formul.* 2011;5(1):1-10.

³Pearce W, Hsu J, Yeh S. Advances in drug delivery to the posterior segment. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015;26(3):233-239.

⁴Aukunuru J V, Ayalasomayajula S P, Kompella U B. Nanoparticle formulation enhances the delivery and activity of a vascular endothelial growth factor antisense oligonucleotide in human retinal pigment epithelial cells. *J Pharm Pharmacol.* 2003;55(9):1199-1206.

⁵Bejjani R A et al. Nano particles for gene delivery to retinal pigment epithelial cells. *Mol Vis.* 2005;11:124-132.

⁶Bangham A D, Standish M M, Watkins J.C. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. *J Mol Biol.* 1965;13(1):238-252.

⁷Samad A, Sultana Y, Aqil M. Liposomal drug delivery systems: an update review. *Curr. Drug Deliv.* 2007;4(4), 297-305.

denominados fosfoglicéridos y esfingolípidos. Este tipo de moléculas no son solubles en agua, sino que forman dispersiones coloidales.

La parte polar se dispone de tal forma que encierra el compartimiento acuoso, mientras que las apolares se orientan enfrentadas entre sí, dando lugar a la formación de la bicapa.

Entre los fosfolípidos naturales, la lecitina de huevo o de soja, también denominada fosfatidilcolina, es la más utilizada. Dentro de los fosfolípidos sintéticos, derivados de la fosfatidilcolina, los más comúnmente empleados son los esteres dipalmitoil y dimiristoil. Para obtener vesículas cargadas positivamente, se utilizan fosfolípidos catiónicos y para liposomas cargados negativamente, se emplean compuestos aniónicos⁸.

Las vesículas lipídicas también pueden incluir aditivos como el colesterol y antioxidantes como el α -tocoferol o el palmitato de ascorbilo. El colesterol mejora las propiedades mecánicas de las bicapas y proporciona rigidez a las membranas liposómicas, evitando así la pérdida de los fármacos encapsulados. Los antioxidantes se incorporan comúnmente para proteger el fosfolípido de la oxidación⁹. Estos compuestos además de evitar la peroxidación lipídica pueden tener un efecto terapéutico. Se puede añadir otros aditivos como los glycolipidos o compuestos anfífilicos como el polietilenglicol (PEG) para modificar las propiedades intrínsecas de los liposomas¹⁰.

Los liposomas presentan la ventaja de encapsular moléculas tanto lipofílicas como hidrofílicas. Así, los fármacos hidrofílicos son atrapados en la fase acuosa del núcleo mientras que los compuestos lipofílicos se incorporan en las bicapas de lípidos¹¹. Su eficacia depende de muchos factores como son el tipo de lípido empleado en su elaboración, el tamaño de las vesículas, la carga de la superficie y las características del agente terapéutico¹².

Los liposomas se consideran prometedores nanoportadores para administración ocular ya que son biocompatibles, biodegradables y relativamente no tóxicos¹³.

⁸Law S L, Huang K J, Chiang C H. Acyclovir-containing liposomes for potential ocular delivery: corneal penetration and absorption. *J Control Rel*. 2000;63 (1-2):135-140.

⁹Liebler D C, Kling D, Reed D J. Antioxidant protection of phospholipid bilayers by alpha-tocopherol. Control of alpha-tocopherol status and lipid peroxidation by ascorbic acid and glutathione. *J Biol Chem*. 1986;261 (26):2114-2119.

¹⁰Sharma A., Sharma U.S. - Liposomes in drugdelivery: Progress and limitations. *Int. J. Pharm*. 1997;154(2):123-140.

¹¹Nii T, Ishii F. Encapsulation efficiency of water-soluble and insoluble drugs in liposomes prepared by the microencapsulation vesicle method. *Int. J. Pharm*.2005;298 (1):198-205.

¹²Meisner D, Mezei M. Liposome ocular delivery systems. *Adv. Drug Del. Rev*. 1995;16 (1):75-93.

¹³Law S L, Huang K J, Chiang C.H. Acyclovir- containing liposomes for potential ocular delivery: corneal penetration and absorption. *J Control. Rel*. 2000; 63 (1-2):135-140.

Debido a interacciones electrostáticas, los liposomas con cargas positivas presentan una alta capacidad para atrapar ADN o ARN¹⁴. Estos complejos formados por ADN y liposomas cargados reciben el nombre de lipoplexos, y se investigan como portadores de material genético para tratar patologías oculares^{15,16}.

Los procedimientos más difundidos^{17,18} para la elaboración de liposomas son (i) el método de hidratación o técnica de Bangham, (ii) el método de congelación-descongelación, (iii) por dispersión y extrusión, y (iv) la evaporación de solvente en fase reversa.

La técnica de hidratación de la película lipídica¹⁹ consiste en la solubilización de los componentes lipídicos en un disolvente orgánico y su posterior eliminación por evaporación a vacío. A continuación, la fina película de lípidos formada se hidrata con una solución acuosa y los liposomas se forman espontáneamente. Finalmente, por tratamiento con ultrasonidos y extrusión por membranas de policarbonato se consigue homogenizar el tamaño de las vesículas formadas.

Una variante de esta técnica es el método conocido como de congelación-descongelación²⁰. En este caso, una vez formados los liposomas, estos son sometidos a procesos de congelación/descongelación y posteriormente a extrusión. Con este procedimiento se permite que el soluto se equilibre entre el núcleo acuoso y el medio de dispersión. Se pueden realizar tantos ciclos como sean necesarios. Este método es ampliamente utilizado para la encapsulación de proteínas.

Los liposomas también se pueden preparar por dispersión del lípido en medio acuoso mediante un tratamiento con ultrasonidos, seguido de procesos de extrusión²¹. Su utilización permite la fabricación de liposomas a gran escala.

¹⁴Hangai M K Y, Tanihara H, Honda Y. In vivo gene transfer into the retina mediated by a novel liposome system. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996;7 (13): 2678-2685.

¹⁵Hashida M, Kawakami M, Yamashita F. Lipid Carrier systems for targeted drug and gene delivery. Chem. Pharm. Bull. 2005;53 (8): 871-880.

¹⁶Abul-Hassan K, Walmsley R, Boulton M. Optimization of non-viral gene transfer to human primary retinal pigment epithelial cells. Curr. Eye Res. 2000;20 (5):361-366.

¹⁷Szoka F., Papahadjopoulos D. – Comparative properties and methods of preparation of lipid vesicles (liposomes). - Annu. Rev. Biophys. Bioeng. 1980;9(1), 467-508.

¹⁸Mozafari M.R. - Liposomes: an overview of manufacturing techniques. - Cell Mol. Biol. Lett. 2005;10(4), 711-719.

¹⁹Bangham A.D., Standish M.M., Watkins J.C. - Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. - J. Mol. Biol. 1965;13(1), 238-252.

²⁰Mayer L.D., Hope M.J., Cullis P.R., Janoff A.S. – Solute distributions and trapping efficiencies observed in freeze-thawed multilamellar vesicles. - Biochim. Biophys. Acta. 1985;817(1), 193-196.

²¹Hope M.J., Bally M.B., Webb G. - Production of large unilamellar vesicles by a rapid extrusion procedure. Characterization of size distribution, trapped volume and ability to maintain a membrane potential. - Biochim. Biophys. Acta. 1985;812(1), 55-65, 1985.

En el método de evaporación en fase reversa²² el lípido cosolvado en fase orgánica, se dispersa en el medio acuoso que contiene el fármaco. A continuación, el disolvente orgánico se elimina a baja presión obteniéndose un gel-semisólido. Por este método se obtienen vesículas grandes, resultando de gran utilidad para encapsular macromoléculas.

UTILIZACIÓN DE LIPOSOMAS

Los objetivos de la utilización de formulaciones liposómicas en la administración tópica ocular (Tabla 2), se orientan hacia un aumento del tiempo de residencia del fármaco en la superficie ocular y a una mejora de la penetración corneal²³.

Principio activo	Solubilidad en agua	Formulación	Resultados
Penicilina G	Poco soluble	Liposomas (+), (-), neutros	• Aumento del flujo corneal
Aciclovir	Poco soluble	Liposomas (+), (-)	• Aumento de la biodisponibilidad
Ganciclovir sódico	Ligeramente soluble	Liposomas (-)	• Aumento permeabilidad corneal • Mayores concentraciones en humor acuoso
5 MCA-NAT	Poco soluble	Liposomas y polímeros bioadhesivos	• Aumento de eficacia

Tabla 2. Posibles objetivos de la utilización de formulaciones liposomalesoftálmica en administración tópica ocular de medicamentos.

En estas formulaciones liposomales, la selección de lípidos juega un papel fundamental. Los liposomas catiónicos, que se componen de moléculas con carga positiva como la estearilamina, parecen interactuar con las mucinas con carga negativa que están presentes en la superficie de la córnea. Distintos autores han demostrado que los liposomas con carga positiva producen un aumento en el tiempo de residencia y, como consecuencia, un aumento en la biodisponibilidad del fármaco.

²²Szoka F., Papahadjopoulos D. – Procedure for preparation of liposomes with large internal aqueous space and high capture by reverse-phase evaporation. - Proc. Natl. Acad. Sci. USA.1978;**75**(9), 4194-4198.

²³Law S.L., Huang K.J., Chiang C.H. - Acyclovir-containing liposomes for potential ocular delivery: corneal penetration and absorption. - J Control. Rel .2000;**63**(1-2), 135-140.

Por ejemplo, Schaeffery Krohn²⁴ observaron que los liposomas catiónicos sufrían mayor captación por la córnea que los neutros o aniónicos. De hecho, con la penicilina G en liposomas catiónicos se aumentaba 4 veces el flujo transcorneal del antibiótico comparado con el equivalente a fármaco en disolución.

Lawy Hung²⁵ también han probado liposomas aniónicos y catiónicos para la administración de Aciclovir en la superficie ocular. Ambas formulaciones mejoraron la biodisponibilidad del agente terapéutico, y con los catiónicos se observaron concentraciones más altas en la córnea que con los aniónicos.

Estos resultados tan prometedores han promovido estudios de farmacocinética ocular con preparados liposomales. Con este fin, Shen y Tu²⁶ prepararon liposomas de ganciclovir con carga negativa, y aunque la formulación liposomal presentó un aclaramiento similar al de la disolución de fármaco, los estudios in vitro demostraron que la permeabilidad transcorneal aumentaba significativamente. En ambos casos, los perfiles de concentración-tiempo en humor acuoso describieron un modelo de 2-compartimentos y una penetración transcorneal de primer orden. Sin embargo, con la preparación que contenía liposomas se obtuvieron concentraciones de fármaco en humor acuoso, cristalino y vítreo, entre 2 y 10 veces superiores.

Las nuevas estrategias utilizadas para aumentar el tiempo de retención de las formulaciones liposomales se centran en su combinación con polímeros bioadhesivos. Aunque los polímeros bioadhesivos pueden producir visión borrosa en el momento de la instilación²⁷, los resultados obtenidos compensan las molestias que originan.

Así, Quinteros et al.²⁸ desarrollaron liposomas de un nuevo agente hipotensor ocular derivado de la melatonina, el 5 MCA-NAT. Los liposomas fueron dispersados en soluciones de polímeros bioadhesivos, demostrando en estudios de eficacia que el efecto hipotensor aumentaba de forma significativa. Igualmente, cuando los liposomas se suspenden en hidrogeles con mayor viscosidad, su naturaleza adhesiva produce una dilación del tiempo de residencia y una liberación prolongada del fármaco.

²⁴Schaeffer H.E., Krohn D.L. - Liposomes in topical drug delivery. - Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.1982;**22**(2), 220-227, 1982.

²⁵Law S.L., Hung H.Y. - Properties of acyclovir-containing liposomes for potential ocular delivery. - Int. J. of Pharm.1998;**161**(2), 253-259.

²⁶Shen Y., Tu J. - Preparation and ocular pharmacokinetics of ganciclovir liposomes. - AAPS J.2007;**9**(3), E371-377.

²⁷Ding S. - Recent developments in ophthalmic drug delivery. - Pharmaceutical Science & Technology Today.1998;**1**(8), 328-335.

²⁸Quinteros D., Vicario-de-la-Torre M., Andres-Guerrero V., Palma S., Allemandi D., Herrero-Vanrell R., Molina-Martinez I.T. - Hybrid formulations of liposomes and bioadhesive polymers improve the hypotensive effect of the melatonin analogue 5-MCA-NAT in rabbit eyes". PLoS One. 2014; **9**(10): 1-10.

Cuando se trata de formulaciones liposomales dirigidas al segmento posterior del ojo, los objetivos se centran en la protección y liberación de la sustancia activa (Tabla 3). En la administración intravítrea, las vesículas liposomales pueden proteger moléculas frágiles, mejorando su estabilidad en fluidos biológicos. Además, debido a que se limita su contacto con los tejidos, los complejos con liposomas disminuyen la toxicidad del fármaco.

Principio activo	Solubilidad en agua	Formulación	Resultados
Anfotericina B	Insoluble	Liposomas – vía intravítrea	• Menor toxicidad
DNA, RNA	-	Lipoplexos – vía intravítrea	• Mayor estabilidad • Liberación prolongada
Antígenos	-	Liposomas – vía periocular	• Vacunación periocular efectiva

Tabla 3. Posibles objetivos de la utilización de formulaciones liposomales oftálmica en administración intraocular de medicamentos.

Algunos principios activos que se caracterizan por una alta toxicidad en el lugar de acción se han formulado en vesículas liposomales. Un claro ejemplo lo constituye la anfotericina B. Cannon et al.²⁹ y Liu et al.³⁰ demostraron que las formulaciones liposomal de anfotericina B administradas a conejos por vía intravítrea, producían menor toxicidad que el preparado convencional comercializado en solución. Lesiones típicamente asociadas a este principio activo³¹, como daños focales, atrofia o necrosis de la retina, no se manifestaron en los animales que recibieron las formulaciones liposomales.

Son varios los trabajos en los que se discute la utilización de liposomas con ADN o ARN encapsulados para administración intravítrea^{32,33,34}.

²⁹Cannon J.P. *et al.* – Comparative toxicity and concentrations of intravitreal amphotericin B formulations in a rabbit model. - Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003;**44**(5), 2112-2117.

³⁰Liu K.R., Peyman G.A., Khoobehi B. - Efficacy of liposome-bound amphotericin B for the treatment of experimental fungal endophthalmitis in rabbits. - Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.1989;**30**(7), 1527-1534.

³¹Tremblay C., Barza M., Szoka F., Lahav M., Baum J. – Reduced toxicity of liposome-associated amphotericin B injected intravitreally in rabbits. - Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1985;**26**(5), 711-718.

³²Hashida M., Kawakami M., Yamashita F. – Lipid Carrier systems for targeted drug and gene delivery. - Chem. Pharm. Bull. 2005;**53**(8), 871-880.

³³Crooke S. - Vitravene, Another piece in the mosaic. – Antisense Nucleic Acid Drug Dev.1998;**8**(4), 7-8.

³⁴Rayburn Z.R. - Antisense, RNAi, and gene silencing strategies for therapy: mission possible or impossible? – Drug Discov. Today, **13** (11-12), 513-521, 2008.

Cuando se administran lipoplexos, estos sistemas deben superar dos obstáculos importantes. El primero es la alta viscosidad del vítreo que no sólo dificulta la difusión al lugar de acción (retina neuronal), sino que también induce la agregación de las vesículas. En segundo lugar, la presencia de glicoaminoglicanos polianiónicos en el vítreo que pueden desplazar al ADN desde el complejo administrado. Tratando de mejorar estos inconvenientes, Peeters et al.³⁵ han desarrollado lipoplexos pegilados con menor potencial zeta que evitan fenómenos de agregación en el vítreo y mejoran la difusión de las vesículas lipídicas a la retina neuronal. Utilizando este mismo tipo de liposomas pegilados, Bochot et al.³⁶ demostraron que la sustancia activa, en este caso un oligonucleótido, se mantenía estable y se prolongaba su liberación en el vítreo.

Los liposomas cargados de antígenos se han propuesto como vacunas periorbitales. Está demostrado en conejos, el papel substancial que juega la vacunación periorbital para prevenir la infección por el virus del herpes simple^{37,38,39}. Cortési et al. Estudiaron liposomas cargados positivamente incorporando una forma recombinante del virus (HVS-1 glicoproteína B) con actividad inmunogénica. Para su evaluación in vivo, se vacunaron conejos por vía periorbital con liposomas blanco y liposomas cargados, comprobándose que con estos últimos aumentaba la supervivencia de los animales infectados⁴⁰.

NIOSOMAS: PROPIEDADES Y UTILIZACIÓN

Los niosomas son liposomas formados a partir de tensioactivos no iónicos en medio acuoso. Tienen las ventajas de los liposomas, pero con una mayor estabilidad química. Los niosomas también poseen algunas similitudes con las micro

³⁵Peeters L.S.N., Braeckmans K., Boussery K., Van de Voorde J., De Smedt S.C., Demeester J. - Vitreous: a barrier to nonviral ocular gene therapy. - Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., **46** (10), 3553-3561, 2005.

³⁶Bochot A. et al. - Intravitreal delivery of oligonucleotides by sterically stabilized liposomes. - Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., **43** (1), 253-259, 2002.

³⁷Nesburn B.R., Ghiasi H., Slanina S., Bahri S., Wechsler S.L. - Vaccine therapy for ocular herpes simplex virus (HSV) infection: periocular vaccination reduces spontaneous ocular HSV type 1 shedding in latently infected rabbits. - J. Virol., **68** (8), 5084-5092, 1994.

³⁸Nesburn S.S., Burke R.L., Ghiasi H., Bahri S., Wechsler S.L. - Local periocular vaccination protects against eye disease more effectively than systemic vaccination following primary ocular herpes simplex virus infection in rabbits. - J. Virol., **72** (10), 7715-7721, 1998.

³⁹Caselli E B.P., Incorvaia C., Argnani R., Parmeggiani F., Cassai E., Manservigi R. - Local and systemic inoculation of DNA or protein gB1s-based vaccines induce a protective immunity against rabbit ocular HSV-1 infection. - Vaccine, **19** (9-10), 1225-1231, 2000.

⁴⁰Cortesi R. et al. - Cationic liposomes as potential carriers for ocular administration of peptides with antiherpetic activity. Int. J. Pharm. 2006;317, 90-100.

emulsiones como es la de incluir un tensoactivo en su composición y, por tanto, aumentar la permeabilidad del fármaco a través del tejido corneal ⁴¹.

En la preparación de niosomas, se utilizan tensioactivos no iónicos como los polisorbatos y los ésteres de sorbitano entre otros. De manera similar a los liposomas y para estabilizar la bicapa, se incluye el colesterol. Se pueden agregar moléculas en la formulación para obtener vesículas cargadas negativa o positivamente. Los métodos de preparación de niosomas son los mismos que los utilizados para la elaboración de liposomas.

Los niosomas han estado presentes en la investigación farmacéutica desde la década de los 80 pero su utilidad para la administración en fármacos oftálmicos se ha explorado en los últimos años. Diversos estudios han demostrado la capacidad de los niosomas para aumentar la biodisponibilidad de diferentes sustancias activas (Tabla 4). Aggarwal et al.⁴² prepararon niosomas cargados positiva y negativamente con un principio activo de actividad hipotensora: la acetazolamida. Estos autores observaron que los niosomas cargados positivamente presentaban una mayor permeabilidad corneal, pero también mostraban una elevada toxicidad. Al incluir en la formulación un polímero bioadhesivo con carga negativa como el carbopol, se manifestó una disminución de la toxicidad, manteniéndose el efecto hipotensor y prolongándose la duración del mismo.

Principio activo	Solubilidad en agua	Formulación	Resultados
Acetazolamida	Ligeramente soluble	Niosomas (+)	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento permeabilidad corneal • Toxicidad
		Niosomas (+) y polímeros	<ul style="list-style-type: none"> • Menor toxicidad • Aumento del efecto hipotensor
Maleato de timolol	Soluble	Niosomas y polímeros	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del efecto hipotensor
Clorhidrato de naltrexona	Soluble	Niosomas	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor estabilidad

Tabla 4. Posibles objetivos de la utilización de niosomas en la administración tópica ocular de medicamentos.

⁴¹Abdelbary G., El-Gendy N. - Niosome-encapsulated gentamicin for ophthalmic controlled delivery. - AAPS Pharm SciTech., **9** (3), 740-747, 2008.

⁴²Aggarwal D., Garg A., Kaur I.P. - Development of a topical niosomal preparation of acetazolamide: preparation and evaluation. - J. Pharm. Pharmacol.2004;**56** (12), 1509-1517.

En otros estudios similares de los mismos autores^{43,44} se evaluó la eficacia de niosomas cargados, en este caso, con maleato de timolol y recubiertos con polímeros bioadhesivos, frente a una formulación comercializada de este principio activo. Los polímeros ensayados fueron Carbopol de carga negativa y quitosano con carga positiva. En ambos casos, se pudo observar un aumento en el efecto hipotensor del fármaco. En los niosomas con quitosano se manifestó un efecto más sostenido que con carbopol.

Abdelkader et al.⁴⁵ Estudiaron la influencia de diversos factores tecnológicos en la preparación de niosomas de clorhidrato de naltrexona, comprobando que estos sistemas resultaban útiles para aumentar la estabilidad del principio activo. En este caso, la naltrexona era protegida de la oxidación foto inducida que manifiesta este principio activo en solución.

DENDRÍMEROS: PROPIEDADES Y UTILIZACIÓN

Los dendrímeros son nuevos polímeros con un alto potencial para la administración de fármacos^{46,47,48}. El término "dendrímero" se deriva del griego dendron, que significa "árbol", y meros, que significa "parte". Con este término se describe gráficamente la estructura de esta clase de macromoléculas sintéticas tridimensionales que se asemejan a la arquitectura de árboles hipérramificados. A pesar de su gran tamaño molecular (entre 5.000-500.000 Da), los dendrímeros son estructuralmente bien definidos y tienen una baja polidispersión.

Un dendrímero típico contiene tres elementos estructurales: (i) un núcleo central, (ii) una zona intermedia formada por unidades de ramificación y (iii) en la superficie grupos funcionales terminales. Las unidades ramificadas se organizan en capas llamadas "generaciones", y representan la unidad monomérica de repetición de estas macromoléculas.

⁴³Aggarwal D., Kaur I.P. – Improved pharmacodynamics of timolol maleate from a mucoadhesive niosomal ophthalmic drug delivery system. - *Int. J. Pharm.* 2005; **290** (1-2), 155-159.

⁴⁴Kaur I.P., Aggarwal D., Singh H., Kakkar S. - Improved ocular absorption kinetics of timolol maleate loaded into a bioadhesive niosomal delivery system. – *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2010; **248**(10), 1467-1472.

⁴⁵Abdelkader H., Ismail S., Kamal A., Alany R.G. - Design and evaluation of controlled-release niosomes and discomes for naltrexone hydrochloride ocular delivery. - *J. Pharm. Sci.* 2011; **100**(5), 1833-1846.

⁴⁶Boas U., Heegaard P.M. - Dendrimers in drug research. - *Chem. Soc. Rev.* 2004; **33** (1), 43-63.

⁴⁷Gillies E.R., Frechet J.M. - Dendrimers and dendritic polymers in drug delivery. – *Drug Discov. Today.* 2005; **10** (1), 35-43.

⁴⁸Svenson S. - Dendrimers as versatile platform in drug delivery applications. - *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2009; **71**(3), 445-462.

A nivel espacial, los resultados de la ramificación dendrítica son estructuras desde semi-globulares a globulares. Al ser moléculas con una alta densidad de grupos terminales en superficie, estos compuestos se pueden funcionalizar con ligandos capaces de dirigir la molécula al tejido deseado^{49,50,51}.

Aunque existe una extensa bibliografía sobre la síntesis y el uso de dendrímeros en diferentes campos⁵² (biosensores, catálisis, etc.), sólo unas pocas familias de estructuras dendríticas están siendo evaluadas para su utilización en biomedicina, debido fundamentalmente a problemas de biocompatibilidad⁵³. Los dendrímeros más prometedores y actualmente en estudio para fines médicos son los dendrímeros derivados de poliamido-amina (PAMAM), los derivados de polietilenoimina (PPI) y los derivados de carbosilano^{54,55,56}.

La estructura de los dendrímeros permite su uso para formar complejos o atrapar diversos agentes terapéuticos^{57,58,59,60,61}. Los fármacos hidrófobos se encuentran normalmente en el interior de la estructura, mediante interacción hidrofóbica, en un sistema de "hospedador-huésped". Los fármacos hidrófilos, por el contrario, se encuentran generalmente en la superficie del dendrímero, gracias a la formación de complejos o de conjugados. En todos los casos, los fármacos se liberan de forma continua de estos sistemas y simulan velocidades de cesión constante.

⁴⁹Esfand R., Tomalia D.A. – Poly (amidoamine) (PAMAM) dendrimers: from biomimicry to drug delivery and biomedical applications. - *DrugDiscov. Today*. 2001;**6** (8), 427-436.

⁵⁰Kukowska-Latallo J.F. *et al.* – Nanoparticle targeting of anticancer drug improves therapeutic response in animal model of human epithelial cancer. - *Cancer Res*. 2005;**65** (12), 5317-5324.

⁵¹Patri A.K., Majoros I.J., Baker J.R. – Dendritic polymer macromolecular carriers for drug delivery. - *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2002;**6**(4), 466-471.

⁵²Bircova V., Laznickova A. - Dendrimers: analytical characterization and applications. - *Bioorg. Chem.* 2009;**37** (6), 185-192.

⁵³Duncan R., Izzo L. – Dendrimer biocompatibility and toxicity. - *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005;**57**(15), 2215-2237.

⁵⁴Esfand R., Tomalia D.A. - Poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimers: from biomimicry to drug delivery and biomedical applications. - *DrugDiscov. Today*. 2001;**6** (8), 427-436.

⁵⁵Beg S., Samad A., Alam M.I., Nazish I. - Dendrimers as novel systems for delivery of neuropharmaceuticals to the brain. – *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2011;**10**(5), 576-588, 2011.

⁵⁶Bravo Osuna I. *et al.* -Novel Water-Soluble Mucoadhesive Carbosilane Dendrimers for Ocular Administration. *Molecular Pharmaceutics*. 2016;**13** (9), 2966-2976.

⁵⁷Kolhe P., Khandare J., Pillai O., Kannan S., Lieh-Lai M., Kannan R.M. - Preparation, cellular transport, and activity of polyamidoamine-based dendritic nanodevices with a high drug payload. –*Biomaterials*. 2006;**27**(4), 660-669.

⁵⁸Mishra M.K. *et al.* - PAMAM dendrimer-azithromycin conjugate nanodevices for the treatment of *Chlamydia trachomatis* infections. –*Nanomedicine*. 2011;**7**(6), 935-944.

⁵⁹Namazi H., Adeli M. - Dendrimers of citric acid and poly (ethylene glycol) as the new drug-delivery agents. –*Biomaterials*. 2005;**26** (10), 1175-1183.

⁶⁰Asthana A., Chauhan A.S., Diwan P.V., Jain N.K. - Poly(amidoamine) (PAMAM) dendritic nanostructures for controlled site-specific delivery of acidic anti-inflammatory active ingredient. - *AAPS PharmSciTech*. 2005;**6**(3), E536-542.

⁶¹Na M. *et al.* - Dendrimers as potential drug carriers. Part II. Prolonged delivery of ketoprofen by *in vitro* and *in vivo* studies. - *Eur. J. Med. Chem.* 2006;**41**(5), 670-674.

Un caso específico de estos complejos dendríticos es la combinación de dendrímeros y oligonucleótidos catiónicos. A estos complejos se les denominan dendriplejos⁶², por analogía con los complejos similares formados por liposomas y ADN llamados lipoplejos.

La interacción dendrímero-oligonucleótido se debe a la alta densidad de carga positiva en la superficie del dendrímero^{63,64}. Los dendriplejos son capaces de proteger el ácido nucleico de la degradación y mejorar la transfección en comparación con el nucleótido desnudo. Actualmente, están considerados como uno de los vectores no virales más prometedores^{62,65,66}.

Al igual que los polímeros bioadhesivos, los dendrímeros con alta densidad de grupos químicos interactúan con la superficie ocular e incrementan el tiempo de residencia sobre la estructura corneal. Una ventaja adicional ofrecida por los dendrímeros es que no provocan visión borrosa, evitándose la formación de cualquier velo en la región corneal.

Como marcadores modelo para evaluar formulaciones con actividad miótica y midriática, clásicamente se han utilizado el nitrato de pilocarpina y la tropicamida. Vandamme et al.⁶⁷ diseñaron un estudio para investigar el potencial de dendrímeros PAMAM como vehículos oftálmicos. Se evaluaron dendrímeros con diferentes grupos químicos en la periferia y con ninguno de los compuestos se produjo irritación ocular, incluso con los catiónicos, típicamente peor tolerados en estudios realizados en otros tejidos^{68,69}. Se observó que el tiempo medio de residencia de los dendrímeros con grupos COOH y -OH fueron similares y que el tiempo de residencia de los compuestos con grupos superficiales amino fue significativamente mayor. La administración de los dendrímeros cargados con los marcadores modelo demostró que se prolongaba sus efectos farmacológicos en comparación con la solución de los mismos principios activos en tampón fosfato isotónico. Los resultados obtenidos de

⁶²Dufes C., Uchegbu I.F., Schatzlein A.G. - Dendrimers in gene delivery. - *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005;**57** (15), 2177-2202.

⁶³Xu Q., Wang C.H., Pack D.W. - Polymeric carriers for gene delivery: chitosan and poly(amidoamine) dendrimers. - *Curr Pharm Des.* 2010;**16** (21), 2350-2368.

⁶⁴Tiera M.J., Shi Q., Winnik F.M., Fernandes J.C. - Polycation-based gene therapy: current knowledge and new perspectives. - *Curr Gene Ther.* 2011;**11** (4), 288-306.

⁶⁵Arnáiz E.D., García-Gallego S., Urbiola K., Gómez R., Tros de Ilarduya C., de la Mata F.J. - Synthesis of cationic carbosilane dendrimers via click chemistry and their use as effective carriers for DNA transfection into cancerous cells. - *Mol. Pharm.* 2012; **9** (3), 433-437.

⁶⁶Manunta M., Tan P.H., Sagoo P., Kashafi K., George A.J. - Gene delivery by dendrimers operates via a cholesterol dependent pathway. - *Nucleic Acids Res.* 2004; **32** (9), 2730-2739.

⁶⁷Vandamme T.F., Brobeck L. - Poly(amidoamine) dendrimers as ophthalmic vehicles for ocular delivery of pilocarpine nitrate and tropicamide. - *J. Control. Release.* 2005; **102** (1), 23-38.

⁶⁸Malik N. et al. - Dendrimers: relationship between structure and biocompatibility in vitro, and preliminary studies on the biodistribution of 125I-labelled polyamidoamine dendrimers in vivo. - *J. Control. Rel.* 2000; **65** (1-2), 133-148.

⁶⁹Aillon K.L., Xie Y., El-Gendy N., Berkland C.J. Forrest M.L. - Effects of nanomaterial physicochemical properties on in vivo toxicity. - *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2009; **61** (6), 457-466.

la interacción dendrímero-fármaco, indican en ambos complejos, una liberación sostenida. (Tabla 5).

Principio activo	Solubilidad en agua	Resultados
Nitrato de pilocarpina	Soluble	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor duración del efecto terapéutico • Liberación sostenida
Tropicamida	Poco soluble	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor duración del efecto terapéutico • Liberación sostenida

Tabla 5. Resultados de la utilización de los dendrímeros PAMAM como sistemas de administración tópica ocular de medicamentos.

Nuestro grupo de investigación ha evaluado in vitro, los fenómenos de interacción interfacial entre las mucinas oculares transmembrana humana y los dendrímeros⁷⁰. Se compararon los comportamientos de los polímeros PAMAM, con el de los polímeros lineales que se utilizan habitualmente en la práctica oftalmológica (ácido hialurónico, carboximetilcelulosa sódica e hipromelosa). Los resultados demostraron que la interacción era más fuerte en el caso de los dendrímeros, independientemente de los grupos químicos de superficie. Estos resultados confirmaron el elevado potencial de estas entidades moleculares para la administración tópica ocular.

Además de los dendrímeros PAMAM, también se están proponiendo nuevas estructuras dendríticas que están específicamente diseñadas para la aplicación tópica ocular. Por ejemplo, Spataro et al.⁷¹ desarrollaron una nueva e interesante serie de dendrímeros que contienen una sal de amonio cuaternario, y grupos ácidos terminales. La presencia de un grupo amonio cuaternario en el núcleo podría reemplazarla utilización del cloruro de benzalconio como conservante en la formulación. Una vez sintetizados y caracterizados estos compuestos, se utilizaron para formar complejos electrostáticos con carteolol, agente que reduce la presión intraocular y se utiliza en el tratamiento de glaucoma. De estos nuevos dendrímeros, se utilizaron tres generaciones. Solo la primera generación presentó una adecuada solubilidad en agua, mostrándose ciertas limitaciones en el resto de generaciones.

⁷⁰ Bravo Osuna I., Noray M., Briand E., Woodward M., Argüeso P., Molina Martínez I.T., Herrero Vanrell R., Ponchel G - Interfacial Interaction between Transmembrane Ocular Mucins and Adhesive Polymers and Dendrimers Analyzed by Surface Plasmon Resonance. *Pharmaceutical Research*. 2012;**29**, 2329-2340.

⁷¹Spataro G. et al. – Designing dendrimers for ocular drug delivery. - *Eur. J. Med. Chem.* 2010;**45**(1), 326-334.

Tras su evaluación en conejos se comprobó que incluso como nanosistemas en suspensión, estos favorecían la penetración de principio activo con valores 2,5 veces superiores al de referencia. Estos resultados ponen de manifiesto su potencial interés, incluso con la limitación de su hidrosolubilidad.

Una nueva clase de dendrimeros con guanidina en la superficie fue evaluada por Durairaj et al.^{72,73}. Estos compuestos se utilizaron como nanotransportadores de gatifloxacino para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana. Las nanoestructuras cargadas aumentaron 4 veces la solubilidad del principio activo mejorando la actividad antibacteriana. En animales de experimentación se demostró un aumento en la biodisponibilidad en magnitud del fármaco. Asimismo, los niveles en humor acuoso se mantuvieron durante 24 horas, lo que sugirió que estos sistemas permitían la administración de una sola dosis al día para el control de la infección.

Recientemente⁷⁴, nuestro grupo de investigación ha evaluado el uso de carbosilanos solubles como vehículos de fármacos para la administración tópica ocular. Los estudios de tolerancia in vitro e in vivo demostraron que los prototipos ensayados de carbosilano, aniónicos y catiónicos, fueron bien tolerados. Al estudiar las interacciones entre estos compuestos y las mucinas-oculares resultó mayor el tiempo de permanencia para los compuestos catiónicos. Se evaluó una formulación de acetazolamida, como fármaco modelo con actividad hipotensora, y el derivado catiónico de la tercera generación. Los resultados obtenidos en animales de experimentación demostraron un aumento significativo tanto en la reducción de la presión intraocular como en la duración de la misma, confirmándose la utilidad de estos nuevos dendrímeros para la administración por vía tópica oftálmica.

La Tabla 6 recoge algunos ejemplos de los ensayos publicados con otros tipos de dendrimeros ajenos a las estructuras PAMAM.

⁷²Durairaj C., Kadam R.S., Chandler J.W., Hutcherson S.L., Kompella U.B. - Nanosized dendritic polyguanidylated translocators for enhanced solubility, permeability, and delivery of gatifloxacin. - Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010;51(11), 5804-5816.

⁷³Durairaj C.K.U. - Dendritic polyguanidylated translocators for ocular drug delivery. - Drug Deliv. Technol. 2009;9, 36-43.

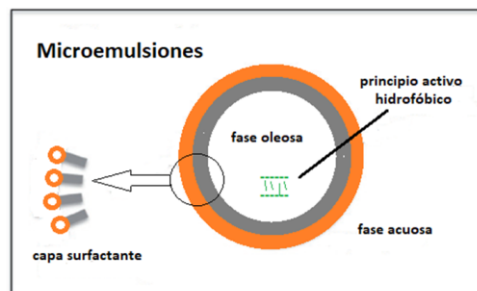
⁷⁴Bravo-Osunal, et al. Novel Water-Soluble Mucoadhesive Carbosilane Dendrimers for Ocular Administration. Molecular Pharmaceutics. 2016: 13(9), 2966-2976.

Principio activo	Solubilidad en agua	Tipo de Dendrímero	Resultados
Carteolol	Soluble	Núcleo: Sal de amonio cuaternario Grupos terminales ácidos	• Aumenta la penetración corneal
Gatifloxacino	Poco soluble	En superficie: guanidina	• Mayor actividad • Mayor concentración en tejido diana (biodisponibilidad)
Acetazolamida	Poco soluble	Carbosilanos (+)	• Buena tolerancia • Aumento del efecto hipotensor

Tabla 6. Resultados de la utilización de dendrímeros como sistemas de administración tópica ocular de medicamentos

MICROEMULSIONES. DESCRIPCIÓN Y PREPARACIÓN

Las microemulsiones son sistemas farmacéuticos compuestos de una fase oleosa, una fase acuosa y una combinación de surfactante y co-surfactante en proporciones adecuadas para estabilizar el sistema (Figura 1).



Componentes de las microemulsiones:

- **Fase oleosa:** triglicérido caprílico-cáprico, miristato de isopropilo, ésteres de sacarosa
- **Tensioactivos:** poloxámeros, polisorbatos y polietilenglicol
- **Co-tensioactivos:** glicoles y la lecitina
- **Fase acuosa:** electrolitos, compuestos antibacterianos y agentes isotónicos

Figura 1. Microemulsiones: esquema y componentes principales.

El hecho de ser sistemas termodinámicamente estables, que se preparan y se esterilizan fácilmente y que son capaces de incorporar fármacos de distinta naturaleza, les hace ser una atractiva alternativa a las formulaciones tópicas convencionales.

Por otra parte, los agentes tensioactivos al incrementar la permeabilidad pueden actuar como potenciadores de la penetración del fármaco a través de la córnea. Las microemulsiones generalmente son sistemas de baja viscosidad con un comportamiento newtoniano y un aspecto transparente a causa de la nano dispersión de la fase interna. Debido a su baja tensión superficial, las microemulsiones permiten una mezcla adecuada con las lágrimas y garantizan una buena extensibilidad sobre la superficie ocular. Su administración como colirios favorece el alto cumplimiento de los pacientes^{75,76}.

La cantidad y el tipo de agentes tensioactivos y co-tensioactivos requeridos para lograr la microemulsión es crítica y, además, para los sistemas de administración oftálmica, se debe garantizar la tolerancia ocular. Los más utilizados son los tensioactivos no iónicos tales como los poloxámeros, polisorbatos y polietilenglicoles. Los tensioactivos iónicos son tóxicos para la superficie ocular, por lo que su utilización en estas formulaciones está muy restringida. El co-tensioactivo proporciona una mayor fluidez a la película interfacial y estabiliza la microemulsión⁷⁷. Los compuestos utilizados con mayor frecuencia son los glicoles y la lecitina.

La elección de la fase oleosa depende principalmente de la solubilidad del fármaco. En formulaciones oftálmicas la fase oleosa seleccionada debe ser bien tolerada en el ojo. Los triglicéridos como el caprílico-cáprico, el miristato de isopropilo y ácidos grasos tales como ácido oleico son los más utilizados^{84,78,79}. La fase acuosa debe contener aditivos tales como electrolitos, compuestos antibacterianos y agentes isotónicos⁸⁴.

La microemulsiones se obtienen principalmente por dos procedimientos: (i) la autoemulsificación, donde se produce la formación espontánea de las gotículas

⁷⁵Vandamme T.F. - Microemulsions as ocular drug delivery systems: recent developments and future challenges. - Prog. Retin. Eye Res. 2002;**21** (1), 15-34, 2002.

⁷⁶Sahoo S., Dilnawaz F., Krishnakumar S. - Nanotechnology in ocular drug delivery. - Drug Discov. Today. 2008;**13** (3-4), 144-151.

⁷⁷López-Quintela M.A., Tojo, C., Blanco, M.C., García Rio, L., Leis J.R. - Microemulsion dynamics and reactions in microemulsions. - Curr. Opin. Colloid Interface Sci. 2004;**9** (3-4), 264-278.

⁷⁸Haße A., Keipert, S. - Development and characterization of microemulsions for ocular application. - Eur. J. Pharm. Biopharm. 1977;**43** (2), 179-183.

⁷⁹Tamilvanan S. - Oil-in-water lipid emulsions: implications for parenteral and ocular delivering systems. - Prog. Lipid Res. 2004;**43** (6), 489-533.

cuando los constituyentes se incorporan con agitación suave y (ii) la utilización de un proceso basado en el suministro de energía empleando equipos homogenizadores o aplicando ultrasonidos a la mezcla de los componentes del sistema.

UTILIZACIÓN DE MICROEMULSIONES

Varios autores han desarrollado microemulsiones para incorporar fármacos de baja hidrosolubilidad y aumentar la biodisponibilidad tópica oftálmica. Dependiendo de la carga y de la viscosidad de la microemulsión, se modifica el tiempo de permanencias sobre la superficie ocular.

Fialho y Silva-Cunha⁸⁰ formularon una microemulsion de dexametasona de fase externa acuosa, utilizando miristato de isopropilo como fase oleosa. Los resultados más interesantes fueron los relacionados con la biodisponibilidad del fármaco. A las 8 horas de su administración, se detectaron niveles de dexametasona en humor acuoso, mientras que con la suspensión oftálmica comercializada ya a las 6 horas no existían concentraciones de fármaco.

Con el fin de aumentar el tiempo de retención del fármaco sobre la superficie ocular, se ha estudiado modificar la carga superficial de las gotículas de fase interna. Por ejemplo, Klang et al.⁸¹ Formularon microemulsiones de indometacina, con carga positiva y con carga negativa y las compararon con una suspensión del principio activo. Ambas formulaciones fueron bien toleradas. Al evaluar la biodisponibilidad a partir de las concentraciones en humor acuoso, esta resultó mayor para la microemulsión con carga positiva, seguida de la microemulsión con carga negativa y finalmente la suspensión.

En este trabajo no he pretendido realizar una revisión exhaustiva de las nano- y micro-tecnologías farmacéuticas, sino solo presentar algunos de sus aspectos más relevantes que ponen de manifiesto la importancia actual de estos sistemas terapéuticos en la administración ocular de medicamentos.

⁸⁰Fialho S., Silva-Cunha A. - New vehicle based on a microemulsion for topical ocular administration of dexamethasone. - Clin. Exp. Ophthalmol. 2004;**32** (6), 626-632.

⁸¹Klang S., Abdulrazik M., Benita S. - Influence of emulsion droplet Surface charge on indomethacin ocular tissue distribution. - Pharm. Dev. Technol. 2000;**5** (4), 521-532.