POTENCIAL DE DENDRÍMEROS COMO VEHÍCULOS DE FÁRMACOS EN OFTALMOLOGÍA

POTENTIAL OF DENDRIMERS AS DRUG CARRIERS IN OPHTHALMOLOGY

BRAVO-OSUNA I¹, HERRERO-VANRELL R¹

En la actualidad, una parte importante del esfuerzo que dedican los grupos de investigación para el desarrollo de nuevas formas de administración de fármacos está centrada en la utilización de nanotecnología. Los «nano-sistemas» (nanosferas, nanocápsulas, liposomas, etc.) presentan grandes ventajas para su uso en terapéutica, en comparación con los sistemas tradicionales de administración. Entre estas ventajas cabe destacar la protección de los fármacos contra el ambiente externo (pH, enzimas, etc.) y su alta interacción con tejidos y fluidos biológicos gracias a su elevada superficie específica. Todas estas características hacen que los «nano-sistemas» se hayan convertido en el mejor vehículo para la administración de sustancias activas procedentes de la biotecnología, tales como péptidos, proteínas y ácidos nucleicos. Concretamente, en oftalmología, tanto las nanopartículas como los liposomas han demostrado ser útiles para aumentar la biodisponibilidad de diversas moléculas activas (1).

Los polímeros dendríticos componen una nueva generación de «nano-sistemas» que han despertado un gran interés en los últimos años entre otras cosas, por su alto potencial como agentes formadores de vehículos de fármacos. Desde un punto de vista químico, los dendrímeros son macromoléculas poliméricas sintéticas que pueden ser de distinta naturaleza (peptídicos, lipídicos, polisacarídicos, etc.). Un dendrímero típico está formado por una molécula central de la que salen varias «ramas», que a su vez se ramifican, originando así una estructura tridimensional globular de capas concéntricas. Cada paso de la síntesis química está perfectamente controlado, dando lugar a una estructura organi-

zada, de tamaño concreto presentando en la superficie un número definido de grupos funcionales. La presencia de esos grupos funcionales (amino, carboxilo, hidroxilo, etc.) en la superficie de los dendrímeros confieren a estos agentes gran parte de su utilidad en terapéutica (2).

Los grupos funcionales anteriormente mencionados conceden a los dendrímeros una carga determinada a pH fisiológico (aniónico o catiónico). En concreto, los dendrímeros catiónicos resultan especialmente interesantes para su aplicación en la vía tópica ocular, ya que presentan una alta interacción con las mucinas del epitelio de la córnea que se encuentran cargadas negativamente en condiciones fisiológicas por la presencia de grupos siálicos. Esta interacción electrostática convierte a estos dendrímeros en *compuestos mucoadhesivos* capaces de generar un aumento en el tiempo de contacto de la forma farmacéutica (y del fármaco que contenga) sobre la superficie del ojo. Además, la naturaleza catiónica de estos dendrímeros también induce interacción electrostática con las proteínas de las uniones intercelulares epiteliales, generando una reorganización temporal de dichas estructuras y un *aumento de la permeabilidad paracelular* (3,4). Estas propiedades resultan atractivas para el empleo de estos polímeros como agentes promotores de la penetración de sustancias activas a través de la córnea.

En lo concerniente a la encapsulación del fármaco, las moléculas activas hidrofóbicas pueden encapsularse en el interior del dendrímero, aumentando así su hidrosolubilidad (5). Por el contrario, las moléculas hidrofílicas se pueden unir a la superficie del dendrímero gracias a sus características

¹ Departamento de Farmacia y Tecnología farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.
E-mail: ibravo@farm.ucm.es / rocioghv@farm.ucm.es

superficiales, ya sea por uniones covalentes, puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas, etc. En este sentido, los dendrímeros catiónicos presentan la enorme ventaja de poder encapsular oligonucleótidos, que son de naturaleza polianiónica, lo que los convierte además en excepcionales candidatos para el desarrollo de formulaciones en terapia génica (6).

Todas las características mencionadas han hecho que, en los últimos años, se haya impulsado el estudio de dendrímeros para la administración de fármacos. Sin embargo, mientras en otras vías como la oral, la intravenosa o la transdérmica, los estudios se encuentran más avanzados como por ejemplo en la terapia contra el cáncer en animales de experimentación (7), en el caso de la vía oftálmica aparecen publicados contados trabajos. Sin embargo, los resultados obtenidos resultan altamente prometedores, como el caso de la co-administración tópica de pilocarpina y tropicarpina con dendrímeros de poliamidoamina (PAMAM), estudio en el que se observó un efecto farmacológico sostenido y duradero en animales de experimentación, en contraposición al tratamiento convencional (fármaco en solución). Además, la formulación desarrollada con dendrímeros, presentó una mejor tolerancia que la obtenida para otros polímeros catiónicos lineales (8).

Otros autores han comenzado también a explorar el uso de dendrímeros para terapia génica en oftalmología. Los primeros estudios han ido encaminados a combatir la neovascularización en pacientes con retinopatía diabética o con degeneración macular asociada a la edad. En estos casos, la administración intraocular de dendrímeros lipídicos asociados a un oligonucleótido capaz de reducir la transcripción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), uno de los principales factores angiogénicos asociados a la neovascularización, demostró una protección contra la neovascularización en animales de experimentación de más de un mes de duración (9).

Es evidente que los interesantes resultados obtenidos en la vía oftálmica permiten augurar un futuro prometedor para el desarrollo de formulaciones oftálmicas basadas en dendrímeros, no sólo como vehículos no víricos para terapia génica, sino también para mejorar la biodisponibilidad de otros agentes terapéuticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mainardes RM, Urban MC, Cinto PO, Khalil NM, Chaud MV, Evangelista RC, et al. Colloidal carriers for ophthalmic drug delivery. *Curr Drug Targets* 2006; 6: 363-371.
2. Yang H, Kao WJ. Dendrimers for pharmaceutical and biomedical applications. *J Biomater Sci Polym Ed* 2006; 17: 3-19.
3. Kitchens KM, Kolhatkar RB, Swaan PW, Eddington ND, Ghandehari H. Transport of poly(amidoamine) dendrimers across Caco-2 cell monolayers: Influence of size, charge and fluorescent labelling. *Pharm Res* 2006; 23: 2818-2826.
4. Najlah M, Freeman S, Attwood D, D'Emanuele A. In vitro evaluation of dendrimer prodrugs for oral drug delivery. *Int J Pharm* 2006; 28: in press.
5. Gupta U, Agashe HB, Asthana A, Jain NK. A review of in vitro-in vivo investigations on dendrimers: the novel nanoscopic drug carriers. *Nanomed Nanotechnol Biol Med* 2006; 2: 66-73.
6. Pietersz GA, Tang CK, Apostolopoulos V. Structure and design of polycationic carriers for gene delivery. *Min Rev Med Chem* 2006; 6: 1285-1298.
7. Kukowska-Latallo JF, Candido KA, Cao Z, Nigavekar SS, Majoros IJ, Thomas TP, et al. Nanoparticle targeting of anticancer drug improves therapeutic response in animal model of human epithelial cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 5317-5324.
8. Vandamme TF, Brobeck L. Poly(amidoamine) dendrimers as ophthalmic vehicles for ocular delivery of pilocarpine nitrate and tropicamide. *J Control Release* 2005; 102: 23-38.
9. Marano RJ, Wimmer N, Kearns PS, Thomas BG, Toth I, Brankov M, et al. Inhibition of in vitro VEGF expression and choroidal neovascularization by synthetic dendrimer peptide mediated delivery of a sense oligonucleotide. *Exp Eye Res* 2004; 79: 525-535.