



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**Formas de administración de fármacos sobre la
superficie ocular: tratamiento del glaucoma.**

Autora: Albares Dueña Carrasco

Fecha: Julio 2020

Tutora: D^a Marta Vicario de la Torre

INDICE

1	RESUMEN/ABSTRACT.....	3
2	INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
2.1	ANATOMÍA OCULAR.....	3
2.2	ENFERMEDAD DE GLAUCOMA.....	4
3	OBJETIVOS	8
3.1	CAUSAS DE GLAUCOMA Y TERAPIAS CONVENCIONALES.....	8
3.2	NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS PARA EL GLAUCOMA.....	9
3.3	IMPORTANCIA DE ESTAS NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS	9
4	METODOLOGÍA.....	9
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	10
5.1	TERAPIAS CONVENCIONALES DE GLAUCOMA, VENTAJAS Y LIMITACIONES.....	10
5.2	NUEVOS SISTEMAS FARMACÉUTICOS DE APLICACIÓN TÓPICA OFTÁLMICA PARA EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA	12
6	CONCLUSIONES.....	18
7	BIBLIOGRAFÍA	19

1 RESUMEN/ABSTRACT

El glaucoma es una enfermedad ocular crónica producida por el aumento de la presión intraocular y, cuya consecuencia final es la pérdida de la visión por la afectación del nervio óptico. Evitar la ceguera requiere tratamiento tópico crónico mediante fármacos que disminuyen la producción de humor acuoso y/o aumentan su drenaje. Los tratamientos convencionales se basan en la instilación de gotas oftálmicas sobre la superficie ocular (colirios) y requieren una gran adherencia al tratamiento por parte del paciente al ser un tratamiento crónico. Además, la biodisponibilidad del fármaco en la superficie ocular es limitada. Nuevos sistemas de administración de fármacos como sistemas coloidales (liposomas, nanopartículas o niosomas), sistemas de gelificación *in situ*, insertos oftálmicos y lentes de contacto permiten aumentar la biodisponibilidad del fármaco a nivel ocular, conseguir una liberación controlada de la sustancia activa en el tejido diana y una adecuada absorción a nivel local, evitando la aparición de efectos indeseados. Estos sistemas evitan las pérdidas de la sustancia activa tras su administración sobre la superficie ocular y reducen su absorción a nivel sistémico. Asimismo, son capaces de liberar el fármaco de forma controlada durante un largo periodo de tiempo, evitando la necesidad de administración diaria que sí que requieren las formas farmacéuticas convencionales consiguiendo así una mayor adherencia al tratamiento por parte del paciente.

Glaucoma is a chronic eye disease caused by an increased in the intraocular pressure in which damage to the optic nerve results in a vision loss. Chronic topical treatments are focused on reducing aqueous humour or increasing drainage to reduce optic nerve pressure and avoid blindness. Conventional treatments are based on ophthalmic drops instillation on the ocular surface (eyedrops). Since glaucoma is a chronic disease, it requires chronic treatment and great patient compliance. Moreover, drug bioavailability in the ocular surface is limited after administration. New drug administration systems such as colloidal systems (liposomes, nanoparticles or niosomes), *in situ* gel systems, ocular inserts and contact lenses are able to increase ocular drug bioavailability, control drug release into the target tissue and achieve suitable local absorption eluding undesired effects. After administration, these novel systems avoid active substance losses and reduce its systemic level absorption. In addition, novel pharmaceutical systems are able to release the drug in a controlled way for a long time period and prevent the need for daily administration. Thus, greater compliance to treatment by the patient is achieved.

2 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

2.1 ANATOMÍA OCULAR

El globo ocular está constituido por tres capas concéntricas:

- 1) **Externa:** formada por esclerótica, córnea y limbo.
- 2) **Media o vascular:** denominada úvea, constituida por el cuerpo ciliar y el iris en su parte anterior, y coroides en su parte posterior.
- 3) **Interna:** formada por la retina, humor acuoso y vítreo.

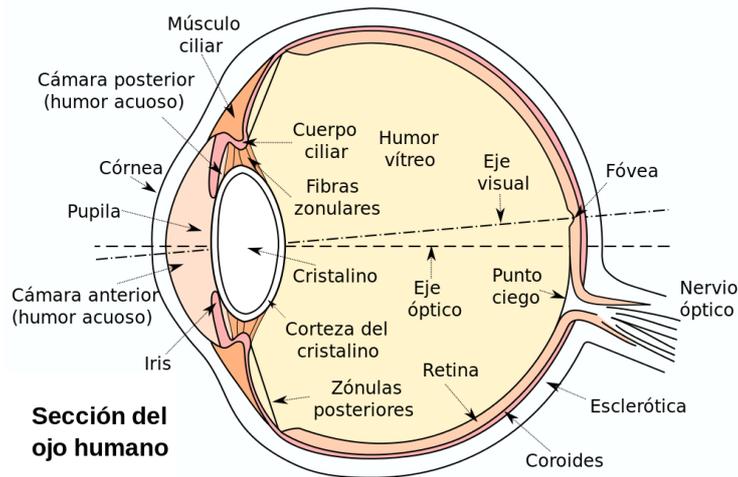


Figura 1: anatomía del ojo humano. Figura procedente de la página web: <https://unilens.es/D/post/la-presbicia-y-las-gafas-progresivas/>

Asimismo, en su interior existen tres cámaras o segmentos:

- 1) **Cámara anterior:** limitada por la cornea, el iris y el cristalino. Su función principal es garantizar una buena visión y el correcto funcionamiento del ojo.
- 2) **Cámara posterior:** se dispone entre el iris y el cristalino. Estas dos cámaras están comunicadas por la pupila y contienen el humor acuoso, que se forma en los procesos ciliares.

El humor acuoso es un líquido constituido principalmente por agua (99%) que se forma en los procesos ciliares por tres mecanismos: 80% secreción activa, 20% por ultrafiltración y algo por difusión. El humor acuoso, circula hacia la cámara anterior y aporta nutrientes a las estructuras avasculares (córnea y cristalino). Se drena en su mayoría por el sistema *trabeculum*-canal de Schlemm, y en una mínima proporción, por una segunda vía alternativa, llamada red úveo-escleral. Es el responsable del mantenimiento de la presión intraocular que es de aproximadamente 12 mmHg en el ojo sano. Esta presión intraocular (PIO) es necesaria para dar una correcta forma al globo ocular y preservar las propiedades ópticas del ojo. El humor acuoso contiene además de agua, proteínas, azúcares, iones, ácido ascórbico y láctico y ácido hialurónico, que le aporta consistencia y propiedades reológicas óptimas.

- 3) **Cámara vítrea:** se sitúa por detrás del cristalino, es la más voluminosa del ojo y contiene el gel vítreo.

El vítreo es un gel transparente avascular que representa el 80% del volumen del globo ocular. Tiene función óptica y de sostén.^{1,2}

2.2 ENFERMEDAD DE GLAUCOMA

El glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo, después de la catarata, y la segunda causa más frecuente entre los mayores de 40 años en países occidentales. En el año 2010 se estimó más de 60 millones de personas afectadas en el mundo por glaucoma, de las cuales más de 8 millones presentarían una ceguera bilateral. Al finalizar el año 2020, se estima que estas cifras aumenten a 80 millones y 11,2 millones, respectivamente. Según esta

fuelle, en el año 2020, Europa concentrará el 27% del total de personas con glaucoma, llegando a afectar al 2,4% de la población europea mayor de 40 años. Se considera que alrededor del 50% de los casos en países occidentales no están diagnosticados.⁷

Se trata de una neuropatía óptica crónica y progresiva debida a la pérdida de células ganglionares de la retina lo que provoca una disminución del campo visual y la consiguiente pérdida de visión. El principal factor de riesgo es el aumento de la presión intraocular. Se trata de una enfermedad degenerativa con una evolución gradual y asintomática, lo que se traduce en una mayor gravedad. Se produce una pérdida inicial de la visión periférica y de la central en las últimas fases de la enfermedad mientras que el paciente no es consciente de esta pérdida de visión.



Figura 2: Evolución de la pérdida de visión en pacientes con glaucoma. Figura procedente de la página web: <http://huelvavisionoptica.com/servicios/salud-visual/nervio-optico-y-glaucoma/>

El humor acuoso, responsable de la PIO, es eliminado a través de la pupila para ser absorbido hacia el torrente sanguíneo mediante los sistemas de drenaje: sistema trabeculum-canal de Schlemm y red úveo-escleral. Una adecuada producción, flujo y drenaje ayudan a mantener la presión intraocular en un nivel normal. La presión intraocular depende del balance entre la producción y el drenaje del humor acuoso. Puede variar en diferentes momentos del día, pero normalmente se mantiene en un rango de 10 a 21 mmHg.

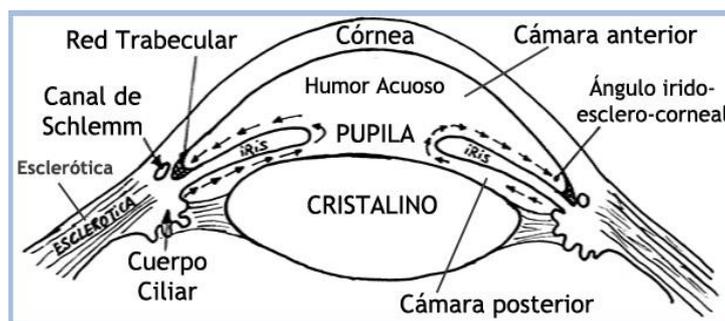


Figura 3: producción, flujo y drenaje de humor acuoso. Figura procedente de página web: <https://lanuevamedicina.es/W/glaucoma.html>

Cuando el sistema de drenaje del ojo se obstruye, el líquido intraocular no puede drenarse. El humor acuoso se acumula y aumenta la presión en el interior del ojo. Dicho aumento de presión daña el nervio óptico y ocasiona la pérdida irreversible de la visión.

Existen dos tipos principales de glaucoma: glaucoma de ángulo abierto y glaucoma de ángulo cerrado.

Glaucoma de ángulo abierto

También conocido como primario o crónico. Es el más frecuente (representa el 90% de los casos). En este tipo de glaucoma el ángulo donde el iris se une con la córnea tiene el ancho y la apertura normales. Se desarrolla cuando los canales de drenaje del ojo se obstruyen. La presión intraocular aumenta debido a que la cantidad adecuada de humor acuoso no puede salir del ojo.

No existen signos tempranos para su detección. Se desarrolla lentamente. La mayoría de los afectados no notan cambio de visión hasta fases avanzadas. Debido a esto es importante la realización periódica de un examen ocular. Algunos síntomas inespecíficos pueden ser dolor de cabeza, dolor ocular y escozor en los ojos.

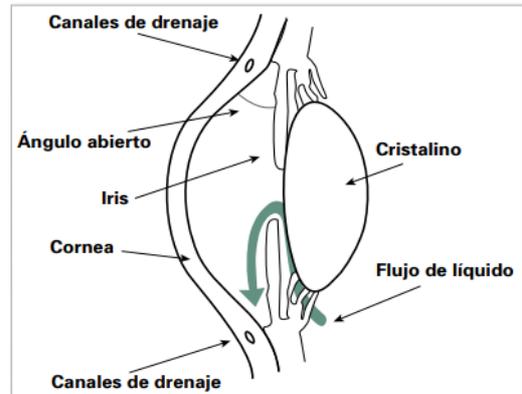


Figura 4: obstrucción del canal de drenaje de humor acuoso en glaucoma de ángulo abierto.⁸

Las pruebas básicas e imprescindibles para su detección son la tonometría (toma de la presión intraocular), examen del fondo de ojo y evaluación del campo visual.

El pronóstico está en relación directa con un diagnóstico precoz ya que el glaucoma es una enfermedad progresiva. La lesión del nervio óptico y la pérdida de visión producidas por el glaucoma no son recuperables. Sin embargo, el tratamiento puede frenar temporal o parcialmente el avance de la enfermedad, pero no totalmente, por ello es importante mantener el seguimiento médico^{7,8,9}. El tratamiento se basa en la administración por vía tópica oftálmica de fármacos capaces de disminuir la PIO.

El tratamiento farmacológico (administración por vía tópica oftálmica mediante colirios) actúa disminuyendo la producción de humor acuoso y/o aumentando su drenaje. Existen varias familias de fármacos para tratar el glaucoma de ángulo abierto:

- Antagonistas colinérgicos (o mióticos), que facilitan el drenaje provocando miosis, como la pilocarpina o carbachol. La contracción del músculo ciliar y del esfínter del iris facilita el flujo del humor acuoso a través del sistema trabecular.
- Antagonistas β -adrenérgicos, como el timolol (no selectivo) o betaxolol (β_1 -selectivo) que reducen la producción de humor acuoso.
- Inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la brinzolamida o dorzolamida, que reducen la presión intraocular sin efectos sistémicos por disminución de la producción de humor acuoso.
- Análogos de prostaglandinas: latanoprost, travoprost, bimatoprost, son derivados de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ que aumenta el drenaje del humor acuoso a través del sistema úveoescleral. Debido a su eficacia y escasa repercusión sistémica se recomiendan como tratamiento de primera elección para la disminución de la presión intraocular.^{7,15}

Glaucoma de ángulo cerrado

Conocido como glaucoma agudo o de ángulo estrecho. Se produce cuando el iris está muy cerca del ángulo de drenaje del ojo. El borde externo del iris se pega a los canales de drenaje cuando la pupila se dilata demasiado o muy rápido, bloqueándolos. Cuando el ángulo de drenaje queda bloqueado completamente, la presión ocular aumenta rápidamente.

Los síntomas y el daño son bastante notables: dolor de cabeza, náuseas, vómitos, intenso dolor en el ojo, visión borrosa o ver un arcoíris alrededor de las luces en la noche.

Si se presentan alguno de estos síntomas se debe buscar atención médica de inmediato para prevenir daños irreparables en el nervio óptico.

El tratamiento normalmente implica cirugía láser o convencional para eliminar una pequeña porción del borde externo del iris pegado. La cirugía ayuda a desbloquear los canales de drenaje para que el exceso de líquido pueda salir^{7,8,9}.

2.3 ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS POR VÍA TOPICA OFTÁLMICA

Problemas absorción y biodisponibilidad por vía tópica

Debido a sus características anatómicas y fisiológicas, el ojo está protegido frente a cuerpos extraños, incluyendo los medicamentos que se administran sobre la superficie ocular (vía tópica oftálmica). Algunas de ellas son su forma curva, organización compartimental, epitelio impermeable, secreción lacrimal y vías de drenaje. La superficie ocular es una barrera protectora que limita el paso de cualquier agente externo hacia el interior del ojo, y es la causa fundamental de la baja biodisponibilidad de las sustancias activas que se administran por vía tópica. Además, el lagrimeo reflejo que se produce tras una instilación diluye la sustancia activa que se ha administrado. La superficie ocular está constituida por la película lagrimal, córnea y la conjuntiva principalmente.³

La película lagrimal es la primera zona de contacto de la formulación a administrar con la superficie ocular. Tiene una estructura bilaminar, por una parte (i) la película lipídica, en contacto directo con el aire, que tiene función antievaporativa y de protección y, por otra, (ii) el gel acuomucinoso compuesto por mucinas, proteínas y electrolitos con funciones de hidratación, nutrición y protección, entre otras. Esta estructura bifásica, lipídica y acuosa, va a limitar la absorción de los fármacos administrados por vía tópica oftálmica. Tras la instilación de una gota de colirio, que son de aproximadamente 25 μL , se mezcla con la película lagrimal, que tiene un volumen de 7-10 μL , y la mezcla fluye hacia el canal nasolacrimal donde el exceso es eliminado. La superficie ocular no es una zona preparada para la absorción por lo que el tiempo de residencia de una formulación convencional se reduce a menos de dos minutos. Además hay que sumar las pérdidas generadas por la

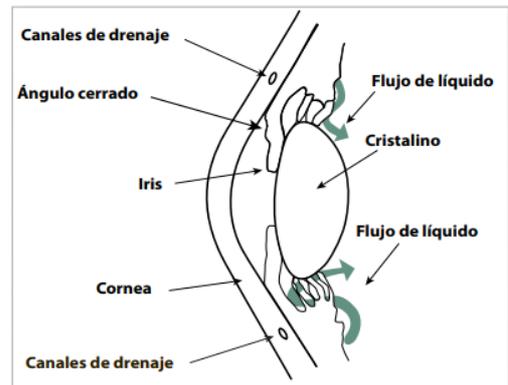


Figura 5: bloqueo de los canales de drenaje en glaucoma de ángulo cerrado.⁸

absorción sistémica del fármaco a través de la conjuntiva y el conducto nasolacrimal. Se estima que sólo el 5% de la cantidad de medicamento administrada se absorbe y llega al segmento anterior del ojo. Debido a esto, la cantidad de sustancia activa que es capaz de difundir desde el humor acuoso hasta el segmento posterior en la mayoría de los casos es insignificante.^{3,22}

Dificultad de la adherencia al tratamiento en los pacientes con tratamientos de larga duración (TLDs)

Al tratarse de una enfermedad crónica, la adherencia al tratamiento es complicada. Habitualmente requiere medicación tópica y revisiones periódicas para su seguimiento. Es importante contar con la colaboración continua del paciente para el control satisfactorio de la enfermedad.

La adhesión al tratamiento es definida por la Organización Mundial de la Salud como el cumplimiento del mismo; es decir, tomar la medicación de acuerdo con la dosificación y el programa prescrito; y la persistencia, es decir, tomar la medicación a lo largo del tiempo de tratamiento indicado. Así, para que un tratamiento sea efectivo es importante que el paciente cumpla con estos dos componentes: la adherencia y la persistencia al mismo.

La pérdida visual que se produce en el glaucoma es irreversible, de ahí que sea fundamental el diagnóstico precoz para tratarlo lo antes posible. Un tratamiento precoz y constante permite evitar la progresión de la ceguera en la mayoría de los casos.

El cumplimiento inadecuado puede ser debido a:

- Falta de instilación de gotas (incluyendo técnica de administración ineficaz)
- Uso de gotas con mayor frecuencia que la pauta.
- Automedicación con colirios no prescritos.
- No respetar la hora de administración de las gotas.

Es fundamental mejorar el cumplimiento ya que se traducirá en una mejora de la calidad de vida del paciente pudiendo evitar una futura pérdida visual irreversible⁷.

3 OBJETIVOS

3.1 CAUSAS DE GLAUCOMA Y TERAPIAS CONVENCIONALES

El glaucoma es una patología de gran prevalencia que afecta a personas de todas las edades, desde bebés hasta adultos y ancianos. Aquellas con mayores riesgos incluyen personas mayores de 60 años de edad, familiares de personas con glaucoma, personas de ascendencia africana, diabéticos, personas que utilizan gran cantidad de esteroides y aquellas con presión intraocular elevada por factores genéticos o idiosincrasia.⁸

Las terapias convencionales se basan en la aplicación del fármaco sobre la superficie ocular (vía tópica oftálmica) en forma de colirio. Actualmente, más del 90% de los fármacos para el tratamiento oftálmico son administrados mediante gotas oculares. La instilación de colirios se trata de una forma de aplicación sencilla y que puede realizarse por el paciente. Sin

embargo, los colirios convencionales presentan desventajas, debido a las limitaciones anatómicas y fisiológicas del ojo, como el breve tiempo de permanencia de la formulación sobre la superficie ocular, reducida penetración corneal y dilución de la concentración de la sustancia activa con la lágrima. Todo ello, se traduce en una baja biodisponibilidad del fármaco.^{23, 25}

3.2 NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS PARA EL GLAUCOMA

Aunque los tratamientos por vía tópica ocular son la forma más común de tratar las enfermedades oculares como el glaucoma se trata de una forma de administración de fármacos ineficaz que requiere una dosificación muy frecuente con posibles repercusiones en la adherencia al tratamiento por parte del paciente.^{23, 25}

Los nuevos sistemas de liberación de fármacos pueden facilitar a los pacientes la adherencia al tratamiento al mismo tiempo que son capaces de reducir la presión intraocular de manera sostenida en el tiempo, consiguiendo controlar así la enfermedad de glaucoma.

Nuevas formas farmacéuticas como sistemas coloidales (liposomas, nanopartículas o niosomas), sistemas de gelificación *in situ*, insertos oftálmicos y lentes de contacto han sido desarrollados para aumentar la biodisponibilidad del fármaco a nivel ocular. Además, son capaces de conseguir una liberación de la sustancia activa en el tejido diana, consiguiendo una absorción a nivel local, evitando las pérdidas de la sustancia activa y la absorción a nivel sistémico. A todo esto hay que añadir la posibilidad de liberación del fármaco durante un largo periodo de tiempo, evitando la necesidad de administración diaria de las formas farmacéuticas convencionales consiguiendo así una mayor adherencia al tratamiento.⁵

3.3 IMPORTANCIA DE ESTAS NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS

El uso de nuevas formas farmacéuticas está destinado a aumentar la biodisponibilidad de los fármacos administrados sobre la superficie ocular, reducir el número de aplicaciones al día y mejorar la adherencia al tratamiento por parte del paciente. Todo ello facilita el control de esta enfermedad crónica, evitando su última y fatal consecuencia que es la pérdida de visión.⁵

4 METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica desde 2003-2019 incluyendo las siguientes palabras clave: glaucoma therapy, drug delivery systems, liposomes, microparticles, niosomes, contact lenses.

Se evalúan las líneas de investigación actuales mediante búsqueda, selección y lectura inicial de artículos científicos obtenidos de numerosas bases de datos como Pubmed, Scielo, Medlineplus y Google académico, así como también la información obtenida de diversos libros de oftalmología y tecnología farmacéutica. También se emplearon páginas web y revistas científicas relacionadas con patologías oculares.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 TERAPIAS CONVENCIONALES DE GLAUCOMA, VENTAJAS Y LIMITACIONES

Existen dos tipos de tratamientos principales para el glaucoma: administración de fármacos y cirugía láser. El objetivo consiste en controlar la presión intraocular para minimizar y ralentizar el daño del nervio óptico. El tratamiento quirúrgico mediante laser actúa principalmente aumentando el drenaje de humor acuoso.⁷

De todos los tratamientos disponibles, el uso de preparados oftálmicos conteniendo sustancias activas eficaces para la reducción de la PIO es el más habitual. Según la Real Farmacopea Española, las preparaciones oftálmicas se clasifican en: colirios, baños oculares, polvos para colirios y polvos para baños oculares, preparaciones semisólidas e insertos oftálmicos.

De todos los preparados oftálmicos, los colirios son la forma farmacéutica más habitual para la administración de fármacos antiglaucomatosos.

Propiedades de los colirios

- pH, viscosidad, esterilidad
- Presentaciones:
 - o Multidosis con conservantes (ej.; maleato de timolol)
 - o Multidosis sin conservantes (ej.; maleato de timolol)
 - o Unidosis sin conservantes, mediante sistema OSD (ej.; derivados de prostaglandinas)

Importancia del conservante y sus efectos adversos sobre la superficie ocular

Se ha comprobado que la frecuencia de síntomas y de las señales objetivas de irritación de la superficie ocular disminuye cuando el tratamiento con colirios no contiene conservantes.¹⁵

El cloruro de benzalconio (BAC) es un conservante utilizado para mantener estériles las soluciones tópicas oftálmicas que lisa membranas celulares. Es capaz de inducir toxicidad celular y el daño ocular es dosis-dependiente por lo que en tratamientos crónicos, como el glaucoma, puede llegar a producir daños graves. Está presente en la mayoría de los tratamientos antiglaucomatosos tópicos comerciales (como Xalatan®, Ganfort®, Timolol Sandoz® o Lumigan®); sin embargo presenta efectos adversos sobre la córnea y la conjuntiva por su efecto detergente, causando inestabilidad sobre la película lagrimal. Esta propiedad se ha aprovechado también en los tratamientos antiglaucomatosos para permitir una mejor penetración del fármaco en la cámara anterior, mediante la desnaturalización del epitelio corneal y aumentar así la biodisponibilidad de la sustancia activa. El uso crónico del BAC se asocia a una pérdida de células caliciformes, aumento de la deposición del colágeno subepitelial e infiltración de la sustancia propia de las células inflamatorias y, por tanto, se asocia con irritación, hipersensibilidad retardada, reacciones alérgicas y síndrome de ojo seco. Se estima que la permanencia del BAC en el ojo es de 48 horas por lo que una

instilación única diaria tiene efectos nocivos para todo el día. Se ha visto además que la microbiota de la cavidad nasal también puede verse afectada por el uso del BAC.^{15,16}

Además, el tratamiento con colirios suele producir picor o escozor de ojos, enrojecimiento y molestias en el momento de la instilación. Ninguno de estos efectos es grave ni perjudica la visión, sin embargo dificultan la adherencia al tratamiento en TLDs. Por otro lado, algunos fármacos pueden causar reacciones más graves, como reacciones alérgicas (en el ojo o en todo el cuerpo) o alteraciones cardíacas y respiratorias en el caso de los β -bloqueantes.⁷

Los efectos adversos pueden ser atribuidos también a los conservantes como el cloruro de benzalconio.¹⁵

Aunque los colirios son las formas farmacéuticas más utilizadas para la administración de fármacos por vía ocular presentan muchas desventajas como el bajo tiempo de permanencia sobre la superficie ocular, dificultad en atravesar barreras oculares y llegar al lugar de acción, lo que se traduce en una baja biodisponibilidad de la sustancia activa (tan solo el 5% de la cantidad administrada llega a la cámara anterior)⁴. Con el objetivo de mejorar la biodisponibilidad de la sustancia activa, se ha establecido una normativa para la correcta administración del colirio:

Procedimiento de administración de fármacos por vía tópica oftálmica:

1. Lavado de manos.
2. El paciente se debe colocar sentado con el cuello en leve hiperextensión. De esta manera, además de acceder fácilmente al ojo, se reduce el drenaje del medicamento a través del conducto lacrimal.
3. Apertura del recipiente que contiene el medicamento y colocación de la tapa boca arriba para evitar la contaminación de los bordes.
4. El uso de una gasa limpia será útil para recoger los restos del medicamento que rebose. Debe ser colocada sobre el pómulo.
5. Con el dedo índice de la mano no dominante apoyado en la gasa se debe presionar suavemente hacia abajo, de manera que quede expuesto el saco conjuntival (la retracción contra el pómulo previene la presión y el traumatismo del globo ocular e impide que los dedos toquen el ojo).
6. El paciente debe mirar hacia arriba (con ello se reduce el parpadeo).

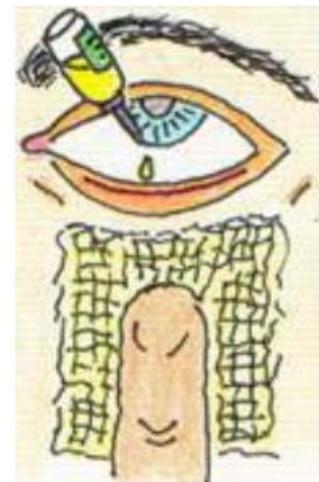


Figura 6: correcta administración de gotas oftálmicas.⁶

Instilación de gotas oftálmicas:

1. Con la mano dominante el paciente debe sostener el cuentagotas o frasco con el medicamento aproximadamente 1-2 cm por encima del saco conjuntival.
2. Instilación del medicamento en el centro del fondo del saco conjuntival.

3. Tras la instilación se debe apretar firmemente sobre el conducto lacrimal durante 1-2 minutos. Con ello se previene el rebosamiento hacia las vías nasales y faringe y la absorción a circulación sistémica.

Finalmente, el paciente debe cerrar los párpados con suavidad, sin apretarlos. Así el medicamento se distribuirá uniformemente por el ojo. Si rebosa medicamento se debe limpiar con la gasa que tenía en la mano no dominante (yendo siempre desde el canto interno al canto externo del ojo).⁶

A pesar de este procedimiento, las formas convencionales no alcanzan unos objetivos terapéuticos deseables siendo necesarias nuevas formas farmacéuticas que mejoren la biodisponibilidad de los fármacos.

5.2 NUEVOS SISTEMAS FARMACÉUTICOS DE APLICACIÓN TÓPICA OFTÁLMICA PARA EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA

5.2.1 Liposomas

Los liposomas son vesículas esféricas que contienen una o múltiples bicapas lipídicas de fosfolípidos interconectadas y que encapsulan un núcleo acuoso. Su tamaño oscila entre los 0,025 μm y los 10 nm. Los fosfolípidos que constituyen los liposomas son biocompatibles, no tóxicos y biodegradables en el ojo humano. Entre estos fosfolípidos se encuentran principalmente los procedentes de la lecitina de huevo o de soja (fosfatidilcolina (PC), fosfatidilserina, glicerofosfocolina, etc.), fosfatidiletanolaminas, fosfatidilserinas, ácidos fosfatídicos, y fosfolípidos pegilados. Los liposomas pueden encapsular fármacos de naturaleza hidrofílica en el núcleo interno acuoso para ser liberados a continuación en el organismo. Además si los fármacos son de naturaleza hidrofóbica pueden ser encapsulados en la bicapa lipídica. Para su empleo por vía tópica oftálmica pueden ser formulados en forma de ungüentos, gotas oftálmicas o geles.^{5, 12, 13}

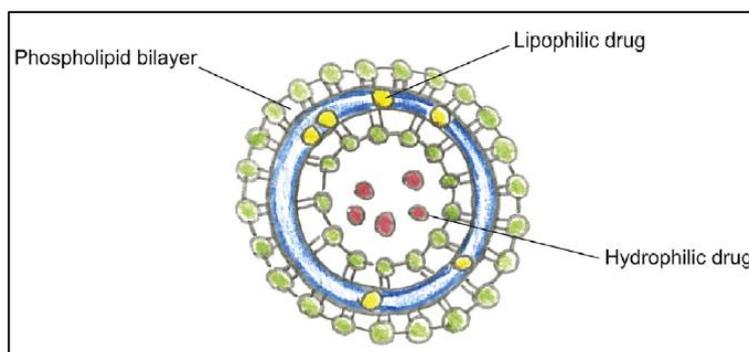


Figura 7: estructura de un liposoma²¹

Los procedimientos de elaboración de los liposomas son variados y se basan en el método de la hidratación de película delgada (técnica de Bangham), la sonicación (ultrasonidos), extrusión, evaporación de fase inversa (REV), métodos de congelación-descongelación, presión francesa, e inyección de etanol o diálisis detergente. Es posible combinar varias estrategias para poder obtener la formulación liposomal que se requiera.⁵

Los liposomas cargados de latanoprost son uno de los ejemplos para el tratamiento antiglucomatoso. Estos liposomas están compuestos por fosfatidilcolina de huevo y se forman mediante hidratación de película delgada. El tamaño medio de estos liposomas es de 109 nm. Estos liposomas son estables con respecto a la agregación al menos 6 meses almacenados a 4°C o 1 mes a 25°C. Además, una inyección subconjuntival de estos liposomas de latanoprost es capaz de disminuir la presión intraocular durante al menos 90 días.¹³

Li *et al.* desarrollaron liposomas de brinzolamida para el tratamiento de glaucoma. Estos se forman mediante el método de dispersión en capa fina. Tienen un tamaño medio de partícula de 84 nm y su capacidad de atrapar la brinzolamida es del 98%. Presentan una mejor capacidad de penetración a través de la membrana corneal comparado con la formulación convencional. Estos liposomas muestran una mayor y más sostenida y efectiva reducción de la presión intraocular con respecto a la formulación convencional de brinzolamida.¹⁴

5.2.2 Nanopartículas

En la última década, las nanopartículas como transportadores de fármacos han sido investigadas para su aplicación en la liberación de fármacos. Se tratan de sistemas poliméricos sólidos coloidales constituidos por un material macromolecular de un tamaño comprendido entre 10-1000nm. En comparación con los transportadores vesiculares, los de tamaño nanométrico tienen mejor potencial para conseguir una adecuada vectorización de fármacos hacia el sitio diana, además de una mayor estabilidad.¹⁰

Dependiendo de su estructura, las nanopartículas pueden dividirse en nanoesferas y nanocápsulas. Las nanoesferas están constituidas por una red polimérica sólida y densa con una estructura de tipo matricial, en la que el fármaco puede ser adsorbido en la superficie de la partícula o encapsulado en su interior. Las nanocápsulas son pequeños depósitos con un núcleo líquido interno, donde el principio activo suele estar disuelto, y rodeado por una membrana polimérica.^{5, 10}

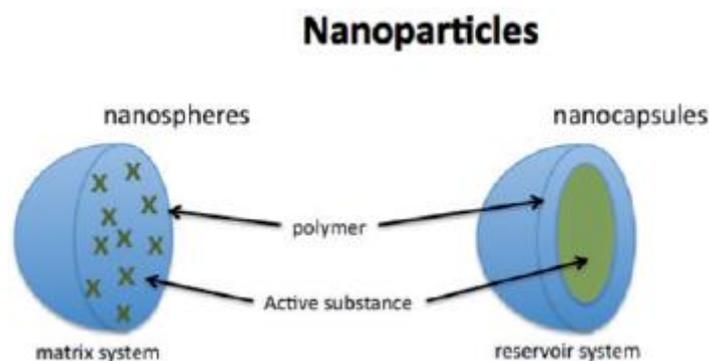


Figura 8: estructura de las nanopartículas (nanoesferas y nanocápsulas)⁵

El quitosano, un polímero catiónico natural biodegradable está siendo ampliamente utilizado por sus propiedades mucoadhesivas. Las nanopartículas de quitosano fabricadas por disolución están siendo estudiadas para una liberación prolongada de fármacos como el timolol. Los estudios *in-vitro* indican una lenta liberación del fármaco hasta 24 horas.¹⁰

Las nanopartículas de ácido poliacrílico con un estrecho rango de tamaño, aproximadamente de 50 nm de media, se sintetizan mediante un proceso de polimerización usando una microemulsión inversa. El fármaco se introduce en las nanopartículas a partir de soluciones acuosas de la sustancia activa y, cuando las partículas cargadas del fármaco se dispersan en una solución de tampón fosfato, el fármaco comienza a liberarse durante varias horas desde las nanopartículas.¹⁰

Las nanopartículas de quitosano cargadas de fármaco y recubiertas por ácido hialurónico (HA) han sido desarrolladas para abordar los distintos problemas de la biodisponibilidad oftálmica. El HA mejora la mucoadhesividad de la formulación de administración oftálmica. Se ha visto además una notable reducción de la tensión intraocular de estas nanopartículas de quitosano recubiertas de ácido hialurónico frente a las soluciones de nanopartículas compuestas únicamente por quitosano.¹⁰

5.2.3 Sistemas de gelificación *in situ*

La superficie ocular y los mecanismos de defensa del ojo humano dificultan la retención de fármacos en solución. Estas barreras oculares disminuyen la permeabilidad y la absorción de fármacos. Para contrarrestar estos impedimentos fisiológicos y anatómicos es necesaria una forma farmacéutica que aumente el tiempo de retención del fármaco en la superficie ocular tras la instilación.²¹

Los sistemas de gelificación *in situ* se definen como formulaciones líquidas que tras la instilación en el ojo se convierten en una fina capa de gel. Su forma farmacéutica es una solución pero cuando se aplican sobre la superficie ocular en forma de gotas se exponen a las condiciones fisiológicas del ojo, se activan y la solución del fármaco sufre una transición sol-gel en el fondo del saco conjuntival. Esta conversión de solución a gel se conoce como fase de transición (Figura 9). La temperatura y el pH son los dos factores desencadenantes para la formación del gel *in situ*. Estos sistemas de gelificación *in situ* pueden ser la solución al problema de la baja biodisponibilidad oftálmica.^{10,21}

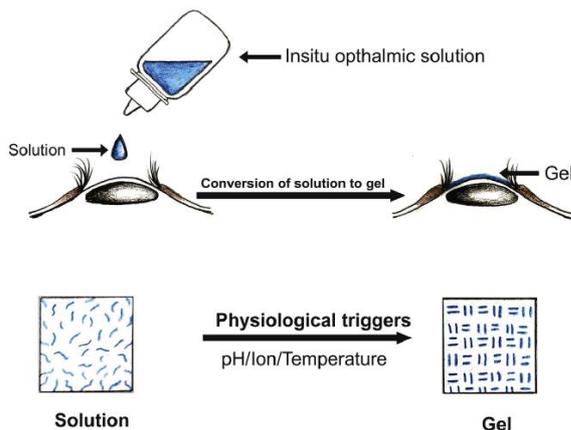


Figura 9: fase de transición en la que se forma el gel *in situ*.²¹

Se ha desarrollado un sistema de liberación oftálmica de timolol maleato basado en el concepto de activación mediante pH y temperatura. El pluronic F-127 (un polímero termosensible) en combinación con quitosano (polímero sensible al pH que también actúa como potenciador de la adhesión) se utiliza como agente gelificante. La formulación desarrollada es transparente, isotónica y se convierte en gel por encima de 35°C y pH entre

6,9-7.0. Se observa un incremento significativo en el transporte del fármaco a través de la membrana corneal y un mayor tiempo de retención en la superficie ocular con este tipo de formulación. Tienen la capacidad de reducir la presión intraocular en pacientes con glaucoma en un periodo de 12 horas comparado con la misma concentración de fármaco en las gotas convencionales.¹⁰

5.2.4 Niosomas

Los niosomas son vesículas formadas por colesterol y surfactantes no iónicos (moléculas anfifílicas que se disponen en forma de bicapa), mientras que los liposomas están formados por fosfolípidos. La presencia de esta bicapa lipídica es la responsable de que los niosomas puedan encapsular sustancias hidrofílicas, anfifílicas y lipofílicas. Además pueden ser unilamelares o multilamelares, dependiendo del método de preparación. Estas vesículas pueden comportarse como depósito del fármaco permitiendo una liberación lenta y controlada. Son no inmunogénicos, biocompatibles y biodegradables. La principal ventaja frente a los liposomas es que su precio es menor, la permeabilidad del fármaco es mayor y son más estables ya que los fosfolípidos de los liposomas hacen que se oxiden más fácilmente.^{11, 21}

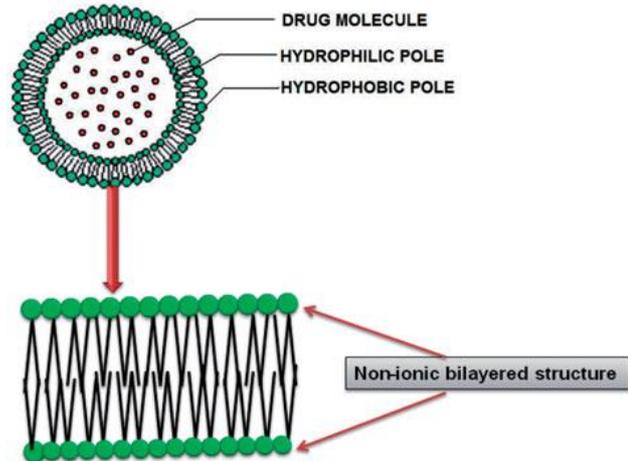


Figura 10: estructura de un niosoma¹⁰

El timolol vehiculizado en sistemas niosomales ha demostrado una mejora en la biodisponibilidad en comparación con las formulaciones oftálmicas convencionales, pudiendo tener un efecto prolongado de hasta 8 horas.¹⁰

5.2.5 Insertos oftálmicos

Los insertos oftálmicos están siendo investigados por su habilidad para liberar el fármaco de manera sostenida en el lugar de acción y durante un periodo de tiempo prolongado. Se tratan de reservorios de principio activo distribuido en una matriz o rodeado por una membrana que controla la velocidad de liberación. Entre sus ventajas destacar que aumentan la biodisponibilidad de los medicamentos administrados por vía tópica ocular (mayor tiempo de contacto y prolongación de la liberación del fármaco), reducen el número de administraciones, consiguen niveles adecuados de fármaco de forma prolongada y mejoran el cumplimiento del paciente. Algunos de sus inconvenientes son el riesgo de endoftalmitis, cataratas, pérdida de humor vítreo o uveítis.¹⁸

Un ejemplo es un inserto ocular de bimatoprost. Se trata de un anillo ocular compuesto de una matriz de silicona en la que se incorpora el bimatoprost sujeto en el interior por una estructura de poli-propileno. Presenta un tamaño entre 24 y 29 nm y está diseñado para ser colocado entre el fornix superior e inferior. Estas medidas varían según la distancia intercantal de cada paciente. Para su adecuada inserción se usa un depresor escleral.^{17,18}



Figura 11: inserción del anillo de bimatoprost mediante el uso de un depresor escleral.¹⁸

El dispositivo libera bimatoprost durante más de 6 meses. La tasa de liberación de fármaco en la película lacrimal no es constante durante todo este periodo de tiempo ya que depende de las propiedades de la matriz de silicona y del fármaco. Esto da lugar a un descenso de la dosis de bimatoprost liberada, desde 35 $\mu\text{g}/\text{día}$ en el momento de la inserción hasta 6 $\mu\text{g}/\text{día}$ a los 6 meses cuando debe ser reemplazado. Comparando pacientes con este inserto de bimatoprost con aquellos tratados una solución oftálmica de timolol al 0,5% administrada 2 veces al día se ve que ambos tratamientos consiguen una reducción de la presión intraocular. En cambio, con el inserto se consigue que la presión se mantenga constante durante todo el día mientras que en los pacientes tratados con la solución de timolol la presión varía una media de 1,5 mmHg dependiendo del momento de la medición y la instilación del tratamiento.^{17, 18}

Otro tipo de dispositivo son los tapones lacrimales de prostaglandinas, concretamente de travoprost. Se tratan de pequeños bastones que se insertan en la porción vertical del canaliculo lacrimal superior o inferior en pacientes con glaucoma de ángulo abierto. Están compuestos de micropartículas de ácido poliláctico que encapsulan el travoprost, suspendidas dentro de un bastón de hidrogel reabsorbible de polietilenglicol. Tras la exposición a la película lacrimal, el tapón se hincha ocupando el espacio dentro de canaliculo superior o inferior. La hidrólisis de las micropartículas de ácido poliláctico tiene lugar durante un periodo de 90 días, lo que resulta en una liberación sostenida del travoprost en la película lacrimal. Al hidrogel se le incorpora además fluoresceína para ayudar a la visualización del dispositivo.^{17, 19}

Entre las ventajas que presentan, se encuentra su seguridad, ya que este tipo de tapones se han usado durante décadas para el tratamiento del ojo seco. Actualmente se ha visto su gran utilidad también para reducir los valores de presión intraocular. La intervención necesaria para su colocación es mínimamente invasiva y de bajo riesgo. A pesar de esto también presentan algunos inconvenientes, como puede ser que con el tiempo se salgan del conducto lacrimal lo que requiere una nueva inserción, siendo incómodo para el paciente al tratarse de una enfermedad crónica. Además, la liberación del fármaco se produce por difusión pasiva y depende de la cantidad de lágrima generada. La lágrima atrapa el fármaco en el reservorio y lo transporta a la película lacrimal. En casos de ojo seco y obstrucción de los conductos lacrimales no serían adecuados ya que la liberación de fármaco sería impredecible.²⁰

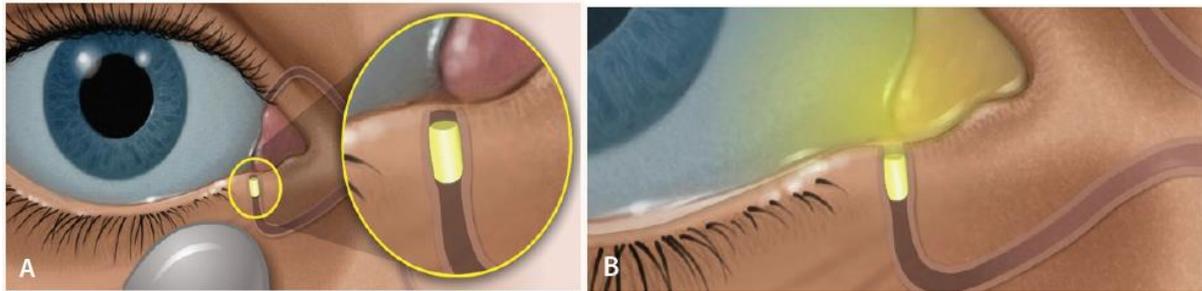


Figura 12: tapón de travoprost. Tras la inserción y gracias a la humedad del ojo se activa, se hincha y se ajusta a la forma del canalículo (A). Con el paso del tiempo libera travoprost hasta 90 días (B).²⁰

5.2.6 Lentes de contacto

Las lentes de contacto son una atractiva forma de administración de fármacos por vía tópica ocular de manera prolongada en el tiempo debido a su amplio tiempo de permanencia en el ojo. Además, permiten una liberación controlada del fármaco. Las lentes de contacto blandas se impregnan del fármaco hipotensor, el cual por difusión se libera y a través de la película lacrimal es absorbido por la córnea de manera continua.^{17, 23}

Un ejemplo son las estudiadas por Xu et al. Se tratan de lentes de contacto cargadas de micelas de timolol y latanoprost. Se obtienen por polimerización de radicales libres del monómero hidroxietilmetacrilato (HEMA) con micelas de mPEG-PLA cargadas con timolol y latanoprost. Como se muestra en la figura 13, según estudios de simulación en fluido lacrimal, este tipo de lentes pueden liberar timolol y latanoprost durante 144 horas y 120 horas, respectivamente. Existe un incremento significativo en el tiempo de residencia (79,6 y 122,2 veces mayor, respectivamente) y en la biodisponibilidad (2,2 y 7,3 veces mayor, respectivamente) para ambos fármacos comparado con la instilación de gotas. Los estudios de adsorción de proteínas, irritación ocular y la examinación histológica confirman la seguridad de este tipo de lentes de contacto cargadas de micelas.²⁴

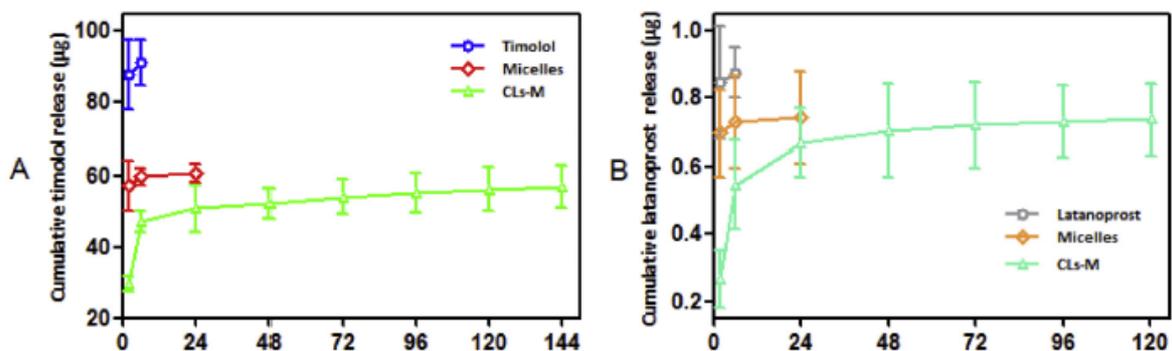


Figura 13: comparación de la liberación de timolol (A) y latanoprost (B) tras la administración del principio activo en forma de gotas, a partir de micelas y mediante lentes de contacto cargadas de micelas (CLs-M).²⁴

Las lentes de contacto blandas desarrolladas a partir de un hidrogel de silicona de uso prolongado permiten liberar fármaco durante un amplio periodo de tiempo, desde semanas hasta meses. Los hidrogeles de silicona están preparados con distintas proporciones de

monómeros. Todos los hidrogeles de silicona tiene un grosor de 0,1 nm, presentan un transporte mediante difusión limitado y un perfil de liberación prolongado que varía desde 20 días hasta más de tres meses, dependiendo de la cantidad de componentes hidrofóbicos e hidrofílicos. Sah et al. informan sobre la variación de tiempo de liberación de fármacos mediante estos sistemas y atribuyen este fenómeno a la complejidad de la microestructura de este tipo de geles. Las propiedades mecánicas y físicas de estas lentes como la permeabilidad iónica, el equilibrio en el contenido de agua, la transparencia y el ángulo de contacto de estos geles se estima que son adecuados para la aplicación en lentes de contacto.¹⁰

6 CONCLUSIONES

El glaucoma es una patología crónica ocular que, actualmente, afecta a millones de personas en todo el mundo. El glaucoma requiere tratamiento crónico para preservar la visión del paciente, sin embargo más de la mitad de los pacientes presentan una baja adherencia al tratamiento clásico. El tratamiento convencional del glaucoma se realiza mediante la instilación de fármacos sobre la superficie ocular (colirios) que regulan la presión intraocular mediante una mejora en el drenaje o una disminución de la producción de humor acuoso para proteger al nervio óptico y evitar la ceguera. Sin embargo, los colirios convencionales no controlan la presión intraocular de forma eficaz debido a fallos en la adherencia al tratamiento, la baja biodisponibilidad de las sustancias activas administradas por vía tópica oftálmica y la aparición de efectos indeseados que conlleva su administración crónica sobre la superficie ocular como la aparición de ojo seco. El empleo de nuevas formas farmacéuticas de administración de fármacos sobre la superficie ocular constituye un prometedor avance en el tratamiento del glaucoma ya que se consigue vehiculizar el fármaco de forma eficaz mejorando la biodisponibilidad de la sustancia activa. Los liposomas y las nanopartículas son capaces de encapsular con éxito sustancias activas antiglaucomatosas y liberarlas de forma controlada, disminuyendo la frecuencia de instilación. Además, reducen los efectos adversos derivados del tratamiento crónico. Los insertos oftálmicos son sistemas seguros que permiten la cesión de la sustancia activa antiglaucomatosa sobre la superficie ocular durante largos períodos de tiempo. Por otro lado, las lentes de contacto han evolucionado para convertirse en reservorios de sustancias activas que se liberan de forma controlada sobre la superficie ocular durante varios meses. Estos nuevos sistemas mejoran el control de la presión intraocular porque aumentan la biodisponibilidad del principio activo sobre la superficie ocular, disminuyen los efectos indeseados de una terapia crónica, posibilitan una administración más espaciada y mejoran, por tanto, la adherencia del paciente al tratamiento antiglaucomatoso.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Manual de oftalmología para promotores y agentes de la salud del primer nivel de atención. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000602cnt-2015-01_manual-oftalmologia.pdf
2. Kahle W, Frotscher M. Atlas de anatomía con correlación clínica. Tomo 3. Sistema nervioso y órganos de los sentidos. 11a ed. Madrid: editorial panamericana; 2017.
3. Benítez del Castillo Sánchez JM. Superficie ocular: nuevos conceptos. Superficie ocular y córnea. 2008; 1 (1): 3-4.
4. V. Agrahari et al. A comprehensive insight on ocular pharmacokinetics. Grud. Deliv. Transl. Res. 2016, 6 (6)735-754.
5. Herrero-Vanrell R, Vicario de la Torre M, Andrés-Guerrero V, Barbosa-Alfaro D, Molina-Martinez IT, Bravo Osuna I. Nano and microtecnologías for ophthalmic administration, an overview. J.Drug.Del. Sci.Tech.2013; 23(2): 75-102.
6. Botella-Dorta C. Administración de medicamentos por vía oftálmica. Técnicas en atención primaria primaria. 2004
7. Albacete-Hernandez J, Antón-López A, Benatar-Haserfaty J, Canut-Jordana MI, Castany-Argeall M, Duch-Tuesta S, et al. Tratamiento y seguimiento del glaucoma de ángulo abierto. Guía de práctica clínica sobre glaucoma de ángulo abierto. 2017; 1 (1): 205-212.
8. Whitmore L, Medley R. Glaucoma Research Foundation. Cómo entender y vivir con glaucoma. 2007
9. Boyd K. American academy of ophthalmology. What is glaucoma? 2019
10. Sah AK, Suresh PK. Medical management of glaucoma: focus on ophthalmologic drug delivery systems of timolol maleate. Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology. 3 de abril de 2017; 45(3):448-59.
11. Bartelds R, Nematollahi MH, Pols T, Stuart MCA, Pardakhty A, Asadikaram G, et al. Niosomes, an alternative for liposomal delivery. Leonenko Z, editor. PLoS ONE. 12 de abril de 2018; 13(4):e0194179.
12. Eldem T, Eldem B. Ocular Drug, Gene and Cellular Delivery Systems and Advanced Therapy Medicinal Products. tjo. 29 de junio de 2018;48(3):132-41.
13. Kim NJ, Harris A, Gerber A, Tobe LA, Amireskandari A, Huck A, et al. Nanotechnology and glaucoma: a review of the potential implications of glaucoma nanomedicine. Br J Ophthalmol. Abril de 2014;98(4):427-31.
14. Li H, Liu Y, Zhang Y, Fang D, Xu B, Zhang L, et al. Liposomes as a Novel Ocular Delivery System for Brinzolamide: In Vitro and In Vivo Studies. AAPS PharmSciTech. Junio de 2016;17(3):710-7.
15. Fernández Jiménez-Ortiz H, Toledano Fernández N, Fernández Escamez CS, Perucho Martínez S, Crespo Carballés MJ. Efectos corneales de hipotensores oculares que contienen cloruro de benzalconio: análisis in vivo con microscopia confocal. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. Noviembre de 2013;88(11):423-32.
16. Onerci Celebi O, Celebi ARC. The effect of ocular lubricants containing benzalkonium chloride on nasal mucosal flora. Cutaneous and Ocular Toxicology. 3 de julio de 2018;37(3):305-8.
17. Aref AA. Sustained drug delivery for glaucoma: current data and future trends. Current Opinion in Ophthalmology. marzo de 2017;28(2):169-74.

18. Schweitzer JA, Ibach M. SUSTAINED-RELEASE DRUG DELIVERY: THE FUTURE OF GLAUCOMA TREATMENT?. GT. Noviembre de 2016.
19. Perera S, Nongpiur M, Chew P, Aquino MC, Sng C, Ho S-W, et al. Feasibility study of sustained-release travoprost punctum plug for intraocular pressure reduction in an Asian population. OPTH. Abril de 2016;757.
20. Kahook MY, Soohoo JR, Seibold LK. Enhancing adherence to glaucoma therapy with punctal plug drug delivery platforms. GT. Septiembre de 2017.
21. Yadav KS, Rajpurohit R, Sharma S. Glaucoma: Current treatment and impact of advanced drug delivery systems. Life Sciences. Marzo de 2019;221:362-76.
22. Andrés-Guerrero V, Herrero-Vanrell R. Absorción de fármacos por vía tópica: Papel de la conjuntiva. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. diciembre de 2008 [citado 22 de mayo de 2020];83(12).
23. 1. Filipe HP, Henriques J, Reis P, Silva PC, Quadrado MJ, Serro AP. Contact lenses as drug controlled release systems: a narrative review. Revista Brasileira de Oftalmologia [Internet]. 2016 [citado 27 de mayo de 2020];75.
24. Xu J, Ge Y, Bu R, Zhang A, Feng S, Wang J, et al. Co-delivery of latanoprost and timolol from micelles-laden contact lenses for the treatment of glaucoma. Journal of Controlled Release. julio de 2019;305:18-28.
25. Peng C-C, Burke MT, Carbia BE, Plummer C, Chauhan A. Extended drug delivery by contact lenses for glaucoma therapy. Journal of Controlled Release. agosto de 2012;162(1):152-8.