



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: SISTEMAS DE CESIÓN
CONTROLADA EN EL TRATAMIENTO DEL
GLAUCOMA**

Autor: Gema García Domínguez

Tutor: María del Rocío Herrero Vanrell

Convocatoria: Junio

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	3
1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	4
1.1. El glaucoma.....	4
1.2. Fisiopatología del glaucoma.....	6
1.3. Tratamiento clásico.....	7
2. OBJETIVOS.....	9
3. METODOLOGÍA.....	10
4. DISCUSIÓN Y RESULTADOS.....	10
4.1. Implantes.....	10
4.2. Hidrogeles.....	11
4.3. Lentes de contacto.....	13
4.4. Micro y nanopartículas.....	14
4.5. Liposomas.....	16
4.6. Dendrímeros.....	17
5. CONCLUSIÓN.....	18
6. BIBLIOGRAFÍA.....	18

RESUMEN

El glaucoma supone la primera causa de ceguera irreversible a nivel mundial con una prevalencia de 64,3 millones de personas en 2013 y se estima que esta cifra aumentará a los 76 millones en 2020 y a los 111,8 millones en 2040. Sin embargo, los fármacos que se utilizan actualmente en su tratamiento muestran ciertas limitaciones, como son la falta de adherencia al mismo por parte del paciente, incomodidad en la posología, baja permanencia de los colirios en la superficie ocular y numerosos efectos adversos locales y sistémicos. Con el fin de evitar estas incomodidades, se están desarrollando dispositivos de liberación controlada de fármacos antiglaucomatosos. Este trabajo tiene como fin conocer estos nuevos dispositivos para poder dilucidar las ventajas que presentan con respecto a los tratamientos convencionales.

ABSTRACT

Glaucoma is the first leading cause of irreversible blindness worldwide with a prevalence of 64,3 millions of people in 2013 and it is estimated that the quantity might increase to 76 millions of people in 2020 and to 111,8 millions in 2040. However, the drugs that are currently used in its treatment show some limitations like poor patient adherence, uncomfortable dosage, reduced residence time of the ophthalmic formulation in the ocular surface and numerous local and systemic adverse effects. In order to avoid these inconveniences, dispositives with sustained release anti-glaucoma drugs are being studied. The purpose of this paper is to know these new dispositives for elucidate their advantages of them regarding the conventional treatments.

Palabras clave: glaucoma, presión intraocular (PIO), tratamiento, cesión controlada, fármaco.

Keywords: glaucoma, intraocular pressure, treatment, sustained release, drug.

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

1.1. EL GLAUCOMA

El glaucoma es una neuropatía óptica progresiva multifactorial que se caracteriza por la lesión o pérdida progresiva de las células ganglionares de la retina (CGRs) lo que provoca una disminución del campo visual y consiguiente pérdida de visión, siendo el principal factor de riesgo el aumento de la presión intraocular (PIO) (1) (2). Es una enfermedad de evolución gradual y asintomática en la que se produce una pérdida inicial de la visión periférica y de la central en las últimas fases de la enfermedad.

Supone la primera causa de ceguera irreversible a nivel mundial con una prevalencia en 2013 de 64,3 millones de personas. Además, se estima que esta cifra aumentará a los 76 millones en 2020 y a los 111,8 millones en 2040 (3).

El balance entre la formación y el drenaje del humor acuoso (HA) determinan la PIO. El HA se produce en el cuerpo ciliar y se dirige a la cámara posterior y de allí a la anterior a través de la pupila. El drenaje del HA se realiza en el ángulo iridocorneal, zona en la que convergen la córnea, la esclera y el iris. Existen diferentes vías por las cuales se produce tal drenaje. La vía convencional o trabecular, es la encargada en el 80 al 90% de los casos. El endotelio del canal de Schlemm genera invaginaciones que forman vacuolas que se comunican con los espacios intertrabeculares trasladando así el HA desde la malla trabecular hasta dicho canal que está comunicado con las venas episclerales. Finalmente, dichas venas drenan en la vena ciliar anterior y de ahí a la vena oftálmica superior. El flujo en esta vía depende directamente de la presión venosa la cual influye proporcionalmente en la PIO. Otra vía de drenaje del HA es la vía uveoescleral o alternativa, responsable del 10 al 20% del mismo. A través de la cara anterior y su músculo el HA penetra en el espacio supraciliar y supracoroideo, que será drenado por los vasos coroideos. Cuando se contraen las fibras musculares del cuerpo ciliar se abre la malla trabecular y se facilita el drenaje del HA. Recientemente se ha descrito otra vía más, la uveovorticosa, responsable de una pequeña parte del drenaje del HA mediante los vasos linfáticos del cuerpo ciliar (4) (Fig. 1).

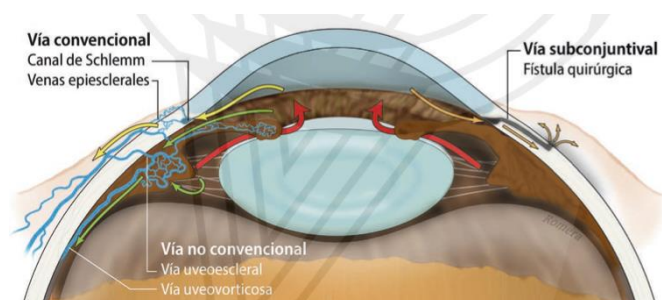


Figura 1. Vías de drenaje del humor acuoso. Las flechas amarillas señalan la vía convencional y las flechas verdes la vía no convencional. Aguirre Balsalobre F et al. *Formación del humor acuoso y drenaje vía trabecular*. En: Lavín Dapena C, Alcocer Yuste P. *Cirugía microincisional del glaucoma*. Málaga: Sociedad Española de Oftalmología; 2016. p. 47-53.

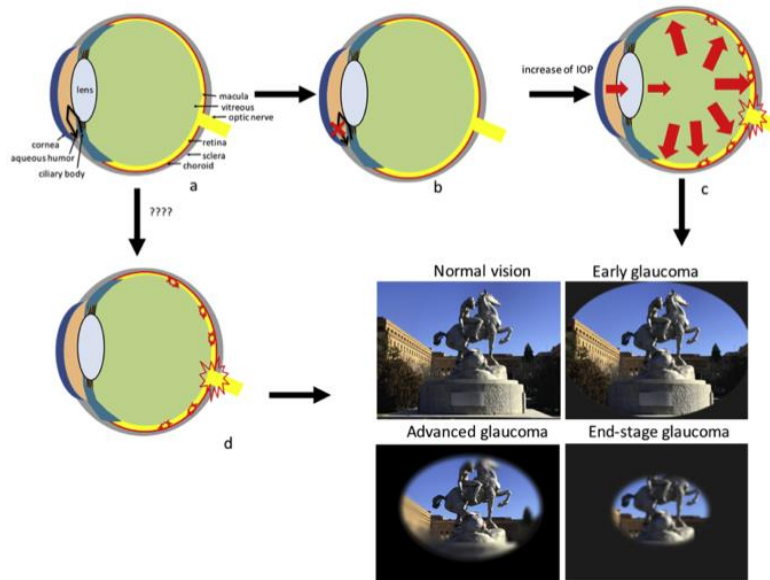


Figura 2. La PIO se mantiene constante cuando se produce el drenaje del HA (a). Sin embargo, la mayoría de glaucomas se producen por un drenaje insuficiente (b) que produce el incremento de la PIO, el daño en el nervio óptico y la pérdida de visión (c). En algunos casos, el daño se produce aún sin una PIO elevada (d). Andrés Guerrero V et al. *Novel technologies for the delivery of ocular therapeutics in glaucoma*. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2017; 42: 181-192.

En función del mecanismo de resistencia al flujo del HA que origina la elevación de la PIO, el glaucoma se clasifica en: glaucoma de ángulo abierto y glaucoma de ángulo cerrado. No obstante, existen otros tipos de glaucoma que no están relacionados con la elevación de la PIO como es el caso del glaucoma normotensivo.

El glaucoma primario de ángulo abierto es la forma más común de glaucoma. El incremento de la PIO se produce por la obstrucción de los canales de drenaje del HA (5). Se desarrolla con más frecuencia en personas de edad avanzada, de raza negra y en aquellas en las que existen antecedentes familiares.

El glaucoma de ángulo cerrado se produce por la existencia de un estrechamiento del espacio entre la córnea y el iris lo que dificulta la salida del HA y, por consiguiente, un

aumento de la PIO (6). Este tipo de glaucoma es más común en pacientes hipermétropes con ojos pequeños y estrechos, siendo más prevalente en mujeres, sujetos asiáticos y esquimales. Supone el 10% de todos los glaucomas.

El glaucoma normotensivo se produce por la excavación de la papila óptica que origina la pérdida del campo visual sin observarse un aumento de la PIO por encima del rango considerado normal. Es más prevalente en personas ancianas y puede estar relacionada con una hipotensión sistémica (7).

Existen otros tipos de glaucoma. El glaucoma congénito se produce por un desarrollo incompleto o incorrecto de los canales de drenaje del HA (5) y se caracteriza por un mayor daño visual que incluye astigmatismo, estrabismo, ambliopía y defectos refractarios (8). Sin embargo, el glaucoma juvenil está relacionado con una herencia autosómica dominante que afecta a ambos sexos por igual (9). A partir de los 40 años hablamos de glaucoma adulto (7).

1.2. FISIOPATOLOGÍA DEL GLAUCOMA

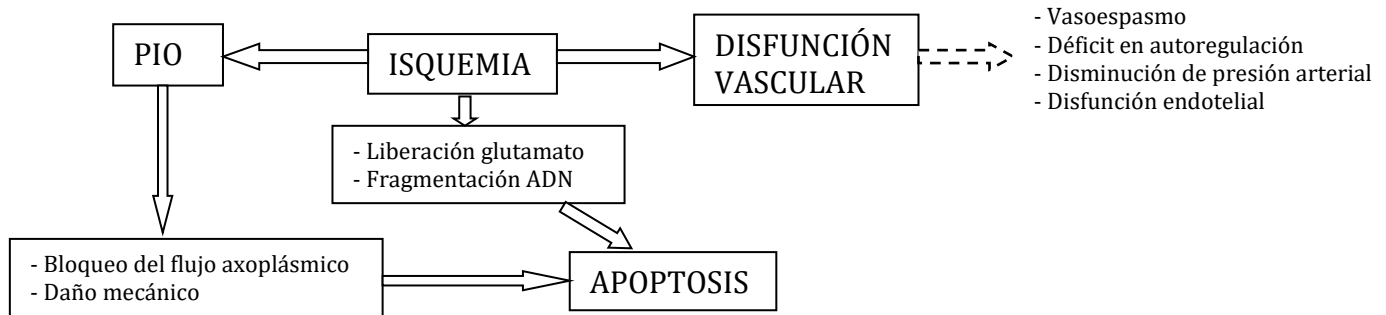


Figura 3. Principales causas del glaucoma. Díez Gómez M.A. *Tratamiento del glaucoma. Inf Ter Sist Nac Salud.* 1998; 23:1-6.

Existen diferentes factores implicados en el glaucoma:

1. Aumento de la PIO

El aumento de la PIO produce una lesión mecánica en el nervio óptico y un bloqueo del flujo axoplásmico. El daño mecánico ocasionado se produce en los axones por un estrangulamiento parcial de la lámina cribosa del nervio originando una compresión de las fibras que circulan por su interior y dificultando el flujo axoplásmico. Dicho flujo es el responsable del movimiento libre de sustancias que transitan del cuerpo celular de las neuronas a las dendritas y al contrario. Una de estas sustancias son las neurotrofinas, proteínas

que favorecen la supervivencia de las neuronas al unirse a receptores de células nerviosas y promueven su crecimiento, desarrollo y supervivencia. De este modo, al impedirse el flujo axoplásmico las neurotrofinas no alcanzan el cuerpo celular de las neuronas y se produce la apoptosis.

2. Disfunción vascular

Defectos de la autorregulación, la disfunción endotelial y la presión arterial contribuyen a la disfunción vascular. También, se produce una alteración en la circulación retiniana y coroidea con una disminución del flujo sanguíneo que causa, a su vez, una isquemia retiniana. De este modo los fotorreceptores son dañados y se genera una alteración del campo visual.

3. Isquemia

La reducción de la perfusión del nervio óptico produce un daño isquémico que conlleva a la fragmentación del ADN y a la acumulación de excitotoxinas como el glutamato que causan toxicidad y muerte celular. Al liberarse el glutamato se produce la entrada de sodio, cloro y agua en la célula lo que genera un edema celular. Dependiendo de la alteración causada, la célula se podrá recuperar o perderá la función y morirá. Tras la entrada de los electrolitos anteriores, también entra calcio en la célula lo que produce la activación de diferentes oncogenes celulares que causan la apoptosis de la célula y una mayor liberación de glutamato contribuyendo más aún al empeoramiento de la situación.

Puesto que, de una manera o de otra, lo que se producirá será la muerte de las células ganglionares es importante la prevención del avance de la enfermedad mediante la protección de dichas células (6) (10).

1.3. TRATAMIENTO CLÁSICO

Como se ha comentado anteriormente, aunque existen otros factores, el aumento de la PIO es el principal factor de riesgo en el desarrollo y progresión del glaucoma (11). Sin embargo, en el glaucoma también se produce la muerte de las CGRs. Por ello, existen dos grandes grupos de fármacos en el tratamiento de la enfermedad: los hipotensores y los neuroprotectores.

Los fármacos hipotensores disminuyen la PIO y por tanto son útiles en aquellos tipos de glaucoma que cursan con una PIO elevada. Por el contrario, los fármacos neuroprotectores

son de utilidad en todos los tipos de glaucomas ya que se encargan de prevenir o disminuir la muerte de las CGRs.

Fármacos hipotensores

Los fármacos hipotensores disminuyen la PIO hasta el rango considerado como seguro mediante la reducción de la producción del HA o mediante la eliminación de este. Esa PIO, denominada PIO diana u objetivo, depende de cada paciente en función de su edad, PIO inicial y grado de daño del nervio óptico (1) (9).

Los **fármacos betabloqueantes** son considerados de primera elección ya que resultan útiles en todos los tipos de glaucoma. Su mecanismo de acción consiste en la disminución de la producción del HA. Pueden ser selectivos, bloqueando los receptores 1 como el betaxolol o, por el contrario, no selectivos bloqueando tanto los receptores 1 como 2, como el timolol, el carteolol y el levobunolol. Su principal inconveniente es la presencia de un gran número de efectos sistémicos.

Los **agonistas adrenérgicos o simpaticomiméticos** disminuyen la producción de HA o facilitan su drenaje. Hay agentes adrenérgicos no selectivos como la dipivefrina, poco eficaz, y agonistas selectivos como la clonidina, la apraclonidina y la brimonidina.

Los **agonistas colinérgicos o parasimpaticomiméticos** actúan mediante el aumento de la eliminación del HA gracias a la contracción de las fibras longitudinales del cuerpo ciliar. Son los fármacos más antiguos empleados en el tratamiento del glaucoma cuyo fármaco representativo es la pilocarpina.

Los **inhibidores de la anhidrasa carbónica** disminuyen la producción de HA gracias a la inhibición de dicha enzima que se encarga de catalizar la conversión reversible de dióxido de carbono y bicarbonato. Algunos fármacos de esta familia se encuentra disponibles para administración oral como son la acetazolamida y la metazolamida, presentando gran cantidad de efectos sistémicos y, sin embargo, otros son de administración tópica como la brinzolamida y dorzolamida.

Los **análogos de prostaglandinas** (latanoprost, bimatoprost y travoprost) aumentan el flujo de salida del HA de manera no convencional. Se emplean cuando los betabloqueantes no son tolerados o en combinación y no producen efectos sistémicos (7) (10) (12) (13).

Fármacos neuroprotectores

Según su mecanismo de acción los fármacos neuroprotectores se clasifican en: agentes antiexcitotóxicos, factores neurotróficos, antioxidantes y antiinflamatorios.

La **excitotoxicidad** se genera mediante la estimulación del receptor de NMDA por el glutamato que produce un aumento de los niveles de calcio intracelulares que activan, a su vez, endonucleasas, fosfolipasas y proteasas con la consiguiente apoptosis y/o necrosis celular de las neuronas. Ejemplo de este tipo de sustancias son los fármacos antagonistas de dicho receptor, como la memantina; inhibidores de la liberación de glutamato; o bloqueantes de los canales de calcio, como la flunarizina, el nimedipino o la lomerizina.

Los **factores neurotróficos**, como se ha comentado anteriormente, se encuentran implicados en el mantenimiento y aumento de la supervivencia neuronal. Las neurotrofinas pueden ser administradas de manera exógena o pueden obtenerse mediante la modulación endógena de su expresión. Cabe destacar el factor neutrófico derivado de cerebro, el factor neutrófico ciliar, el factor de crecimiento nervioso y el factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales.

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) producen daño en los componentes celulares contribuyendo así a la patogénesis del glaucoma. Especies **antioxidantes** como la vitamina E, la coenzima Q10 o *Ginkgo biloba* protegen del estrés oxidativo y de la lipoperoxidación de las CGRs aumentando así su viabilidad.

Las citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF- α), son parcialmente responsables de la apoptosis celular producida en las CGRs. De este modo, **agentes antiinflamatorios** como el Agmatine y bloqueantes del TNF- α como Etanercept previenen la degeneración axonal y la consecuente pérdida de RGCs (14).

2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es conocer los sistemas de cesión controlada que se plantean en la actualidad para el glaucoma con el fin de dilucidar las ventajas que suponen dichos dispositivos respecto a las terapias clásicas tanto en lo relativo a su efectividad como a la menor presentación de efectos secundarios.

3. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica de los diferentes tratamientos para el glaucoma, tanto de los comercializados como los que están aún en ensayos clínicos en diferentes libros de oftalmología así como en bases de datos de artículos científicos.

4. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

En los últimos años se han desarrollado nuevos sistemas de cesión controlada de sustancias activas para el tratamiento del glaucoma con el fin de mejorar la adherencia al mismo por parte del paciente y evitar los problemas asociados al tratamiento tópico de agentes hipotensores: olvido de la administración, incomodidad en la posología, dificultad en la administración, baja permanencia de la formulación en la superficie ocular, efecto diluyente de las lágrimas que genera una disminución en la concentración de principio activo, efectos adversos y dificultad para alcanzar el tejido diana debido a las barreras fisiológicas propias de la administración ocular.

Como ya se ha señalado anteriormente, en esta parte del trabajo nos centraremos en aquellos dispositivos destinados a la disminución de la PIO.

4.1. IMPLANTES

Con el fin de evitar esas limitaciones asociadas a la administración de colirios se han desarrollado implantes que permiten la liberación sostenida del agente hipotensor durante varias semanas. Dentro de estos se encuentran los implantes biodegradables, como el implante intracamerular de policaprolactona (PCL) que libera el agente hipotensor DE-117 de acuerdo a una cinética de orden cero. DE-117 es un agonista de los receptores de la prostaglandina E2, siendo su forma activa la hidrolizada (hDE-117). La PCL pertenece a la familia de poliésteres biodegradables y biocompatibles. El dispositivo es implantado en el espacio intracamerular lo que supone la ventaja de albergar el HA, facilitando la dilución del fármaco, y está en contacto directo con el tejido diana en el segmento anterior del ojo.

Sin embargo, esta formulación presenta algunas limitaciones. Durante la inserción del implante el endotelio de la córnea puede ser dañado produciendo opacificación y neovascularización de la misma aunque su incidencia es baja. Además, el dispositivo puede migrar lo cual no afecta a la biocompatibilidad pero modifica la distribución del fármaco en los tejidos oculares. Esto puede prevenirse mediante la reducción del tamaño del dispositivo

de tal modo que su implantación sea óptima. Asimismo esta reducción puede disminuir la incidencia de sinequia, evitando así que el iris sea empujado hacia la córnea. La biocompatibilidad y la reducción de la PIO durante las 23 semanas en las que estuvo implantado el dispositivo hacen que dicha formulación tenga un prometedor futuro en los nuevos tratamientos del glaucoma (15).

Dentro de este grupo se encuentra también el implante de liberación sostenida de bimatoprost. En este caso el polímero empleado es un derivado del ácido poli(láctico-co-glicólico). Para este implante se realizó un ensayo clínico que contaba con 75 pacientes de 6 países diferentes que habían sido diagnosticados glaucoma de ángulo abierto en ambos ojos.

El estudio demostró la eficacia de este dispositivo puesto que todos los pacientes vieron disminuida la PIO y solo 4 de los 75 pacientes tuvieron que ser rescatados con un tratamiento tópico o con otro implante.

El estudio puso de manifiesto la tolerancia y eficacia del implante durante los 6 meses en los que se realizó. Durante dicho periodo se produjo una disminución de la PIO al liberar el fármaco de manera más selectiva, lo que promueve que llegue a los tejidos diana, aumentando así su eficacia y disminuyendo así los efectos adversos debidos a la exposición ocular y de los tejidos de alrededor al fármaco. El 83,3% de los pacientes recomendaron el uso del implante y puede tenerse en consideración su uso en el tratamiento de otras patologías crónicas oculares (16).

4.2. HIDROGELES

En la actualidad se han desarrollado diferentes formulaciones en forma de hidrogel con el fin de mantener las ventajas que supone la administración de colirios oculares, comodidad en la administración y alta aceptación por parte del paciente. Los colirios sufren eliminación en la superficie ocular como consecuencia de su dilución con el líquido lagrimal, el drenaje nasolagrimal y el parpadeo, provocando que el tiempo de permanencia ocular de los mismos sea de corta duración (menor de 3 minutos) y la penetración del fármaco se vea dificultada limitando su biodisponibilidad (17). Además, la exposición crónica a agentes conservantes incluidos en la formulación como el cloruro de benzalconio se encuentra asociada a efectos adversos tales como lagrimeo, ardor, irritación y sequedad ocular.

Uno de los sistemas desarrollados dentro de este grupo es el hidrogel termosensible a base de quitosano que alberga al agente hipotensor latanoprost sin la presencia de agentes

conservantes. El quitosano es un polímero catiónico natural biocompatible que presenta capacidad de gelificación, pudiéndose utilizar para uso oftálmico.

Es administrado como un colirio y se transforma en hidrogel tras su administración como consecuencia de interacciones hidrofóbicas, pero también mediante puentes de hidrógeno e interacciones electrostáticas, siendo la temperatura de gelificación de 34°C. De este modo el hidrogel formado presenta una estructura porosa que permite la liberación del fármaco de forma sostenida hasta 7 días. El principio activo penetra a través de la córnea donde es hidrolizado por esterasas a su forma ácida (forma farmacológicamente activa) consiguiendo una disminución de la PIO. Este hidrogel resulta ventajoso ya que no se observaron alteraciones en la integridad del epitelio de la córnea, efectos citotóxicos, inflamación o fibrosis tras su administración.

Estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran que dicho hidrogel presenta propiedades prometedoras para la liberación sostenida de latanoprost disminuyendo los niveles de la PIO durante 7 días (18).

También se ha desarrollado un hidrogel de quitosano y gelatina formado *in situ* que disminuye la PIO mediante la liberación sostenida de maleato de timolol durante 24 horas, siendo sin embargo el doble de la disminución de la PIO producida por los colirios convencionales que contienen el mismo principio activo. El hidrogel está formado por quitosano y gelatina entrecruzados con hidrato de sal disódica de β -glicerofosfato y con genipin. El genipin es un reactivo de entrecruzamiento, obtenido del geniposide, responsable directo del tiempo de gelificación ya que a mayor concentración de genipin el tiempo de gelificación es menor. Además disminuye la liberación del fármaco y permite que el tiempo de retención ocular de la formulación sea mayor, aumentando la biodisponibilidad y haciendo que pueda ejercer su mecanismo de acción de manera eficaz.

A pesar del potencial que presenta este sistema, aumentando la biodisponibilidad y los efectos terapéuticos del fármaco, de momento no supone una gran diferencia con respecto a la forma farmacéutica de referencia (19).

A fin de evitar las limitaciones que suponen las suspensiones, como son los efectos adversos locales y sistémicos, la brinzolamida también ha sido objeto de la formación de un hidrogel a base de goma Gellan. La goma Gellan es un polisacárido extracelular bacteriano de alto peso molecular secretado por *Pseudomonas elodea*. Este polisacárido está compuesto por una unidad de α -1-ramnosa, una de ácido β -d-glucurónico y dos de β -d-glucosa, tetrasacárido

que se repite a lo largo del polisacárido y cuya conformación se consigue mediante la bajada progresiva de temperaturas y la presencia de cationes. Su aplicación biomédica se debe a la biocompatibilidad y baja citotoxicidad que presenta.

La formación del gel *in situ* permite que el fármaco se libere durante 12 horas mediante la disminución de la difusión y la erosión del polímero por parte del gel aumentando así la retención del fármaco y su biodisponibilidad, de tal modo que, cuanto mayor es la concentración de goma Gellan menor es la liberación del fármaco, siguiendo una cinética de liberación de primer orden. Esa liberación sostenida conlleva a una reducción más prolongada de la PIO respecto a la conseguida con otras formulaciones del fármaco y a que la irritación ocular y el edema se vean disminuidos (20).

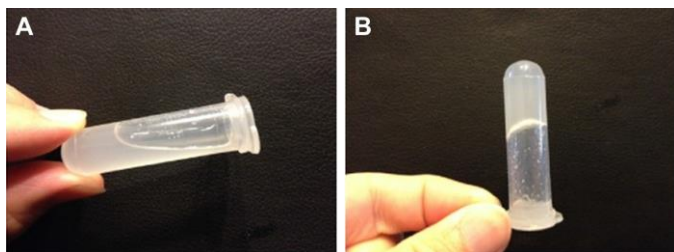


Figura 4. Aspecto inicial de la formulación (0.5% de goma Gellan p/v) (A) y formación del hidrogel *in vitro* tras ponerse en contacto con el líquido lagrimal (B). Sun J et al. A novel ocular delivery of brinzolamide based on gellan gum: *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 12: 383-389.

4.3. LENTES DE CONTACTO

Las lentes de contacto (LCs) permiten una liberación controlada y sostenida del fármaco en el ojo sin el riesgo de comprometer el funcionamiento óptico, consiguiendo un incremento de la eficacia terapéutica, una reducción en las fluctuaciones del fármaco y una disminución de la dosis de fármaco administrado. Las LCs terapéuticas consisten en lentes blandas formadas por matrices poliméricas de hidroxietilmetacrilato impregnadas del fármaco según diferentes técnicas. La liberación del fármaco se realiza mediante la difusión de este a través de la película posterior de la lente cuando se pone en contacto con el líquido lagrimal(21).

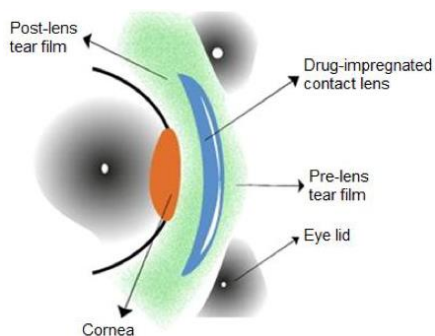


Figura 5. Liberación en la superficie ocular del fármaco administrado por medio de lentes de contacto. Carvalho I et al. Sustained drug release by contact lenses for glaucoma treatment- a review. *J Control Release.* 2015; 202: 76-82.

Un ejemplo de este dispositivo en el tratamiento del glaucoma son las LCs de betaxolol. Estas LCs constan de una capa interna formada por la mezcla de un polímero

hidrofóbico de acetato de celulosa y Eudragit S100 y una película de recubrimiento compuesta por un hidrogel de silicona.

El acetato de celulosa es un polímero biocompatible y no biodegradable utilizado como material de recubrimiento ya que permite obtener una liberación controlada del fármaco. Sin embargo, si se emplea en solitario provoca una liberación inicial brusca y pH-independiente. Eudragit S100 es un polímero que se disuelve a un pH superior a 7 y no provoca una liberación inicial brusca. Por esta razón se utilizan ambos polímeros consiguiendo así una liberación sostenida y pH-dependiente del fármaco de hasta 120 horas. La silicona tiene como fin recubrir las LCs para un uso prolongado.

El mecanismo de liberación del betaxolol a partir de la lente comienza cuando se pone en contacto con el líquido lagrimal. De esta forma el fármaco se filtra a través de la malla polimérica de Eudragit S100 facilitando la formación de grietas e imperfecciones en la película que permiten, a su vez, la difusión del agente hipotensor consiguiendo así una liberación sostenida del mismo. Puesto que la liberación es pH-dependiente no se produce pérdida del fármaco durante el almacenamiento (22).

4.4. MICRO Y NANOPARTÍCULAS

Las micropartículas (1 a 1000 μm) permiten el transporte y liberación de sustancias activas de manera controlada y sostenida además de protegerlas frente a la degradación y aclaramiento fisiológico. Estas pueden ser microcápsulas (reservorios con una capa interna líquida y una membrana polimérica) o microesferas (red polimérica sólida con una estructura tipo matriz). De manera análoga, las nanopartículas, con un tamaño inferior (1-1000 nm), también pueden presentarse en forma de nanocápsulas o nanoesferas (23).

Se han desarrollado numerosos sistemas diferentes en forma de micro y nanopartículas con el fin de mejorar la biodisponibilidad de las sustancias activas y reducir la pauta posológica. Un ejemplo de esto son las microesferas de un polímero Eudragit modificado (RL y RS) y del compuesto inorgánico montmorillonita administrados en forma de solución. El Eudragit modificado tiene carga positiva que permite que la formulación permanezca durante más tiempo en la superficie de la córnea mientras que la montmorillonita es capaz de modular la liberación del fármaco, el betaxolol, que se realiza de acuerdo con una cinética de primer orden.

Mediante este sistema se consigue una liberación del fármaco durante 12 horas de acuerdo con distintos mecanismos: en una primera fase se produce una liberación del betaxolol adsorbido en la superficie de las microesferas, seguido del betaxolol encapsulado en la matriz de la microesfera que no está intercalado en la capa de montmorillonita. A su vez, el fármaco intercalado en la capa de montmorillonita se libera a la región interna de la matriz de las microesferas (Fig. 5), consiguiendo una reducción de la PIO mucho más intensa (24).

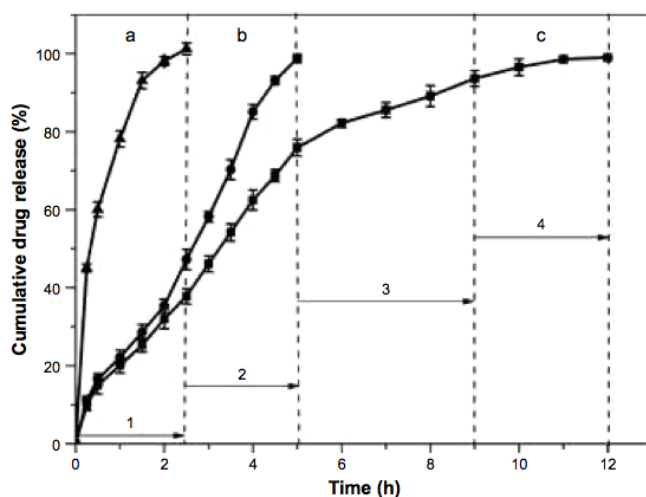


Figura 6. Estudio de la liberación de betaxolol en (a) solución de betaxolol, (b) microesferas de betaxolol convencionales y (c) microesferas de betaxolol encapsulado. Se muestra la liberación del fármaco (%) a lo largo del tiempo (h). Tian S et al. *Controlled drug delivery for glaucoma therapy using montmorillonite/Eudragit microspheres as an ion-exchange carrier. Int J Nanomed.* 2018; 13: 415-428.

También se han desarrollado micropartículas biodegradables de dorzolamida (9,7 μm), encapsulada en un copolímero de polietilenglicol y ácido sebácico, para inyección subconjuntival, consiguiendo una liberación *in vitro* del fármaco durante 12 días mientras que la reducción de la PIO *in vivo* se mantuvo durante 35 días tras la inyección subconjuntival en conejos normotensivos. Se trata de un método prometedor para la liberación controlada de fármacos puesto que la medicación se inyecta por vía periocular sin penetrar en los componentes estructurales del ojo, evitando los riesgos asociados a las inyecciones intraoculares como visión borrosa o infección (25).

Recientemente aparecen estudios en los que se le atribuye un cierto efecto hipotensor a sustancias antioxidantes como el resveratrol y en los que se describen nanopartículas (308 nm) de quitosano y polietilenglicol (PEG) cargadas con dicho agente activo. A la formulación desarrollada se incorpora también quercetina, antioxidante natural como el resveratrol,

consiguiendo un efecto sinérgico de ambos. El sistema es un polímero mucoadhesivo que permite la adhesión de las nanopartículas a la capa de mucina que recubre la conjuntiva y la córnea del ojo. Así se consigue un aumento del tiempo de permanencia de la formulación en la superficie ocular y un contacto estrecho entre el fármaco y los tejidos de absorción del mismo, lo que resulta en un aumento de su concentración y de su absorción. El sistema fue evaluado *in vivo* en conejos normotensivos donde se demostró una reducción de la PIO durante 8 horas (26).

4.5. LIPOSOMAS

Los liposomas son vesículas esféricas compuestas por un núcleo acuoso rodeado por bicapas fosfolipídicas concéntricas (23) (Fig. 6). Los beneficios que presentan son la alta biocompatibilidad, tasa de eliminación reducida, ausencia de inmunogenicidad y escasa toxicidad.



Figura 7. Liposoma. *Weng Y et al. Nanotechnology-based strategies for treatment of ocular disease. Acta Pharm Sin B. 2017; 7(3): 281-291.*

Con el fin de mejorar la permeabilidad ocular, el tiempo de permanencia precorneal y la biodisponibilidad del maleato de timolol se ha desarrollado una formulación en la que el fármaco se encuentra en el interior de liposomas.

La mejora en la permeabilidad y tiempo de permanencia se consiguen gracias al polímero quitosano que recubre los liposomas. Se producen interacciones electrostáticas entre la carga positiva del quitosano y la carga negativa de la mucosa ocular que mejora el tiempo de permanencia de los liposomas en el globo ocular y con ello la biodisponibilidad del fármaco se ve aumentada, la cual también se ve favorecida por el pequeño tamaño de partícula de la formulación.

La liberación del fármaco se obtiene en dos fases. Durante la primera hora se produce una rápida liberación del 30% del fármaco y posteriormente se libera de manera sostenida durante 12 horas consiguiéndose una reducción eficaz de la PIO de manera más intensa que en la formulación de referencia (gotas oculares) reduciéndose así la frecuencia de

administración diaria de la formulación lo cual mejora el cumplimiento del tratamiento del paciente (27).

Los liposomas también han sido objeto de estudio para la mejora de la formulación de la brinzolamida. En este caso también se obtuvo un comportamiento bifásico de la liberación del fármaco *in vitro*: la primera hora se produjo la liberación del 55% de la dosis, debido a la liberación de la brinzolamida adsorbida en la superficie de los liposomas, que fue seguida por una liberación sostenida del agente hipotensor durante 6 horas.

Con esta formulación se consiguió una reducción de la PIO en conejos más sostenida resultando 10 veces superior a la eficacia conseguida *in vivo* con la formulación comercial disponible (28).

4.6. DENDRÍMEROS

Los dendrímeros son macromoléculas tridimensionales, altamente ramificadas, que recuerdan a la arquitectura de los árboles (23) (Fig. 7). Son considerados transportadores prometedores debido a su tamaño nanométrico y a las técnicas de preparación que posibilitan el fácil diseño de su superficie a medida. Además permiten modificar la liberación de las sustancias que albergan y dirigirlas a la diana terapéutica.



Figura 8. Dendrímero. *Weng Y et al. Nanotechnology-based strategies for treatment of ocular disease. Acta Pharm Sin B. 2017; 7(3): 281-291.*

Dentro de los dendrímeros desarrollados para la administración ocular los de poli(propilenoimina) se han asociado a la acetazolamida originando una mejora en el tiempo de permanencia ocular del fármaco y en la reducción de la PIO.

La reducción de la PIO se produce gracias a la liberación de la acetazolamida del dendrímero durante 6 horas, consiguiendo un efecto hipotensor mayor que el conseguido para la formulación de acetazolamida. Sin embargo, el tiempo de liberación puede prolongarse al aumentar la retención ocular de la formulación por medio de su atrapamiento en el *cul-de-sac*, haciendo que esta formulación sea prometedora en la liberación ocular de fármacos en el glaucoma (29).

La puerarina, isoflavona obtenida de la raíz *Pueraria lobata*, pese a tener la capacidad de reducir la PIO y facilitar el flujo sanguíneo ocular, presenta una baja solubilidad y permeabilidad por las membranas biológicas lo que hace que tenga una baja biodisponibilidad y se vea condicionado su uso. No obstante, con el fin de poder utilizar dicha sustancia activa se ha investigado su inclusión en dendrímeros de poli(amidoamina) (PAMAM).

El dendrímero PAMAM es capaz de aumentar la penetración a través de la córnea de la puerarina al interactuar el dendrímero, catiónico, con la córnea, cargada negativamente a pH fisiológico. Además, PAMAM es capaz de incorporarse a la bicapa lipídica de las células epiteliales de la córnea, perdiéndose las uniones establecidas entre dichas células, facilitando así la liberación de la sustancia activa por los espacios paracelulares (30). El dendrímero de puerarina demostró obtener un mayor tiempo de permanencia ocular en conejos respecto a las gotas oculares de puerarina, sin dañar el epitelio o endotelio corneal (31).

5. CONCLUSIONES

Los resultados de este trabajo indican la ventaja de los dispositivos de cesión controlada de agentes hipotensores respecto al tratamiento tradicional, suponiendo una alternativa al mismo. Gracias al desarrollo de estos nuevos sistemas de administración se puede conseguir una mejora de la calidad de vida del paciente y del cumplimiento del tratamiento.

6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Rieger-Reyes C, Rubio Galán FJ. Glaucoma: implicaciones farmacológicas. Semergen. 2013; 39 (1): 26-33.
- (2) Honrubia López FM, García Sánchez J. Evolución del concepto de glaucoma. En: Sociedad Española de Oftalmología. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Madrid: 2013. p. 15-23.
- (3) Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11): 2081-2090.
- (4) Aguirre Balsalobre F, Hernández Pardines F, Orts Vila P, Fernández Montalvo L. Formación del humor acuoso y drenaje vía trabecular. En: Lavín Dapena C, Alcocer Yuste P. Cirugía microincisional del glaucoma. Málaga: Sociedad Española de Oftalmología; 2016. p. 47-53.

- (5) Glaucoma research foundation. Tipos de glaucoma [internet]. [Consultado 6 Marzo 2018]. Disponible en: <https://www.glaucoma.org/es/tipos-de-glaucoma.php>
- (6) Garrido Bañuelos G. El glaucoma, neuropatía óptica. Cuadernos del Tomás. 2011 (3): 187-208.
- (7) Alward W. Tipos de glaucoma. En: Krachmer J, editor. Glaucoma, los requisitos en oftalmología. Madrid: Elsevier; 2001. p. 109-154.
- (8) Olitsky S, Reynolds J. Primary infantile glaucoma [Internet]. UpToDate: Paysse E, Armsby C; 2017 [Consultado 4 Abril 2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/primary-infantile-glaucoma>
- (9) García García MA, Schargel Palacios K, Belda Sanchís JI. Glaucoma juvenil. Gac Sanit. 2015; 505.
- (10) Díez Gómez M.A. Tratamiento del glaucoma. Inf Ter Sist Nac Salud. 1998; 23:1-6.
- (11) Sáenz Francés F, García Feijóo J, Santos E, Martínez de la Casa JM, Méndez Hernández C, García Sánchez J. Glaucoma, factores de riesgo. En: Sociedad Española de Oftalmología. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Madrid: 2013. p. 23-29.
- (12) Marcos Medialdea S. Tratamiento farmacológico tópico del glaucoma de ángulo abierto. CADIME. 2005; 21(5): 18-20.
- (13) Rieger-Reyes C, Rubio Galán FJ. Glaucoma: implicaciones farmacológicas. Semergen. 2013; 39 (1): 26-33.
- (14) Tian K, Shibata-Germanos S, Pahlitzsch M, Cordeiro MF. Current perspective of neuroprotection and glaucoma. Clinical Ophthalmology. 2015; 9: 2109-2118.
- (15) Kim J, Kudisch M, Konichi da Silva NR, Asada H, Aya-Shibuya E, Bloomer MM et al. Long-term intraocular pressure reduction with intracameral polycaprolactone glaucoma devices that deliver a novel anti-glaucoma agent. J Control Release. 2018; 269: 45-51.
- (16) Craven R, Walters T, Bejanian M, Lee S, Goodkin M, Zhang J et al. Bimatoprost sustained-release implants for glaucoma therapy: 6-months results from a phase I/II clinical trial. American journal of ophthalmology. 2016; 175: 137-147.
- (17) Cho IS, Park CG, Huh BK, Cho MO, Khatun Z, Li Z et al. Thermosensitive hexanoyl glycol chitosan-based ocular delivery system for glaucoma therapy. Acta Biomater. 2016; 39: 124-132.
- (18) Cheng YH, Tsai TH, Jhan YY, Chiu AW, Tsai KL, Chien CS et al. Thermosensitive chitosan-based hydrogel as a topical ocular drug delivery system of latanoprost for glaucoma treatment. Carbohydr Polym. 2016; 144: 390-399.

- (19) Song T, Nagai N, Saijo S, Kaji H, Nishizawa M, Abe T. In situ formation of injectable chitosan-gelatin hydrogels through double crosslinking for sustained. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 12: 383-389.
- (20) Sun J, Zhou Z. A novel ocular delivery of brinzolamide based on gellan gum: in vitro and in vivo evaluation. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 12: 383-389.
- (21) Carvalho I, Marques C, Oliveira R, Coelho P, Costa P, Ferreira D. Sustained drug release by contact lenses for glaucoma treatment- a review. *J Control Release.* 2015; 202: 76-82.
- (22) Zhu Q, Cheng H, Huo Y, Mao S. Sustained ophthalmic delivery of highly soluble drug using pH-triggered inner layer-embedded contact lens. *Int J Pharm.* 2018; 544 (1): 100-111.
- (23) Andrés Guerrero V, Bravo Osuna I, Pastoriza P, Molina Martínez I, Herrero Vanrell R. Novel technologies for the delivery of ocular therapeutics in glaucoma. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2017; 42: 181-192.
- (24) Tian S, Li J, Tao Q, Zhao Y, Yang F, Duan H et al. Controlled drug delivery for glaucoma therapy using montmorillonite/Eudragit microspheres as an ion-exchange carrier. *Int J Nanomed.* 2018; 13: 415-428.
- (25) Fu J, Sun F, Liu W, Liu Y, Gedam M, Hu Q et al. Subconjunctival Delivery of Dorzolamide-Loaded Poly(ether- anhydride) Microparticles Produces Sustained Lowering of Intraocular Pressure in Rabbits. *Mol Pharm.* 2016; 13 (9): 2987-2995.
- (26) Natesan S, Pandian S, Ponnusamy C, Palanichamy R, Muthusamy S, Kandasamy R. Co-encapsulated resveratrol and quercetin in chitosan and peg modified chitosan nanoparticles: For efficient intra ocular pressure reduction. *Int J Biol Macromol.* 2017; 104: 1837-1845.
- (27) Tan G, Yu S, Pan H, Li J, Liu D, Yuan K et al. Bioadhesive chitosan-loaded liposomes: A more efficient and higher permeable ocular delivery platform for timolol maleate. *Int J Biol Macromol.* 2017; 94: 355-363.
- (28) 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. *Pharm Sci Tech.* 2016; 17 (3): 710-717.
- (29) Mishra V, Jain NK. Acetazolamide encapsulated dendritic nano-architectures for effective glaucoma management in rabbits. *Int J Pharm.* 2014; 461: 380-390.
- (30) Yao WJ, Xun KX, Liu Y, Liang N, Mu H, Yao C et al. Effect of Poly(amidoamine) Dendrimers on Corneal Penetration of Puerarin. *Biol Pharm.* 2010; 33 (8): 1371-1377.
- (31) Yao W, Sun K, Mu H, Liang N, Liu Y, Yao C et al. Preparation and characterization of puerarin– dendrimer complexes as an ocular drug delivery system. *Drug Dev Ind Pharm.* 2010; 36 (9): 1027-1035.