



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: DESARROLLO FARMACÉUTICO Y
APLICACIÓN DE IMPLANTES
BIODEGRADABLES EN OFTALMOLOGÍA**

Autor: María Alonso Arcones

DNI: 70263643T

Tutor: Prof. Vanessa Andrés Guerrero

Convocatoria: Junio 2019

Contenido:

1	RESUMEN.....	3
2	INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
3	OBJETIVOS.....	3
4	METODOLOGÍA.....	4
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	4
5.1	ANATOMÍA OCULAR.....	4
5.2	DINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO.....	5
5.3	GLAUCOMA.....	7
5.3.1	TIPOS DE GLAUCOMA.....	7
5.3.2	EPIDEMIOLOGÍA.....	8
5.3.3	FACTORES DE RIESGO.....	8
5.3.4	LESIÓN GLAUCOMATOSA.....	9
5.3.5	MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO.....	9
5.3.6	OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO MÉDICO.....	9
5.4	FÁRMACOS HIPOTENSORES EN EL TRATAMIENTO MÉDICO DEL GLAUCOMA.....	10
5.4.1	CLASIFICACIÓN.....	10
5.4.2	BIMATOPROST.....	11
5.5	FORMULACIONES CONVENCIONALES DE ADMINISTRACIÓN TÓPICA OFTÁLMICA.....	12
5.5.1	FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN TÓPICA OCULAR.....	12
5.5.2	REQUERIMIENTOS DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS DE ADMINISTRACIÓN OCULAR.....	13
5.5.3	ENSAYOS REQUERIDOS EN PREPARADOS OFTALMICOS SEGÚN REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA.....	14
5.5.4	FACTORES QUE AFECTAN LA BIODISPONIBILIDAD OCULAR.....	15
5.6	SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE AGENTES HIPOTENSORES.....	15
5.6.1	VENTAJAS.....	15
5.6.2	TIPOS.....	15
5.7	ANILLO DE BIMATOPROST.....	17
5.7.1	COMPOSICIÓN.....	17
5.7.2	EFECTO TERAPEUTICO.....	18
5.7.3	PUBLICACIONES DESTACADAS.....	18
6	CONCLUSIONES.....	19
7	BIBLIOGRAFÍA.....	20

1 RESUMEN

La vía de administración tópica oftálmica es la más frecuentemente usada para el tratamiento de la mayoría de las patologías oculares, mediante la aplicación de colirios. El problema es que el ojo por su anatomía condiciona la biodisponibilidad de los fármacos, y por la compleja pauta posológica, en ocasiones no conseguimos la eficacia terapéutica deseada.

Actualmente se están desarrollando formulaciones de sistemas de liberación controlada, entre los que se encuentran los implantes oculares biodegradables, que se implantan en la cavidad intracamerular durante un tiempo, y van liberando el fármaco de forma selectiva al tejido dañado, a la vez que se va disolviendo la matriz, consiguiendo aumenta la biodisponibilidad y mejorar el cumplimiento por parte del paciente.

2 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Una de las patologías más frecuentes en el ámbito de la oftalmología es el glaucoma. Se trata de una enfermedad multifactorial que afecta a la visión, y cuya sintomatología no es apreciable hasta que la enfermedad se encuentra en estados avanzados, ya que la población no está concienciada con la gravedad de la enfermedad, y en donde la detección precoz es muy deficitaria.

El humor acuoso es un líquido transparente que se produce constantemente, y su función principal es el mantenimiento de la presión intraocular (PIO). El problema aparece cuando el humor acuoso no se drena correctamente, y se descompensa el equilibrio entre la producción y eliminación, lo que produce el incremento de la PIO, una disminución de la perfusión de la sangre que irriga a las células ganglionares de la retina, y como consecuencia estas células van muriendo progresivamente, y se va perdiendo la visión, e incluso se puede producir ceguera.

El tratamiento para el glaucoma, busca reducir la PIO mediante la aplicación de colirios hipotensores para prevenir la pérdida de campo visual, y mantener la estructura y función del nervio óptico. El problema de esta forma farmacéutica, es el incumplimiento por parte de los pacientes, que se debe a la falta de sintomatología, y a los efectos adversos que producen los colirios.

Veremos cómo actualmente se están desarrollando alternativas para solventar estos problemas mediante la aplicación de sistemas de liberación controlada de agentes hipotensores que permiten mayor comodidad y efectividad del tratamiento.

3 OBJETIVOS

Los objetivos de este Trabajo de Fin de Grado son:

1. Realizar una revisión de la patología del glaucoma.
2. Analizar los distintos fármacos hipotensores, según su mecanismo de acción que existen actualmente para el tratamiento médico del glaucoma.
3. Revisar los distintos tipos de formulaciones farmacéuticas convencionales de administración tópica oftálmica actualmente usados, y los inconvenientes que presentan con respecto a la biodisponibilidad ocular.
4. Conocer los sistemas de liberación controlada de agentes hipotensores que actualmente se están desarrollando y los beneficios que presentan frente a formulaciones convencionales.
5. Conocer el desarrollo y efecto terapéutico de los implantes biodegradables oculares, concretamente del anillo de bimatoprost.

4 METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de artículos de investigación, publicados en revistas científicas como PubMed, Medline, y ScienceDirect. Las palabras utilizadas para realizar la búsqueda han sido: anillo de Bimatoprost, lentes de contacto, implantes oculares, dendrímeros, liposomas, tratamiento hipotensivo, presión intraocular, glaucoma, Andrés – Guerrero V [author], y Bravo – Osuna I [author].

Además, he consultado páginas oficiales de sociedades científicas de oftalmología, Sociedad Española de Glaucoma, Sociedad de Oftalmología de la Comunidad Valenciana, Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y Academia Americana de Oftalmología. También he consultado la Real Farmacopea Española.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 ANATOMÍA OCULAR

Las estructuras externas del ojo, que se pueden diferenciar con facilidad, simplemente con mirarnos a los ojos, son los párpados, esclerótica, pupila, iris y cornea.

Los **parpados** (superior e inferior), son estructuras móviles y flexibles, y entre sus funciones encontramos: la protección del globo ocular, y proporcionar componentes a la lagrime, que mediante el reflejo del parpadeo se va a distribuir a lo largo de la superficie ocular evitando la desecación. Además mediante el movimiento del parpadeo se consigue la secreción lagrimal para eliminarla por el conducto naso lagrimal que se sitúa en el borde del párpado, en el ángulo interno del ojo. Además en el margen palpebral se ubican las **pestañas**, cuya función es la protección frente a sustancias extrañas.

La **esclerótica** es una capa fibrosa que compone “la parte blanca del ojo”, tiene función protectora. Esta capa aporta la resistencia y elasticidad al ojo necesaria para soportar la presión intraocular y evitar su deformación. La esclerótica está recubierta por una capa mucosa que es la **conjuntiva**, que contiene los vasos sanguíneos, que drenan la sangre al ojo.

El **iris** es la parte coloreada del ojo, que según la persona puede ser marrón, azul o verde. En la parte central del iris esta la **pupila** que es un agujero que permite la entrada de luz. Se van a encargar de regular la cantidad de luz que entra en la parte posterior del ojo, con el objetivo de facilitar el enfoque de la retina. El tamaño de la pupila está regulado por los músculos que forman el iris, los cuales se contraen y se relajan en función de la cantidad de luz que capta.

La **cornea**, es muy difícil de visualizar a simple vista, es transparente. Esta delante del iris y la pupila. Es la primera lente del globo ocular, y junto al cristalino permiten enfocar las imágenes de forma nítida en la retina.

Las estructuras internas, no se pueden diferenciar a simple vista:

El **cristalino**, estructura que se encuentra justo detrás de del iris y la pupila. Es la segunda lente transparente que encontramos, y que junto con la córnea, permite el paso de la luz y los proyecta sobre la retina, con el objetivo de obtener una imagen nítida. Es una lente biconvexa, que está sujeta por los **ligamentos suspensorios**, que lo unen al **cuerpo y músculo ciliar**, que es una extensión del iris. La contracción o relajación de los músculos

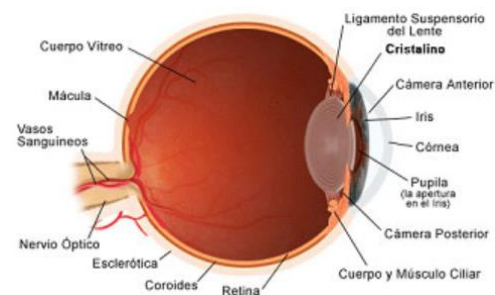


Figura 1. Corte transversal del globo ocular. ¹

ciliares, permite el cambio de forma del cristalino, proceso que llamamos **acomodación** que consiste en la capacidad de enfocar objetos cuando miramos a distintas distancias.

Podemos diferenciar tres cámaras: **la cámara anterior** (entre la córnea y el iris), **la cámara posterior** (entre el iris y el cristalino), y por último **la cámara vítrea** (detrás del cristalino).

El humor acuoso es un líquido transparente que recubre la cámara anterior y posterior, es producido por los cuerpos ciliares. Viaja a través de la pupila a la cámara anterior. Con este líquido conseguimos mantener la presión intraocular adecuada, es decir, el equilibrio entre la producción y eliminación del líquido.

El humor vítreo es una sustancia transparente y gelatinosa, rellena la cámara vítrea y participa en el mantenimiento de la forma del globo ocular.

La retina es la capa más interna, se encuentra tapizando toda la parte posterior del globo ocular. Es una capa de tejido nervioso, que va a captar la luz que llega y la convierte en impulso nervioso, mediante unas células especiales que son los **fotorreceptores** (conos y bastones).

- **Los conos** perciben el color y necesitan mayor intensidad de luz para estimular el impulso nervioso que los bastones. Hay tres tipos de conos (rojos, verdes y azules), que nos permiten poder diferenciar toda la gama de colores.
- **Los bastones**, distingue el negro, blanco y las sombras grises; nos dan información acerca de la forma de los objetos que percibe.

Cuando un oftalmólogo realiza un estudio del fondo de ojo, se van a diferenciar dos partes significativas de la retina:

- **La macula** es una zona de la retina que se encarga de la visión central, en el centro está la fovea, que nos permite visualizar los detalles más minuciosos.
- **La papila** es el punto donde confluyen las fibras nerviosas originadas en la retina para formar en nervio óptico; también se le conoce como punto ciego, ya que en esta zona no existen fotorreceptores, y es una zona insensible a la luz.

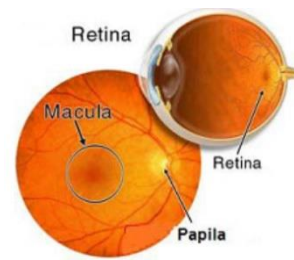


Figura 2. Retina. ¹

El **nervio óptico**, es el encargado de llevar los impulsos nerviosos originados por la estimulación de los fotorreceptores en la retina hasta el cerebro, donde se procesan e interpretan las imágenes percibidas.¹

5.2 **DINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO**

El humor acuoso es un líquido incoloro que circula de manera continua desde la cámara posterior a la cámara anterior. La formación del humor acuoso se produce por los cuerpos ciliares. La función principal la conservación de la transparencia, el intercambio de metabolitos con la córnea, cristalino y humor vítreo, y la eliminación de restos hemáticos y productos de inflamación.

El cuerpo ciliar, está formado por una densa red capilar, un estroma conectivo y una doble barra epitelial que separa de la cámara posterior. La red capilar tiene abundantes fenestraciones y poros, y llega hasta el epitelio ciliar.

La formación del humor acuoso y su secreción a la cámara posterior se llevan a cabo mediante:

- **Secreción activa**, fenómeno biológico especializado para el transporte de sustancias que se realiza en contra de gradiente y con gasto de energía. La bomba Na/K ATPasa se va encargar de regular las concentraciones de los iones mayoritariamente; pero también existen otras bombas relacionadas con el transporte iónico activo que son H/K ATPasa, y Ca ATPasa. Estas enzimas son capaces de convertir la energía química en gradiente osmótico. Este mecanismo es el principal responsable de la producción del humor acuoso.
- **Ultrafiltración**, paso a través de poros a consecuencia de un gradiente osmótico.
- **Difusión simple**, el paso de una sustancia a través de un medio en respuesta a la diferencia de concentraciones.

Existen dos tipos de vías del drenaje del humor acuoso:

A. Vía convencional, canalicular o presión dependiente:

El humor acuoso que se produce por la filtración de la sangre a través de los procesos ciliares y difunde desde la cámara posterior a la cámara anterior a través de la pupila hasta alcanzar el ángulo iridocorneal por donde se elimina. En el ángulo iridocorneal se encuentran las estructuras de drenaje del humor acuoso, que son: el canal de Schlemm (como una tubería que rodea el ojo y recoge el humor acuoso), y la malla trabecular (funciona como un filtro, formada de tejido poroso; por tanto se encargara de atrapar partículas que pueda contener el humor acuoso).

El canal de Schlemm rodea como un anillo al ángulo iridocorneal, y presentan unas aberturas, que conectan con unos tubos colectores que llevan el humor acuoso drenado hasta las venas episclerales.

La fuerza que permite el movimiento del humor acuoso a través de la malla trabecular y el canal de Schlemm, se debe al pulso que genera el corazón con cada latido que se transmite por todas las arterias del cuerpo. En el ojo se genera una pequeña pulsación sincronizada con el ritmo cardíaco, y como consecuencia se va a producir una pequeña oscilación de la PIO, lo que facilita el drenaje del humor acuoso. Este hecho explica que el canal de Schlemm se contraiga en la sístole, y se dilate con la diástole.²

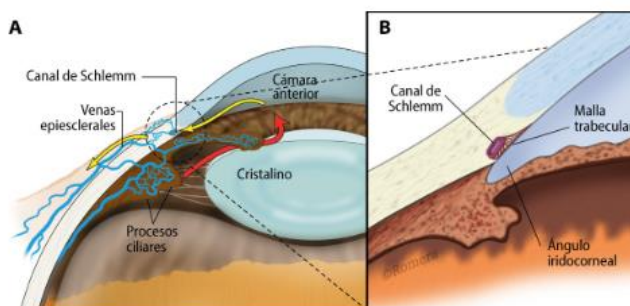


Figura 3. Dinámica del humor acuoso. En A, producción del humor acuoso, y transporte hasta la cámara anterior. En B aplicación del ángulo iridocorneal, drenaje del humor acuoso.³

B. Vía no convencional, uveoescleral o presión independiente:

Se trata de una vía de eliminación del humor acuoso totalmente independiente a la acción de la presión intraocular. El humor acuoso cuando pasa a la cámara anterior difunde por todas las estructuras oculares, pasando por el tejido conectivo perimuscular, espacio supracoroideo, y siendo finalmente evacuado por los vasos coroideos o por vía transescleral hacia circulación venosa.²

5.3 GLAUCOMA

El glaucoma es una enfermedad multifactorial que afecta a la visión, producida por un daño progresivo del nervio óptico. El ojo constantemente está produciendo humor acuoso, que se drena para mantener un equilibrio entre la producción y la eliminación del líquido; este proceso permite mantener la presión intraocular (PIO) estable. Pero sin embargo, cuando el humor acuoso no se drena correctamente, debido a que el ángulo iridocorneal o ángulo de drenaje falla, el humor acuoso se acumula, y como consecuencia, se produce un aumento de la presión intraocular y daño del nervio óptico.

El problema de esta enfermedad radica en que su sintomatología no es apreciable hasta que la enfermedad se encuentra en estados avanzados; es decir, hasta que un gran número de fibras nerviosas que componen el nervio óptico mueren. En el momento que mueren todas las fibras nerviosas del nervio óptico, se produce la ceguera.⁴

5.3.1 TIPOS DE GLAUCOMA

Existen principalmente dos tipos de glaucoma, que son el de ángulo abierto, y el de ángulo cerrado, pero además existen otros tipos menos habituales.

a. Glaucoma crónico de ángulo abierto:

En este caso el ojo no drena como debería el humor acuoso por el ángulo iridocorneal, como resultado la PIO aumenta y se comienza a dañar el nervio óptico de forma progresiva, debido a la fuerza que ejerce en la parte posterior del ojo. Esta provocado por la obstrucción lenta de los canales de drenaje. Se denomina de ángulo abierto, debido a que existe un ángulo amplio entre el iris y la zona de drenaje.

Este tipo de glaucoma no es doloroso y al inicio de la enfermedad no va a causar ningún signo en el cambio de la visión. Se trata del tipo de glaucoma más frecuente.

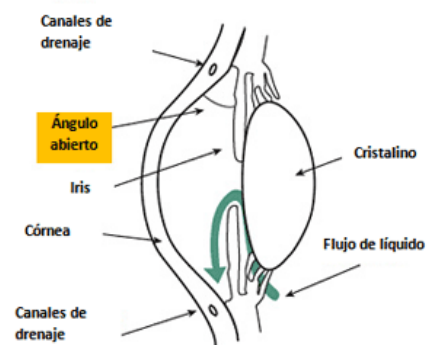


Figura 4. Glaucoma crónico de ángulo abierto.⁵

b. Glaucoma de ángulo cerrado (también llamado de ángulo estrecho):

Este tipo de glaucoma, es menos común. Se produce cuando el iris de la persona está muy cerca del ángulo iridocorneal del ojo. El iris puede llegar a bloquear la zona de drenaje del humor acuoso. Puede darse de forma aguda o crónica.

Si el bloqueo es total, la presión intraocular aumenta de forma muy rápida, produciendo un **ataque agudo**. Se trata de una urgencia, ya que el paciente puede quedarse ciego de forma repentina.

Los signos más relevantes de un ataque agudo son: la visión se vuelve borrosa de forma repentina, dolor intenso en el ojo, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, y visión de halos alrededor de las luces.

Existen ciertos casos en los que el bloqueo del ángulo iridocorneal se produce lentamente, lo que denominamos, **glaucoma de ángulo cerrado crónico**. Al inicio no presentan síntomas, y por lo general no se detecta hasta que no se produce un daño grave o sufren un ataque agudo.

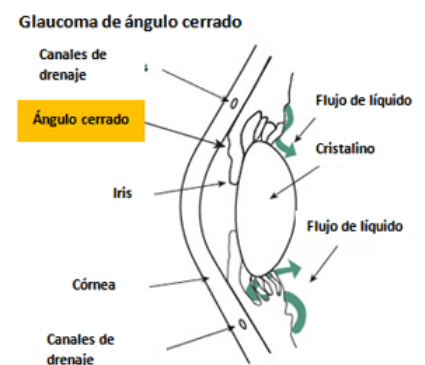


Figura 5. Glaucoma de ángulo cerrado.⁵

Otros tipos de glaucoma menos habituales son: **el glaucoma de tensión normal** (el nervio óptico se daña a pesar de tener la presión intraocular normal o baja), **el glaucoma congénito** (en bebés, debido al desarrollo incorrecto de los canales de drenaje). Y otros aún más raros como el glaucoma secundario, pigmentario, pseudoexfoliativo, traumático, neovascular y Síndrome Endotelial Iridocorneal (SEI).⁵

5.3.2 EPIDEMIOLOGÍA

La población no está concienciada con la gravedad de esta enfermedad. La detección precoz es muy deficitaria. Debemos conocer cuatro puntos claves, para así poder concienciar a la población como profesionales sanitarios:

1. El glaucoma supone una de las principales causas de ceguera. Solamente un 10% de la población que padece glaucoma está en tratamiento.
2. No existe cura para el glaucoma, y por tanto, no es posible la recuperación de la visión perdida. Los únicos tratamientos que actualmente hay son medicamentos y cirugía para frenar la progresión de la enfermedad.
3. No existe una edad determinante en el desarrollo de la enfermedad; es decir, toda la población tiene el mismo riesgo de desarrollarlo, desde bebés (pueden nacer con ello), adultos jóvenes, y hasta ancianos.
4. Es posible que no existan síntomas de advertencia como es el caso de glaucoma de ángulo abierto. No se asocia ningún tipo de dolor al aumento de la presión intraocular.

Según la OMS, el glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo, después de la catarata. La población afroamericana presenta una frecuencia entre 6 a 8 veces superior que en población caucásica. Se está estudiado que el daño relacionado con la PIO puede ocurrir en todos los niveles de presión intraocular, y se estima que al menos un 50% de los pacientes con glaucoma no se diagnostican.

Entre el 80 y el 85% de los casos corresponden a glaucoma crónico de ángulo abierto; es la forma más habitual en pacientes de raza caucásica y africana. Por su parte, el glaucoma de ángulo cerrado es más común en pacientes de raza asiática.

Según una encuesta realizada por Prevent Blindness America en 2002, se descubrió que solamente el 20% de las personas sabían que el glaucoma estaba relacionado con la elevada PIO; además la mayoría pensaban erróneamente que era posible saber si se tenía glaucoma por los síntomas, que era fácil de curar o que no producía ceguera.

5.3.3 FACTORES DE RIESGO

La probabilidad de sufrir glaucoma se incrementa con factores como: **la presión intraocular elevada (PIO)**, por encima de 21 mmHg; aunque existen casos de glaucoma en personas con la PIO normal.

La raza, por ejemplo los caucásicos y africanos presenta mayor probabilidad de sufrir glaucoma crónico de ángulo abierto, mientras que la raza asiática es más probable que padezca glaucoma de ángulo cerrado.

Antecedentes familiares y la existencia de patologías previas como miopía, diabetes, hipotiroidismo, hipertensión arterial, migrañas, o apnea del sueño.

Edad, los mayores de 60 años tienen mayor probabilidad de sufrir glaucoma.⁶

5.3.4 LESIÓN GLAUCOMATOSA

El daño glaucomatoso se asocia a una disminución de la presión de perfusión de la lámina cribosa y del reborde neuroretiniano; es decir, se disminuye la cantidad de sangre que irrigan las células ganglionares de la retina, como consecuencia estas células mueren progresivamente y se va perdiendo la visión. Cuando existe una desregulación vascular que interfiera con la adecuada perfusión ocular, el ojo se hace más sensible al aumento de presión intraocular o frente a una disminución de la presión arterial. Esto explicaría el por qué se produce pérdida de campo visual. Se señala en muchos estudios que esta falta de perfusión en la lámina cribosa y en el reborde neuroretiniano es la principal causa de pérdida de campo, y ésta puede ser debida a una PIO elevada o ser independiente de la presión, lo que explicaría los casos de glaucoma de tensión baja.⁷

5.3.5 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Es muy importante realizar una exploración del ojo de forma exhaustiva, para poder hacer un diagnóstico precoz e instaurar un tratamiento adecuado en personas mayores de 40 años o que presenten riesgos, para ralentizar la evolución de la enfermedad.

El diagnóstico se fundamenta en las siguientes técnicas:

- **Gonioscopia**, técnica que permite la visualización del ángulo iridocorneal, con esta técnica se consigue diferenciar entre el glaucoma de ángulo abierto y de ángulo cerrado.
- **Tonometría**, permite la medida de la presión intraocular.
- **Campimetría**, consiste en una exploración del campo visual.
- **Examen del nervio óptico**, mediante la visualización del fondo de ojo mediante oftalmoscopio directo. Es el método más valioso ya que permite ver los cambios en la apariencia del nervio óptico, antes de que exista pérdida del campo visual.⁶

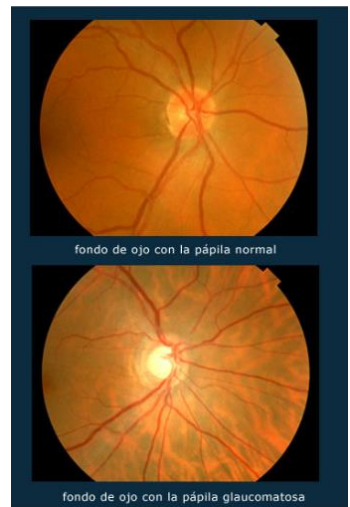


Figura 6. Visualización fondo de ojo sano y glaucomatoso.⁸

5.3.6 OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO MÉDICO

El objetivo de la farmacoterapia para el glaucoma, consiste en un tratamiento hipotensor preventivo y paliativo; es decir, buscamos reducir la presión intraocular del ojo mediante la aplicación de colirios. Dicho de otra forma, se busca prevenir la pérdida adicional del campo visual, mantener la estructura y función del nervio óptico, y mantener la calidad de vida del paciente.

Uno de los principales problemas que encontramos es el incumplimiento de la terapia farmacológica por parte de los pacientes. Esto se debe a la falta de sintomatología, y por la aparición de efectos adversos oculares y sistémicos por el uso de la mayoría de hipotensores, como puede ser por ejemplo el enrojecimiento del ojo, visión borrosa, cambios en la frecuencia cardíaca...

Actualmente, los tratamientos de elección de todos los tipos de glaucoma son los fármacos beta bloqueantes usado en combinación con otros hipotensores oculares. Esta combinación permite el control de la presión intraocular.

Los farmacéuticos, como profesionales sanitarios deben contribuir a mejorar la adherencia al tratamiento, mediante la educación sanitaria, y el seguimiento farmacoterapéutico.⁶

5.4 FÁRMACOS HIPOTENSORES EN EL TRATAMIENTO MÉDICO DEL GLAUCOMA.

En la actualidad se emplean diversos medicamentos para tratar el glaucoma, con la finalidad de reducir la presión intraocular elevada ayudando a que el humor acuoso drene mejor, o bien su producción, y evitar que se produzcan daños en el nervio óptico.⁹

5.4.1 CLASIFICACIÓN

Los fármacos para tratar el glaucoma se clasifican según el mecanismo de acción.

1. **Agonistas alfa adrenérgicos**, actúan tanto para aumentar el drenaje como en la disminución de la producción del humor acuoso (Tabla1).

Tabla 1. Fármacos hipotensores en el tratamiento del glaucoma tipo agonistas alfa adrenérgicos.

Compañía	Marca	Nombre genérico
Alcon, Inc.	Iopidine®	Apraclonidina HCl 0,5%, 1%
Allergan Inc.	Alphagan® P	Tartrato de brimonidina 0,1%, 0,15%

2. **Beta – bloqueantes**, actúan disminuyendo la producción de líquido intraocular (Tabla2).

Tabla 2. Fármacos hipotensores en el tratamiento del glaucoma tipo beta - bloqueantes.

Compañía	Marca	Nombre genérico
Akorn Ophthalmics	Timolol MaleateUSP	Maleato de timolol 0,5%
Alcon, Inc.	Betoptic® S	Betaxolol HCl 0,25%, 0,5%
Allergan Inc.	Betagan®	Levobunolol HCl solución oftálmica, USP 0,25%, 0,5%
Bausch & Lomb Inc.	OptiPranolol®	Metipranolol 0,3%
ISTAPharmaceuticals	Istalol®	Maleato de timolol solución oftálmica 0,5%
Johnson & Johnson	Betimol®	Timolol hemihidrato 0,25%, 0,5%
Merck & Co. Inc.	Timoptic-XE®	Maleato de timolol gel oftálmico solución 0,25%, 0,5%

Un subgrupo de fármacos beta bloqueantes son los **medicamentos combinados**, suponen una alternativa en pacientes que necesitan más de un medicamento. Combigan® es una combinación de beta – bloqueante y agonista alfa; y Cosopt® es una combinación de beta – bloqueante e inhibidor de la anhidrasa carbónica (Tabla 3).

Tabla 3. Fármacos hipotensores en el tratamiento del glaucoma tipo combinados.

Compañía	Marca	Nombre genérico
Allergan Inc.	Combigan®	Tartrato de brimonidina y maleato de timolol
Merck & Co. Inc.	Cosopt®	Dorzolamida HCl y maleato de timolol

3. **Inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC)**, reducen la PIO disminuyendo la producción de humor acuoso (Tabla 4).

Tabla 4. Fármacos hipotensores en el tratamiento del glaucoma tipo inhibidores de anhidrasa carbónica (IAC).

Compañía	Marca	Nombre genérico
Alcon, Inc.	Azopt®	Suspensión oftálmica de brinzolamida 1%
Merck & Co. Inc.	Trusopt®	Dorzolamida HCl 2%
Teva Pharmaceuticals	Diamox® Sequeles®	Acetazolamida

4. **Colinérgico (miótico)**, actúan reduciendo la presión intraocular, mediante el aumento del drenaje del humor acuoso a través de la red trabecular (Tabla 5).

Tabla 5. Fármacos hipotensores en el tratamiento del glaucoma tipo colinérgicos.

Compañía	Marca	Nombre genérico
Alcon, Inc.	Isopto® Carpine	Pilocarpina HCl 1%, 2%, 4%
Alcon, Inc.	Isopto® Carbachol	Carbacol 0,75%, 1,5%, 3%
Alcon, Inc.	Pilopine HS® Gel	Gel de pilocarpina HCl 4%
Bausch & Lomb Inc.	Pilocarpine HCl Ophthalmic Solution USP	Pilocarpina HCl 1%, 2%, 4%

5. **Análogos de prostaglandina**, disminuyen la PIO, aumentando el drenaje del humor acuoso, a través del cuerpo trabecular e intensifica el drenaje úveoescleral. (Tabla 6).

Tabla 6. Fármacos hipotensores en el tratamiento del glaucoma tipo análogos de prostaglandinas.

Compañía	Marca	Nombre genérico
Alcon, Inc.	Travatan® Z	Travaprost 0,004%
Allergan Inc.	Lumigan®	Bimatoprost 0,01%, 0,03%
Merck & Co. Inc.	ZIOPTAN®	Tafluprost ophthalmic solution 0,0015%
Pfizer Inc.	Xalatan®	Latanoprost 0,005%

5.4.2 BIMATOPROST

Fármaco que pertenece al grupo farmacoterapéutico de los análogos de prostaglandinas, potente agente hipotensor ocular. Bimatoprost, es una prostamida sintética, relacionada estructuralmente con la prostaglandina PGE₂, aunque aún se desconoce el receptor de prostamida sobre el que actúa.

La estructura química de bimatoprost: (Z) - 7 - {(1R, 2R, 3R, 5S) - 3,5 - dihidroxi - 2 - [(1E, 3S) - 3 - hidroxí - 5 - fenil - 1 - pentenil] ciclopentil} N - etil - 5 - heptenamida.

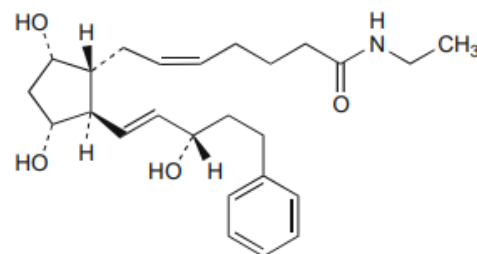
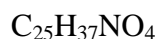


Figura 7. Estructura química bimatoprost. ¹⁰

Su peso molecular es de 415,566 g/mol. Ligeramente soluble en agua.

Con respecto a sus **propiedades farmacocinéticas**:

1. **Absorción:** este fármaco penetra bien en la córnea y en la esclera. La exposición sistémica de bimatoprost es muy baja, y no produce acumulación en el tiempo. Su C_{max} se alcanza a los 10 minutos de la administración, y tras 1,5 horas baja la concentración hasta alcanzar el límite inferior detectable.
2. **Distribución:** tras su absorción se encuentra en sangre mayoritariamente como Bimatoprost no modificado. Su unión a proteínas plasmáticas es del 88% aproximadamente.
3. **Metabolismo:** sufre procesos de oxidación, N – deetilación y glucuronización generando diversidad de metabolitos.
4. **Eliminación:** la vía mayoritaria de excreción es la renal, aunque en menor proporción también se elimina por las heces. La vida media de eliminación es de 45 minutos.

Este fármaco se administra una vez al día, generalmente por las noches. Su efecto se inicia a las 4 horas tras la administración, alcanzando el máximo efecto entre las 8 y 12 horas. Su efecto dura 24 horas aproximadamente.¹⁰

5.5 FORMULACIONES CONVENCIONALES DE ADMINISTRACIÓN TÓPICA OFTÁLMICA.

Según la Real Farmacopea Española (RFE), las preparaciones oftálmicas son preparaciones líquidas, semisólidas o sólidas, estériles, destinadas a ser administradas en el globo ocular y/o en las conjuntivas, o a ser introducidas en el saco conjuntival.

Entre las características principales para la administración oftálmica se destaca, que deben ser fármacos de absorción rápida, y generalmente tengan una acción local.

5.5.1 FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN TÓPICA OCULAR

Colirios (gotas), según la RFE se define como disoluciones, emulsiones o suspensiones acuosas u oleosas, estériles, de uno o más principios activos, destinados a su instilación en el ojo. Se trata de la forma farmacéutica más frecuente elegida en oftalmología.¹¹

Los componentes principales de los colirios:

1. **Principio activo**
2. **Vehículo**, pueden ser acuosos (más frecuentes), u oleosos (en caso de principios activos inestables o insolubles en medio acuoso). Los vehículos acuosos más frecuentemente utilizados son agua para inyección, suero salino isotónico estéril, y solución salina balanceada.
3. **Coadyuvantes:**
 - **Agentes viscosizantes**, se usan principalmente polímeros de alto peso molecular, como los derivados celulósicos (carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa).
 - **Agentes conservantes**, evitan el crecimiento microbiano. Se emplean principalmente en preparados multidosis. Los más habituales son los compuestos de amonio cuaternario (cloruro de benzalconio), mercuriales (timerosal), biguanidas (clorhexidina) o agentes quelantes (EDTA).
 - **Antioxidantes**, se emplean cuando el principio activo es fácilmente degradable por oxidación; por ejemplo el EDTA, Bisulfito sódico.

- **Humectantes**, son agentes surfactantes que permiten mejorar la solubilidad del principio activo, estabilizar suspensiones, o conseguir mayor claridad; por ejemplo laurilsulfato sódico.
- **Correctores de la tonicidad**, como el cloruro sódico, cloruro potásico y propilenglicol.
- **Correctores de pH**, como hidróxido sódico y ácido clorhídrico.
- **Sistemas tampón**, como el cítrico – citrato y acético – acetato.

Las preparaciones oftálmicas semisólidas, se define según la RFE, pomadas, cremas o geles estériles, destinadas a ser aplicadas en las conjuntivas o en los párpados. Contienen uno o más principios activos disueltos o dispersos en una base adecuada. Presentan un aspecto homogéneo.

Las preparaciones oftálmicas semisólidas que permiten prolongar el tiempo de contacto del fármaco con la superficie ocular externa, favoreciendo la absorción corneal.

Para su elaboración se usan excipientes estériles inertes como por ejemplo vaselina, o lanolina anhidra, que no se absorben por los epitelios corneales y funden a temperatura corneal. El fármaco puede ser liposoluble y disolverse en el excipiente; o bien puede ser un fármaco hidrosoluble, formando una emulsión de fase externa oleosa. El problema de esta forma farmacéutica es que causa visión borrosa.¹¹

Los insertos oftálmicos, se definen según la RFE, preparaciones sólidas o semisólidas, estériles, de tamaño y forma adecuados, diseñados para permitir su inserción en el saco conjuntival, con objeto de producir un efecto en el ojo. Se componen generalmente de un depósito de principio activo, embebido en una matriz o rodeado por una membrana que controla la velocidad de liberación. El principio activo, que es más o menos soluble en el líquido lagrimal, se libera en un período de tiempo determinado.¹¹

5.5.2 REQUERIMIENTOS DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS DE ADMINISTRACIÓN OCULAR

Esterilidad: es el requisito más importante de las formulaciones oftálmicas. Los métodos empleados con mayor frecuencia para conseguirla son:

- **Filtración esterilizante:** consiste en someter a filtración el producto usando filtros de membrana con tamaño nominal de poro de 0,22µm o menor. Cuando se emplea este método es importante asegurarse de que ningún componente de la formulación será retenido en el material del filtro. Es el método más sencillo, pero su mayor inconveniente es que no es válido para suspensiones, pomadas o geles.
- **Esterilización por calor seco:** se suele usar para vehículos oleosos o componentes no termolábiles en polvo.
- **Esterilización por vapor:** el autoclavado del preparado en su envase final puede ser una opción para suspensiones o geles, si su estabilidad lo permite.

Limpidez: los colirios en forma de soluciones han de ser transparentes y estar libres de partículas. Las suspensiones pueden presentar un sedimento, pero este debe redispersarse fácilmente por agitación, de modo que resulte una suspensión suficientemente estable para permitir la administración de la dosis correcta. El tamaño de partícula en estos casos no debe superar las 50 micras, ya que de lo contrario se pueden producir abrasiones en la córnea.

Osmolaridad: la presión osmótica de las lágrimas son 300 mOsm/litro. La osmolaridad de los medicamentos oftálmicos no suele sobrepasar estos límites y además, la rápida dilución

con las lágrimas disminuye el posible riesgo de irritación, no viéndose afectada, apreciablemente, la biodisponibilidad. Las soluciones hipotónicas son peor toleradas y favorecen el lagrimeo, pero aumentan la permeabilidad del epitelio corneal.

El pH: lo ideal es que los colirios tengan un pH cercano a la neutralidad pero, no siempre puede ser así por problemas de estabilidad. El pH mejor tolerado es 6,6 a 7,8, valor similar al de las lágrimas naturales. En general, el ojo tolera pH ligeramente básicos, ya que el fluido lacrimal tiene cierta capacidad amortiguadora. La administración de soluciones con pH fuera del intervalo recomendado provoca lagrimeo y por tanto, favorece la pérdida del fármaco y disminuye la biodisponibilidad.

La tensión superficial de la película precorneal está comprendida entre 43,6 y 46,6mN/m para pacientes normales y de 49,6mN/m para pacientes de ojo seco. Los tensioactivos disminuyen la tensión superficial de la fórmula, favoreciendo su miscibilidad con la película precorneal. Además, alteran la permeabilidad del epitelio corneal incrementando la penetración del principio activo, lo que puede generar toxicidad en uso crónico.

La viscosidad debe oscilar entre 15 y 25 centipoises (cps). Un exceso de viscosidad (> 50cps) puede obstruir el canal lagrimal. Además, por encima de 55cps se produce visión borrosa y se dificulta el paso a través de las barreras biológicas.¹²

5.5.3 ENSAYOS REQUERIDOS EN PREPARADOS OFTÁLMICOS SEGÚN REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA

- **Uniformidad de contenido.** Salvo indicación contraria o excepción justificada y autorizada, las preparaciones oftálmicas unidosis con un contenido de principio activo inferior a 2 mg o menor del 2% de la masa total satisfacen el ensayo B de uniformidad de contenido de preparaciones unidosis. Si la preparación tiene más de un principio activo, el requisito se aplica solo aquellos principios que correspondan a las condiciones anteriores.
- **Uniformidad de masa.** Las preparaciones oftálmicas unidosis satisfacen el ensayo de uniformidad de masas para las preparaciones unidosis. Cuando el ensayo de uniformidad de contenido se prescribe para todos los principios activos, no se requiere el ensayo de uniformidad de masa.
- **Esterilidad.** Las preparaciones oftálmicas satisfacen el ensayo de esterilidad. Los aplicadores que se suministren también satisfacen el ensayo de esterilidad. Sacar el aplicador de su envase con precauciones asépticas y transferirlo a un medio de cultivo en un tubo en el que quede completamente sumergido. Incubare, interpretar los resultados según se describe en el ensayo de esterilidad.
- **Masa o volumen extraíble.** Las preparaciones oftálmicas líquidas o semisólidas suministradas en envases unidosis satisfacen el ensayo.

Ensayo requerido en colirios:

- **Tamaño de partícula.** Salvo excepción justificada y autorizada los colirios en forma de suspensión satisfacen el ensayo siguiente: introducir una cantidad adecuada de la suspensión en una cámara de recuento, o bien depositar la suspensión con una micropipeta en un portaobjetos, según proceda, y examinar al microscopio un área que corresponda a 10 µg de la fase sólida. Por razones prácticas, se recomienda examinar inicialmente la totalidad de la muestra con un aumento pequeño (por ejemplo, 50 aumentos) e identificar las partículas superiores a 25 µm. A continuación pueden

medirse estas partículas grandes con un aumento mayor (por ejemplo, de 200 aumentos a 500 aumentos). Por cada 10 µg de principio activo sólido, no más de 20 partículas presentan una dimensión máxima superior a 25 µm y no más de 2 de estas partículas tienen una dimensión máxima superior a 50 µm. Ninguna partícula tiene una dimensión máxima superior a 90 µm.¹¹

5.5.4 FACTORES QUE AFECTAN LA BIODISPONIBILIDAD OCULAR

Además la biodisponibilidad también va a estar condicionada por las características anatómicas oculares.

Alteraciones del fluido lagrimal:

- Si se administra el colirio en un ojo hipersecretor, éste se diluirá en exceso en la lágrima disminuyendo la biodisponibilidad.
- Si hay escasez de lágrimas o la película precorneal es inestable, se produce una sobreexposición al fármaco o a los excipientes.

Integridad del epitelio corneal: las lesiones epiteliales aumentan la permeabilidad y por tanto hay una mayor penetración.

Drenaje lagrimal: desde el momento de la instilación, la solución drena desde la superficie lagrimal hacia el conducto nasolagrimal, con el consiguiente paso a circulación sistémica (absorción no productiva).

Unión del fármaco a proteínas: la unión de los fármacos a las proteínas de las lágrimas, de la córnea y del humor acuoso puede provocar una disminución de la eficacia terapéutica.

Pérdida por biotransformación: en la córnea, humor acuoso y tejidos colindantes, donde el tiempo de permanencia aumenta, se pueden originar pérdidas de fármaco por metabolización.¹²

5.6 SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE AGENTES HIPOTENSORES

5.6.1 VENTAJAS

Los principales retos que se buscan con los sistemas de liberación controlada en la farmacoterapia ocular son: conseguir un sistema cómodo de administración por el paciente, que el fármaco acceda rápida y selectivamente al tejido del ojo dañado, sin afectar a las células sanas, y que la concentración de principio activo se mantenga eficaz durante un tiempo adecuado; es decir, se busca aumentar la biodisponibilidad del fármaco y un mayor cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.¹³

5.6.2 TIPOS

Sistemas bioadhesivos: son formulaciones que se encuentran en solución acuosa. Contienen polímeros hidrocoloides macromoleculares, con propiedades especiales que les permite interaccionar (mucoadhesión) con los mucoproteidos (derivados del ácido siálico) de la fase mucínica de la película lagrimal, mediante la formación de puentes de hidrogeno. De esta manera se consigue aumentar el tiempo de contacto del fármaco con la superficie ocular.

Entre los polímeros bioadhesivos utilizados, figuran la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), la carboximetilcelulosa (carmelosa), el carboxipolimetileno (carbomero), etc.^{13,14}

Hidrogeles: se trata de polímeros con capacidad de absorber e hincharse en agua o en disolventes acuosos. En comparación con los sistemas bioadhesivos, tienen la peculiaridad de

no tener avidez por la absorción de los derivados proteicos de la lágrima, lo que minimiza la posibilidad de efectos secundarios del fármaco, a la vez que aumenta la acción terapéutica de sus principios activos. Este sistema permite al propio paciente poder administrarse el mismo el fármaco.^{13,15}

Lentes de contacto terapéuticas: son formulaciones hidrófilas de alta hidratación impregnadas de un fármaco hidrosoluble, se pueden utilizar también como sistemas de protección ocular en determinadas patologías que lesionan las capas externas de la córnea y, finalmente, como reservorio de fármacos.

La ventaja que tienen las lentes terapéuticas es que se adaptan perfectamente a la forma de la córnea, permitiendo aumentar la acción terapéutica del colirio a la vez que corrigen la ametropía del paciente.^{13,16}

Micro y nano partículas: son formulaciones que contienen sistemas micro- o nanoparticulares en dispersión. Tienen un tamaño de partícula que oscila entre los 1-1000 nm (nanopartículas) y 1-1000 micras (micropartículas) y el principio activo puede estar incorporado en la red polimérica o adsorbido en la superficie de las partículas. Entre las ventajas de estos sistemas frente a otros de liberación controlada, figuran su estabilidad, y la posibilidad de asociar diferentes tipos de fármacos tales como antiinflamatorios, antibióticos, antivíricos, antiglaucomatosos, inmunosupresores, etc.

Otra ventaja, es que la formulación en forma de partículas protege al fármaco de su posible inactivación por los enzimas presentes en la lágrima, a la vez que facilita su absorción transcorneal prolongando su estancia en el área precorneal. Esto se debe a que se favorece el aumento de permanencia de la suspensión con la córnea, debido a su interacción con la capa mucosa de la película lagrimal (mucoadhesión), o bien por una acumulación de las partículas tanto en el saco conjuntival como en las primeras capas del epitelio córneo-conjuntival.

Lo ideal es que los sistemas de nanopartículas utilizados en farmacoterapia ocular sean biodegradables ya que evitan la necesidad de retirar el sistema una vez que han ejercido su acción terapéutica.^{13,17,18}

Liposomas: es una formulación que consta de un núcleo acuoso y una bicapa lipídica organizada como las membranas celulares. Los liposomas se aplican mayoritariamente mediante instilación directa sobre la superficie del ojo, aunque también pueden aplicarse por inyección intraocular e incluso por vía sistémica (en otros tratamientos médicos). Dada la naturaleza bifásica del sistema, los principios activos hidrosolubles quedan retenidos en la fase acuosa, mientras que los liposolubles lo hacen en la fase lipídica.

Los principales inconvenientes que presentan los liposomas en terapéutica ocular son: las dificultades de conservación, su vida media reducida, la capacidad de carga limitada y los problemas tecnológicos de fabricación a escala industrial.^{13,19}

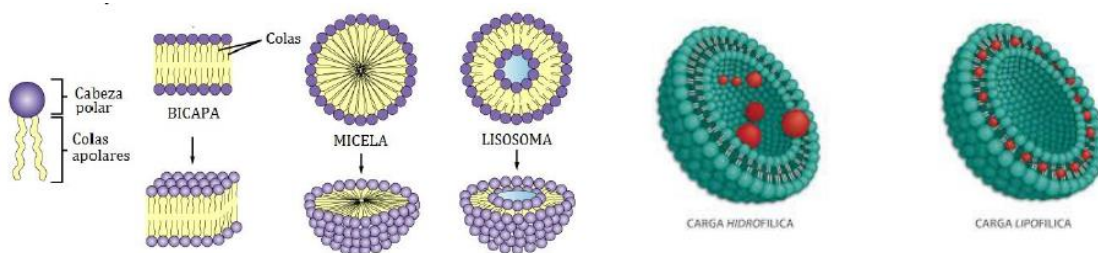


Figura 8. Estructura de liposoma.

Dendrimeros: son formulaciones cuya estructura se caracteriza por la existencia de un núcleo, que determina el tamaño, forma, dirección y multiplicidad; una zona intermedia de capas concéntricas o capas de amplificación y una superficie con un número previsto de grupos funcionales. Cada una de las capas existentes entre el núcleo y la superficie de la estructura determina lo que se conoce con el nombre de generación de la estructura dendrítica. Los compuestos más hidrófobos van al centro.

El problema que encontramos, es que los dendrímeros que requieren condiciones de reacción más severas y también presentan una alta tendencia a la agregación.^{13, 20}

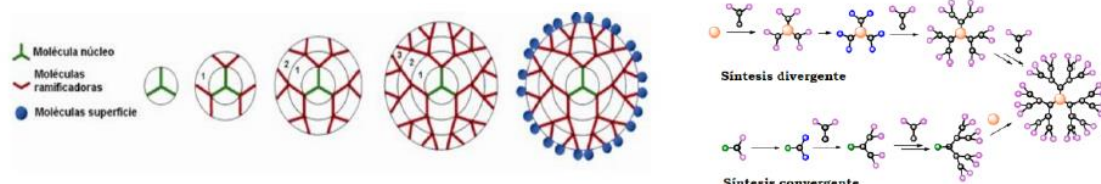


Figura 9. Estructura dendrimerico

Implantes o insertos oculares: son dispositivos formados por una matriz polimérica que libera el principio activo a medida que va disolviéndose en el saco conjuntival. Se coloca en el interior del párpado y logra liberar de forma controlada mayor cantidad de fármaco a través de la córnea en comparación con una formulación convencional. Un ejemplo es el anillo de bimatoprost, que está recubierto de una capa de polímero biodegradable muy delgada (se describe en más detalle en el apartado 5.7).

Tienen la ventaja de que, al ser hidrosolubles y disolverse completamente en la lágrima, no es necesario retirarlos del ojo, es decir, son biodegradables, lo que ha mejorado la aceptación del paciente por limitar la manipulación únicamente a la inserción. El inconveniente que presenta es que puede ser algo incómodo al principio, por la sensación de cuerpo extraño tras la inserción.

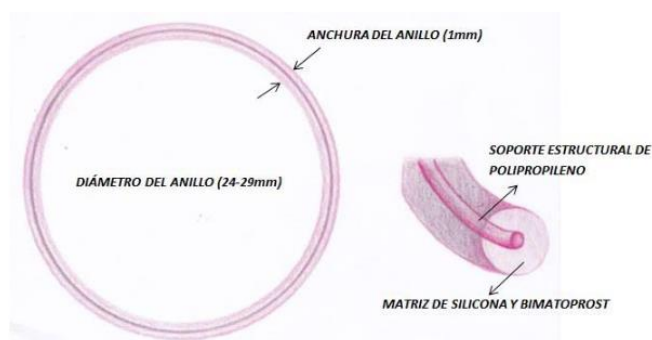
Entre los polímeros semisintéticos más utilizados figuran derivados de la celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), mientras que los polímeros sintéticos más habituales son el alcohol polivinílico (PVA) o la poliacrilamida. También es especialmente útil el polímero natural colágeno, ya que ha demostrado ser un excelente vehículo para la liberación controlada de fármacos.¹³

5.7 ANILLO DE BIMATOPROST

5.7.1 COMPOSICIÓN

Se trata de un anillo ocular flexible con principio activo bimatoprost incorporado en sistema matricial de silicona y con una estructura interna de polipropileno que aporta consistencia. Existen varios diámetros diseñados que van desde los 24 hasta los 29 mm. Este sistema ha demostrado disminuir la PIO un 20% (3,4 - 5,1 mmHg) más que la administración tópica oftálmica de bimatoprost (colirio) durante los 6 primeros meses de tratamiento.²¹

Figura 10. Estructura interna del anillo de bimatoprost.



5.7.2 EFECTO TERAPEUTICO

El implante intracamerular de liberación sostenida de bimatoprost (Bimatoprost SR) es un sistema de administración de fármacos de polímero biodegradable diseñado para liberar lentamente bimatoprost en la cámara anterior durante un período de 4 a 6 meses, mientras que la matriz se degrada lentamente a compuestos inertes.

Este sistema permite abordar los problemas de adherencia en el glaucoma así como intolerancias médicas o pacientes que son incapaces de usar medicamentos de uso tópico.

El anillo de bimatoprost, permite la administración de fármacos intraoculares de liberación sostenida puede ser una forma apropiada para los muchos pacientes ancianos con glaucoma que carecen de la fuerza, la estabilidad y la destreza de las manos para apretar un frasco de medicamento y dispensar una gota en el ojo.

En la actualidad, el tratamiento de elección para el glaucoma de ángulo abierto, es la administración tópica de análogos de prostaglandinas (PGA), con las que se consigue mejorar el flujo de salida uveoescleral y también facilita la salida trabecular. El problema que existe, es que se alcanza un techo debido a mecanismos desconocidos; es decir, la PIO no se reduce más cuando se aumenta la dosis. Se ha visto en ensayos clínicos que esto no ocurre con Bimatoprost SR, donde la magnitud de reducción de la PIO aumenta al aumentar la dosis en todos los rangos probados.

Actualmente se está evaluando la seguridad y eficacia del anillo de bimatoprost en la reducción de la PIO. Es un ensayo clínico prospectivo que se encuentra en fase I/II.^{22, 23}

5.7.3 PUBLICACIONES DESTACADAS

1. Seguridad y eficacia a largo plazo de un anillo ocular de bimatoprost de liberación sostenida:

Gran parte de los pacientes con glaucoma, no cumplen correctamente con la posología de la administración de colirios oculares diarios, lo que supone una falta de adherencia al tratamiento, lo que dificulta la reducción de la PIO. Como alternativa a este problema se proponen los sistemas de liberación controlada, como el anillo de bimatoprost.

En este ensayo se quiere evaluar la eficiencia del implante en la reducción de la PIO, la comodidad, la retención del implante en el ojo durante los meses de tratamiento, y conocer los posibles efectos adversos para poder garantizar la seguridad.²⁵



Figura 11. Demostración de la inserción del anillo de Bimatoprost.²⁴

2. Efectos de la presión intraocular y mecanismo de acción del bimatoprost de liberación sostenida tópica frente al tópico:

Se realiza un estudio para evaluar la PIO en monos normotensos. Unos animales reciben análogos de prostaglandinas (PGA) que mejoran el flujo uveoescleral y trabecular de forma tópica oftálmica y a otros se les coloca el implante intracamerular biodegradable de bimatoprost. Se plantea la hipótesis de que existen diferentes mecanismos de acción para las diferentes vías de administración.

Los autores observan que los fármacos PGA de administración tópica oftálmica alcanzan un techo por mecanismos desconocidos; es decir, la PIO deja de reducirse a pesar de aumentar la dosis. Mientras que el implante de bimatoprost intracamerular demostró tener un mecanismo adicional para reducir la PIO, ya que la magnitud de su reducción aumentó al aumentar la dosis de fármaco en el implante.

Finalmente, los resultados mostraron que la adición de bimatoprost intracamerular proporcionó una mayor reducción de la PIO en el animal de experimentación (mono normotenso) que los que estaban en tratamiento con bimatoprost administrado por vía tópica una vez al día.²²

6 CONCLUSIONES

En las formulaciones convencionales de administración tópica oftálmica la biodisponibilidad está condicionada por la fisiología ocular, que en ocasiones puede llegar a producir una disminución del efecto terapéutico esperado. Además del amplio grado de incumplimiento por parte de los pacientes. Todo esto dificulta que el tratamiento farmacológico usado en la enfermedad del glaucoma no sea del todo efectivo, y no se consiga prevenir la pérdida del campo visual.

El uso de sistemas de liberación controlada de agentes hipotensores busca conseguir un sistema de cómoda aplicación para el paciente, actuación rápida y selectiva sobre el tejido diana, con los menores efectos adversos posibles, y que se mantenga activo durante un tiempo prolongado.

Los implantes oculares como es el anillo de bimatoprost, se componen de un sistema matricial que va liberando el fármaco de forma controlada y a la vez disolviéndose en el saco conjuntival por ser biodegradable, por lo tanto no hace falta retirarlos. La duración del efecto hipotensor de este sistema es de aproximadamente 6 meses. La única manipulación necesaria es en el proceso de inserción del anillo. El único inconveniente que refieren los pacientes, es la incomodidad en el momento de la inserción. Este sistema permite mejorar la adherencia al tratamiento, sobre todo en pacientes ancianos incapaces de usar medicamentos tópicos, por carecer de fuerza, estabilidad y destreza en las manos.

7 BIBLIOGRAFÍA

¹ PEÑA, María Soledad; RAMIREZ, Pilar; SOCV: Sociedad de oftalmología de la Comunidad Valenciana. 2014. “Anatomía del ojo”. [En línea]. <http://www.socv.org/anatomia-del-ojo/>

² BENEYTO MARTÍN, Pedro. 1991. “Estudio de la dinámica del humor acuoso mediante fluorometría en el glaucoma de ángulo abierto”. [En línea]. <https://biblioteca.ucm.es/tesis/19911996/D/0/D0004601.pdf>

³ ROMERA, Manuel. 2018. “La importancia del canal de Schlemm en la presión intraocular (PIO), factor de riesgo principal en el diagnóstico de glaucoma”. [En línea]. <https://www.icoftalmologia.es/es/noticias/por-donde-drena-el-liquido-intraocular-glaucoma/>

⁴ BOYD, Kierstan; American Academy of Ophthalmology. 2018. “¿Qué es el glaucoma?”. [En línea]. <https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/que-es-la-glaucoma>

⁵ [Glaucoma Research Foundation]. “Tipos de glaucoma”. [En línea]. <https://www.glaucoma.org/es/tipos-de-glaucoma.php>

⁶ PIÑERO, Ramón; LORA, Miguel; ANDRÉS, María Isabel. “Glaucoma”. [En línea]. <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-glaucoma-13071464>

⁷ DIAZ, José Manuel. “Prevención y tratamiento actual del glaucoma”. ScienceDirect [Internet]. 2010. [citado 27 Feb 2019]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864010706611>

⁸ [Oftalmobarcelona]. “Glaucoma”. [En línea]. <https://www.ofthalmobarcelona.com/>

⁹ [Glaucoma Research Foundation]. “Guía de medicamentos”. [En línea]. <https://www.glaucoma.org/es/guia-de-medicamentos.php>

¹⁰ [AEMPS: Agencia Española del medicamento y Productos Sanitarios. Cima]. “Ficha técnica Lumigan 0,1 mg/ml, colirio en solución”. [En línea]. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/02205003/FT_02205003.html

¹¹ Real Farmacopea Española (2002). 2ª Ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.

¹² BILBAO LAISECA, Ainhoa. “Colirios”. [En línea]. <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2018/6/25/124812.pdf>

¹³ ANDRÉS MAGALLÓN, Santiago. 2014. “Farmacoterapia ocular presente y futuro”. [En línea]. <http://www.academiadefarmaciadearagon.es/docs/Documentos/>

¹⁴ ANDRÉS GUERRERO V; MOLINA MARTÍNEZ IT; PERAL A; DE LAS HERAS B; PINTOR J; HERRERO VANRELL R. “El uso de polímeros mucoadhesivos para mejorar el efecto hipotensor de un análogo de melatonina, 5-MCA-NAT, en ojos de conejo”. PubMed [Internet]. 2011. [citado 25 Mar 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21087964>

¹⁵ CHENG YH; HUNG KH; TSAI TH; LEE CJ; KU RY; CHIU AW; CHIOU SH; LIU CJ. “Suministro sostenido de latanoprost por hidrogel a base de geitosina de quitosán termosensible para controlar la hipertensión ocular”. PubMed [Internet]. 2014. [citado 25 Mar 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24914827>

¹⁶ TEMEL A; KAZOKOGLU H. “Efecto de la aplicación de lentes de contacto empapadas con acetazolamida sobre la presión intraocular de conejos”. PubMed [Internet]. 1992. [citado 25 Mar 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1306480>

¹⁷ ANDRÉS GUERRERO V; ZONG M; RAMSAY E, ROJAS B, SARKHEL S, GALLEGO B. “Nuevas microesferas biodegradables de poliesteramida para la administración controlada de fármacos en oftalmología”. PubMed [Internet]. 2015. [citado 25 Mar 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26003040>

¹⁸ STUKENKEMPER T; DOSIS A; CABALLO GONZALEZ M; GROENEN AJ; HEHIR S; ANDRÉS GUERRERO V. “Nanopartículas de copolipéptidos de bloque para el suministro de productos terapéuticos oculares”. PubMed [Internet]. 2015. [citado 25 Mar 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25521091>

¹⁹ QUINTEROS D; VICARIO DE LATORRE M; ANDRÉS GUERRERO V; PALMA S; ALLEMANDI D; HERRERO-VANRELL R. “Las formulaciones híbridas de liposomas y polímeros bioadhesivos mejoran el efecto hipotensor del análogo de melatonina 5-MCA-NAT en ojos de conejo”. PubMed [Internet]. 2015. [citado 25 Mar 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25329636>

²⁰ I. BRAVO-OSUNA; M. VICARIO-DE-LA-TORRE; V. ANDRÉS-GUERRERO; J. SÁNCHEZ-NIEVES; M. GUZMÁN-NAVARRO. “Novedosos dendrímeros mucoadhesivos de carbosilano solubles en agua para la administración ocular”. ACS Publications [Internet]. 2016. [citado 25 Mar 2019]. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00182>

²¹ AREF AA. “Administración sostenida de medicamentos para el glaucoma: datos actuales y tendencias futuras”. PubMed [Internet] 2017. [citado 25 Mar 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27764023>

²² SUSAN S. LEE; ALEXANDRA ALMAZAN; SHERRI DECKER; YAN ZHONG; ALAZAR N. GHEBREMESKEL; PATRICK HUGHES. “Efectos de la presión intraocular y mecanismo de acción del bimatoprost de liberación sostenida tópica frente al tópico”. PubMed [Internet] 2019. [citado 25 Mar 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6355114/>

²³ LEWIS RA; CHRISTIE WC; DÍA DG; CRAVEN ER; WALTERS T; BEJANIAN M. “Implantes de liberación sostenida de bimatoprost para terapia de glaucoma: Resultados a 6 meses de un ensayo clínico de fase I / II”. PubMed [Internet] 2017. [citado 25 Mar 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28012819>

²⁴ BRIAN FLOWERS, MD. 2017. “Entrar en el ring”. [En línea]. <http://glaucomatoday.com/2017/10/getting-in-the-ring>

²⁵ JAMES D. BRANDT; HARVEY B. DUBINER; ROBERT BENZA, KENNETH N. SALL; GARY A. WALKER. “Seguridad y eficacia a largo plazo de un anillo ocular de bimatoprost de liberación sostenida”. PubMed [Internet] 2016. [citado 28 Abr 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28528010>