



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO: Rocklatan, un nuevo fármaco para el  
tratamiento del glaucoma**

Autor: Miriam de Andrés Blanes

Fecha: 5 de Julio de 2020

Tutor: Juan Francisco González Matilla

# ÍNDICE

RESUMEN .....	4
ABSTRACT .....	4
1 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES .....	5
1.1 FISIOPATOLOGÍA DEL GLAUCOMA.....	5
1.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	6
1.2.1 Glaucoma de ángulo abierto.....	6
1.2.2 Glaucoma de ángulo cerrado.....	7
1.3 TRATAMIENTO ACTUAL DEL GLAUCOMA.....	7
1.3.1 Fármacos que favorecen la eliminación del humor acuoso .....	8
1.3.1.1 Análogos y profármacos de prostaglandinas .....	8
1.3.1.2 Agonistas colinérgicos .....	9
1.3.1.3 Agentes osmóticos .....	9
1.3.2 Fármacos que disminuyen la formación de humor acuoso.....	9
1.3.2.1 Betabloqueantes adrenérgicos.....	9
1.3.2.2 Inhibidores de la anhidrasa carbónica .....	10
1.3.2.3 $\alpha$ -adrenérgicos.....	10
2 OBJETIVO .....	10
3 MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	11
4.1 DIANA TERAPÉUTICA DEL ROCKLATAN.....	11
4.1.1 RHO QUINASA .....	11
4.1.1.1 Papel de la Rho quinasa en el glaucoma .....	12
4.1.2 RECEPTOR PROTAGLANDINA F2-ALFA (PGF2- $\alpha$ ) .....	13
4.2 INHIBIDORES DE RHO QUINASA (ROCK) EN EL GLAUCOMA .....	13
4.3 ROCKLATAN: SÍNTESIS Y MECANISMO DE ACCIÓN.....	14
4.3.1 Inhibidor de ROCK: Netarsudil.....	14
4.3.2 Análogo PGF2- $\alpha$ : Latanoprost .....	15
4.4 PATENTE Y EMPRESA QUE LO COMERCIALIZA.....	16
4.5 APROBACIÓN DE LA FDA Y ENSAYOS CLÍNICOS.....	17
5 CONCLUSIONES.....	21
6 REFERENCIAS .....	21

## RESUMEN

El glaucoma es una enfermedad ocular que engloba un conjunto de neuropatías ópticas crónicas que se desarrollan progresivamente que puede conducir a la ceguera irreversible.

El principal factor de riesgo de esta enfermedad es una elevada presión intraocular (PIO) y está regulada principalmente por el humor acuoso (HA) en cuanto a su producción y eliminación. El humor acuoso se produce en el cuerpo ciliar y es un líquido transparente que nutre los diferentes elementos del ojo. Según su eliminación distinguimos dos tipos de glaucoma: de ángulo abierto (GAA) y de ángulo cerrado (GAC). El primero de estos es una enfermedad crónica y de progreso lento, por el contrario, el GAC es una emergencia médica en la que los episodios cursan con una PIO muy elevada y dolor.

El tratamiento actual del glaucoma está orientado a disminuir la PIO y los fármacos utilizados intervienen a nivel de la producción y eliminación de HA.

El nuevo fármaco propuesto para el tratamiento de esta patología, el Rocklatan, es una combinación de netasurdil, un inhibidor de la Rho quinasa y un análogo de prostaglandina, el latanoprost. El utilizar un inhibidor de Rho quinasa es una nueva línea terapéutica ya que se consigue disminuir la PIO y además proteger el nervio óptico del daño. La combinación de estos dos fármacos da resultados satisfactorios para el control de la PIO ya que al aumentar la eliminación de HA por dos mecanismos diferentes que se potencian. Por tanto, estamos ante una nueva línea terapéutica con muchas posibilidades por su efectividad, seguridad, ya que no presenta efectos adversos muy relevantes clínicamente y por su fácil posología que facilita la adhesión al tratamiento y en consecuencia, mejores resultados.

**Palabras clave:** *glaucoma, humor acuoso, malla trabecular, rho quinasa, Rocklatan, netasurdil, latanoprost*

## ABSTRACT

Glaucoma is an eye disease caused by a group of chronic optic neuropathies developed slowly causing in some situations irreversible blindness.

The main risk factor for this disease is high intraocular pressure (IOP). It is mainly regulated by the aqueous humor (HA) in terms of production and elimination. Aqueous humor occurs in the ciliary body, it is a transparent liquid that nourishes the different elements of the eye.

There are two types of glaucoma depending on the elimination process: open angle (OAG) and acute angle closure glaucoma (AACG).

OAG is a disease which progress is slow and chronic. However the AACG, occurs with high values of IOP.

Today, glaucoma treatment is orientate to reduce the levels of IOP using drugs to increase the elimination of HA even decrease its production.

The new drug proposed for this pathology is “Rocklatan”. This is a combination of netasurdil(a Rho kinase inhibitor) and latanoprost (a prostaglandin analog). The Rho kinase inhibitor is a new therapeutic line. It’s able to decrease the IOP values and also protect the optic nerve from any damages. The combination of these two drugs gives satisfactory results for IOP control. Thanks to the combination of two different methods increase the elimination of HA.

This therapeutic drug has a high chance of success, because of its effectiveness, safety, reduced secondary effects and easy to apply.

**Key words:** *glaucoma, aqueous humor, trabecular meshwork, rho kinase, Rocklatan, netasurdil, latanoprost*

## **1 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

### **1.1 FISIOPATOLOGÍA DEL GLAUCOMA**

Según la sociedad Europea de Glaucoma, esta enfermedad es un conjunto de neuropatías ópticas crónicas y progresivas que conllevan al daño del nervio óptico, con muerte asociada de células ganglionares y pérdida de campo visual que pueden conducir a la ceguera irreversible. Es una patología en la que hay un déficit estructural y funcional en la que, como dice la Academia Americana de Oftalmología, uno de los factores de riesgo más determinantes es la elevación de la presión intraocular (PIO).(1)

Esta elevada presión intraocular puede deberse a diferentes mecanismos, sobre todo relacionados con el humor acuoso (HA) en cuanto a su producción y drenaje que tienen como resultado un atrofio del nervio óptico con la consecuente pérdida de células ganglionares retinianas que conllevan finalmente a una pérdida visual y en los casos más avanzados y más graves, ceguera irreversible. (2)

El HA es un líquido transparente que es producido por el cuerpo ciliar, se vierte a la cámara posterior y a través de la pupila va a la cámara anterior. Desde ahí se produce el drenaje al pasar por el canal de Schlemm y ser excretado por la malla trabecular hacia el torrente sanguíneo donde es absorbido. La producción, el flujo y el drenaje del HA es un proceso necesario para la buena salud del ojo ya que este proporciona nutrientes a los diferentes elementos del ojo.

La cantidad de HA es quien determina la PIO y oscila durante el día. En un ojo sano esta PIO siempre es en torno a valores que puede manejar el órgano y los límites se encuentran entre 10 y 21 mm de Hg. Consideramos hipertensión ocular (HTO) cuando la PIO supera los 21 mm de Hg pero es importante aclarar que HTO no es sinónimo de glaucoma sino que es un factor de riesgo y también, que hay casos de glaucoma sin PIO.

La PIO se puede incrementar por dos mecanismos, bien un aumento en su producción, poco frecuente; o por disminución de su drenaje.

En el segundo caso, como el canal de drenaje está parcialmente bloqueado, o en los casos más graves bloqueado entero, el HA se acumula en las cámaras posterior y anterior del ojo y aumenta la PIO. En consecuencia, la lente ejerce presión hacia atrás y presiona el cuerpo vítreo. Este a su vez, comprime y daña los vasos sanguíneos y las fibras nerviosas de la parte posterior del ojo y el resultado de todo este mecanismo se traduce en parches de pérdida de visión que pueden evolucionar a una ceguera total.

Dicha disminución en la evacuación puede ser pretrabecular o trabecular, dando lugar a los dos tipos de glaucoma más comunes, de ángulo cerrado (GAC) y de ángulo abierto (GAA), respectivamente. También hay otros glaucomas relacionados con el mal drenaje como el glaucoma congénito, glaucoma postrabecular, glaucomas secundarios asociados a hipertensión arterial, asociado a la diabetes (retinopatía del diabético), etc. (2)

## **1.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

El glaucoma cursa de manera asintomática hasta estadios avanzados en la mayoría de los casos, por lo que es muy importante realizar un buen diagnóstico.

Según la forma en la que se reduce el drenaje del HA podemos clasificar los 2 tipos de glaucoma principales: GAA y GAC.

### **1.2.1 Glaucoma de ángulo abierto**

El GAA representa el 60-70% de los glaucomas, es una enfermedad crónica que comienza siendo asintomática. Se produce un bloqueo parcial del canal de drenaje ya que la entrada a este está libre pero el flujo del HA es lento de modo que la PIO va aumentando gradualmente y los síntomas son igualmente, graduales. La resistencia al drenaje del humor acuoso podría darse por un incremento de la contractilidad y rigidez de la malla trabecular, cambios en la composición de la matriz extracelular y cambios en la permeabilidad de la pared interior del canal de Schlemm (3). Es bilateral y asimétrico.

Podemos diferenciar casos en los que la PIO es elevada (>21 mm Hg), 2/3 de los casos; y en el tercio restante esta PIO es normal. En este caso, aunque la PIO está entre los valores normales sí que existirá un daño en el nervio óptico y las alteraciones del campo visual típicas de esta enfermedad.(2)

Los síntomas al principio son poco comunes ya que la pérdida del campo visual se produce cuando el daño en el nervio óptico es muy acusado. La visión central es la última en afectarse. Los defectos campimétricos por las lesiones del nervio incluyen defectos del escalón nasal, escotomas en forma de arco, defectos temporales en cuña y escotomas paracentrales.(4)

Como factores de riesgo encontramos la miopía magna, sexo masculino y raza negra.

### **1.2.2 Glaucoma de ángulo cerrado**

El GAC es también denominado glaucoma agudo es un tipo de glaucoma unilateral que comprende diferentes estadios evolutivos.

A rasgos generales, se produce un bloqueo súbito del ángulo de drenaje y la PIO es muy elevada (>40-50 mm Hg) produciéndose una pérdida de visión rápida. En este caso, el HA no fluye a través de la pupila hacia la cámara anterior sino que se acumula en la cámara posterior, el iris se abomba hacia delante, y bloquea completamente el ángulo de drenaje. Este tipo de glaucoma representa un 5% de estos y supone una emergencia médica. Previos a la crisis, pueden existir síntomas prodrómicos de episodios de visión borrosa o halos de colores alrededor de las luces, en ocasiones el paciente no lo nota y vuelven espontáneamente a la normalidad. La crisis como tal, comienza con un dolor agudo e intenso, una elevación sustancial de la PIO que afecta a las neuronas de la córnea provocando un dolor que se expande hasta las sienes, nuca y maxilares. Este dolor va acompañado de náuseas, vómitos, visión borrosa, irritación ocular y edema corneal.(5)

Más común en casos en los que haya una hipermetropía preexistente, en el sexo femenino y en la raza asiática.

### **1.3 TRATAMIENTO ACTUAL DEL GLAUCOMA**

El glaucoma es una enfermedad irreversible ya que una vez que se ha perdido parte de la visión esta no puede recuperarse y además, puede evolucionar a ceguera total. Uno de los problemas de esta patología es que hasta que no se producen las primeras lesiones campimétricas no hay otros síntomas y el paciente no siente la necesidad de tener un tratamiento, por lo que un diagnóstico precoz es esencial.

El objetivo de instaurar un tratamiento farmacológico es frenar o evitar la pérdida de campo visual y la lesión nerviosa. Como en la mayoría de los casos el glaucoma cursa con hipertensión ocular, los fármacos empleados van dirigidos a normalizar la PIO y así proteger el nervio óptico. El tratamiento de elección dependerá del tipo de glaucoma y según el caso irá acompañado de cirugía.

Existen dos estrategias para regular la PIO, aumentar la eliminación de humor acuoso o disminuir su formación.

### **1.3.1 Fármacos que favorecen la eliminación del humor acuoso**

La eliminación del humor acuoso puede darse, mediante la vía uveoescleral (representa el 10% de la eliminación del HA), a través de la estructura trabecular y el canal de Schlemm o a través de la cámara del ojo al torrente sanguíneo. Diferenciando estas tres vías de eliminación encontramos también tres tipos de fármacos que se van a describir a continuación:(5)

#### **1.3.1.1 Análogos y profármacos de prostaglandinas**

Son profármacos que liberan la prostaglandina  $F_{2\alpha}$  produciéndose un efecto vasodilatador local que favorece el drenaje uveoescleral. Esta vía de eliminación es secundaria y en condiciones normales solo representa el 10% de la eliminación de HA pero al ser estimulado por la prostaglandinas aumenta su importancia y es suficiente para controlar la PIO. Disminuyen las PIO en un 20-35% durante todo el día con una sola administración local por la noche, lo que supone una ventaja.

Dentro de este grupo encontramos en presentación de colirios al 0,005% el latanoprost, travoprost, bimatoprost y tafluprost. Se observa menor tolerancia ocular con latanoprost. El tafluprost está formulado sin detergentes catiónicos por lo que será de elección en alérgicos o intolerantes a estos.

Presentan poca incidencia de efectos sistémicos destacando solo dolor de cabeza. Sin embargo, presentan efectos adversos locales muy frecuentes como el crecimiento de pestañas, hiperpigmentación del iris, oscurecimiento de la piel de los párpados...

Debe vigilarse a los pacientes con asma grave o inestable por posible alteración pulmonar, en casos de iritis o uveítis o de infecciones oftalmológicas por la aparición de edema macular. Y especial vigilancia en glaucomas de ángulo cerrado, congénito o inflamatorio.(5)

### **1.3.1.2 Agonistas colinérgicos**

Este grupo de fármacos aumenta la salida de HA a través de la vía trabecular y el canal de Schlemm ya que estimulan los receptores del músculo liso del esfínter del iris y del músculo ciliar produciendo su contracción y en consecuencia, miosis. Gracias a esta miosis, se abre la malla trabecular y se facilita la salida de HA por el canal de Sclemn.

Destaca la pilocarpina presentada en colirio, se aplica localmente cada 6-8 h. Produce reacciones locales adversas relevantes que hace que sea mal tolerado por los pacientes y que no haya una buena adhesión al tratamiento. Estos son trastornos en la acomodación: miopía acomodativa, miosis por la noche, estrechamiento del campo visual, visión borrosa, dolor e irritación en la zona.

Contraindicado en casos de iritis aguda y especial vigilancia en pacientes con asma bronquial.(5)

### **1.3.1.3 Agentes osmóticos**

Su mecanismo de acción es aumentar la osmolaridad de la sangre para que el líquido del globo ocular salga hacia el torrente sanguíneo y así se reduce el volumen del cuerpo vítreo y en consecuencia disminuye la PIO.

En este grupo se encuentra la glicerina, preparado concentrado que se toma vía oral; y el manitol, preparado inyectable de acción más rápida que la glicerina. Se utilizan solo para tratamientos de corta duración, fundamentalmente en preoperatorios ya que presentan muchos efectos adversos.(5)

## **1.3.2 Fármacos que disminuyen la formación de humor acuoso**

Se puede disminuir la formación del HA a tres niveles, de manera directa actuando sobre su formación en el cuerpo ciliar, inhibiendo enzimas que participan en el proceso o mediante una vasoconstricción.(5)

### **1.3.2.1 Betabloqueantes adrenérgicos**

Este grupo farmacológico disminuye la formación del HA directamenet al inhibir su formación en el cuerpo ciliar. Tienen la ventaja que no influyen en el diámetro pupilar y por tanto, no producen trastornos en la acomodación y que además, reducen la PIO por la noche. Los betabloqueantes disponibles son muy similares entre sí y se presentan forma de colirio que se instila cada 12 horas: timolol, betaxolol, carteolol y levunolol.

Entre los efectos adversos que pueden producir se encuentran irritación ocular, disminución de lágrimas y visión borrosa.

Contraindicados en pacientes con asma bronquial o EPOC y en pacientes con problemas cardíacos.(5)

### **1.3.2.2 Inhibidores de la anhidrasa carbónica**

La anhidrasa carbónica es una enzima encargada de catalizar la conversión de dióxido de carbono y agua. Hay una isoforma de esta enzima que es ocular que controla la formación del humor acuoso, ya que arrastra líquido de los capilares sanguíneos al generar bicarbonato e hidrogeniones, es decir, favorece la formación del HA. Los fármacos de este grupo la inhiben, disminuyéndose así la formación de bicarbonato en la zona ocular y en consecuencia, de HA. Son unos reductores de PIO más potentes administrados vía oral pero su uso está limitado por la gran cantidad de EA que producen. Dentro de este grupo, la acetazolamida es el único comercializado y se utiliza en adición a tratamiento tópico insuficiente y en periodos cortos antes de la cirugía. Presenta EA tales como parestesias, tinitus, náuseas, problemas gastrointestinales, etc. Estos hacen abandonar la medicación en un 30-50% de los casos.

Para uso tópico están la dorzolamida y brinzolamida, se usan cada 8 horas, tienen un efecto más leve por la noche. Producen irritación, visión borrosa, conjuntivitis y palpebritis. Sistémicamente pueden ocasionar cefaleas, sabor amargo, astenia o fatiga.

Contraindicados en pacientes con IRA o acidosis metabólica.(5)

### **1.3.2.3 $\alpha$ -adrenérgicos**

Se utilizan agonistas selectivos  $\alpha_2$  adrenérgicos que disminuyen la producción de HA al ejercer un efecto vasoconstrictor. Además, favorecen la salida del humor acuoso por la vía uveoescleral.

Se emplean en forma de colirios la apraclonidina y la brimonidina. Los pacientes, tienen en general, una baja adherencia al tratamiento con estos fármacos por las reacciones adversas que producen entre las que se encuentran prurito, lagrimeo, edema... Y a nivel sistémico somnolencia, xerostomía, alteración del gusto y sequedad nasal. Contraindicados en pacientes con problemas cardiovasculares graves.(5)

## **2 OBJETIVO**

Se ha realizado una revisión bibliográfica sobre un nuevo fármaco para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto, el Rocklatan. Este es un nuevo fármaco que combina dos

principios activos. Se quiere analizar su mecanismo de acción y la diana en la que actúa, la efectividad de la combinación de los dos principios activos que lleva y las mejoras que ofrece para el tratamiento del glaucoma. Así mismo, mediante los ensayos clínicos realizados se quiere analizar su eficacia y seguridad.

### 3 MATERIAL Y MÉTODOS

El método empleado para realizar este trabajo es exclusivamente bibliográfico. Se ha realizado una revisión bibliográfica, centrada principalmente en artículos científicos extraídos de bases de datos como PudMed y google-scholar. Adicionalmente, se han consultado revistas científicas de gran prestigio como ELSEVIER.

### 4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 4.1 DIANA TERAPÉUTICA DEL ROCKLATAN

##### 4.1.1 RHO QUINASA

La Rho quinasa es la diana del netasurdil, uno de los fármacos que forman el Rocklatan. Se procede a explicar esta familia de proteínas y el papel que tienen en la patología del glaucoma para así comprender por qué es interesante utilizar un inhibidor de la misma como nueva línea para el tratamiento del glaucoma.

La familia de las proteínas Rho está compuesta por tres proteínas G monoméricas (RhoA, RhoB, RhoC) que se encargan de regular en células de todo el cuerpo aspectos tales como su forma, movilidad, proliferación y apoptosis.

En el ojo encontramos RhoA, que actúa como interruptor molecular. Al activarse, provoca la activación a su vez de una cascada de señales. En estado inactivo, RhoA se encuentra unida a GDP (guanosin difosfato) y a un factor denominado GDI (Guanine dissociation inhibitor) que impide que se active y permanezca en el citosol. Para la activación, se requiere un cambio de GDP a GTP ( guanosin trifosfato) para lo que se necesita de la actuación de GEF (Guanine dissociation inhibitor) que desplazan a GDI y permiten el intercambio GDP-GTP.(6)

Una vez unida GTP, RhoA activa a sus efectores moleculares al unirse a ellos. Estos son dos isoformas de serin/treonin quinazas, ROCK1 y ROCK2 que regulan la contracción del músculo liso. Estas dos isoformas son ubicuas y uno de los lugares donde se expresan es en la malla trabecular y en las células del músculo ciliar.

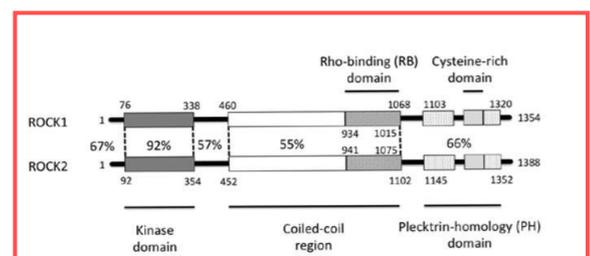


Imagen 1 Estructura de la enzima Rho quinasa

Estructuralmente diferenciamos tres dominios: uno N-terminal con actividad quinasa, que es el encargado de fosforilar; C-terminal, que limita la actividad quinasa al ser autoinhibidor y una zona de unión a la proteína Rho.(7)

Al actuar sobre sus sustratos, ROCK interviene en procesos tales como la organización del citoesqueleto, la contracción muscular, la adhesión celular o la migración de células de la malla trabecular cultivadas *in vitro*. (8)

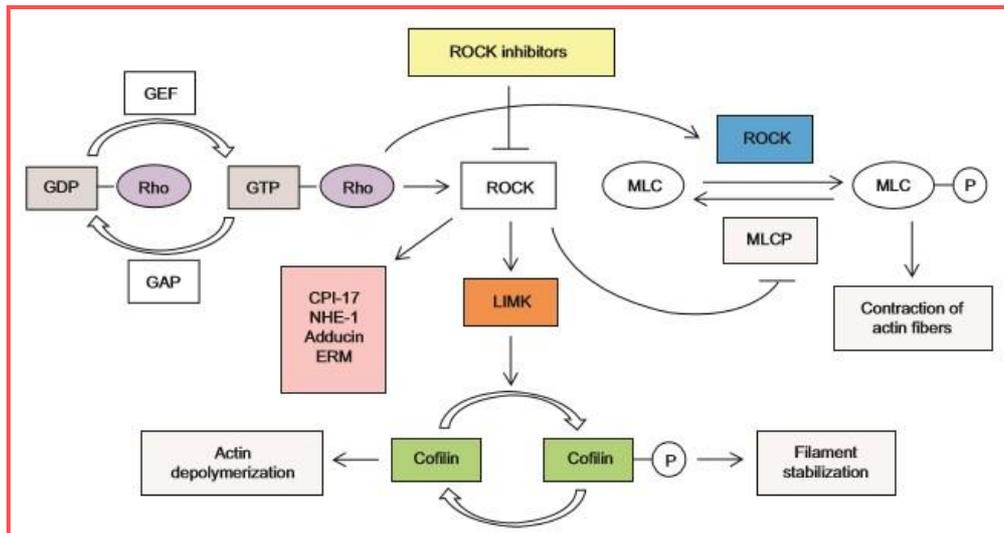


Imagen 2 Papel y regulación de la Rho quinasa

#### 4.1.1.1 Papel de la Rho quinasa en el glaucoma

La malla trabecular el músculo ciliar del ojo expresan componentes de las vías de señalización Rho: RhoA, ROCK1 y ROCK2, además, mediante ensayos de inmunotinción se ha visto que los ojos glaucomatosos presentan elevados niveles de RhoA en el nervio óptico.(7)

La malla trabecular, es un tejido formado por células, matriz extracelular y espacios vacíos por los que fluye el HA. Estos espacios se van estrechando a medida que se acerca al canal de Sclern donde hay una mayor resistencia al flujo del HA.

Además de por la estructura propia de la TM, el flujo del HA también se ve influenciado por la capacidad contráctil de este tejido. La TM tiene propiedades del músculo liso ya que presenta actina y miosina, canales iónicos y proteínas G en sus células. El sistema de actina y miosina regula la contracción y relajación de la TM de modo que en la relajación aumentan los espacios intercelulares que componen el tejido facilitando la salida del HA y en la contracción al contrario.

La regulación de la contracción en la TM está controlada por mecanismos dependientes e independientes de calcio. La contracción se produce con la fosforilación de la MLC (“Myosin Light Chain”), este proceso lo lleva a cabo una MLC quinasa calcio/calmodulina dependiente mayoritariamente pero también, está regulada por la vía Rho/ROCK que es capaz de fosforilar el mismo residuo de MLC. La defosforilación es llevada a cabo por una MLC fosfatasa calcio independiente, sustrato de ROCK que la inhibe manteniéndose así la contracción.

Por tanto, la vía de señalización Rho/ROCK favorece la contracción de las células de la TM dificultándose así la salida de HA al encontrarse con una mayor resistencia.(9)

#### **4.1.2 RECEPTOR PROTAGLANDINA F2-ALFA (PGF2- $\alpha$ )**

Las prostaglandinas entre la que se encuentra la PGF2- $\alpha$ , son hormonas lipídicas endógenas que derivan del ácido prostanoico. La PGF2- $\alpha$  actúa sobre su receptor FP y sobre receptores EP entre los que destaca EP3. Entre otras localizaciones oculares estos receptores se encuentran en la malla trabecular y en el cuerpo ciliar. La interacción de la prostaglandina con el receptor FP disminuye la PIO y la interacción con los receptores EP produce vasodilatación.

La interacción con el receptor FP del cuerpo ciliar produce la relajación del músculo ciliar y la remodelación de la matriz extracelular del músculo ciliar. Esta remodelación se lleva a cabo mediante la activación de unas metaloproteinasas que degradan las fibrillas de colágeno del músculo ciliar. En consecuencia, aumenta la salida de HA a través de la vía uveoscleral.(10)

#### **4.2 INHIBIDORES DE RHO QUINASA (ROCK) EN EL GLAUCOMA**

Los inhibidores de ROCK son una nueva línea en el tratamiento del glaucoma cuya diana terapéutica son los efectores de la enzima Rho quinasa.

Apoyado por múltiples estudios, se ha demostrado que los inhibidores de ROCK reducen la PIO facilitando la salida de HA al inducir modificaciones reversibles en la morfología de las células del músculo ciliar y de la TM. Al inhibir ROCK, se produce una disminución de la fosforilación de MLC y en consecuencia, una disminución de la contracción.(7) Además, producen cambios en la actividad de la malla trabecular tales como aumentar la adherencia celular, las proyecciones citoplasmáticas y aceleran la migración celular. (8)

La disminución del tono muscular al alterar los componentes específicos del citoesqueleto y a la reorganización celular que se produce en la TM se traduce en una relajación de la TM y un

aumento entre los espacios intercelulares que la componen facilitándose así el flujo de salida de HA. (9)

En este aspecto, los inhibidores de ROCK disminuyen la PIO mediante un mecanismo denominado trabecular que se dirige más directamente a la patogenia real del glaucoma.(8)

A parte de disminuir la PIO, estos fármacos son útiles en el tratamiento del glaucoma ya que relajan el tono del músculo liso en los vasos cerebrales incrementándose así el flujo de sangre en el nervio óptico lo que presentan efectos neuroprotectores en las células ganglionares.(11)

Considerándose la hipótesis de que la interrupción del flujo sanguíneo es una de las causas de la patogénesis del glaucoma este tratamiento supone una ventaja respecto a los ya existentes, sobre todo en las personas con glaucoma de tensión normal, protegiéndoles así de las pérdidas de visión campimétricas.(7)

Otra aplicación de este grupo terapéutico es prevenir la cicatrización postoperatoria en la cirugía de filtración de glaucoma, una de las principales causas que la operación no sea satisfactoria.(11)

Finalmente, se cree que influyen en la supervivencia neuronal y en la regeneración axonal al protegerles de la excitotoxicidad siendo útiles por tanto en el tratamiento de esta patología.(7)

### 4.3 ROCKLATAN: SÍNTESIS Y MECANISMO DE ACCIÓN

#### 4.3.1 Inhibidor de ROCK: Netarsudil

El netarsudil es un inhibidor de ROCK y por tanto, al bloquear la enzima aumenta el flujo de HA fuera del globo ocular reduciendo la PIO y además, al reducir la presión en las venas de alrededor de los ojos actúa protegiendo el daño al nervio óptico.

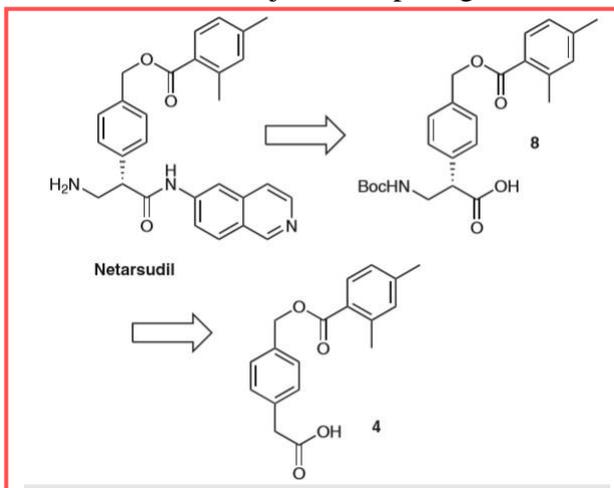


Imagen 4 Análisis retrosintético del Netarsudil

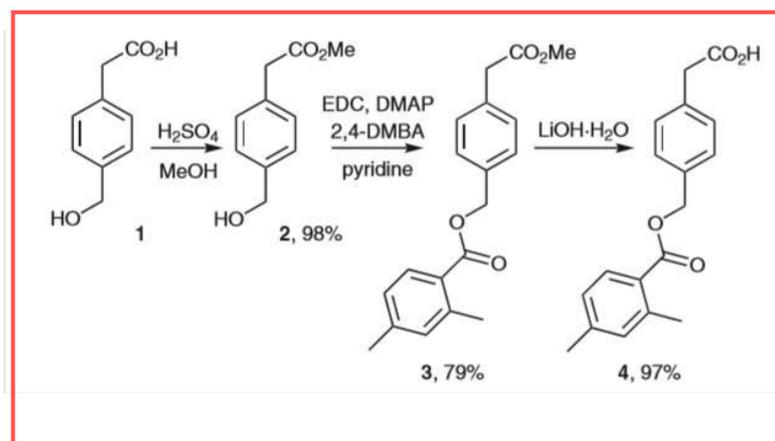


Imagen 3 Síntesis del Ácido 2-[4-[2,4-dimetilbenzoi]loxi]metil]fenil]acético

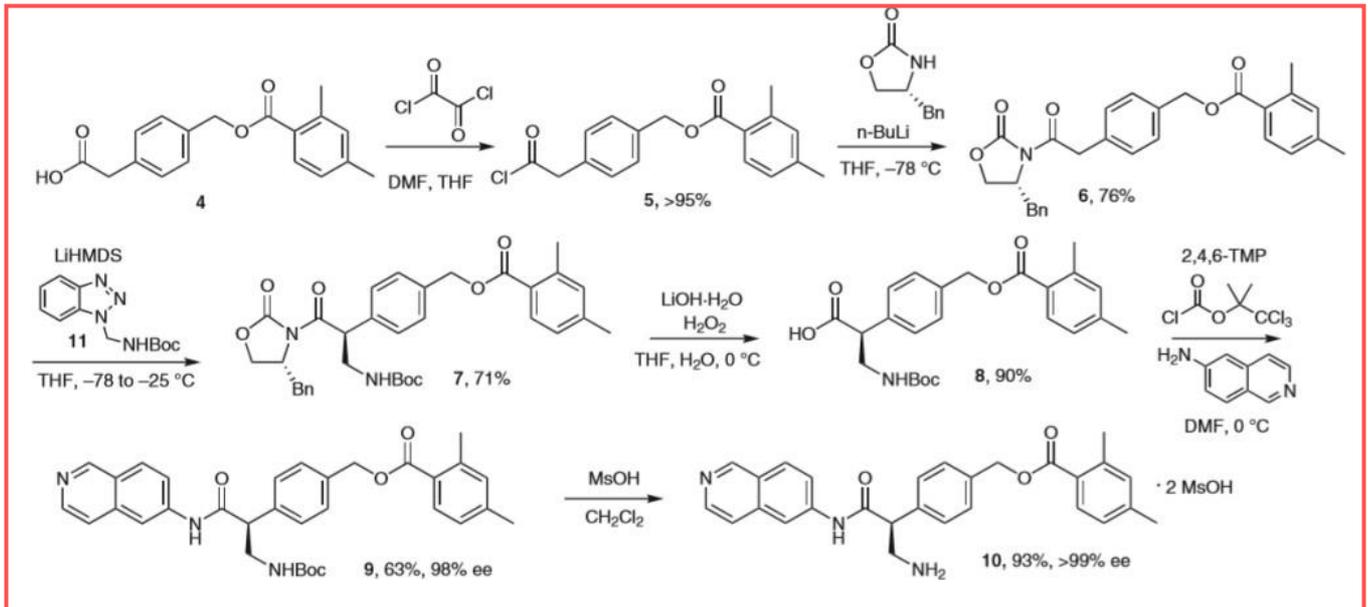


Imagen 5 Síntesis asimétrica del Netarsudil

(12)

### 4.3.2 Análogo PGF2- $\alpha$ : Latanoprost

El Latanoprost es un análogo de la PGF2- $\alpha$  y por tanto, actúa como un agonista selectivo del receptor prostanoides FP facilitando el drenaje del HA y reduciendo en consecuencia la PIO.

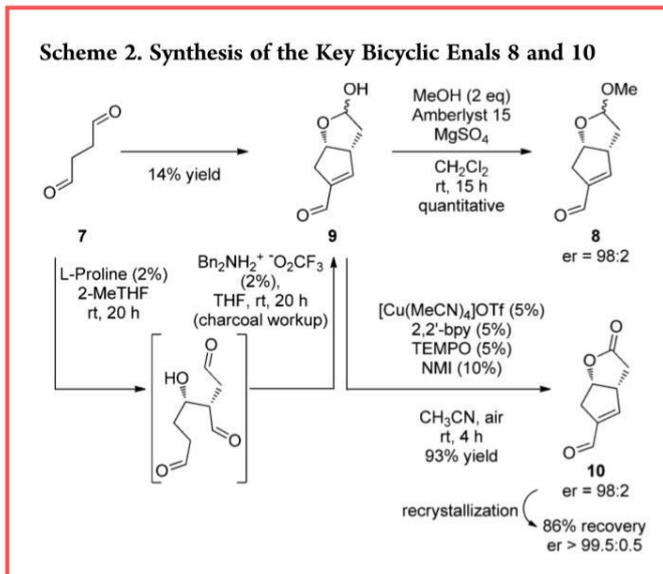


Imagen 6 Síntesis biciclos 8 y 10

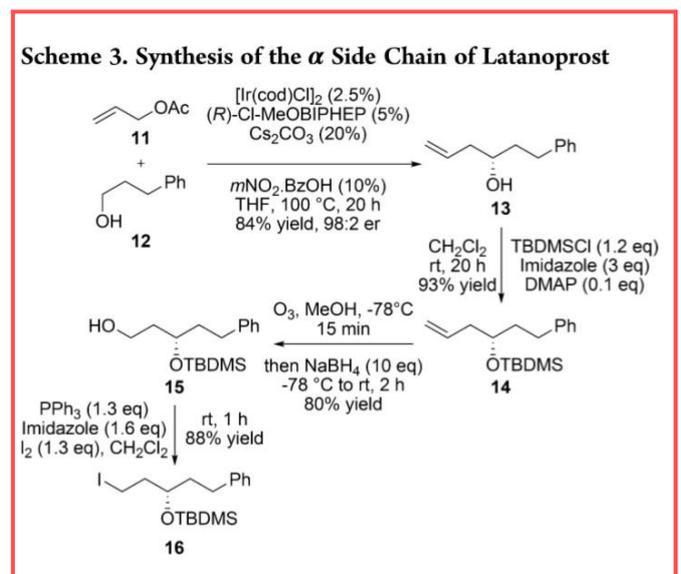
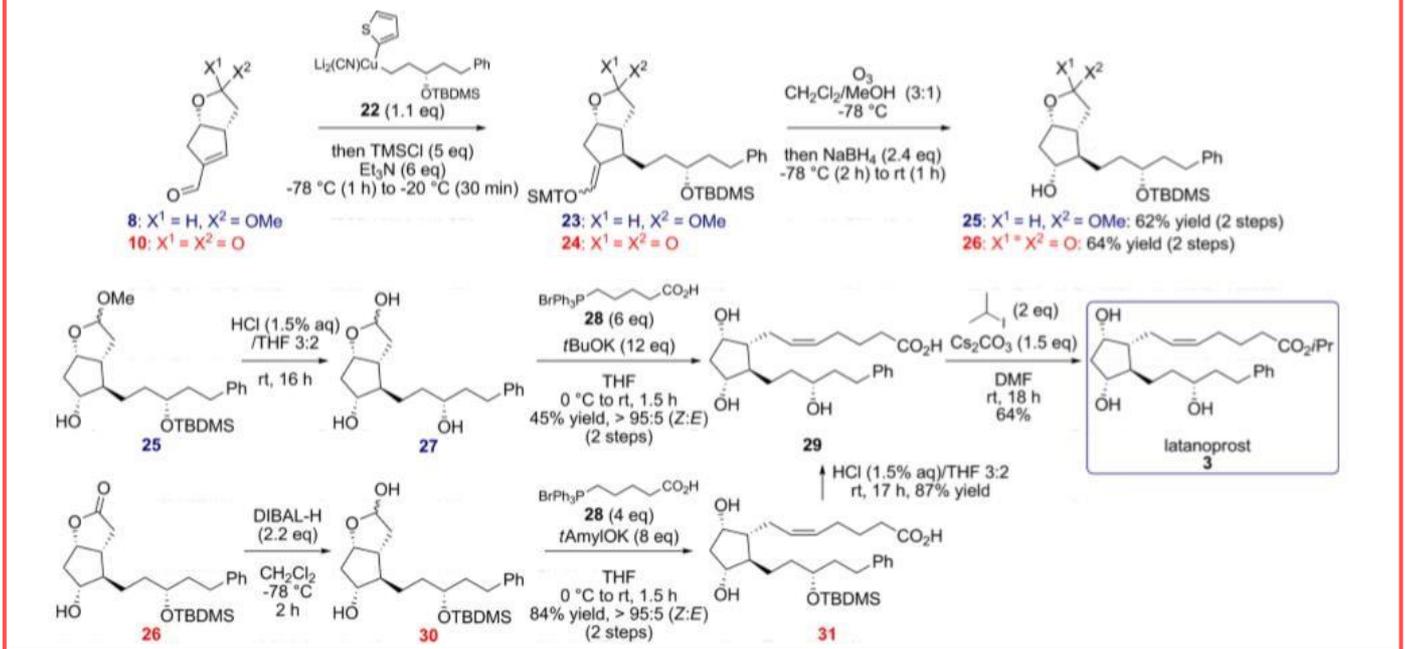


Imagen 7 Síntesis de la cadena alfa del latanoprost

**Scheme 5. Synthesis of Latanoprost**



**Imagen 8 Síntesis del Latanoprost**

(13)

**4.4 PATENTE Y EMPRESA QUE LO COMERCIALIZA**

El Rocklatan es la marca bajo la que se comercializa el colirio que combina netarsudil y latanoprost en una dosis fija de 0,02% y 0,005% respectivamente. La empresa encargada de su comercialización es *Aerie Pharmaceuticals, Inc.* Esta empresa es una compañía farmacéutica oftálmica enfocada en el descubrimiento, desarrollo y comercialización de terapias de primer nivel para el tratamiento de pacientes con glaucoma de ángulo abierto, enfermedades de la retina y otras enfermedades oculares. Su primer producto fue lanzado en 2018 en los Estados Unidos y es un colirio de netarsudil al 0.02% indicado para el tratamiento de la PIO elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto. Fue aprobado por la FDA y comercializado con el nombre de Rhopressa. Su segundo producto en el mercado es el Rocklatan y no existe por el momento, ningún genérico ni ninguna versión equivalente de este fármaco.

La forma farmacéutica de esta presentación es un colirio indicado para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y para la hipertensión ocular. Se debe aplicar en el ojo afectado una vez al día por la noche.

La patente de este producto pertenece así mismo a la empresa *Aerie Pharmaceuticals, Inc.*

La Oficina de Patentes y Marcas de EE. UU. otorga patentes en cualquier momento durante el desarrollo de un medicamento y puede incluir una amplia gama de reclamos. El uso de la

patente en todos los casos es la reducción de la PIO y en este caso hace referencia a los siguientes reclamos:

- **Terapia de combinación** (patente 9, 993, 470) emitida el 12/06/2018 con fecha de vencimiento el 14/03/2034.  
En esta se describen compuestos y composiciones para tratar el glaucoma y/o reducir la PIO  
La combinación incluye compuestos en los que un compuesto de isoquinolina está unido covalentemente a una prostaglandina o un análogo de esta, y aquellos en los que un compuesto de isoquinolina y un ácido libre de prostaglandina forman juntos una sal.
- **Compuestos de beta y gamma-amino-isoquinolina amida y compuestos de benzamida sustituidos** (patente 8, 450, 344) emitido el 28/05/2013 y con vencimiento el 11/07/2026. Estos compuestos afectan la función de las quinasas en una célula y que son útiles como agentes terapéuticos o con agentes terapéuticos. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades y afecciones que incluyen enfermedades oculares tales como glaucoma, enfermedades cardiovasculares y enfermedades caracterizadas por un crecimiento anormal, tal como cánceres.
- **Inhibidores de doble mecanismo para el tratamiento de enfermedades.** (patente 10, 174. 017), emitido el 12/03/2013, con vencimiento el 10/11/2030. Hace referencia a que se proporcionan compuestos que son inhibidores tanto de Rho como de un transportador de monoaminas (MAT). Incluye además, métodos para tratar la enfermedad y para la correcta administración.

Otras exclusividades relacionadas son la exclusividad de comercialización otorgada por la FDA tras la aprobación del medicamento. El Rocklatan presenta hasta el 12 de marzo de 2022 la exclusividad de nueva combinación y hasta el 18 de diciembre de 2022 la de nueva entidad química.(14)

#### **4.5 APROBACIÓN DE LA FDA Y ENSAYOS CLÍNICOS.**

La FDA (*U.S. Food and Drug Administration*), aprobó el Rocklatan de *Aerie Pharmaceuticals, Inc.* El 12 de marzo de 2019 basándose en los datos obtenidos en dos ensayos clínicos de fase 3: MERCURY 1 y MERCURY 2.

Los ensayos clínicos realizados se basaron en comprobar la eficacia combinada de una dosis fija de netarsudil y latanoprost y realizar un análisis de seguridad de este fármaco para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y la hipertensión ocular.

Los pacientes incluidos en los estudios de fase 3MERCURY 1 y 2 se instilaron una gota de netarsudil (0.02%)/latanoprost (0.005%) FDC (n = 483), netarsudil (0.02%, n = 499), o

latanoprost (0.005%, n = 486) en cada ojo una vez al día entre las 20:00 horas y las 22:00 horas. La PIO fue medida a las 08:00, 10:00 y 16:00 horas en las semanas 2, 6 y finalmente en el mes 3. Los estudios se llevaron a cabo siguiendo las reglamentaciones IRB y la Pautas de buenas prácticas clínicas y se adhirieron a los principios incluidos en la Declaración de Helsinki.

El estudio MERCURY-1 se realizó en EEUU durante 12 meses y MERCURY-2 en EEUU y Canadá durante tres meses.

- **Tipo de estudio:**

Ambos fueron estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, activos, de grupos paralelos de seguridad y eficacia.

- **Población del estudio:**

- La población del estudio consistió en 1468 pacientes.
- Criterios de inclusión: los pacientes incluidos en este estudio tenían que tener al menos 18 años en EEUU y 19 en Canadá, un diagnóstico de glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular. La PIO medida en ambos ojos en las visitas tras un periodo de lavado de la medicación que utilizaran debía ser más de 20 mm de Hg y menos de 36 mm de Hg a las 8:00h en la primera visita y más de 17 y menos de 36 mm de Hg a las 10:00 y 16:00h en la segunda.

Los periodos de lavado varían según el fármaco siendo de mínimo 4 semanas para análogos de prostaglandinas, beta-bloqueantes, 2 semanas para agonistas alfa-adrenérgicos y 5 días para agonistas muscarínicos e inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Otro criterio de inclusión adicional fue la agudeza visual con lentes de contacto del 20/20, es decir, del 100% de agudeza visual.

- Criterios de exclusión: Los pacientes fueron excluidos si presentaban alguna enfermedad ocular o sistémica clínicamente significativa que pudiera influir en los resultados obtenidos, pseudoexfoliación, antecedentes de glaucoma de ángulo cerrado o ángulos estrechos.

También se excluyeron pacientes que utilizaran medicamentos hipotensores oculares en los 30 días tras la detección, pacientes con contraindicaciones o hipersensibilidad al latanoprost. Además, las mujeres embarazadas, en edad fértil que estuvieran planeando un embarazo o en periodo de lactancia o que no utilizarán un método anticonceptivo fueron así mismo excluidas.

- **Resultados del estudio**

- EFICACIA

La combinación netarsudil/latanoprost reduce más la PIO en comparación a sus componentes por separado. Muchos pacientes en tratamiento con Rocklatan han conseguido mejorar en un 30% su PIO. La combinación de los dos fármacos da mejores resultados al utilizar estos diferentes mecanismos de acción para la reducción de la PIO. Además, el netarsudil reduce la presión que reciben las venas alrededor del nervio óptico minimizando el daño de este.

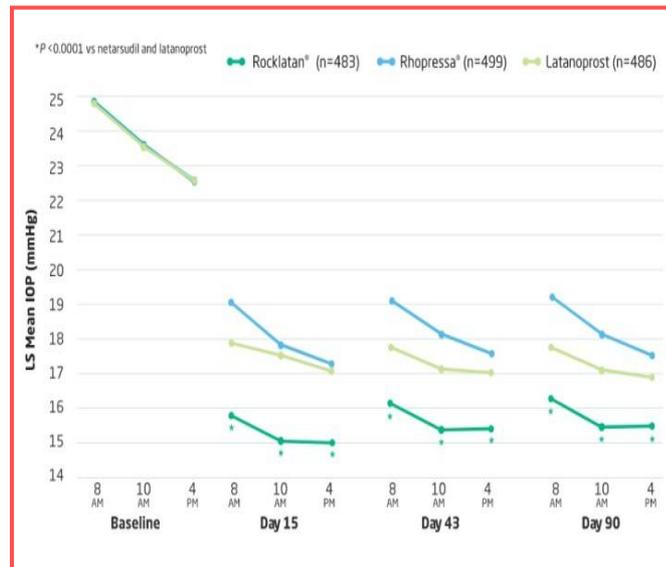


Imagen 9 Medidas de PIO en el mes 3

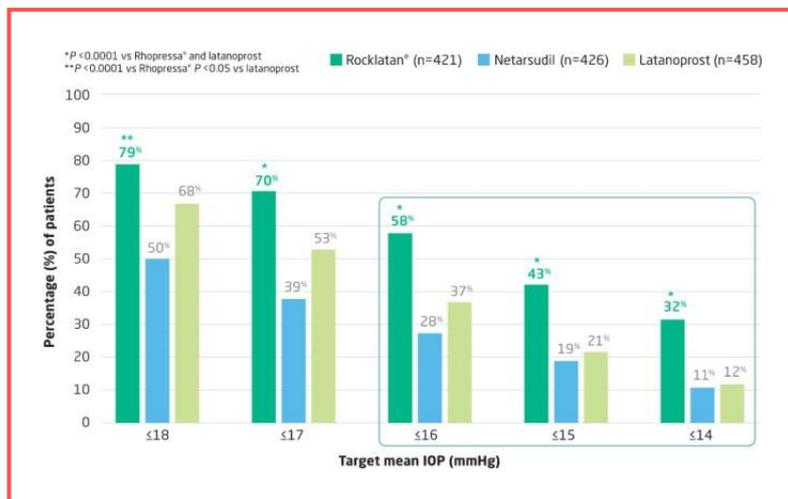


Imagen 10 Porcentaje de pacientes que alcanzaron sus objetivos de PIO en el mes 3

- **SEGURIDAD**

De los 1468 pacientes que comenzaron el estudio lo completaron 1195. La causa más frecuente de abandono fueron los efectos adversos en los grupos tratados con Rocklatan y con netarsudil y haber retirado el consentimiento en los grupos tratados con latanoprost. Los efectos adversos no fueron graves en ninguno de los casos y los efectos sistémicos fueron mínimos. Los EA oculares más frecuentes fueron: hiperemia conjuntival, córnea verticilata y hemorragia conjuntival. En cuanto a los EA no oculares fueron pocos y manejables. El más frecuente fue dolor de cabeza seguido de

	Netarsudil/latanoprost FDC <i>n</i> = 482	Netarsudil <i>n</i> = 498	Latanoprost <i>n</i> = 488
<b>Eye disorders, <i>n</i> (%)</b>			
Conjunctival hyperemia	283 (58.7)	234 (47.0)	108 (22.1)
Cornea verticillate	74 (15.4)	58 (11.6)	0
Conjunctival hemorrhage	52 (10.8)	72 (14.5)	5 (1.0)
Eye pruritus	37 (7.7)	23 (4.6)	5 (1.0)
Punctate keratitis	17 (3.5)	27 (5.4)	14 (2.9)
Visual acuity reduced	25 (5.2)	21 (4.2)	9 (1.8)
Lacrimation increased	25 (5.2)	28 (5.6)	1 (0.2)
<b>Administration site conditions, <i>n</i> (%)</b>			
Instillation site pain	97 (20.1)	83 (16.7)	33 (6.8)
Instillation site discomfort	25 (5.2)	23 (4.6)	5 (1.0)

In the system organ class or preferred term, *n* is the number of patients with at least one adverse event; % is based on the number of patients (*n*) in a given treatment group for the safety population  
When reporting incidence, a patient was only counted once if they ever experienced an event within the system organ class or individual preferred term. System organ class and preferred term are based on Version 19.0 of the MedDRA coding dictionary

nasofaringitis.

**Imagen 11 resumen de los EA oculares informados en al menos 5% de pacientes**

• **CONCLUSIONES DE LOS ESTUDIOS MERCURY-1 Y MERCURY-2**

Estos estudios deben interpretarse con cautela ya que el glaucoma de ángulo abierto así como la hipertensión ocular son dos condiciones crónicas que necesitan un desarrollo en el tiempo. Aun así, se puede concluir que una única dosis diaria de Rocklatan presenta una eficacia superior para reducir la PIO que las prostaglandinas en monoterapia.

Además, con la monoterapia en el tratamiento del glaucoma en muchas ocasiones no se consiguen alcanzar los objetivos previstos de niveles de PIO por eso se suele recurrir a la combinación de varios fármacos. El problema de combinar fármacos es que complican la posología teniendo que administrar múltiples dosis diarias y en consecuencia, se empeora la adhesión al tratamiento. Este aspecto se soluciona con el Rocklatan ya que solo se

requiere una dosis diaria y presenta la combinación de dos fármacos en un mismo producto facilitándose la posología. (15)

## **5 CONCLUSIONES**

Tras la realización de este trabajo y la revisión bibliográfica que se ha realizado para ello se pueden concluir que el Rocklatan es una nueva alternativa terapéutica para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto con muchas posibilidades de éxito.

Supone una innovación al combinar dos fármacos, un análogo de prostaglandina y un inhibidor de la Rho quinasa. Gracias a esta combinación se elimina el humor acuoso mediante dos mecanismos diferentes que presentan una sinergia muy positiva.

Además, la elección de la diana Rho quinasa es todo un acierto ya que así no solo se trata el factor de riesgo de elevada PIO sino que va más allá y ofrece una protección al nervio óptico. Es también muy interesante este fármaco para aquellas personas que sufre de GAA de tensión normal.

Así mismo hay que destacar que esta enfermedad requiere de un buen diagnóstico lo más temprano posible ya que una vez que se producen pérdidas de visión estas son irreparables.

## **6 REFERENCIAS**

1. Díez RC, Román JJ, Barbosab MJ. Concepto de sospecha de glaucoma de ángulo abierto: Definición, diagnóstico y tratamiento. Rev Mex Oftalmol. 2014;88(4):153–60.
2. Rieger-reyes C, Rubio-galán FJ. Glaucoma: implicaciones farmacológicas. 2013;39(1):26–33.
3. Lin C, Sherman B, Moore LA, Laethem CL, Lu D. of Netarsudil , a Novel Ocular Hypotensive. J Ocul Pharmacol Ther. 2018;34:40–51.
4. Rhee DJ, MD, Hospitals university/Case Western Reserve University. Glaucoma - Trastornos oftálmicos - Manual MSD versión para público general [Internet]. 2017 [cited 2020 Apr 28]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es-es/hogar/trastornos-oftálmicos/glaucoma/glaucoma>
5. Farmacéuticos CG de CO de. Febrero 2014 Punto Farmacológico nº 82: EL GLAUCOMA. 2014;
6. Porrás González C. Departamento de Fisiología Médica y Biofísica . Implicación de los canales de Ca<sup>2+</sup> tipo L y RhoA / Rho quinasa en el incremento del tono vascular inducido por la despolarización mantenida : posible papel en la hipertensión arterial . Cristina Porrás Gon [Internet]. Universidad de Sevilla; 2017. Available from:

- [https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/64018/Tesis\\_CPG\\_08050217.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/64018/Tesis_CPG_08050217.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
7. Wang SK, Chang RT. An emerging treatment option for glaucoma: Rho kinase inhibitors. *Clin Ophthalmol*. 2014;8(6):883–90.
  8. MUÑOZ-NEGRETE FJ, PÉREZ-LÓPEZ M, WON KIM H-R RG. NUEVOS DESARROLLOS EN EL TRATAMIENTO MÉDICO DEL GLAUCOMA. *ARCH SOC ESP OFTALMOL*. 2009;84:491–9.
  9. Renato Antunes Schiave Germano, Simone Finzi, Pratap Challa RSJ. Rho kinase inhibitors for glaucoma treatment - Review. *Arq Bras Oftalmol*. 2015;78(6):388–91.
  10. Villegas Pérez MP, Gómez Ramírez AM, García Medina JJ, Martínez García A, Gómez Fernández JJ, Miralles de Imperial y Mora-Figueroa J. MECANISMOS DE ACTUACIÓN DE LOS FÁRMACOS HIPOTENSORES, FISIOPATOLOGÍA DE LA TERAPÉUTICA MÉDICA. In: Sociedad Española de oftalmología, editor. *DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO*. 2013. p. 283–302.
  11. Daneshvar R, Amini N. Rho-Associated Kinase Inhibitors: Potential Future Treatments for Glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014;9(3):395–8.
  12. DeLong MA, Sturdivant JM. Asymmetric Synthesis of Netarsudil: A New Therapeutic for Open-Angle Glaucoma. *Synth*. 2019;51(4):953–9.
  13. Thai K, Schu N, Coulthard G, Erb W, Aggarwal VK. Synthesis of Prostaglandin Analogues, Latanoprost and Bimatoprost, Using Organocatalysis via a Key Bicyclic Enal Intermediate. *Org Lett*. 2014;8–11.
  14. Generic Rocklatan Availability - Drugs.com [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: <https://www.drugs.com/availability/generic-rocklatan.html>
  15. Asrani S, Bacharach J, Holland E, Mckee H, Sheng H, Lewis RA, et al. Fixed-Dose Combination of Netarsudil and Latanoprost in Ocular Hypertension and Open- Angle Glaucoma : Pooled Efficacy / Safety Analysis of Phase 3 MERCURY-1 and -2. *Adv Ther* [Internet]. 2020;37(4):1620–31. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01277-2>