



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**Avances tecnológicos en la terapia tópica del  
glaucoma primario de ángulo abierto.**

Autora: Marta Seghers Carreras

Tutora: Irene Bravo Osuna

Convocatoria: Junio 2017

# ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>RESUMEN</b>   | <b>3</b>  |
| <b>INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES</b>                                       | <b>3</b>  |
| <b>GLAUCOMA</b>  | <b>3</b>  |
| <b>TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO</b>   | <b>6</b>  |
| <b>OBJETIVOS</b>   | <b>8</b>  |
| <b>MATERIALES Y MÉTODOS</b>  | <b>9</b>  |
| <b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>  | <b>9</b>  |
| <b>PENETRACIÓN DE FÁRMACOS POR LA SUPERFICIE OCULAR</b>                  | <b>9</b>  |
| <b>FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN OFTÁLMICA</b>                  | <b>11</b> |
| <b>NUEVAS TENDENCIAS TECNOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DEL<br/>GLAUCOMA</b> | <b>12</b> |
| <b>CONCLUSIONES</b>  | <b>19</b> |
| <b>BIBLIOGRAFÍA</b>  | <b>20</b> |

---

## RESUMEN:

---

La presión intraocular (PIO) elevada es el principal factor de riesgo implicado en el desarrollo del glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), segunda causa de ceguera irreversible a nivel mundial según la OMS. Este hecho hace, que la principal diana farmacoterapéutica en el tratamiento del GPAA, sea la reducción de la presión intraocular. Para ello la estrategia farmacológica principal consiste en la administración de agentes hipotensores por vía tópica oftálmica. Sin embargo, las formas farmacéuticas tradicionales; como los colirios, tienen serias limitaciones, no sólo en lo respectivo a los efectos adversos, sino también a la hora de franquear la superficie ocular y llegar hasta el humor acuoso, lugar donde van a ejercer su acción.

Ante estos problemas, se están desarrollando nuevos recursos tecnológicos destinados también a la administración tópica ocular, con el objetivo de que la sustancia activa acuda a su lugar de acción en la concentración adecuada. Estas nuevas estrategias tecnológicas, mejorarían la biodisponibilidad y la posología, lo que se traduciría en una mayor adherencia por parte del paciente.

## 1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:

---

### 1.1. Glaucoma:

El glaucoma es una enfermedad crónica en la que se produce una pérdida progresiva de las fibras nerviosas de la retina, que constituyen el nervio óptico, estructura responsable de transmitir la visión desde la retina hasta el cerebro. Como consecuencia, se genera una ceguera que comienza de forma periférica y, con la evolución de la enfermedad, termina por afectar a la visión central.<sup>1</sup>

Las cámaras anterior y posterior del ojo están rellenas por un líquido denominado humor acuoso. El humor acuoso es segregado por el cuerpo ciliar a la cámara posterior, después, atravesando la pupila, llega a la cámara anterior, donde realiza la función de nutrición del cristalino y la córnea, ambos tejidos avasculares. El humor acuoso se drena desde la cámara anterior hasta el seno venoso escleral (canal de Schlemm), una vez allí, regresa al sistema venoso. Un drenaje insuficiente genera un aumento de la presión intraocular (PIO).<sup>2</sup> La PIO normal oscila entre los 10 y los 21 mmHg, aunque no todos

los pacientes glaucomatosos tengan los valores de presión intraocular anormalmente aumentados, la mayoría tiene una cifra superior a 21 mmHg.<sup>3</sup>

La presión intraocular está controlada por una parte por la velocidad de secreción de humor acuoso, regulada a su vez por el sistema nervioso autónomo, siendo la estimulación simpática la que favorece su formación y la parasimpática su drenaje.<sup>3</sup> Además del sistema nervioso autónomo, los ritmos circadianos también están implicados en la regulación de la dinámica del humor acuoso, de tal forma que durante el día el flujo es mayor y durante la noche este desciende.<sup>4</sup> Por otro lado, la resistencia al flujo en los canales de drenaje también se ve implicada en las variaciones de PIO. El drenaje del humor acuoso se puede llevar a cabo por dos vías: la vía trabecular (85%); el humor acuoso fluye por la trabécula al conducto de Schlemm, y la vía uveoescleral (15%); desde los vasos uveoesclerales hasta las venas coroideas del ojo.<sup>3</sup>

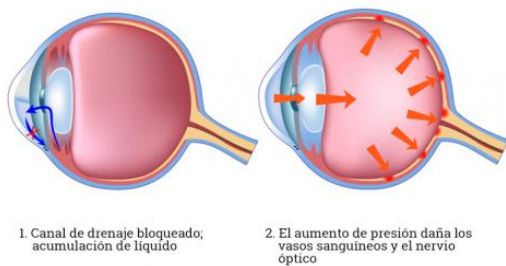
Fisiopatológicamente, en el desarrollo del glaucoma pueden influir varios factores:

- Factor mecánico: El aumento de la PIO provoca un abombamiento de la lámina cribosa, dando lugar a la compresión de las fibras nerviosas que pasan por su interior, e impidiendo el flujo axoplásmico bidireccional (soma-sinapsis) y la llegada de neurotrofinas y demás proteínas al cuerpo celular, lo cual activa el proceso de apoptosis.<sup>5</sup>
- Factor isquémico: La hipertensión ocular provoca un desplazamiento de la lámina cribosa y esta pellizca los vasos sanguíneos y las fibras nerviosas del nervio óptico provocando la isquemia y muerte celular.<sup>5</sup>
- Factor oxidativo: El estrés oxidativo aumenta la resistencia al flujo de salida de humor acuoso incrementando la presión intraocular.<sup>6</sup>
- Factor neurotóxico: Otro mecanismo que favorece la apoptosis, es el aumento de exitocinas, cuyos niveles elevados resultan tóxicos, provocando la muerte de las células ganglionares retinianas.<sup>7</sup>

El glaucoma se puede clasificar en:

Glaucoma primario: Un aumento anormal de la PIO daña las fibras de la retina afectando al nervio óptico (figura 1). Este puede ser a su vez:

- Glaucoma crónico o de ángulo abierto: la forma de presentación de mayor prevalencia (90%). En ella existe un fallo en el sistema de drenaje de humor acuoso, que impide la salida del mismo y, como consecuencia, provoca el aumento de la presión intraocular (figura 2).<sup>8</sup>
- Glaucoma agudo o de ángulo cerrado: en este caso el aumento de la PIO se debe al cierre del ángulo iridocorneal, estructura que permite la eliminación del humor acuoso (figura 2).<sup>9</sup>



1. Canal de drenaje bloqueado; acumulación de líquido  
2. El aumento de presión daña los vasos sanguíneos y el nervio óptico

Fig. 1: Daño en el nervio óptico, consecuencia del aumento de presión intraocular en el GPAA. (<http://vidaabuelo.com/glaucoma-parte-3/>)

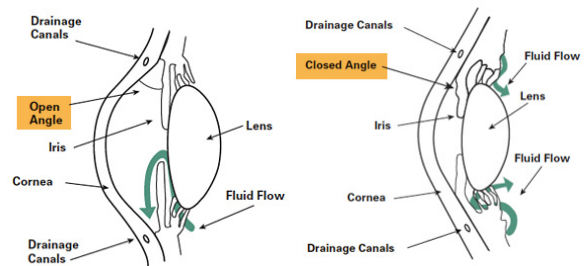


Fig. 2: Comparación entre glaucoma primario de ángulo abierto (izquierda) y glaucoma primario de ángulo cerrado (derecha).<sup>8</sup>

Glaucoma secundario: Asociado a distintas enfermedades oculares y sistémicas (diabetes), cirugía ocular y determinados tratamientos farmacológicos (corticoides). Como en el caso del glaucoma primario, puede presentarse en forma de ángulo abierto o de ángulo cerrado.<sup>10</sup>

Glaucoma congénito: Se da en recién nacidos debido a un desarrollo inadecuado o incompleto de los conductos de drenaje del ojo durante la etapa prenatal.<sup>8</sup>

Es una enfermedad catalogada como la segunda causa de ceguera irreversible a nivel mundial y causante del 80% de la ceguera evitable según la OMS. Además, debido a su variada forma de presentación y a la ausencia de síntomas en las etapas tempranas, el diagnóstico se complica y, cuando se empiezan a notar los primeros síntomas de la pérdida de visión, en muchos casos, el paciente ha perdido ya hasta un 40% de los axones de las células ganglionares de la retina.

En 2010 eran 60 millones de personas las afectadas por esta enfermedad a nivel mundial, y, para 2020 se espera que la cifra ascienda hasta los 80 millones de personas.<sup>10</sup>

La forma de manifestación más frecuente; es el glaucoma primario de ángulo abierto, que supone hasta un 90% de los casos, y será la que abordemos a lo largo del trabajo. Este tiene una prevalencia del 2% en personas mayores de 40 años y asciende al 4% en mayores de 70.

El conocimiento de los factores de riesgo facilita el diagnóstico precoz. Edad, raza, sexo, historia familiar, enfermedades sistémicas como diabetes, cefalea migrañosa y vasoespasmos y enfermedades oculares como la miopía, son algunos factores de riesgo. Sin embargo, la elevada presión intraocular, es el principal, por ello y por ser uno de los únicos modificables, es sobre el que se actúa a nivel farmacológico.<sup>11</sup>

## 1.2. Tratamiento farmacológico:

El objetivo fundamental del tratamiento es retardar lo máximo posible la evolución de la enfermedad, para reducir la pérdida de visión. Sin embargo, no existe la opción de recuperar aquella ya perdida.

Normalmente, los fármacos que se emplean, actúan reduciendo la PIO, y lo pueden hacer de dos formas: bien mejorando el drenaje o bien reduciendo la producción de humor acuoso.<sup>3</sup> Los grupos farmacoterapéuticos empleados son:

### 1. Alfa agonistas:

Son simpaticomiméticos que estimulan los receptores  $\alpha$  adrenérgicos, inhiben la adenilciclase, disminuyendo el AMP<sub>c</sub> intracelular. Esto se traduce en una reducción de la producción de humor acuoso desde el epitelio ciliar.<sup>11</sup> En este grupo se incluyen brimonidina y dipivefrina; con actividad alfa y beta agonista, y clonidina y apraclonidina; con actividad alfa agonista.<sup>12</sup>

La apraclonidina sólo se utiliza como terapia adicional a corto plazo, tras cirugía láser o cuando el tratamiento utilizado no reduce lo suficiente la presión intraocular, ya que produce somnolencia e hipotensión ortostática. Se administra 3 veces al día.<sup>12</sup> La brimonidina, por su parte, se emplea como monoterapia, en casos donde los betabloqueantes están contraindicados, o bien asociados, cuando no es suficiente un único fármaco para lograr valores de PIO adecuados. Su posología es de 2-3 veces al día.<sup>12</sup>

## 2. Betabloqueantes:

Su mecanismo de acción es reducir la producción de humor acuoso.

Entre los no selectivos, que bloquean tanto los receptores  $\beta_1$  como los receptores  $\beta_2$ , se encuentran: timolol, carteolol y levobunolol. No presentan demasiados efectos adversos, sin embargo, al carecer de selectividad, tienen efectos sistémicos y están completamente contraindicados en pacientes de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o insuficiencia cardíaca.<sup>12</sup>

Gracias a la eficacia demostrada, el timolol ha sido el hipotensor de referencia en el tratamiento del glaucoma durante años. Hoy en día, continúa siendo fármaco de primera línea pero compartiendo su protagonismo con los análogos de prostaglandinas, que son los que tienen mayor eficacia.<sup>12</sup>

El betaxolol es un betabloqueante selectivo, que únicamente se une a los receptores  $\beta_1$ , por lo que los efectos cardiopulmonares son menores. Sin embargo ha demostrado una menor eficacia hipotensora.<sup>12</sup>

Se administran dos veces al día en forma de suspensión o una vez al día si es en forma de gel.<sup>12</sup>

## 3. Inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC):

La anhidrasa carbónica participa en la secreción activa del humor acuoso. Cuando éste enzima es inhibido, la producción de bicarbonato se ve disminuida y la secreción de iones se altera, reduciendo la producción de humor acuoso y con ello la PIO.<sup>11</sup>

En un principio, se utilizaban los IAC orales como acetazolamida y metazolamida. Sin embargo, al ser hipotensores sistémicos, producían muchos efectos secundarios y, finalmente, han sido sustituidos por los IAC tópicos como: brinzolamida y dorzolamida.<sup>12</sup>

Se administran dos o tres veces al día y normalmente no se emplean en primera línea, si no que se utilizan como alternativa o coadyuvantes a los betabloqueantes.<sup>12</sup>

#### 4. Colinérgicos:

Son fármacos parasimpaticomiméticos de acción directa o indirecta. Se trata de agentes mióticos que contraen la pupila favoreciendo una mayor apertura de los canales de la vía trabecular y, con ello, menor resistencia al flujo de humor acuoso, lo cual aumenta su drenaje.<sup>11</sup>

Se utilizan poco ya que la posología es de 3 a 4 veces al día y tiene numerosos efectos adversos. Además, la miosis prolongada puede dificultar el flujo de humor acuoso de la cámara posterior a la cámara anterior, por ello estos pacientes han de estar monitorizados. El principal representante del grupo es la pilocarpina.<sup>11</sup>

#### 5. Análogos de la prostaglandina:

Es un grupo terapéutico que actúa uniéndose a los receptores prostanoideos del ojo y aumentando el flujo de salida de humor acuoso del mismo. Principalmente lo hace incrementando el drenaje uveoescleral, a través de la superficie del cuerpo ciliar y de la raíz del iris. Son el latanoprost, bimatoprost y travoprost.<sup>11</sup>

Se realizó un estudio de meta-análisis de 11 ensayos clínicos, que contaba con 256 personas, donde se comparó la eficacia del timolol con la del latanoprost. El latanoprost bajaba algo más la presión intraocular y, además, contaba con la ventaja de su posología; mientras que los betabloqueantes se administran 2 veces al día, los inhibidores de las prostaglandinas sólo se administran una vez por la noche. Este hecho mejora el cumplimiento terapéutico. Por ello son los principios activos de primera línea.<sup>12</sup>

## 2. OBJETIVOS:

---

Abordar nuevas estrategias tecnológicas que mejoren la biodisponibilidad, reduzcan los efectos secundarios y faciliten la adherencia del tratamiento tópico oftálmico del glaucoma primario de ángulo abierto, frente a las formas farmacéuticas clásicas.



### 3. MATERIALES Y MÉTODOS:

---

Se ha realizado un trabajo de revisión bibliográfica empleando como fuente de información la base de datos Pub Med, donde se han seleccionado artículos de gran impacto científico. Las palabras claves en el desarrollo de la búsqueda han sido: Glaucoma, Biodisponibilidad, Presión intraocular, Terapia tópica oftálmica y Colirios.

### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

---

#### 4.1. Penetración de fármacos por la superficie ocular:

El ojo es una estructura extremadamente compleja que ofrece gran resistencia al paso de sustancias a través de su superficie, incluidos los fármacos. El globo ocular se compone de dos segmentos (figura 3): El segmento anterior, que engloba; la córnea, el humor acuoso, el iris, la pupila, el cuerpo ciliar y el cristalino, y; el segmento posterior: constituido por el humor vítreo, la retina, la esclera, la coroides y el nervio óptico.

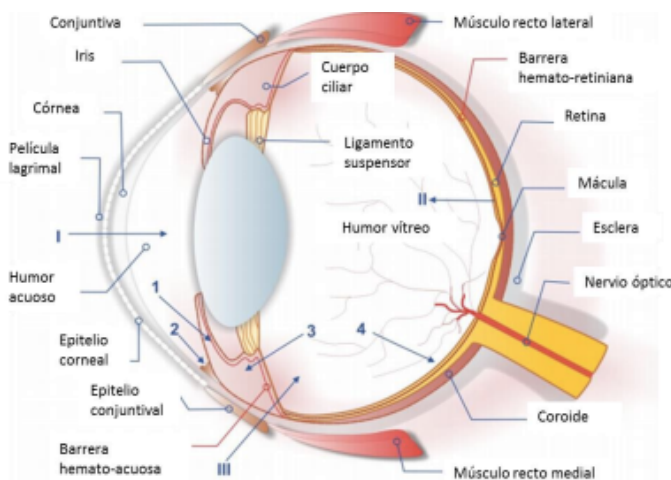


Fig. 3: Anatomía del globo ocular. (Nakhlband. et al., 2011)

Para ejercer su acción, el principio activo tiene que llegar hasta el humor acuoso, y las alternativas para ello son:

#### 1. Vía corneal:

La córnea es una estructura que protege el segmento anterior del ojo (fig. 4). Su capa más externa es el epitelio, compuesta por células queratinizadas y bañada por la película lagrimal que le aporta nutrientes y oxígeno. A continuación se encuentra la membrana

de Bowman, una capa transparente y acelular, compuesta por mucopolisacáridos, mucoproteínas y prolongaciones de las células de Schwann, con una función principalmente defensiva frente a agentes microbianos, que protege a la siguiente capa; el estroma corneal, un 90% del total de la córnea, formada por tejido conjuntivo. La Membrana de Descemet, lámina basal del endotelio corneal, formada por glucoproteínas y colágeno, separa el estroma de la capa más interna; el endotelio, monocapa de células responsable de regular el transporte de solutos entre el humor acuoso de la cámara anterior y el estroma.<sup>3</sup>

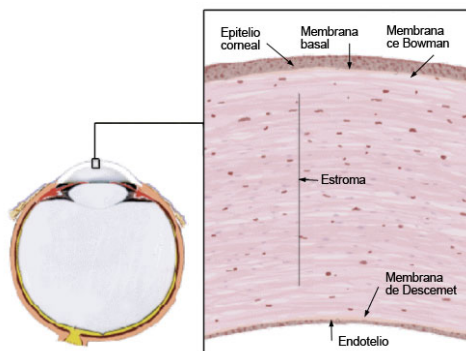


Fig. 4: Representación histológica de la córnea. (<http://scielo.isciii.es/scielo>)

Es la ruta mayoritaria de penetración. Las sustancias activas atraviesan la córnea de dos formas: Por un lado utilizan la vía transcelular, que es mayoritaria, y permite el paso, principalmente, de sustancias lipófilas y de pequeño tamaño, por difusión a través de las células epiteliales, dado el carácter lipófilo del epitelio y el endotelio. Pero existe además, una vía paracelular por la que pasan sustancias hidrófilas, aprovechando los espacios entre las células epiteliales.

## 2. Vía conjuntival:

La conjuntiva es una membrana mucosa que recubre un 80% de la superficie ocular. Es una ruta minoritaria pero más permeable al paso de sustancias hidrófilas que la vía corneal, puesto que el tamaño de los espacios intercelulares es mayor.<sup>3</sup>

Además de emplear la ruta transcelular y paracelular, el transporte de sustancias activas a través de la superficie ocular puede darse por endocitosis, a través del espacio subconjuntival (inyecciones e iontoforesis) o ser activo.<sup>3</sup>

#### 4.2. Formas farmacéuticas de administración oftálmica:

La Real Farmacopea Española define las preparaciones oftálmicas como “Preparaciones estériles, líquidas, semisólidas o sólidas destinadas a administrarse en el globo ocular, en la conjuntiva, o a ser insertadas en el saco conjuntival”. Se clasifican en:

- Colirios: formulación medicamentosa líquida de uno o más principios activos, destinada a su instilación en la mucosa ocular.
- Baños oculares: disoluciones acuosas estériles, destinadas a bañar o lavar el ojo, o impregnar los vendajes que se apliquen al ojo.
- Preparaciones oftálmicas semisólidas: pomadas, cremas o geles estériles, destinados a ser aplicados sobre la conjuntiva.
- Insertos oftálmicos: preparaciones estériles sólidas o semisólidas, de tamaño y forma adecuados, diseñados para permitir su aplicación en el saco conjuntival.
- Inyecciones intraoculares: preparaciones inyectables, que pueden ser disoluciones, suspensiones o emulsiones estériles.

Las formas farmacéuticas destinadas a la aplicación tópica oftálmica presentan serios inconvenientes:

- El drenaje lagrimal: está influenciado fundamentalmente por la naturaleza del principio activo. Este hecho se traduce en una disminución del tiempo de residencia de la sustancia en la superficie ocular. Para disminuir el efecto lo ideal es que la formulación presente un pH similar al de las lágrimas (7,4), e intentar que el pH no sea muy bajo para que la irritación sea menor y la secreción lagrimal también.
- Dilución de la sustancia activa en la película lagrimal: al mezclarse con el principio activo, disminuyen la concentración del mismo. Este hecho es importante tenerlo en cuenta a la hora de formular la preparación para que la dosis final sea la adecuada.
- La unión de los principios activos a las mucinas de la película precorneal.
- La escasa permeabilidad de la mayoría de principios activos a través de las capas del ojo:

- **Córnea:** La naturaleza variada de las distintas capas corneales dificultan el paso de sustancias a través de la misma. Por un lado, el epitelio, de naturaleza lipídica y constituido por células corneales estratificadas fuertemente unidas entre sí, supone un impedimento al paso de sustancias hidrófilas. El estroma, por su parte, es una estructura compuesta por fibras de colágeno altamente hidratadas, limitando el paso de partículas lipófilas. Y, finalmente; el endotelio, formado por células de estructura hexagonal que proporcionan espacios entre unas y otras, discrimina el paso de sustancias según el tamaño de las partículas. Por tanto, lo ideal para atravesar la córnea, son moléculas anfipáticas y pequeñas.
- **Esclera:** Las glicoproteínas presentes en esta capa, dificultan el paso de moléculas con carga positiva ya que quedarán retenidas al unirse con las cargas negativas de los proteoglicanos. Además, para poder atravesar esta capa, el tamaño no puede ser muy grande.<sup>13</sup>

Todo ello implica, que la biodisponibilidad de los fármacos administrados por esta vía sea alrededor de un 5%, lo que requiere un aumento de la dosis para lograr el efecto buscado, pudiendo ocasionar efectos secundarios. Además, obliga a aumentar también el número de instilaciones diarias, dificultando la posología y disminuyendo el cumplimiento terapéutico.

#### **4.3. Nuevas tendencias tecnológicas en el tratamiento del glaucoma:**

Debido a los problemas descritos anteriormente, se están desarrollando nuevas estrategias farmacológicas y nuevos sistemas farmacéuticos, destinados a la administración en la superficie ocular, que mejoren estos aspectos; bien aumentando el tiempo de contacto de la formulación con la córnea, o bien promoviendo la penetración transcorneal del principio activo.<sup>3</sup>

##### **1. Lentes de contacto:**

Se trata de una alternativa en la terapia tópica oftálmica clásica. Son dispositivos que funcionan como reservorios del principio activo, liberándolo progresivamente. Su principal ventaja es el aumento del tiempo de residencia del fármaco en la córnea, alcanzando incluso 30 minutos. Este hecho supone un aumento de la biodisponibilidad del principio activo hasta en un 50% y, además, reduce sus efectos adversos, puesto que

el incremento del tiempo que permanece la sustancia activa en la córnea, hace que disminuya el paso del fármaco a circulación sistémica.<sup>14</sup>

Al insertar una lente de contacto, la película lagrimal se divide en: película lagrimal pre-lente (PLTF) y película lagrimal post-lente (POLTF), el principio activo, cargado en la lente de contacto, se va a liberar tanto en una película como en otra. La parte liberada en PLTF llegará a la conjuntiva, o bien será drenada por los canaliculos y accederá a circulación sistémica. Por otro lado, la cantidad de principio activo descargada en POLTF difundirá a la córnea (figura 5). Es difícil determinar qué proporción de principio activo se va a liberar en cada película, pero suponiendo que se libere la misma cantidad, la biodisponibilidad teórica podría llegar a ser de un 50%, lo cual supera con creces la biodisponibilidad que se alcanza habitualmente con el uso de colirios (1-5%).<sup>14</sup>

Uno de los estudios más prometedores en este ámbito ha sido la incorporación de timolol en lentes de contacto con una barrera de vitamina E. Este tipo de dispositivos se crean incorporando las lentes en una solución de vitamina E y etanol, de tal forma que las lentes se cargan de vitamina E, aprovechando su solubilidad en etanol. A continuación se extrae el etanol con agua, siendo la vitamina E insoluble en agua. Todo ello permite que se forme un reservorio de vitamina E en la lente de contacto. Gracias a la naturaleza hidrofílica del timolol, se va a lograr una liberación progresiva del principio activo desde el reservorio de vitamina E (figura 6). Esta situación permite aumentar la biodisponibilidad del fármaco en lentes de contacto, con respecto a otras formas farmacéuticas tópicos oftálmicas. De tal forma que, con la misma cantidad de timolol, la eficacia se ve aumentada, sin necesidad de emplear dosis mayores, que puedan tener consecuencias negativas.<sup>15</sup>

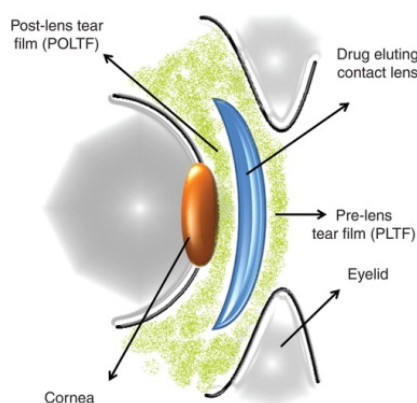
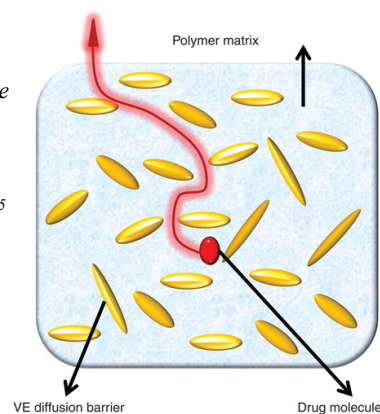


Fig.5 (izquierda): Representación de la POLTF y PLTF.<sup>14</sup>

Fig. 6 (derecha): Liberación del timolol en una lente de vitamina E.<sup>15</sup>



## 2. Promotores de la penetración:

Son sustancias que aumentan la permeabilidad a través de la córnea, facilitando el paso de los principios activos por la misma. Actúan de distintas maneras: bien pueden alterar la membrana celular o bien pueden abrir las uniones intercelulares que existen entre las células superficiales. Los principales agentes empleados son: Etilendiaminotetraacético (EDTA) y cloruro de benzalconio (BAK). El primero de ellos se ha utilizado combinado con un gel *in situ* de alcohol polivinílico y Tween 80 cargado con acetazolamida (ACZ) y, con todo ello, se ha logrado un descenso de la PIO del 46,4% en conejos, tras administraciones repetidas.<sup>16</sup>

## 3. Hidrogeles:

Son dispersiones de polímeros o copolímeros hidrofílicos que se reorganizan formando una estructura tridimensional capaz de retener grandes cantidades de agua o soluciones acuosas. Pueden ser: hidrogeles preformados, que tienen algunos inconvenientes como; el incremento del reflejo lagrimal o la visión borrosa, y, además es muy difícil lograr que la dosis sea exacta. También pueden formarse *in situ*, estos tienen el aspecto de un colirio, pero, en el momento de la instilación, gelifican por distintos estímulos (pH, temperatura, concentración de electrolitos).<sup>3</sup>

Un ejemplo, es el maleato de timolol, incluido en una fórmula mejorada que emplea, como vehículo, un heteropolisacárido aniónico derivado de la goma de Gelán. Este gelifica al entrar en contacto con los cationes de la película lagrimal. El sistema permite que el principio activo permanezca más tiempo en contacto con el ojo y, por tanto, sólo es necesario administrarlo una vez al día, lo que supone mayor adherencia al tratamiento por parte del paciente.<sup>17</sup>

## 4. Liposomas:

Son vesículas esféricas formadas por un compartimento acuoso protegido por una o varias bicapas lipídicas. La naturaleza anfifílica de los fosfolípidos que forman la bicapa, confiere estabilidad a la estructura. Su tamaño oscila entre 10 nm y 10 µm. Se clasifican según el tamaño de partícula y el número de bicapas lipídicas que las forman: Con una sola bicapa existen: SUV's (Small Unilamellar Vesicles) de un diámetro 10-200 nm y LUV's (Large Unilamellar Vesicles) con un diámetro entre 200nm y 1 µm.

Por otro lado, con más de una bicapa: MLV's (Multilamellar Vesicles) que tienen un diámetro superior a 0,5  $\mu\text{m}$ .<sup>18</sup>

Los liposomas, son capaces de albergar tanto fármacos lipófilos (en la bicapa lipídica) como fármacos hidrófilos (en el núcleo acuoso). Son considerados formas farmacéuticas muy prometedoras para la vía tópica oftálmica ya que, además de ser biocompatibles, biodegradables y no ser tóxicos, aumentan el tiempo de residencia del principio activo en la superficie ocular. Incluso se postula que su naturaleza lipídica los capacita para atravesar el epitelio, y, su reducido tamaño, facilita el paso por el estroma, todo ello permitiría su paso al segmento anterior del ojo.<sup>18</sup>

Existen estudios que han analizado la posibilidad de encapsular acetazolamida (ACZ) en liposomas. La ACZ es un inhibidor de la anhidrasa carbónica, que presenta limitaciones para administrarse en la superficie ocular, debido a su baja solubilidad en agua y a su escasa penetración corneal, es por ello que sólo se administra vía oral y esto acarrea efectos sistémicos indeseados en la terapia antiglaucomatosa. Estos liposomas están compuestos por colesterol, fosfatidilcolina y estearilamina. Las cargas positivas de la estearilamina, interaccionan con los aniones de la ACZ, que es un ácido débil, lo cual hace que la unión entre la sustancia activa y el liposoma sea muy fuerte y el tiempo de residencia en la córnea sea mayor, logrando así una disminución de la PIO más acusada y sostenida.<sup>19</sup>

Sin embargo, a día de hoy no se utilizan demasiado estos sistemas, dado que; su estabilidad en medio acuoso es muy baja, su periodo de conservación es corto y el proceso de esterilización (indispensable para las formas farmacéuticas destinadas a la administración oftálmica) resulta muy complejo. En la actualidad no existen medicamentos antiglaucomatosos comercializados en forma de liposomas.<sup>20, 21</sup>

##### 5. Nanopartículas:

Son sistemas coloidales de naturaleza polimérica, que presentan un diámetro entre 1 y 1000 nm. Según su estructura interna pueden clasificarse en nanoesferas y nanocápsulas.<sup>3</sup> Aunque las nanopartículas pueden ser de naturaleza metálica y lipídica también, en este trabajo solo hablaré de las poliméricas, dado que son las más exploradas en la administración tópica ocular.

Las nanoesferas (figura 7), son sistemas matriciales, que incluyen el principio activo disperso uniformemente en el entramado polimérico.<sup>17</sup> Las nanocápsulas (figura 8), por su parte, consisten en pequeños depósitos, que presentan un núcleo líquido interno, donde se introduce el principio activo, disuelto generalmente, y rodeado por una membrana polimérica, formando un sistema reservorio.<sup>18</sup>

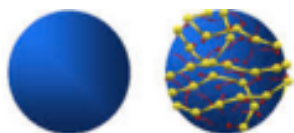


Fig.7(izquierda):Nanoesfera.  
Fig.8(derecha):Nanocápsula.  
(<http://www.nanoparticles.org/links/Nanosphere.jpg>)



Los polímeros más utilizados en la elaboración de nanopartículas destinadas a la administración ocular son: el ácido poliláctico (PLA) y el ácido poli(láctico)-co-glicólico (PLGA), ambos biocompatibles y biodegradables (los polímeros son hidrolizados hasta obtener ácido láctico y glicólico, metabolitos que se eliminan en nuestro organismo a través del ciclo de Krebs). Son sistemas que persiguen una cesión controlada del principio activo, gracias a distintos procesos como; la erosión, la hidrólisis autocatalítica y/o la hidrólisis enzimática del polímero que encapsula la sustancia activa. La velocidad de degradación de los polímeros varía en función de su composición y de su peso molecular.<sup>13</sup>

En la terapia antiglaucomatosa, se han estudiado híbridos de dendrímeros y nanopartículas de ácido poli(láctico)-co-glicólico capaces de liberar, *in vitro*; brimonidina y maleato de timolol de forma prolongada, durante un periodo de 28-35 días. Además, se realizaron estudios *in vivo*, que demostraron que esta formulación era capaz de producir un descenso de la PIO durante cuatro días tras su administración en conejos normotensos. Por tanto, en el estudio se comprobó, que estos híbridos eran capaces de aumentar la biodisponibilidad de las sustancias activas y mantener una reducción de la PIO sostenida, que permita disminuir el número de administraciones diarias y mejore la adherencia al tratamiento.<sup>22</sup>

#### 6. Microemulsiones:

Son sistemas formados por una fase oleosa y otra fase acuosa, unidas por una combinación de tensioactivo y co-tensioactivo. Permiten incorporar fármacos



liposolubles e hidrosolubles. Además, son termodinámicamente estables y tienen gran facilidad para ser esterilizados.

Un punto importante de estos sistemas es que, los tensioactivos pueden ser utilizados también como promotores de la penetración, ya que favorecen la permeabilidad del principio activo por la córnea. En definitiva, son formulaciones que se mezclan bien con película lagrimal y permiten una correcta extensión a través de la superficie ocular, al ser administrados en forma de colirios. Además, dado que el tamaño de sus glóbulos es muy pequeño (<150 nm), el aspecto de la formulación es transparente y no afecta a la visión, lo que favorece la adherencia al tratamiento.<sup>18</sup>

Un ejemplo es el Catioprost®, microemulsión de latanoprost con carácter catiónico, que le permite interactuar con los residuos negativos de las mucinas de la superficie corneal. Se trata de un medicamento de Santen®, no comercializado todavía, pero, que ha superado ya las dos primeras fases de ensayos clínicos y se está evaluando para la terapia antiglaucomatosa.<sup>23</sup>

#### 7. Niosomas:

Son vesículas formadas por surfactantes no iónicos, moléculas anfifílicas, dispuestas en forma de bicapa. Su tamaño oscila entre 10 y 0,5 µm. Tienen la capacidad para albergar sustancias activas hidrófilas y lipófilas, presentan mayor estabilidad que los liposomas y, además, la presencia de agente surfactante en su composición, hace más permeable al fármaco a través de la córnea, como pasa con las microemulsiones. Otras de sus ventajas son la gran capacidad de dispersión en la superficie corneal y la viscosidad de la formulación, que la hace más resistente al drenaje.<sup>18</sup>

La acetazolamida, por sus características de solubilidad mencionadas anteriormente, no puede administrarse sobre la superficie ocular de manera convencional y, por ello, es objeto de numerosos estudios que pretenden conseguir una formulación adecuada de ACZ para la vía tópica ocular. En este caso, se ha intentado incorporar este principio activo en niosomas. Se elaboraron estas estructuras por diversos métodos, concluyendo que el que daba un atrapamiento de la sustancia activa más eficaz y poseía mayor permeabilidad corneal, era el niosoma obtenido por la técnica de evaporación reversa (REV). Además, como en el caso de los liposomas, los niosomas cargados positivamente, por el carácter ácido de la ACZ, daban lugar a un atrapamiento más

eficaz del principio activo. Sin embargo, estos niosomas tenían dos inconvenientes, comparados con los neutros y los de carga negativa; mayor toxicidad y menor permeabilidad corneal. Finalmente, se concluyó que la ACZ vehiculizada por niosomas, producía un efecto pico en la reducción de la PIO, comparado con el efecto de la dorzolamida, otro IAC de duración más larga, que se puede administrar por la vía tópica ocular sin problemas.<sup>24</sup>

#### 8. Dendrímeros:

Los dendrímeros son macromoléculas sintéticas de forma ramificada y gran tamaño molecular (5.000-500.000 g/mol). Normalmente, están formados por tres partes: núcleo central, unidades ramificadas y grupos superficiales. A nivel molecular, la ramificación dendrítica resulta en estructuras semiglobulares o globulares de unos pocos nanómetros de diámetro con una alta densidad de funcionalidades en la superficie. Esto permite modificar químicamente los grupos superficiales y funcionalizar el dendrímero al tejido diana.<sup>18</sup>

Se han estudiado los dendrímeros iónicos de carbosilano, destinados a ser incluidos en colirios, con una función bioadhesiva. Este tipo de formulaciones, facilita la absorción y aumenta el tiempo de residencia en la superficie ocular de fármacos de baja hidrosolubilidad como la acetazolamida (ACZ), gracias a la interacción entre los grupos  $\text{NH}_3$  protonados y las mucinas con carga negativa. En dicho estudio, se demostró, que los dendrímeros de carbosilano catiónicos mejoraban el efecto hipotensor de una solución de ACZ, disminuyendo el tiempo de inicio del efecto farmacológico y aumentando la duración tras una única instilación. Este es el primer trabajo que demuestra, que los dendrímeros de carbosilano, pueden aumentar la biodisponibilidad de los fármacos administrados sobre la superficie ocular.<sup>25</sup>

#### 9. Sistemas mucoadhesivos:

Se trata de sustancias capaces de interaccionar con las mucinas de la capa precorneal. Este contacto entre la formulación y la córnea, aumenta la biodisponibilidad del principio activo, que permanece más tiempo en contacto con la superficie ocular. Los polímeros que los constituyen, tienen elevado peso molecular, lo que confiere mayor viscosidad a la preparación, minimizando las pérdidas de principio activo por drenaje.<sup>3</sup>

Existen distintos mecanismos de mucoadhesión (interacción entre las mucinas y el polímero), uno de ellos es el de expansión y entrecruzamiento de las cadenas poliméricas y las de mucina: el polímero se hidrata, cambiando su conformación para permitir el entrecruzamiento de las cadenas, finalmente se generan las fuerzas de interacción (fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas y uniones hidrofóbicas).<sup>3</sup>

Uno de los polímeros más utilizados en investigación, es el quitosano, cuyos grupos amino protonados, interactúan con los residuos negativos del ácido siálico presente en las mucinas oculares.<sup>26</sup> Así lo demuestra un estudio, que incorporó dorzolamida (IAC) en nanopartículas, elaboradas a partir de quitosano modificado químicamente. El quitosano es un polisacárido natural que presenta buenas características, pues es biodegradable, biocompatible y carece de toxicidad. Así pues, en este estudio, se concluyó, que las nanopartículas elaboradas a partir de quitosano modificado, aumentaban el tiempo de residencia de la dorzolamida en la superficie ocular y permitía disminuir el número de instilaciones diarias.<sup>27</sup>

## 5. CONCLUSIONES:

---

Las vías de investigación para mejorar la absorción y el tiempo de residencia de los agentes hipotensores, empleados en la terapia tópica antiglaucomatosa, buscan soluciones en la tecnología farmacéutica. Se están estudiando nuevas formulaciones con mejores características físico químicas, que bien sean capaces de vehicular el principio activo, facilitando su paso a través de las barreras biológicas del ojo, como es el caso de los sistemas coloidales (nanopartículas, liposomas, niosomas, etc...) o que aumenten el tiempo de residencia de la sustancia activa en el lugar de acción, por ejemplo; aprovechando la interacción con las mucinas de la superficie ocular como es el caso de los sistemas mucoadhesivos.

Sin embargo estas formulaciones, a pesar de ser prometedoras, todavía no están bien desarrolladas y tienen problemas como puede ser la estabilidad, la compatibilidad con las técnicas de esterilización o el precio, entre otros.

## 6. BIBLIOGRAFÍA:

---

1. Kanski JJ. *Oftalmología Clínica*. 5ª ed. Madrid:Elsevier; 2005. p. 195-275.
2. Stuart IF, *Fisiología Humana*. 10ª ed. España; Mc Graw-hill , 2008.
3. Andrés-Guerrero V. (2011). *Nuevas formas de vehiculización de agentes hipotensores para el tratamiento del glaucoma*. UCM. Madrid.
4. Doshi AM, Liu JHK, Weinreb RN. *Circadian changes in intraocular pressure*. En: Kriegelstein GK, Weinreb RN, editors. *Essentials in ophthalmology*. Glaucoma. Berlin: Springer-Verlag; 2009. p. 23-27.
5. Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, Cueva Vargas JL, Di Polo A. *The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma*. *Prog Retin Eye Res*. 2012 Mar; 31(2): 152-81
6. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B; BESs Study Group. *Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies*. *Ophthalmology*. 2008 Jan; 115(1): 85-93
7. Salazar JJ, Ramírez AI, de Hoz R, Rojas B, Gallego BI, García Martín ES. *Anatomofisiología del nervio óptico: glioarquitectura y vascularización*. En: Garcia Sanchez J, Honrubia López FM, Garcia Feijóo J, Julvez LP. *Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto*. Sociedad Española de Oftalmología; 2013. p. 69-88
8. Types of Glaucoma-Glaucoma Research Foundation-, <http://www.glaucoma.org/glaucoma/types-of-glaucoma.php>. Consultada el 28 de marzo de 2017.
9. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud (1999). *Tratamiento del glaucoma*. Madrid, pp.Vol. 23–N.o 1- 1999.
10. Quigley HA, Broman AT. *The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020*. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262-267.
11. Barnuevo Espinosa, M. (2014). *Comparación en términos de no inferioridad de la eficacia de Latanoprost sin conservante vs Xalatan® en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto*. UCAM. Murcia.
12. Boletín terapéutico andaluz (2005). *Tratamiento farmacológico tópico del glaucoma de ángulo abierto*. Consultado el 14 de abril de 2017 en <http://www.cadime.es>
13. Checa-Casalengua P. (2012). *Diseño y evaluación de microesferas biodegradables de agentes neuroprotectores para el tratamiento de patologías degenerativas que afectan al segmento posterior del ojo*. UCM. Madrid.
14. Bengani L, Hsu K, Gause S, Chauhan A. *Therapeutic contact lenses as a platform for ocular drug delivery*. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2013; 10 (11): 1483-1496)
15. Hsu K, Carbia B, Plummer C, Chauhan A. *Dual drug delivery from vitamin E loaded contact lenses for glaucoma therapy*. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*.
16. Kaur IP, Singh M, Kanwar M. *Formulation and evaluation of ophthalmic preparations of acetazolamide*. *Int J Pharm* 2000; 199: 119-127.
17. Tătaru CP, Purcărea VL. *Antiglaucoma pharmacotherapy*. *J Med Life*. 2012 Sep 15; 5(3): 247-51.
18. R Herrero-Vanrell, M. Vicario de la Torre, V. Andrés-Guerrero, D. Barbosa-Alfaro, I.T. Molina-Martínez, I. Bravo-Osuna. (2012) *Nano and microtechnologies for ophthalmic administration, an overview*. Dept. of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, School of Pharmacy, University Complutense of Madrid (UCM), Madrid
19. N. El-Gazayerly I, Ahmed H. Hikal. *Preparation and evaluation of acetazolamide liposomes as an ocular delivery system* Omaima Pharmaceutics Department, Research Institute of Pharmaceutical Sciences and National Center for the Development of Natural Products, School of Pharmacy, University, Mississippi,USA.
20. Eljarrat-Binstock E, Pe'er J, Domb AJ. *New techniques for drug delivery to the posterior eye segment*. *Pharm Res* 2010;27:530-543.)
21. Mishra GP, Bagui M, Tamboli V, Mitra AK. *Recent applications of liposomes in ophthalmic drug delivery*. *J Drug Deliv* 2011;863734.)
22. Yang H, Tyagi P, Kadam RS, Holden CA, Kompella UB. *Hybrid dendrimer hydrogel/PLGA nanoparticle platform sustains drug delivery for one week and antiglaucoma effects for four days following one-time topical administration*. *ACS Nano* 2012; 6: 7595-7606
23. Garrigue JS, Buggage R, Benita S, Daull P, Lallemand F; (2012) *Successfully Improving Ocular Drug Delivery Using the Cationic Nanoemulsion*, Novasorb
24. Aggarwal D, Garg A and Kaur IP; (2004) *Development of a topical niosomal preparation of acetazolamide: preparation and evaluation*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*.
25. Bravo-Osuna I, Vicario-de-la-Torre M, Andres-Guerrero V, Sanchez-Nieves J, Guzman-Navarro M, de la Mata F.J, Gomez R, de las Heras B, Argüeso P, Ponchel G, Herrero-Vanrell R, and Molina-Martínez I.T. *Novel Water-Soluble Mucoadhesive Carbosilane Dendrimers for Ocular Administration*. *Molecular Pharmaceutics*.
26. Expósito-Harris R, (2010); *Quitosano un biopolímero con aplicaciones en la liberación controlada de fármacos*. Universidad Complutense de Madrid.
27. Shinde U, Ahmed MH, Singh K. (2013). *Development of dorzolamide loaded 6-o-carboxymethyl chitosan nanoparticles for open Angle Glaucoma*. *Journal of Drug Delivery*.



