



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA



ESTUDIO GALÉNICO DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN ESPAÑA PARA EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA



CARLOS JAVIER LAFITA LLORCA



FACULTAD DE FARMACIA



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

TRABAJO FIN DE GRADO
DOBLE GRADO EN FARMACIA Y ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

**ESTUDIO GALÉNICO DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN ESPAÑA PARA EL
TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA**

CARLOS JAVIER LAFITA LLORCA

TIPOLOGÍA DE PROYECTO: BIBLIOGRÁFICO
DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA
TUTELADO POR: DOCTOR JUAN MANUEL GINÉS DORADO

Lugar de presentación: Facultad de Farmacia

Fecha de presentación: Julio de 2018

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADF: Asociación farmacológica a Dosis Fija

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

CB: Cloruro de benzalconio

CIMA: Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS

HA: Humor Acuoso

HCO: Hydrogenated Castor Oil (aceite de ricino hidrogenado)

p.a.: principio activo

PIO: Presión Intraocular

PM: Peso Molecular

TAC: Titular de Autorización de Comercialización

RESUMEN

La presión intraocular elevada es el principal factor de riesgo implicado en el desarrollo del glaucoma, segunda causa de ceguera irreversible a nivel mundial según la OMS. Este hecho hace que la principal diana farmacoterapéutica en el tratamiento de esta enfermedad sea la reducción de la PIO. Para ello, la estrategia farmacológica principal consiste en la administración de agentes hipotensores por diferentes vías de administración. En el presente trabajo se realiza una recopilación sobre las posibilidades existentes en el mercado español de los diferentes fármacos y especialidades farmacéuticas a disposición del profesional sanitario a la hora de abordar el tratamiento del glaucoma.

Además, se han analizado las diferentes formulaciones de los medicamentos recogidos en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, para extraer información práctica que pudiera ser aplicable al diseño y elaboración de un medicamento de uso oftálmico para el tratamiento de esta enfermedad. Nos hemos centrado sobre todo en el apartado referente a los excipientes (vehículo, isotonzantes, viscosizantes, sistema tampón, conservantes, antioxidantes y solubilizantes), que van a determinar la estabilidad del principio activo formulado, tolerancia ocular y respuesta terapéutica.

Los resultados obtenidos se presentan en forma de tablas, que posteriormente han sido analizados para extraer conclusiones respecto a diferentes aspectos: tipo de forma farmacéutica, sistemas unidosis o multidosis, empleo o no de conservantes y viscosizantes, etc.

Los resultados muestran que el medicamento tipo sería un colirio en solución con uno o dos principios activos, multidosis, con cloruro de benzalconio como conservante, NaCl como isotonzante, tampón fosfato, sin viscosizante específico y aceite de ricino polioxietileno como solubilizante, si fuera necesario.

Palabras clave: glaucoma, vía oftálmica, colirio, formulación, AEMPS.

ABSTRACT

Elevated intraocular pressure is the main risk factor involved in the development of glaucoma, the second cause of irreversible blindness worldwide according to the WHO. This fact means that the main pharmacotherapeutic target in the treatment of this disease is the reduction of IOP. For this, the main pharmacological strategy consists in the administration of hypotensive agents by different routes. In the present work, a compilation is made about the possibilities existing in the Spanish market of the different drugs and pharmaceutical specialties available to the healthcare professional to approach the treatment of glaucoma.

In addition, the different formulations of the medicines collected in the Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS) have been analyzed to extract practical information that may be applicable to the design and preparation of an ophthalmic drug for the treatment of this disease. We have focused mainly on about excipients (vehicle, isotonicizing agents, viscosifiers, buffer system, preservatives, antioxidants and solubilizers), which will establish the stability of the active substance formulated, eye tolerance and therapeutic response.

The results obtained are presented in the form of tables, which have subsequently been analyzed to reach conclusions regarding different aspects: type of pharmaceutical form, single-dose or multidose systems, use of preservatives and viscosifiers or not, etc.

The results display that the type medicine would be an eye drop solution with one or two active substances, multidose, with benzalkonium chloride as a preservative, NaCl as isotonicizing, phosphate buffer, without specific viscosity and polyoxyethylenated castor oil as a solubilizer, if necessary.

Key words: glaucoma, ophthalmic route, eye drop, formulation, AEMPS.

ÍNDICE

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 1. | INTRODUCCIÓN | 4 |
| 1.1. | GLAUCOMA | 4 |
| 1.1.1. | CONCEPTO | 4 |
| 1.1.2. | FISIOPATOLOGÍA OCULAR | 4 |
| 1.1.3. | TRATAMIENTO..... | 6 |
| 1.1.4. | COMPORTAMIENTO DE UN PRINCIPIO ACTIVO POR VÍA OFTÁLMICA | 7 |
| 2. | OBJETIVOS | 12 |
| 3. | MATERIALES Y MÉTODOS | 13 |
| 4. | RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 14 |
| 4.1. | MEDICAMENTOS ANTIGLAUCOMATOSOS AUTORIZADOS / REVOCADOS / SUSPENDIDOS | 14 |
| 4.2. | VÍAS DE ADMINISTRACIÓN..... | 15 |
| 4.3. | FORMAS FARMACÉUTICAS OFTÁLMICAS..... | 15 |
| 4.4. | MONOFÁRMACO / ASOCIACIONES FARMACOLÓGICAS A DOSIS FIJAS | 17 |
| 4.5 | ELECCIÓN DEL SISTEMA FISICOQUÍMICO | 17 |
| 4.6 | ASPECTOS GALÉNICOS DE LAS FORMULACIONES..... | 18 |
| 4.6.1. | VEHÍCULO | 19 |
| 4.6.2. | REGULACIÓN DEL pH | 19 |
| 4.6.2. | ISOTONIZANTE | 22 |
| 4.6.3. | VISCOSIZANTE | 23 |
| 4.6.4. | CONSERVANTE | 25 |
| 4.6.5. | ANTIOXIDANTE / PROMOTOR DE LA ABSORCIÓN | 28 |
| 4.6.6. | SOLUBILIZANTE / HUMECTANTE | 28 |
| 4.7. | ENVASES UNIDOSIS / MULTIDOSIS | 30 |
| 5. | CONCLUSIONES | 31 |
| 6. | BIBLIOGRAFÍA | 32 |
| 7. | ANEXOS | 36 |

1. INTRODUCCIÓN

1.1. GLAUCOMA

1.1.1. CONCEPTO

El glaucoma es una enfermedad ocular caracterizada por un aumento de la presión intraocular, aunque también puede darse un tipo de glaucoma normotensional, (Dpto. Técnico CGCOF, 2010), debido a un desequilibrio entre la producción y la salida del humor acuoso. Es considerado como una neuropatía óptica producida por una reducción del tamaño de la papila óptica que adquiere forma de copa y ocasiona la pérdida del campo visual progresivamente (Porth, 2007).

Constituye la segunda causa principal de ceguera en el mundo (Quigley y Broman, 2006). Aunque en un inicio puede ser asintomática, si no se trata esta enfermedad, es posible que derive en la degeneración del nervio óptico, afectando en primer lugar a la visión periférica (produciendo visión de tipo túnel) y afectando seriamente a la movilidad y a la independencia de las personas que lo padecen, pudiendo conducir a la ceguera progresiva (MedlinePlus, 2018).

1.1.2. FISIOPATOLOGÍA OCULAR

El humor acuoso (HA) es un fluido orgánico constituido por un 98% de agua, en la que tiene disueltos iones, glucosa, proteínas y enzimas. Al estar en contacto con estructuras avasculares del ojo como son la córnea y el cristalino, les aporta los nutrientes necesarios y arrastra sus productos de deshecho. Además de tener una función estructural, contribuye a la refracción de los rayos luminosos.

En el segmento anterior del ojo se encuentra el cuerpo ciliar, responsable de la producción del HA generado en la cámara posterior que separa el iris del cristalino. A través de la pupila, el HA fluye hasta la cámara anterior que separa el iris de la córnea. Una vez allí, éste drena fuera del ojo por dos vías: la vía trabecular, atravesando la malla trabecular y el canal de Schlemm (90% del drenaje del HA) y la vía uveoescleral, atravesando los cuerpos ciliares (10% del drenaje del HA).

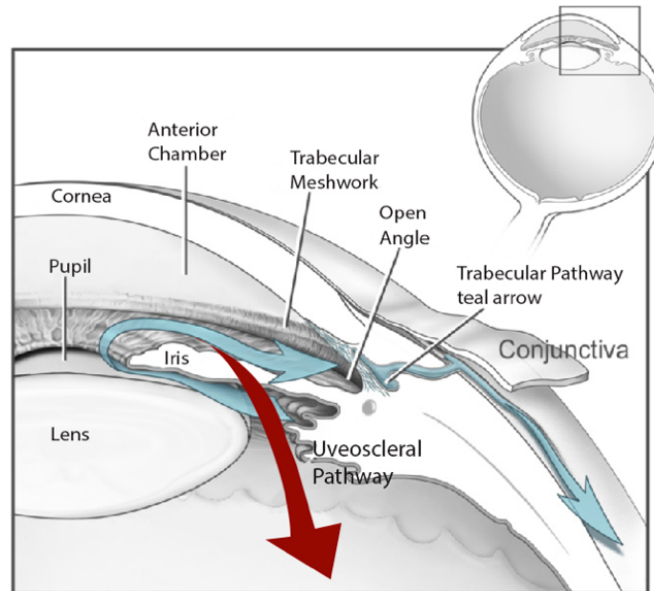


Figura 1- Vías de drenaje del humor acuoso. En azul, la vía de drenaje convencional o trabecular; en rojo, la vía de drenaje no convencional o uveoescleral (NEI,2018).

En un ojo sano, la tasa de drenaje de humor acuoso es igual a la tasa de secreción del mismo. Pero si el drenaje de humor acuoso se encuentra bloqueado o la secreción es superior a su eliminación, se habla de glaucoma. Frente a esta situación, la presión de las cámaras anterior y posterior aumenta, lo que repercute a nivel del cuerpo vítreo, vasos sanguíneos y fibras nerviosas, dando lugar a parches de pérdida de visión que pueden derivar en ceguera.

Las fibras nerviosas conectan la retina con el nervio óptico, las cuales se unen en el disco óptico, que adopta forma de copa cuando comienza a rechazar fibras nerviosas. Llegados a este punto, si no se inicia un tratamiento farmacológico pueden darse daños oculares irreversibles a nivel de visión.

De forma general, existen dos tipos de glaucoma:

- Glaucoma de ángulo abierto: hay un amplio ángulo iridocorneal, por tanto el HA producido en la cámara posterior atraviesa la pupila sin problemas, pero al haber más cantidad de HA en la cámara anterior, se produce un bloqueo parcial del canal por un drenaje lento, aumentando la presión intraocular (PIO) que gradualmente derivará en pérdida de visión periférica y finalmente central.

- Glaucoma de ángulo cerrado: si el HA se acumula en la cámara posterior empuja al iris, que se bombea hacia delante y bloquea el canal de drenaje completamente, el ángulo iridocorneal es muy estrecho, y se da un rápido incremento de la PIO, pudiendo derivar en pérdida de visión total de forma inmediata. Algunas causas anatómicas pueden ser: iris delgado y caído,

cámara anterior con poca profundidad, estrecho ángulo de drenaje o pupila dilatada y cristalino obstruido.

1.1.3. TRATAMIENTO

El tratamiento convencional va a depender del tipo de glaucoma que presente el paciente, incluyendo la farmacoterapia y procedimientos quirúrgicos. Además, va a depender de la evolución del campo visual, ya que a mayor daño del nervio óptico, mayor pérdida del campo visual y más intenso será el tratamiento (Dpto. Técnico CGCOF, 2010).

El tratamiento farmacológico está dirigido a disminuir la producción del HA en el cuerpo ciliar y/o aumentar el flujo de salida a través del retículo trabecular y de la vía no convencional (vía uveoescleral) y así, disminuir la PIO (Tártara y cols. 2008).

Los grupos de terapéuticos efectivos contra el glaucoma usados actualmente se recogen en la tabla 1.

Tabla 1- Clasificación de los medicamentos contra el glaucoma según su grupo terapéutico (Catálogo de Medicamentos. Colección Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 2010. p.2835).

| Grupo terapéutico | Fármacos | Disminución de la PIO | Mecanismo de acción |
|--|--|--|---|
| Betabloqueantes | Carteolol Timolol | 20-25% | Disminuye la formación de HA por el cuerpo ciliar |
| Análogos de las prostaglandinas Y prostamidas | Bimatoprost Latanoprost Tafluprost Travoprost | 30-35% | Mejora el drenaje uveoescleral (efecto vasodilatador local) |
| Inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC) | Acetazolamida Brinzolamida Dorzolamida | Vía oral: variable Vía tópica: 10-20% | Disminuye la formación de HA (inhibe la anhidrasa carbónica ocular) |
| Agonistas alfa-2 adrenérgicos | Apraclonidina Brimonidina | 20-25% | Favorece la eliminación y disminuye la producción del HA |
| Hiperosmóticos | Manitol(sistémico) | -- | Favorece la eliminación del HA |

- Tratamiento del glaucoma de ángulo abierto

Los betabloqueantes son considerados como los fármacos de elección en pacientes siempre que no tengan asma, EPOC, insuficiencia cardíaca o bradicardia.

En el caso de los análogos prostaglandínicos, también se considera de primera línea pero presentan una peor tolerancia, destacando la posible aparición de efectos secundarios como: hiperpigmentación del iris e hipertriosis de las pestañas (más largas y gruesas).

Los IAC actúan inhibiendo la anhidrasa carbónica, enzima productora de bicarbonato, necesario para la formación del HA, disminuyendo por tanto su producción.

Si el tratamiento farmacológico resulta insuficiente para frenar las lesiones del nervio óptico en los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto y normotensional, se puede recurrir a una intervención quirúrgica. La más común es la filtración protegida (practicar un pequeño agujero a nivel escleral para permitir el drenaje del humor acuoso de forma controlada). Otra técnica es la trabeculoplastia (se aplica un láser a nivel de la malla trabecular con el fin de reducir la PIO).

- Tratamiento del glaucoma de ángulo cerrado

Dado que su tratamiento es de tipo quirúrgico, el único objetivo de emplear la terapia farmacológica aquí es provocar el descenso rápido de la PIO previa a la intervención quirúrgica. El tratamiento más usual es una combinación de acetazolamida por vía parenteral y agentes osmóticos (Dpto. Técnico CGCOF, 2010).

1.1.4. COMPORTAMIENTO DE UN PRINCIPIO ACTIVO POR VÍA OFTÁLMICA

De todas las posibilidades anteriormente comentadas, el tratamiento farmacológico más frecuente utiliza la vía oftálmica. Hay que tener en cuenta que para que un fármaco sea eficaz al ser administrado por esta vía, debe alcanzar el lugar de acción a una concentración terapéutica adecuada y mantenerse en el órgano diana durante un tiempo mínimo para ejercer su acción. Así, la biodisponibilidad de los fármacos administrados por vía tópica va a depender de numerosos factores, entre los que destacan las condiciones anatómicas y fisiológicas del ojo, la naturaleza del fármaco y de la lágrima:

- Condiciones anatómicas y fisiológicas del ojo

Existen cinco partes en el ojo a tener en cuenta en el diseño de una forma farmacéutica de administración ocular: la película lagrimal, la córnea, la conjuntiva, las glándulas lagrimales, y la esclerótica (Vercruyse y Córdoba, 2012); seguidamente se comentan algunas de ellas:

La película lagrimal es la zona más externa que recubre al ojo, preserva la humedad del ojo y permite el paso de oxígeno a la córnea. Está compuesto por 3 capas (figura 2a).

- Capa lipídica: tiene un espesor de aproximadamente 0,1 μm , y está compuesta de triglicéridos, ceras, colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos libres.
- Capa acuosa: constituye aproximadamente el 90% de la película lagrimal. Contiene cadenas de tamaño variable de mucina que con la fricción se reorganizan para adaptarse a la viscosidad.
- Capa de mucina: la cual se adhiere a la córnea y proporciona extensibilidad a la película.

La córnea es un tejido transparente, de aproximadamente 0,5 mm de espesor en su parte central. Está formada por cinco capas de células bien diferenciadas. En la figura 2b se recoge un esquema de las capas que se comentan a continuación:

- El epitelio: de espesor 50-90 μm , está formado por 5-6 subcapas sucesivas de células altamente unidas. Es la capa de la córnea que más resistencia opone al paso de fármacos, el cual puede realizarse por dos mecanismos diferentes: difusión transcelular (para fármacos lipídicos) o paracelular (para fármacos hidrosolubles). Posee naturaleza lipófila.
- La membrana de Bowman: de 8-14 μm de espesor, con una función meramente protectora.
- El estroma: constituye el 90% del espesor de la córnea. Posee naturaleza hidrofílica.
- La membrana de Descemet: que separa el estroma del endotelio.
- El endotelio corneal: es un tejido conectivo formado por células aplanadas con amplios espacios entre ellas.

Por todo lo anteriormente expuesto, se puede afirmar que la permeabilidad corneal, y por lo tanto, la posibilidad del fármaco de alcanzar el HA, depende de su capacidad para atravesar el epitelio y el estroma. El epitelio será la principal barrera de absorción de moléculas hidrofílicas, mientras que el estroma lo será para las moléculas lipofílicas (Vercruyse y Córdoba, 2012).

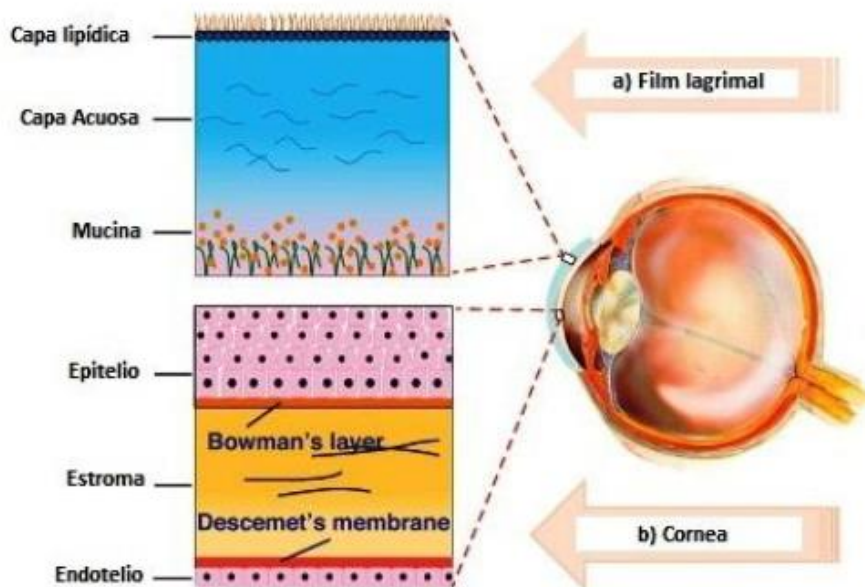


Figura 2. Representación de las partes de la a) película lagrimal y b) córnea (Gan y cols., 2013).

En cuanto al saco conjuntival, cuando se instila un fármaco en el fondo del mismo, éste se mezcla inmediatamente con las lágrimas. Pero hay que considerar que la cantidad máxima de líquido que puede contener el saco conjuntival es de 30 μL y en condiciones normales contiene alrededor de 7-9 μL de fluido lagrimal que se renueva con una velocidad de 0,1-0,5 $\mu\text{L}/\text{min}$.

Como una gota de colirio contiene de 40 a 50 μL , al instilar la formulación, con el parpadeo se pierden aproximadamente 20 μL de formulación. El resto, drena por el conducto nasolagrimal hasta recuperar el volumen normal aproximado de 7 μL . Por esto, tras la instilación de una gota en el ojo, menos del 5% del fármaco aplicado atraviesa la córnea y alcanza tejidos intraoculares, mientras que la mayor parte del mismo es absorbida sistémicamente vía conjuntiva y conducto nasolagrimal (Lee y Robinson, 1979).

Por tanto, un volumen instilado de 5 a 10 μL , sería el idóneo para evitar la posible absorción sistémica, responsable de los efectos adversos no deseados que conlleva la administración de algunos fármacos como los betabloqueantes, por ello, es importante instruir al paciente para que se ocluya los puntos lagrimales y/o que cierre los ojos durante algunos minutos tras la instilación (García-Sánchez J y cols., 2013). El problema está en disponer de dispositivos adecuados para administrar estos volúmenes.

- Naturaleza del fármaco

La permeabilidad de un fármaco a través de las barreras corneales lipófilas e hidrófilas va a depender de su peso molecular (PM), ya que el mecanismo de entrada a los tejidos intraoculares se realiza a través de difusión pasiva, proceso que se ve favorecido para moléculas de bajo PM.

Además, cuando el fármaco se disuelve en la lágrima, una fracción del mismo se va a presentar en forma ionizada y otra en no ionizada. Para que atraviese la capa más externa de la córnea (el epitelio), debe estar en forma no ionizada (apolar). A continuación, solo la fracción ionizada (polar), difundirá a través del estroma hasta el endotelio. De nuevo, será la fracción no ionizada la que atravesará el endotelio con mayor facilidad, alcanzando el HA (Doménech y cols., 2013). La fracción de fármaco ionizada-no ionizada va a depender del pKa, que es un factor estrechamente relacionado con el pH. Tal y como se observa en la figura 3, se establece un equilibrio entre la forma ionizada (hidrófila) y no ionizada (lipófila) en las interfases entre las diferentes capas de la córnea. De esta forma, los fármacos de carácter lipófilo atravesarían fácilmente el epitelio, mientras que los de carácter hidrófilo prácticamente no lo atravesarían.

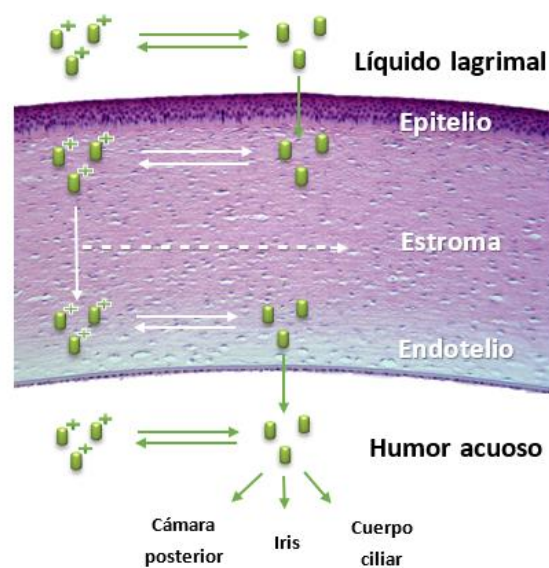


Figura 3. Esquema del proceso de permeación de un fármaco a través de la córnea.

Además, en la fase acuosa de la lágrima se encuentran disueltas una serie de proteínas secretadas por las glándulas lagrimales (lisozimas...), o procedentes de la filtración plasmática a través de la barrera hemolagrimal (albúmina) o licoproteínas (mucina), que ocupan hasta el 0,6-2% del volumen de la lágrima. Cuanto mayor es el porcentaje de proteínas presentes en

la lágrima, menor va a ser la absorción del fármaco a través de las capas de la córnea, ya que va a aumentar la cantidad de fármaco unido a proteínas, impidiendo que el fármaco cumpla con su efecto terapéutico en el lugar de acción, de forma que es eliminado (García ML, 2002).

- Naturaleza de la lágrima

El pH ocular es de 7,4-7,7 aproximadamente, por lo que todos los fármacos deberán adaptarse a este rango de pH. Aunque realmente la lágrima admite un intervalo más amplio de pH, entre 6,6 y 9,9 (Santos y Guerrero, 1994); a partir del cual puede producir irritación ocular y aumento en la frecuencia del parpadeo y del lagrimeo, lo que representa un inconveniente ya que aumenta la eliminación de la lágrima donde va disuelta el fármaco a través de las vías lagrimales, o bien se derrama por los bordes palpebrales.

La osmolaridad fisiológica del fluido lagrimal es de 312 a 318 mOsm/L, aunque este rango de presión osmótica resulta un poco más amplio. Soluciones de osmolaridad inferior a 266 o superior a 640 mOsm/L producen irritación ocular (Holly 1981). Hay que tener en cuenta que las formulaciones hipertónicas o hipotónicas promueven el lagrimeo, reduciendo el tiempo de permanencia ocular de la formulación.

2. OBJETIVOS

En el presente trabajo se realiza un estudio de los distintos medicamentos recogidos en Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), para el tratamiento del glaucoma con un doble objetivo:

- Obtener información sobre las diferentes posibilidades existentes en el mercado español a disposición del profesional sanitario en cuanto a tipo de p.a. y forma farmacéutica a utilizar a la hora de abordar el tratamiento de esta enfermedad.
- Analizar las formulaciones de dichos medicamentos para extraer una información práctica aplicable al diseño y elaboración de un medicamento de uso oftálmico para el tratamiento del glaucoma.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

El proceso de documentación de este trabajo se ha realizado empleando bases de datos como PubMed, ScienceDirect, MedlinePlus, artículos de revistas, libros en papel y páginas web a partir del 15 de febrero de 2017.

En un principio, la búsqueda inicial se centró en la patología del glaucoma, su tratamiento y la fisiopatología para obtener un conocimiento del volumen de información existente sobre esta materia.

Posteriormente, se ha utilizado glaucoma como palabra clave en la búsqueda para profesionales sanitarios por indicaciones terapéuticas en la página web del CIMA para obtener el listado de los medicamentos recogidos en la AEMPS y que en principio constituyen el segundo objetivo de nuestro trabajo.

Por último, a partir de la ficha técnica de los medicamentos comercializados, se elaboró una tabla con los datos referentes a las diversas formulaciones más relevantes, a partir de los cuales se extrajeron las conclusiones prácticas.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se ha indicado en el apartado de metodología, se ha utilizado la información recogida en la página web de la AEMPS para realizar este estudio.

4.1. MEDICAMENTOS ANTIGLAUCOMATOSOS AUTORIZADOS / REVOCADOS / SUSPENDIDOS

Al utilizar el buscador, aparecen 135 medicamentos, de los cuales sólo 102 se encuentran autorizados actualmente en España. No obstante, 16 de ellos se encuentran revocados, es decir, suspendidos de forma indefinida en todos sus formatos tras ser anulada su comercialización. Pero también puede darse la situación de suspensión temporal, establecida por el TAC (titular de autorización de comercialización) y por la AEMPS, en cuyo caso se encuentran los 17 medicamentos restantes. En la figura 4 se muestran estos datos en forma de porcentaje.

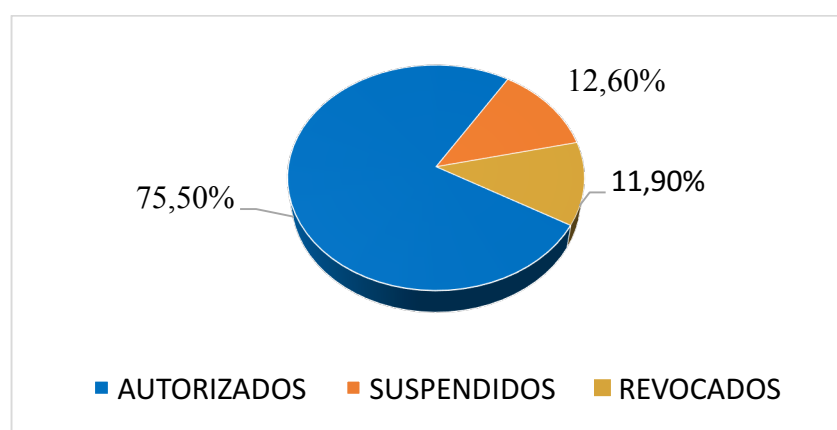


Figura 4 – Distribución porcentual de fármacos empleados en el tratamiento del glaucoma recogidos en la AEMPS según su situación.

A pesar de esto, hay que aclarar que dentro de los medicamentos autorizados pueden darse dos situaciones, que estén comercializados, que es lo más habitual, o bien que el medicamento esté autorizado pero no comercializado. Esta situación se produce cuando le falta notificar la fecha de puesta en el mercado del primer lote y la comunicación de comercialización efectiva, requisitos indispensables para que un medicamento autorizado pase a ser comercializado (AEMPS, 2018).

Dado el elevado número de medicamentos encontrados, este estudio se centrará únicamente en los 74 medicamentos autorizados y comercializados.

4.2. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

En principio, existen tres posibles vías de administración para un fármaco antiglaucomatoso: la vía oftálmica (tópica), y la oral y parenteral (estas dos últimas sistémicas).

Como era previsible, la vía de elección es la oftálmica, dado que a través de la misma se consigue alcanzar un mayor efecto a nivel local, y presenta menos efectos adversos a nivel sistémico. Además, la posología es cómoda y el paciente puede administrarse el medicamento por sí mismo en la mayoría de los casos.

Según el Dpto. Técnico CGCOF, 2010; la vía oral es la más potente contra el glaucoma, por lo que resulta un poco extraño que sea Edemox® el único antiglaucomatoso comercializado en España por esta vía. Este medicamento se presenta en forma de comprimidos con una dosis de 250 mg de acetazolamida, dosis muy elevada si se compara con fármacos similares administrados por vía oftálmica. Pero este IAC usado en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto, al ser de uso sistémico, está casi totalmente desplazado por las formas de administración tópica debido a sus efectos adversos, entre los que destaca la acidosis metabólica, por lo que está contraindicado en pacientes con diabetes. Este fármaco también puede administrarse por vía intravenosa o intramuscular para el tratamiento preoperatorio del glaucoma de ángulo cerrado, o en situaciones de urgencia (López L y cols., 2001).

También existe el Manitol Mein 10 y 20% p/v solución para perfusión, medicamento que contiene como p.a. manitol, un agente hiperosmótico que actúa aumentando el gradiente entre la sangre y los fluidos oculares, provocando la salida de líquido desde el globo ocular hacia la sangre por efecto de la diferencia de gradiente osmótico. Su uso se restringe para reducir la PIO elevada cuando no se puede disminuir por otros medios. Se utiliza exclusivamente en casos de urgencia o ante situaciones de intervenciones quirúrgicas de corta duración.

4.3. FORMAS FARMACÉUTICAS OFTÁLMICAS

Desde el punto de vista galénico, existen diferentes tipos de preparados para uso oftálmico recogidos en la Real Farmacopea Española 5ª Ed.; colirios, preparaciones oftálmicas semisólidas (pomadas oftálmicas, geles), baños oftálmicos e insertos oftálmicos.

En *Anexos I a IV* se muestran los datos más importantes de los preparados oftálmicos comercializados en la AEMPS, objeto del estudio de este trabajo.

Casi todos los medicamentos comercializados para el tratamiento del glaucoma son soluciones o suspensiones que responden a la forma farmacéutica de colirio. Esto no es sorprendente, ya que constituyen la forma oftálmica de dosificación más frecuente, se aplican fácilmente y no interfieren en la visión. Sin embargo, presentan algunas desventajas como una mayor tendencia a la contaminación y un reducido tiempo de permanencia en el ojo (15-25 minutos), de ahí, la necesidad de repetir con frecuencia las instilaciones (Santos y Guerrero, 1994).

Una alternativa a este tipo de forma líquida, sería utilizar una forma semisólida. Al tener una consistencia más viscosa, aumenta el tiempo de contacto del fármaco con la superficie ocular externa, favoreciendo la absorción corneal. Además, las formas semisólidas poseen menos tendencia a contaminarse y dan lugar a menos efectos sistémicos que los colirios. Pero como inconveniente respecto a estos, cabe destacar que su aplicación produce visión borrosa, por lo que se administran preferentemente por la noche.

Tal y como se desprende de esta revisión bibliográfica, actualmente, en España no existe ningún medicamento antiglaucomatoso comercializado en forma de pomada, aunque sí existe un colirio de liberación prolongada, cuya formulación sugiere que se trata de un medicamento de gelificación *"in situ"*. Se trata del Arteoptic® 1 y 2% p/v colirio de liberación prolongada, contiene como p.a. hidrocloreuro de carteolol, y como excipiente destaca el ácido algínico, un derivado de las algas pardas usado como agente gelificante y viscosizante. Se trata de un polímero hidrosoluble con propiedades gelificantes, responsable de propiedades como la bioadhesividad o interacciones iónicas, que permiten que la frecuencia de instilación de este fármaco se reduzca a una vez por día. Este excipiente, cuando entra en contacto con los iones Na^+ de la lágrima, incrementa su fuerza iónica, formando un gel que retrasa la eliminación del p.a. por las vías de drenaje lagrimal. Por ello, se trata de un mecanismo de gelificación activada por iones que hace que este colirio sea realmente un producto de gelificación *"in situ"* consiguiendo una liberación prolongada del fármaco.

Por último, comentar que otro medicamento, Timogel® gel oftálmico, que contiene como p.a. timolol, en la actualidad, se encuentra suspendido temporalmente del mercado, según la AEMPS, por motivos internos del laboratorio y no por problemas sanitarios (por ello, no aparece recogido en *Anexos*).

4.4. MONOFÁRMACO / ASOCIACIONES FARMACOLÓGICAS A DOSIS FIJAS

Actualmente se considera un objetivo razonable obtener una reducción de un 30% de la PIO con la terapia farmacológica. La mayoría de tratamientos en monoterapia aportan reducciones medias de entre 4 y 8,5 mm de Hg aunque la respuesta de cada paciente puede ser variable.

Por otro lado, según la bibliografía consultada y las formulaciones de los medicamentos recogidos en la AEMPS, es posible utilizar combinaciones de varios fármacos para abordar el tratamiento del glaucoma, lo que aporta reducciones adicionales pequeñas de la PIO que oscilan entre 1-3 mm de Hg, son las denominadas asociaciones farmacológicas a dosis fijas (ADF). Éstas incluyen dos principios activos en una sola unidad de administración (en este caso, en un colirio). Su utilización se debe a la sinergia de potenciación resultante, que hace que la eficacia de los dos fármacos empleados en combinación sea superior a la de los mismos de forma aislada, con lo que se pueden utilizar a dosis inferiores mejorando la tolerancia ocular (Córdoba y Hernández, 1998).

Los resultados encontrados muestran que un elevado porcentaje de medicamentos se comercializan como ADF, el 43%, lo que indica los buenos resultados que este tipo de terapia ofrece para el tratamiento del glaucoma. De hecho, 31 de los medicamentos registrados en la AEMPS se presentan como ADF.

Desde el punto de vista terapéutico, como primera elección para tratar esta patología se suele acudir a la administración de una ADF que incluya betabloqueante + inhibidor de la anhidrasa carbónica. Por ejemplo, Cosduo[®], que contiene dorzolamida + timolol. Otra alternativa sería la administración concomitante de un betabloqueante + IAC oral, por ejemplo: Timoftol[®], que contiene timolol; y Edemox[®] cuyo principio activo es la acetazolamida (Dpto. Técnico CGCOF, 2010).

4.5. ELECCIÓN DEL SISTEMA FISICOQUÍMICO

Desde el punto de vista fisicoquímico, los colirios antiglaucomatosos pueden presentarse en forma de solución o de suspensión. A priori, formular un colirio tipo solución parece lo más recomendable para abordar el tratamiento del glaucoma, ya que al estar el fármaco disuelto, el proceso de absorción se verá favorecido. Además, como es bien conocido, las suspensiones presentan problemas adicionales de formulación (tamaño de partícula del fármaco inferior a

30 μm para no provocar daño ocular) y estabilidad (sedimentación o crecimiento cristalino), como aparece descrito en la bibliografía (Santos y Guerrero, 1994).

Pero existen determinadas circunstancias en las que es necesario acudir a la formulación de un colirio en suspensión, estas son: cuando el fármaco presenta una baja solubilidad en el vehículo, es inestable en solución o se requiere una acción más prolongada del medicamento (Selles E, 1992). Aunque hemos de recordar que, en estos casos, para que el fármaco sea absorbido, necesita previamente disolverse.

Los resultados obtenidos coinciden con todo lo comentado anteriormente, así de los 72 colirios recogidos en la AEMPS, 67 han sido formulados como colirio en solución. En la figura 5, se muestran estos resultados en forma porcentual.

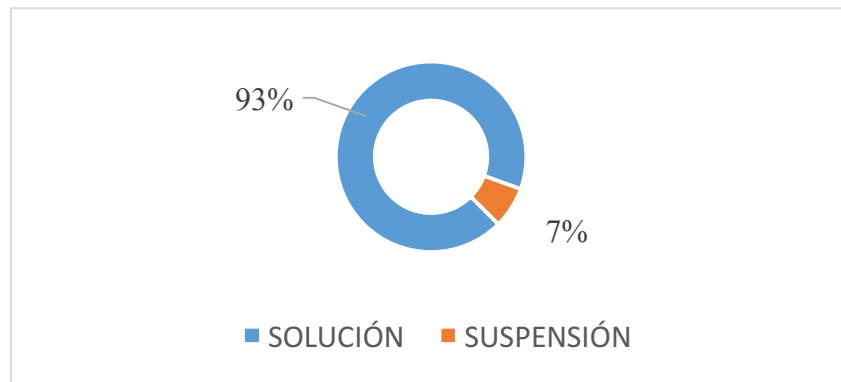


Figura 5 – Distribución porcentual de fármacos antiglaucomatosos tipo solución vs. a colirios tipo suspensión.

Los 5 colirios formulados en suspensión tienen en común el contener brinzolamida como p.a., ya sea de forma aislada o como ADF. Para encontrar una justificación a este hecho, se ha realizado una revisión bibliográfica de las características fisicoquímicas de este fármaco, encontrando que la formulación en forma de suspensión está condicionada por la baja solubilidad acuosa del mismo, y la imposibilidad de formularlo en forma de sal adecuada para su administración (Ali y cols., 2002).

4.6. ASPECTOS GALÉNICOS DE LAS FORMULACIONES

Una formulación oftálmica se comporta de la misma forma que un cuerpo extraño en el ojo cuando éste es administrado, por ello, puede provocar parpadeo, lagrimeo, reacciones dolorosas e incluso enrojecimiento de la conjuntiva. La correcta formulación de un preparado

oftálmico debe minimizar estas reacciones, a la vez que asegure la adecuada estabilidad del fármaco. A continuación, pasamos a comentar los diferentes excipientes empleados en las formulaciones estudiadas.

4.6.1. VEHÍCULO

Como formulaciones acuosas que son, todos los colirios recogidos en la AEMPS utilizan agua como vehículo. Existen dos posibilidades de elección, agua purificada o de calidad inyectable (UNP, 2010):

- El agua purificada se obtiene a partir del agua potable sometida a ebullición durante 5 minutos y enfriada, resultando un agua libre de dióxido de carbono.
- El agua para inyectables es agua potable previamente purificada y sometida a un proceso de destilación u ósmosis inversa. Debe cumplir con los requisitos de agua purificada y además con el ensayo de endotoxinas bacterianas.

El estudio de los vehículos presentes en las formulaciones comercializadas muestran que de los 72 colirios recogidos en la AEMPS, 41 de ellos usan agua para preparaciones inyectables como vehículo, mientras que 31 usan agua purificada, resultados muy similares que no permiten extraer conclusiones al respecto.

4.6.2. REGULACIÓN DEL pH

El pH es un factor muy importante en los preparados oftálmicos, ya que las diferencias entre la forma farmacéutica y la lágrima ocasionan efectos irritantes en el ojo, lo que conduce a un aumento del volumen de lagrimeo y de parpadeo, que conlleva la pérdida del medicamento a través de las vías lagrimales (Ludwig y Van Ooteghem, 1986) o bien se derrama por los bordes palpebrales, no siendo efectivo.

Aunque el pH del fluido lagrimal se encuentra entre 7,4 y 7,7 aproximadamente, muy raro son las formulaciones cuyo pH final se ajusta a la neutralidad. Con frecuencia debe adoptarse una solución de compromiso y elegir un pH final de la formulación situado dentro de los límites que permitan una estabilidad adecuada del principio activo y su permeabilidad ocular, pero también la tolerancia ocular. A este respecto, existe controversia en el rango tolerado de pH de una formulación oftálmica. Según autores como Ludwig y Van Ooteghem, 1986, oscila entre 6,6 y 9,9; mientras que según Holly y cols., 1977, el rango es más estrecho, entre 6,6 y 7,8.

En cualquier caso, valores no similares al pH lagrimal dan lugar a malestar ocular, más marcado en pacientes usuarios de lentes de contacto (Carney y cols., 1986). Además, hay que tener en cuenta que las lágrimas tienen un cierto poder tampón, por lo que pueden formularse colirios cuyo pH final se aparte del intervalo mencionado (Le Hir, 1995).

En caso de que el ajuste del pH sea un problema insalvable para la estabilidad, puede recurrirse a la formulación de colirios en forma de polvo para su disolución extemporánea (Vila-Jato y cols., 1997), aunque este recurso no ha sido utilizado en ninguno de los medicamentos estudiados.

Para el ajuste del pH en los colirios existe la posibilidad de utilizar soluciones reguladoras, junto a pequeñas cantidades de HCl y NaOH.

Además, existe una gran variedad de posibles buffers a utilizar, dependiendo de las necesidades de la formulación, a continuación se reseñan los más utilizados junto con el intervalo efectivo de pH al que se utilizan (Vila-Jato y cols., 1997):

- Ácido acético/acetato: pH 4,0-6,6.
- Ácido bórico/borato: pH 6,8-9,1.
- Ácido cítrico/citrato: pH 2,5-6,5.
- Fosfato monosódico /disódico: pH 4,5-8,5.
- Tris: pH 7,0-9,2.
- Cítrico-fosfato: pH 2,2-8,0.

Los resultados porcentuales, recogidos en la figura 6, muestran que de los 72 colirios estudiados, 36 de ellos, el 50%, emplean como buffer el fosfato. Estos resultados se pueden justificar en el amplio intervalo de control de pH que presenta este tampón (4 unidades), incluyendo valores superiores e inferiores a la neutralidad.

Sin embargo, hay que señalar que, tal y como aparece recogido en la bibliografía estudiada, se ha detectado opacidad corneal en pacientes que usan colirios con fosfatos asociados a una calcificación. A pesar de esto, se siguen usando ya que el beneficio supera el riesgo (Bot Plus Web, 2018).

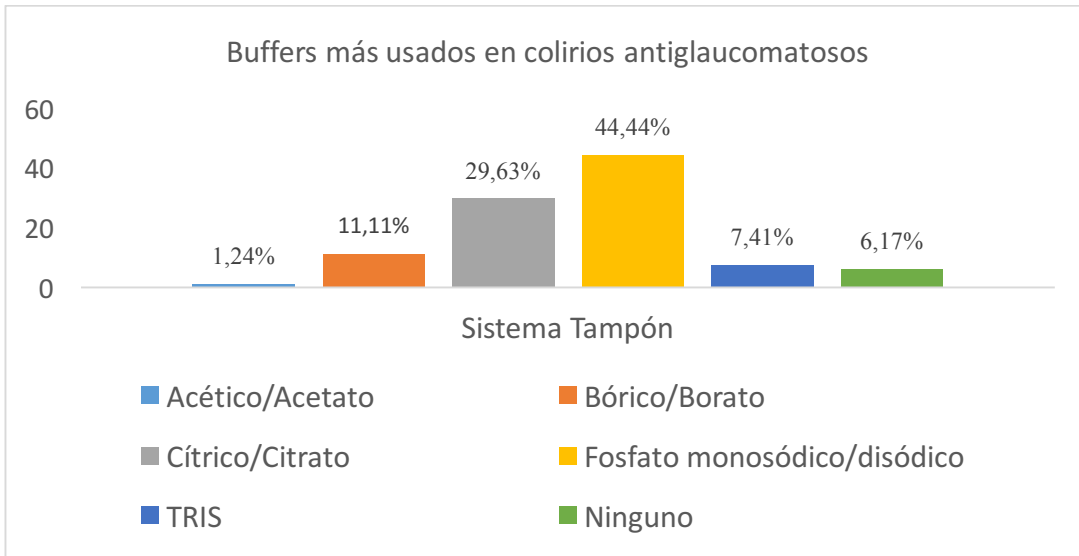


Figura 6 – Distribución porcentual de los diferentes buffers utilizados en los colirios para el glaucoma.

Una alternativa a los fosfatos lo constituye el tampón citrato, aunque presenta la limitación de que su intervalo de pH no alcanza la neutralidad. Así, 24 de los colirios estudiados llevan tampón citrato en su formulación. Muy curioso resulta que todas las formas farmacéuticas que contienen brimonidina como fármaco aislado llevan como sistema tampón citrato, mientras que en combinación con timolol (Combigan®), éste ha sido sustituido por tampón fosfato. Para encontrar una explicación a esta situación se ha profundizado en aspectos fisicoquímicos de ambos fármacos. Así, mientras que el timolol presenta un pH de máxima estabilidad alrededor de las unidades 6,5-7,5 (Real Farmacopea Argentina 7ª Ed., 2002), para la brimonidina el pH óptimo es de 6,4 (Cantor LB, 2006).

Por último, los colirios en suspensión se suelen formular sin tampón, lo que refuerza la idea de que la utilización de estos excipientes en los colirios tipo soluciones se realiza sobre todo para modificar el pH del medio a fin de conseguir una óptima solubilización del fármaco manteniendo su estabilidad, y no para conseguir un pH fisiológico en el preparado. Tan sólo existe un colirio suspensión que lleva tampón, se trata de la asociación brinzolamida con brimonidina. Dado que brimonidina de forma aislada se formula como suspensión y no requiere tampón, se llega a la conclusión de que en dicho colirio, a pesar de tratarse de una suspensión, la brimonidina va en solución, por lo que sí se necesita un tampón para conseguir las condiciones más adecuadas en el medio para la disolución y estabilidad de dicho fármaco.

Más difícil de justificar es que Monoprost®, a pesar de ser un colirio en solución, no lleve mezcla tampón, aunque medicamentos similares sí lo llevan. La explicación se puede atribuir a la presencia de EDTA en la formulación, que como se comentará en apartados posteriores, este excipiente presenta una actividad antioxidante que consigue mantener la estabilidad del p.a. en solución sin necesidad de recurrir a un tampón para el ajuste del pH. El resto de formulaciones que vehiculizan latanoprost, al no llevar este antioxidante, necesitan el empleo de una mezcla tampón.

4.6.3. ISOTONIZANTE

En principio, todas las formulaciones oftálmicas deben ser isotónicas con las lágrimas para que su administración sea compatible con la presión osmótica del ojo y la patología que trate. Según Vila-Jato y cols., 1997, el ojo tolera concentraciones que oscilan entre 0,7 y 2,0% p/v de cloruro sódico (NaCl). A pesar de ello, para mejorar la absorción, algunas soluciones oftálmicas son hipertónicas para asegurar una acción efectiva del principio activo. Dado que el volumen empleado en tales soluciones es pequeño, su dilución con la lágrima se lleva a cabo rápidamente y el malestar provocado por la hipertonicidad es solo temporal. Hay que recordar que todos los componentes disueltos de una formulación aportan tonicidad, por lo que el ajuste isotónico es la última etapa en el proceso de una formulación.

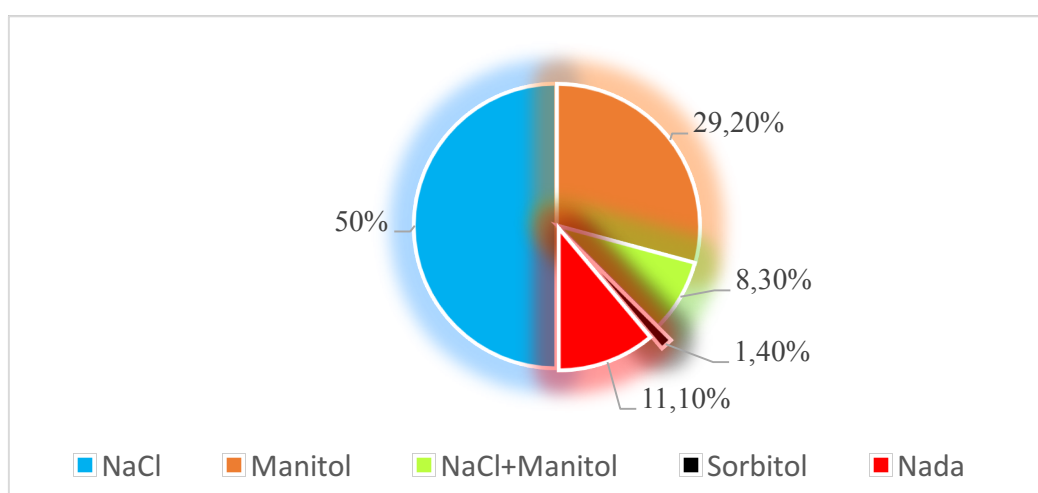


Figura 7 – Distribución porcentual de los diferentes isotonizantes utilizados en los colirios para el glaucoma.

Como se observa en la figura 7, los isotonzantes más utilizados son el NaCl y el manitol, solos o en combinación. Curiosamente, todos los colirios en suspensión llevan esta combinación, esta situación se puede justificar puesto que el manitol, además de ser agente isotonzante, tiene carácter humectante y viscosizante, por lo que su empleo en suspensiones está muy extendido ya que contribuye a mejorar su estabilidad evitando la separación de las fases.

También llama la atención que todas las formulaciones que llevan dorzolamida sola o en combinación con timolol, no llevan NaCl sino manitol, por lo que quizás exista algún tipo de incompatibilidad entre ambas sustancias, pero no se ha encontrado ningún dato a este respecto en la bibliografía.

4.6.4. VISCOSIZANTE

La viscosidad óptima de una formulación acuosa, que permite retener el principio activo y mantener la comodidad visual, se considera entre 15-25 centipoises (Faulí y cols., 1993). Tras la administración ocular de una gota de un medicamento acuoso (50 μ L), sobre el saco conjuntival (cuya capacidad es en torno a 10 μ L), se produce el desbordamiento sobre párpados y a través del sistema de drenaje hacia las fosas nasales. Un gran porcentaje del medicamento desaparece en escasos segundos, mientras que la totalidad del mismo desaparece en unos 20 minutos. Aquí entran en juego los viscosizantes, gracias a los cuales se consigue retener un volumen de líquido superior (de hasta 30 μ L), consiguiendo retardar su drenaje (Vila-Jato y cols., 1997).

Pero el empleo de excipientes viscosizantes en la formulación oftálmica no siempre es necesario. En algunas ocasiones un exceso de viscosidad induce al lagrimeo, en otras, la presencia de macromoléculas hidrófilas utilizadas como viscosizantes, puede frenar los procesos de difusión a través de las barreras biológicas por formación de complejos o asociaciones intermoleculares por puentes de hidrógeno. Además, el empleo de un viscosizante puede condicionar determinados procesos tecnológicos, como el de elaboración (posibilidad de filtración, resistencia a la esterilización o compatibilidad con el resto de componentes de la formulación).

Por todo lo comentado anteriormente, es indispensable asegurarse de que el beneficio de utilizar un viscosizante en un colirio es superior a los posibles efectos perjudiciales. Así, es frecuente encontrar formulaciones oftálmicas que carecen de un viscosizante específico,

mucho más si se tiene en cuenta que puede no ser necesario ya que el resto de componentes de la formulación pueden aportar una viscosidad adecuada para su correcta administración.

En este sentido, los resultados prácticos recogidos en la figura 8, muestran que hay una tendencia predominante a no emplear agentes viscosizantes específicos en los colirios estudiados. Pero en caso de ser necesarios, el más utilizado es un derivado celulósico, concretamente la hidroxietilcelulosa.

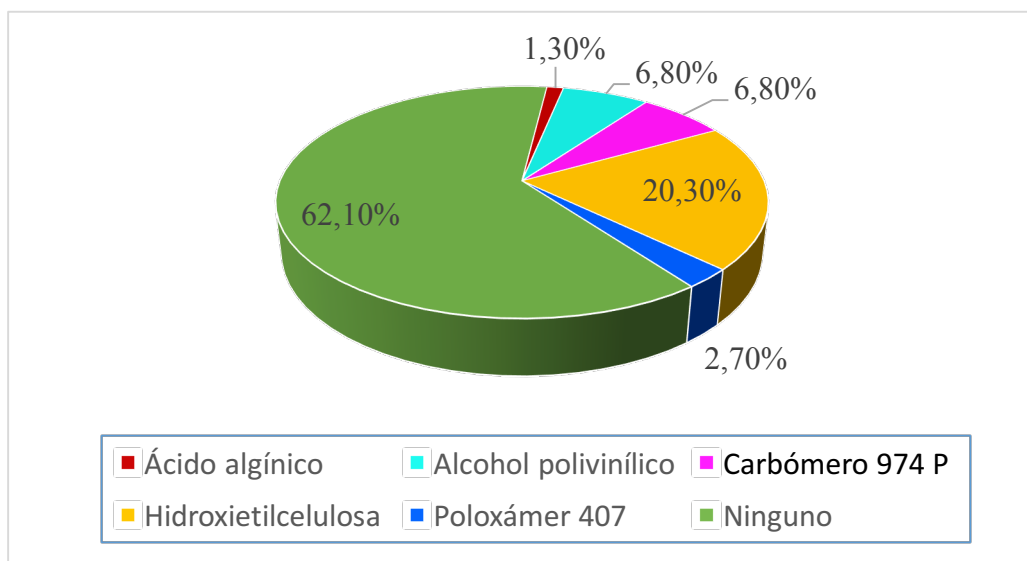


Figura 8 – Distribución porcentual de los diferentes viscosizantes utilizados en los colirios para el glaucoma.

También destaca el uso de alcohol polivinílico, que aparece en la composición de todos los colirios que llevan como p.a. brimonidina tartrato, como Alfadina®, excipiente que además puede actuar como solubilizante y humectante.

Un segundo aspecto que justifica el empleo de viscosizantes es su efecto estabilizante evitando o minimizando el proceso de sedimentación o crecimiento cristalino en las suspensiones durante el almacenamiento (Vila-Jato y cols., 1997). En este sentido, son el carbómero 974P y el poloxámer 407 los agentes viscosizantes utilizados en todos los colirios en suspensión estudiados, este hecho lo podemos relacionar con el alto poder viscosizante de estos polímeros, y con su capacidad gelificante tras su administración.

Mención especial requiere Brinzolamida Stada o Brinzolamida Vir 10 mg/ml colirio en suspensión, estos medicamentos aunque no lo especifiquen en su ficha técnica, son en

realidad hidrogeles, ya que cuando el preparado entra en contacto con la lágrima aumenta su viscosidad, formando un gel viscoso doblemente inducido. En primer lugar, por un cambio del pH en el caso del carbómero 974P y, en segundo lugar, por el cambio de temperatura en el caso del poloxámer 407 (Li y cols., 2014). El gel mixto formado por carbómero / poloxámer muestra una capacidad de retención del p.a. superior a la de ambos componentes por separado, por ello, su combinación es muy frecuente en este tipo de preparados (García ML, 2002). Además, en su formulación aparece manitol, isotonzante que también aporta viscosidad a la formulación. Su utilización es muy frecuente en este tipo de preparados porque no modifica la temperatura de gelificación del poloxámer (Li y cols., 2014).

4.6.5. CONSERVANTE

Todo preparado oftálmico debe mantener las condiciones de esterilidad durante todo el período de utilización por parte del paciente. Hay que señalar que el uso de conservantes sólo debe ser utilizado en el caso de formulaciones multidosis, donde la contaminación bacteriana puede aparecer una vez abierto el envase (Real Farmacopea Española 5ª ed., 2015).

En la figura 9, se muestra la distribución porcentual de los medicamentos respecto al uso o no de conservantes y, en caso de necesitarlo, el conservante elegido.

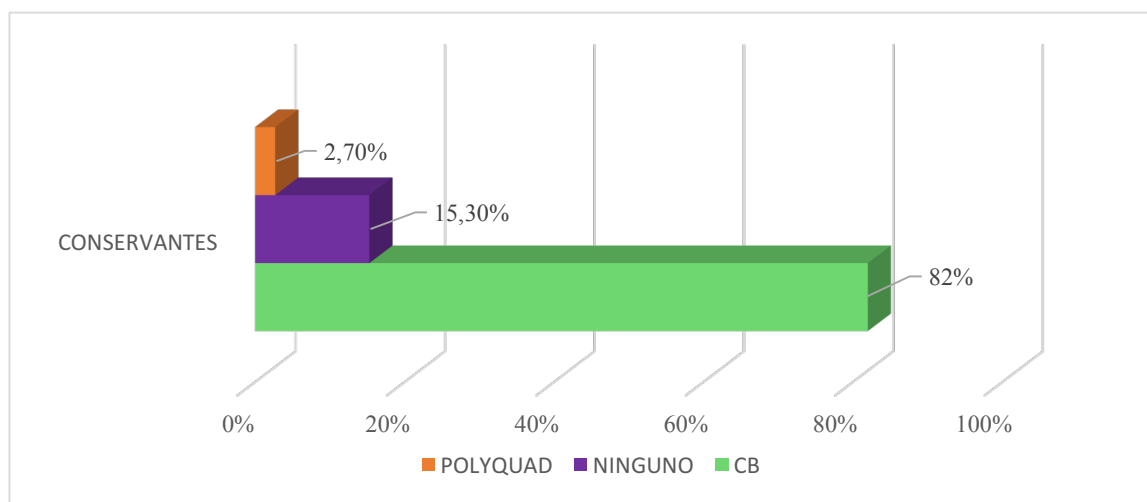


Figura 9 – Distribución porcentual de los diferentes conservantes utilizados en los colirios para el glaucoma.

Respecto a los 11 colirios que no llevan conservante, hay que comentar que 7 de ellos no los necesitan por ser medicamentos formulados en envases unidosis, diseñados para que una vez

abiertos se administre en el ojo toda la dosis de fármaco, desechando posteriormente dicho envase. Al no tratarse de un sistema multidosis que vaya a permanecer abierto un largo período de tiempo, no necesita un agente conservante para mantenerlo estéril.

Sin embargo, los 4 colirios restantes (Timabak®, CosDuo®, Duokopt® y Vizitrav®) son medicamentos multidosis y a pesar de ello no llevan conservantes. La ausencia de estos agentes en la formulación de los colirios estudiados se consigue gracias a diferentes estrategias que se comentan a continuación.

El envase del Timabak® colirio en solución, incorpora un filtro formado por una membrana multicapa de nylon con un poro de 0,2 µm que impide su contaminación bacteriana, garantizando su esterilidad durante 2 meses (Gabisson y cols., 2011). Cuando se administra, la presión que se ejerce sobre las paredes del envase fuerza a que la solución atraviese el tapón para rellenar el gotero. Cuando la presión es suficiente la solución pasa a través del filtro antibacteriano, la gota se forma y se desprende del envase. Cuando se relaja la presión ejercida sobre las paredes del envase, se produce la reabsorción de la solución remanente que es bacteriológicamente filtrada, garantizando la solución para el siguiente uso (figura 10 a).

El Duokopt® colirio en solución, que contiene dorzolamida y timolol, se presenta en el novedoso envase Easy Grip®, primer envase multidosis para colirios que permite la asociación de dos principios activos sin conservantes. Ofrece una administración adecuada del preparado en ambos ojos, mediante un sistema de dosificación automática, que calibra la dosis en cada gota (figura 10 b). Este sistema consiste en un bote de polietileno equipado con una válvula microbiológicamente hermética capaz de evitar la entrada de microorganismos al sistema. Pero la protección adicional la proporciona una bobina de plata colocada en la punta del gotero, que reduce la presencia de gérmenes durante su utilización por una contaminación accidental (BfArM, 2012).

Por último, Vizitrav® colirio en solución carece de conservantes gracias a la tecnología de su envase 3k System®, que incluye una bobina de plata con efecto oligodinámico que proporciona la seguridad microbiológica, una válvula y un filtro que protegen al envase frente a la contaminación (figura 10 c). El efecto oligodinámico se produce por determinados metales, siendo la plata uno de los que presenta este efecto de manera más acentuada, consiste en la liberación de cationes de forma continuada, que inhiben el metabolismo de ciertos

microorganismos, fundamentalmente bacterias y hongos, debido a la inactivación de los grupos azufre de determinados aminoácidos y proteínas (Kühni y Von Holst, 2016).

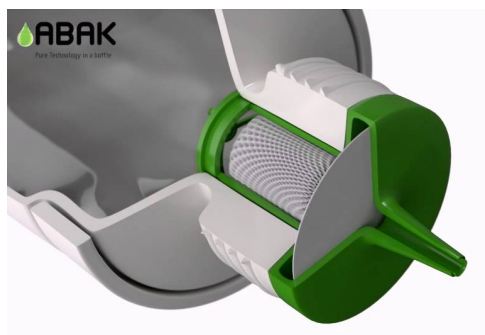


Figura 10 a



Figura 10 b



Figura 10 c

Figura 10

a) Sistema Abak (https://www.youtube.com/watch?v=HB_Jf_WEGU&t=4s) [Cons. en Mayo 2018]

b) Sistema Easy Grip® (<https://www.thea-nordic.no/duokopt>) [Cons. en Mayo 2018]

c) Sistema 3k System® (<http://www.pmfarma.es/noticias/25731-comercializacion-vizitrav-por-parte-de-laboratorios-bausch-lomb.html>) [Cons. en Mayo 2018]

Los conservantes pueden ser tóxicos para las células de la conjuntiva, causando múltiples efectos adversos sobre la superficie ocular. Así, se pueden citar, alteración de la película lagrimal, de la malla trabecular, del cristalino, de la conjuntiva y de la córnea, por lo que su uso debe realizarse a las mínimas concentraciones posibles. De hecho, se cree que muchos de los efectos secundarios que sufren los pacientes durante sus tratamientos oftálmicos, se deben más al conservante que al propio fármaco. Suelen ser enfermos que se instilan gotas a diario, múltiples veces al día y a largo plazo (García-Sánchez y cols., 2013). Por eso, resulta extraño el uso masivo del conservante en los colirios estudiados. Se han encontrado dos razones que justifican su empleo, por una parte el elevado coste económico que presentan las alternativas anteriormente comentadas (sistemas ABak, Easy Grip® o 3k System®), pero también el efecto bactericida que estos conservantes y sus asociaciones con EDTA ejercen frente a *Pseudomonas aeruginosa*.

4.6.6. ANTIOXIDANTE / PROMOTOR DE LA ABSORCIÓN

El EDTA es un antioxidante, cuyo nombre químico es el ácido etilendiaminotetraacético. Su empleo en las formulaciones acuosas está justificado en base a su efecto antioxidante secundario. En dichas formulaciones pueden existir trazas de iones metálicos (Cu, Fe, Mn, etc.), donde el EDTA actúa como agente quelante reduciendo el daño oxidativo mediante la formación de complejos con estos iones metálicos que actúan como catalizadores de reacciones de oxidación.

Además, el EDTA posee cierta actividad antimicrobiana contra microorganismos Gram negativos, como *Pseudomonas aeruginosa*, algunas levaduras y hongos, aunque esta actividad es insuficiente para ser utilizado con eficacia como un agente antimicrobiano por sí solo. Sin embargo, cuando se utiliza junto a otros conservantes muestra un marcado efecto sinérgico en su actividad antimicrobiana. Este es el caso de su combinación con CB, asociación muy utilizada frente a *Pseudomonas aeruginosa* por su efecto sinérgico (Rowe y cols., 2012).

Por último, si se trata de una formulación oftálmica, el empleo de este excipiente se puede asociar a una función promotora de la permeación. Así, Bosman y cols., 1992, han descrito como el EDTA es capaz de alterar la estructura de las membranas celulares de la córnea facilitando el transporte paracelular de las moléculas de fármaco.

De los 72 colirios estudiados, 13 de ellos llevan este excipiente en su composición, este número tan reducido de medicamentos que lo emplean a pesar de las importantes ventajas que aporta se puede justificar en base a su elevado coste (Cagnasso y cols., 2010).

4.6.7. SOLUBILIZANTE/HUMECTANTE

Para lograr formular un colirio en forma de solución cuando el fármaco no presenta buenas características de solubilización, se pueden utilizar diferentes estrategias, unas modifican la naturaleza del p.a. (formación de sales, obtención de formas amorfas o variedades polimórficas más solubles, etc.), pero también podemos actuar sobre la formulación (modificando el pH o adicionando excipientes solubilizantes). Este apartado estudia esta última opción. Los resultados muestran que aproximadamente el 20% de los colirios solución emplean en su formulación solubilizantes específicos.

En la figura 11, se muestra la distribución porcentual de los solubilizantes empleados en los medicamentos estudiados.

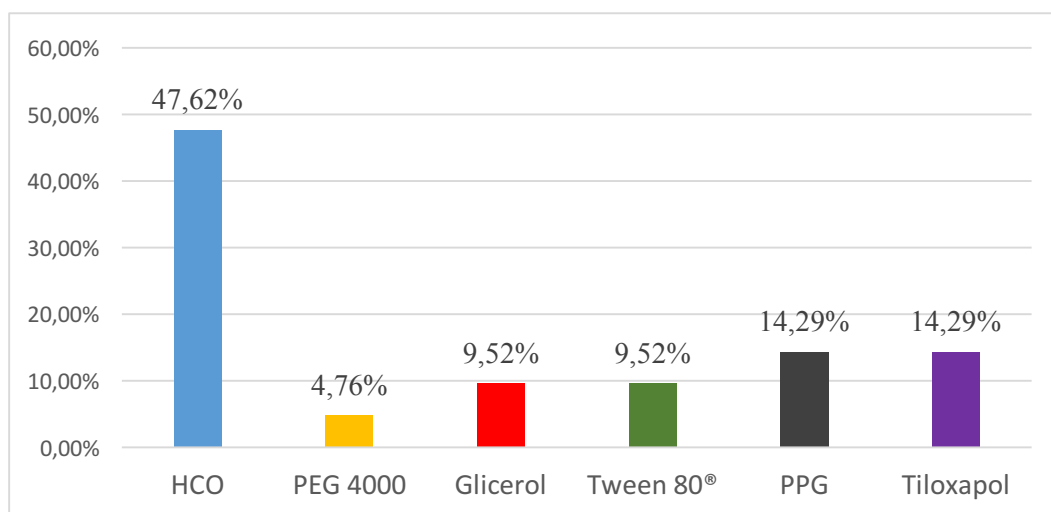


Figura 11 – Distribución porcentual de los solubilizantes utilizados en los medicamentos antiglaucomatosos estudiados.

Lo primero que llama la atención es que los solubilizantes utilizados difieren de los habitualmente empleados en la vía oral (etanol, propilenglicol, glicerina o polietilenglicoles de bajo PM), o no se emplean, o su uso está muy restringido. Esta situación la podemos relacionar con el hecho de que la vía oftálmica es mucho más restrictiva que la oral a la hora de utilizar estos excipientes.

El solubilizante más utilizado es el aceite de ricino hidrogenado polioxietil (HCO), también llamado aceite de ricino polioxietileno o hidroxistearato de macroglicol, que se obtiene haciendo reaccionar el aceite de ricino con óxido de etileno (reacción de etoxilación). Tras sufrir esta reacción, el aceite se convierte en un agente tensioactivo de carácter no iónico. En función del número de moles de óxido de etileno, el grado de etoxilación será mayor, haciendo al aceite más afín al agua. Por ello, a partir de 40 moles de etileno, la forma farmacéutica adquiere una viscosidad importante. De este modo, cada HCO viene acompañado de un número determinado que indica el grado de etoxilación del mismo. La mayoría de los colirios para el glaucoma que usan aceite de ricino, se trata del HCO 40. El motivo por el que HCO es tan utilizado en colirios es su gran tolerancia por vía oftálmica.

También encontramos el tiloxapol, tensioactivo no iónico que ha demostrado tener cierto carácter citotóxico. Además, inhibe a la enzima lipoproteína lipasa (Bhatia y Wade, 1991). Sin

embargo, es bastante utilizado en colirios por su carácter tensioactivo, que facilita la salida de líquidos, y su compatibilidad con el ojo hace que sea muy usado para el tratamiento del glaucoma. Dado que los medicamentos que lo emplean, Azopt®, Azarga® y Simbrinza®, son colirios tipo suspensión, su función prioritaria en estos medicamentos es humectante.

4.7. ENVASES UNIDOSIS/ MULTIDOSIS

Los resultados muestran que los medicamentos estudiados se presentan mayoritariamente en forma multidosis, ya que casi el 90% de los colirios antiglaucomatosos eligen este modo de presentación para ser comercializados. A pesar de que la elaboración de preparados multidosis implica la necesidad de utilizar conservantes con los problemas que ello conlleva (salvo en los preparados con sistema filtrante incorporado), su coste de fabricación en comparación con los monodosis, es la causa que sin duda justifica estos resultados.

5. CONCLUSIONES

1.- A pesar de que la vía oral sea la más potente para tratar el glaucoma, la mayoría de los medicamentos comercializados se formulan como colirios para ser administrados por vía tópica, ya que al actuar a nivel local provocan menos efectos adversos.

2.- Son frecuentes las asociaciones farmacológicas a dosis fijas, puesto que la combinación de dos principios activos en una sola formulación oftálmica es más efectiva, simplifica el tratamiento y garantiza el cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes.

3.- La mayoría de los colirios son formulados en solución, ya que de este modo se favorece el paso del p.a. a través de la córnea.

4.- El uso de sistema tampón en las formulaciones estudiadas está más relacionado con la estabilidad acuosa del fármaco en solución, que con la compatibilidad fisiológica con el lugar de administración, ya que los colirios formulados como suspensión no emplean este tipo de excipiente.

5.- Existe una tendencia predominante a no emplear agentes viscosizantes específicos en las formulaciones, debido a que pueden limitar la penetración del fármaco. En caso de ser necesarios, el más utilizado es la hidroxietilcelulosa.

6.- A pesar de los numerosos inconvenientes relacionados con su utilización, el uso del cloruro de benzalconio como conservante es mayoritario, aunque recientemente están apareciendo en el mercado medicamentos que incorporan nuevos sistemas de envasado que evitan su utilización.

7.- El medicamento tipo sería un colirio en solución con uno o dos principios activos, multidosis, con cloruro de benzalconio como conservante, NaCl como isotonzante, tampón fosfato, sin viscosizante específico y aceite de ricino polioxietileno como solubilizante, si fuera necesario.

6. BIBLIOGRAFÍA

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Febrero 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

Ali Y, Beck R, Sport R. Alcon Laboratories Inc., assignee. Process for manufacturing ophtalmic suspension. European Patent Office. GB. A61K9/00. 2002, Jul 18. WIPO (World Intellectual Property Organization). Disponible en:

https://patentscope.wipo.int/search/docservicepdf_pct/id00000000519029/PAMPH/WO1998025620.pdf?psAuth=OPiUHH4l-asJuayYd212M97hyVaZlukmlxIULr6Tqew

BfArM Bundesinstitut für Arzneimittel. Instituto Federal de Droga y Medicina. Alemania. 2012. [Consultado en Mayo 2018]. Disponible en: https://mri.cts-mrp.eu/download/DE_H_3682_001_PAR.pdf

Bhatia AJ, Wade GN. Effects of pregnancy and ovarian steroids on fatty acid synthesis and uptake in Syrian hamsters. *Am J Physiol.* 1991; 260(1 Pt 2); R153-8.

Bosman IJ, Lawan AL, Avegaart SR, Ensing K. Novel diffusion cell for in vitro transdermal permeation, compatible with automated dynamic sampling. *J Pharm Sci.* 1992; 81: 1153-1156.

BOT Plus Web. Base de Datos de Medicamentos del Consejo General de Colegios Farmacéuticos. [En línea] [Consultado en Abril 2018]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2013/7/23/59076.pdf>.

Cagnasso CE, López LB, Binaghi MJ, Pellegrino NR, Valencia ME. Dializabilidad de hierro y zinc en cereales para desayunos comerciales fortificados con hierro elemental, sulfato ferroso y EDTA férrico sódico. *Revista chilena de nutrición.* 2010; 37(2): p.138-144.

Cantor LB. Brimonidine in the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Ther Clin Risk Manag.* 2006; 2(4): 337-346.

Carney LG, Brezinski SD, Hill RM. The pH question and some answer. *Contact Lens Spectrum.* 1986; 1(1): 63-65.

Córdoba R, Hernández A. Utilidad de las asociaciones farmacológicas a dosis fijas. *Aten Primaria*. 1998; 21: 240-4.

Departamento Técnico del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Medicamentos. Ed. actualizada a Marzo 2010. Madrid. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2010.

Doménech J, Martínez J, Peraire C. Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética. 1ª ed. Madrid: Síntesis; 2013.

Facultad de ciencias naturales. Universidad nacional de la Patagonia. Agua como vehículo. 2010 [en línea]. [Consultado en Marzo 2018]. Disponible en: <http://www.fcn.unp.edu.ar/sitio/tecnofarma/wp-content/uploads/2012/03/Agua>

Faulí C, Aroztegui M, Azemar N, Barbe C, Bel E, Muñoz A y col. Tratado de Farmacia Galénica. 1ª Edición. Madrid. Luzán; 1993.

Gabisson P, Briat B, Le Foll J, Conan S, Bale-Le Bescond y cols. Handiness and acceptability of the new Abak bottle in chronically treated patients. A cross-sectional, retrospective and multicentre study. *Ann Pharm Fr*. 2011; 69(1): 22-9.

Gan L, Wang J, Jiang M, Bartlett H, Ouyang D, Epergesi F y col. Recent advances in topical ophthalmic drug delivery with lipid-based nanocarriers. *Drug Discov Today*. 2013; 18(5): 290-297.

García ML. Nuevas estrategias en administración ocular de fármacos. Discurso de ingreso a la Real Academia de Farmacia de Cataluña. Barcelona. 2002.

García-Sánchez J, García-Feijóo J, Honrubia FM, Pablo L. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. LXXXIX Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. Tenerife, 2013. p. 282-291.

Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol*. 1977; 22: 69-81.

Kühni W, Von Holst W. Colloidal Silver. The Natural Antibiotic. 3ª Ed. Los Ángeles: Healing Art Press; 2016.

Le Hir, A. Farmacia Galénica. 6ª Ed. Barcelona: Masson S.A.; 1995.

Lee VL, Robinson JR. Mechanistic and quantitative evaluation of precorneal pilocarpine disposition in albino rabbits. J Pharm Sci. 1979; 68(6): 673-684.

Li J, Liu H, Liu L, Cai C, Xin H, Liu W. Design and Evaluation of a Brinzolamide Drug –Resin *in Situ* Thermosensitive Gelling System for Sustained Ophthalmic Drug Delivery. Chem Pharm Bull (Tokio). 2014; 62(10): 1000-1008.

López L, Ramos E, Pérez A, Rosa A, González M, Aparicio M y cols. Guía para la administración segura de medicamentos. Córdoba: Hospital Universitario Reina Sofía; 2001.

Ludwig A, Van Ooteghem M. The study of the precorneal dynamics of ophthalmic solutions by fluorophotometry. Pharm Acta Helv. 1986; 61(8): 236-240.

MedlinePlus en español [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE.UU). Glaucoma; [actualizado 6 febrero 2018; revisado 28 febrero 2018; consultado 15 marzo 2018]; [aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/glaucoma.html>

Ministerio de Salud. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Real Farmacopea Argentina. [En línea] 7ª Ed. Vol III. [Consultado en Mayo 2018]. Disponible en: <https://anmat.gov.ar>

Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [En línea] [Consultado en Marzo 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2011/docs/circular_03-2011_susp-temp-comerc.pdf

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [En línea]. [Consultado en Febrero 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/lista.html>

Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Farmacopea Española. [en línea] 5ª Ed. Madrid: 2015 [Consultado en Marzo 2018]. Disponible en: <https://extranet.boe.es/index.php>

National Eye Institute. 2018. [Consultado en Marzo 2018]. Disponible en: <https://nei.nih.gov/content/nei-support-paved-early-pathway-novel-glaucoma-therapies>

Porth CM. Fisiopatología, salud-enfermedad: un enfoque conceptual. 7ª Ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2007.

Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006; 90(3): 262-267.

Rowe R, Sheskey P, Cook W, Fenton, M. Handbook of Pharmaceutical Excipientes. 7ª Ed. London: Pharmaceutical Press; 2012.

Santos B, Guerrero MD. Administración de medicamentos. Teoría y práctica. Ediciones Díaz de Santos. 1994. p. 101-106.

Selles E. Farmacia Galénica General. Enero 1992. Madrid: Ed. El autor; 1992.

Tártara I, Jiménez Kairuz A, Allemandi DA, Palma SD. Uso racional de tecnologías sanitarias: tratamiento del glaucoma. Lat Am Pharm. 2008; 27(2): 297-302.

Vercruyse J, Córdoba D. Formas de administración ocular. En: Lozano M, Córdoba D, Córdoba M. Manual de tecnología farmacéutica. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 393-399.

Vila-Jato JL, Alonso AC, Irache JM, Ballesteros P, Lacasa C, Frutos P y cols. Tecnología Farmacéutica Vol.II Formas Farmacéuticas. 1ª Ed. Madrid: Síntesis; 1997.

7. ANEXOS

Anexo I: Colirios en solución formulados como monofármacos.

| MONOFÁRMACO | Nombre comercial | Dosis (Conserv.) | Viscosiz. | Mezcla tampón | Solubilizante/ Humectante | Antiox. | Isotoniz. |
|--|------------------|------------------|-----------------|---------------|---------------------------|---------|------------------|
| Apraclonidina HCl | Iopimax® | M (CB) | | A | | | NaCl |
| Bimatoprost | Lumigan® | M (CB) | | C-F | | | NaCl |
| | Lumigan® | U | | C-F | | | NaCl |
| Brimonidina tartrato | Alfadina® | M (CB) | PVA | C | | | NaCl |
| | Alphagan® | M (CB) | PVA | C | | | NaCl |
| | Cinfa | M (CB) | PVA | C | | | NaCl |
| | Mylan | M (CB) | PVA | C | | | NaCl |
| | Vir | M (CB) | PVA | C | | | NaCl |
| Carteolol HCl | Elebloc® | M (CB) | | F | | | NaCl |
| Dorzolamida HCl | Trusopt® | M (CB) | HEC | C | | | Manitol |
| | Aristo | M (CB) | HEC | C | | | Manitol |
| | FDC Pharma | M (CB) | HEC | C | | | Manitol |
| Latanoprost | Arulatan® | M (CB) | | F | | | NaCl |
| | Monoprost® | U | | | HCO 40 PEG 4000 | EDTA | Sorbitol |
| | Xalatan® | M (CB) | | F | | | NaCl |
| | Aurovitas | M (CB) | | F | | | NaCl |
| | Cinfa | M (CB) | | F | | | NaCl |
| | Combix | M (CB) | | F | | | NaCl |
| | FDC Pharma | M (CB) | | F | | | NaCl |
| | Mylan | M (CB) | | F | | | NaCl |
| | Qualigen | M (CB) | | F | | | NaCl |
| | Ratiopharm | M (CB) | | F | | | NaCl |
| | Sandoz | M (CB) | | F | | | NaCl |
| | Stada | M (CB) | | F | | | NaCl |
| | Tarbis | M (CB) | | F | | | NaCl |
| | Teba | M (CB) | | F | | | NaCl |
| | Vir | M (CB) | | F | | | NaCl |
| Tafluprost | Saflutan® | U | | F | Glicerol Tween 80® | EDTA | |
| Timolol maleato | Timoftol® | M (CB) | | F | | | |
| | Timabak® | M | | F | | | |
| | Sandoz | M (CB) | | F | | | |
| Travoprost | Travatan® | M (P) | | B | HCO PPG | | NaCl, Manitol |
| | Abamed | M (CB) | | B, TRIS | HCO 15 | EDTA | Manitol |
| | Stada | M (CB) | | B, TRIS | HCO 40 | EDTA | Manitol |
| | Vir | M (CB) | | B, TRIS | HCO 40 | EDTA | Manitol |
| | Vizitav® | M | | B | HCO 40 PPG | | NaCl, Manitol |
| COLIRIOS EN SOLUCIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA | | | | | | | |
| Carteolol HCl | Arteoptic® | M (CB) | Ác. algínico | F | | | NaCl |
| | Arteoptic® | U | | F | | | NaCl |

Anexo II: Colirios en solución formulados como ADF.

| ADF | Nombre comercial | Dosis (Conserv.) | Viscosiz. | Mezcla tampón | Solubilizante/ Humectante | Antiox. | Isotoniz. |
|---|------------------|------------------|-----------|---------------|---------------------------|---------|------------------|
| Bimatoprost + Timolol maleato | Ganfort® | M (CB) | | C-F | | | NaCl |
| | Ganfort® | U | | C-F | | | NaCl |
| Brimonidina tartrato + Timolol maleato | Combigan® | M (CB) | | F | | | |
| Dorzolamida HCl + Timolol maleato | Cosduo® | M | HEC | C | | | Manitol |
| | Cosopt® | M (CB) | HEC | C | | | Manitol |
| | Cosopt PF® | U | HEC | C | | | Manitol |
| | Duokopt® | M | HEC | C | | | Manitol |
| | Aurovitas | M (CB) | HEC | C | | | Manitol |
| | Cinfa | M (CB) | HEC | C | | | Manitol |
| | FDC Pharma | M (CB) | HEC | C | | | Manitol |
| | Meiji | M (CB) | HEC | C | | | Manitol |
| | Mylan | M (CB) | HEC | C | | | Manitol |
| | Stada | M (CB) | HEC | C | | | Manitol |
| | Tarbis | M (CB) | HEC | C | | | Manitol |
| Vir | M (CB) | HEC | C | | | Manitol | |
| Latanoprost + Timolol maleato | Arucom® | M (CB) | | F | | | NaCl |
| | Xalacom® | M (CB) | | F | | | NaCl |
| | Apotex | M (CB) | | F | | | NaCl |
| | Cinfa | M (CB) | | F | | | NaCl |
| | FDC Pharma | M (CB) | | F | | | NaCl |
| | Mylan | M (CB) | | F | | | NaCl |
| | Sandoz | M (CB) | | F | | | NaCl |
| | Stada | M (CB) | | F | | | NaCl |
| Tarbis | M (CB) | | F | | | NaCl | |
| Taf luprost + Timolol maleato | Taptiqom® | U | | F | Glicerol Tween 80® | EDTA | |
| Travoprost + Timolol maleato | Duotrav® | M (P) | | B | HCO 40 PPG | | NaCl, Manitol |
| | AMG Labs | M (CB) | | B, TRIS | HCO 40 | EDTA | Manitol |
| | Stada | M (CB) | | B, TRIS | HCO 40 | EDTA | Manitol |
| | Teva | M (CB) | | B, TRIS | HCO | EDTA | Manitol |

Anexo III: Colirios en suspensión formulados como monofármacos.

| MONOFÁRMACO | Nombre comercial | Dosis (Conserv.) | Viscosiz. | Mezcla tampón | Solubilizante/ Humectante | Antiox. | Isotoniz. |
|---------------------|------------------|------------------|------------------------|---------------|---------------------------|---------|------------------|
| Brinzolamida | Azopt® | M (CB) | Carbómero | | Tiloxapol | EDTA | NaCl, Manitol |
| | Stada | M (CB) | Poloxámer Carbómero | | | EDTA | NaCl, Manitol |
| | Vir | M (CB) | Poloxámer Carbómero | | | EDTA | NaCl, Manitol |

Anexo IV: Colirios en suspensión formulados como ADF.

| ADF | Nombre comercial | Dosis (Conserv.) | Viscosiz. | Mezcla tampón | Solubilizante/ Humectante | Antiox. | Isotoniz. |
|--|-------------------------|-------------------------|------------------|----------------------|----------------------------------|----------------|------------------|
| Brinzolamida + Brimonidina tartrato | Simbrinza® | M (CB) | Carbómero | B | PPG Tiloxapol | | NaCl, Manitol |
| Brinzolamida + Timolol maleato | Azarga® | M (CB) | Carbómero | | Tiloxapol | EDTA | NaCl, Manitol |

Abreviaturas utilizadas en los Anexos.

| | | | |
|---------------------|---------------------------------|------------------|--|
| <i>A</i> | <i>Tampón acético/acetato</i> | <i>HCO</i> | <i>Aceite de ricino polioxietileno</i> |
| <i>Ác. Algínico</i> | <i>Ácido algínico</i> | <i>HEC</i> | <i>Hidroxietilcelulosa</i> |
| <i>Antiox.</i> | <i>Antioxidantes</i> | <i>Isotoniz.</i> | <i>Isotonizante</i> |
| <i>B</i> | <i>Tampón bórico/borato</i> | <i>M</i> | <i>Multidosis</i> |
| <i>C</i> | <i>Tampón cítrico/citrato</i> | <i>P</i> | <i>Polyquad</i> |
| <i>Carbómero</i> | <i>Carbómero 974 P</i> | <i>PEG 4000</i> | <i>Macrogol 4000</i> |
| <i>CB</i> | <i>Cloruro de Benzalconio</i> | <i>Poloxámer</i> | <i>Poloxámer 407</i> |
| <i>C- F</i> | <i>Tampón cítrico-fosfato</i> | <i>PPG</i> | <i>Propilenglicol</i> |
| <i>Conserv.</i> | <i>Conservantes</i> | <i>PVA</i> | <i>Alcohol Polivinílico</i> |
| <i>EDTA</i> | <i>Edetato disódico</i> | <i>Tween 80®</i> | <i>Polisorbato 80</i> |
| <i>F</i> | <i>Tampón fosfórico/fosfato</i> | <i>U</i> | <i>Unidosis</i> |
| <i>HCl</i> | <i>Hidrocloruro</i> | <i>Viscosiz.</i> | <i>Viscosizantes</i> |