

Diseño de medicamentos para uso oftálmico: tendencias tecnológicas



Introducción

El diseño de medicamentos para uso oftálmico es un interesante desafío y un área de las ciencias farmacéuticas donde se presume un importante y vertiginoso avance en los próximos años.

La mayor parte de las formulaciones farmacéuticas disponibles en el mercado son administradas en la superficie del ojo con dos propósitos principales: a) para el tratamiento en el exterior del órgano de afecciones tales como conjuntivitis, blefaritis, queratitis seca, etc. o b) para el tratamiento intraocular de patologías como glaucoma, uveítis, endoftalmitis, entre otras; donde es necesario la permeabilidad de los principios activos a través de la córnea u otra membrana.

La biodisponibilidad de los fármacos administrados en forma tópica es limitada debido a la pérdida rápida y extensiva de la formulación desde la zona precorneal en virtud del drenaje y del recambio lagrimal. Sumado a esto, la córnea es una barrera altamente eficiente y esto disminuye notablemente la penetración de fármacos por esta vía.

Después de la instilación de una gota oftálmica, 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 nasolacrimal.

En forma simplificada se puede afirmar que la biodisponibilidad y la farmacocinética de drogas aplicadas en forma tópica en la superficie del ojo dependen de tres factores: 1) la disposición de droga en el área precorneal (film lagrimal), 2) la permeabilidad del fármaco a través de la córnea y 3) la eliminación de las drogas desde el ojo.

Los desafíos que se presentan entonces para este tipo de formulaciones son, por un lado, aumentar la permeación de los principios activos a tejidos intraoculares y por el otro, teniendo en cuenta la aparición de drogas cada vez más potentes y en algunos casos con vida media biológica limitada, diseñar sistemas portadores con la posibilidad de disponer de una liberación sostenida y/o controlada.

La mayoría de los medicamentos oftálmicos disponibles en el mercado son soluciones, suspensiones, geles o ungüentos.

El objetivo del presente artículo es hacer una breve revisión sobre las alternativas tecnológicas viables para resolver los problemas relacionados con esta vía de administración de fármacos.

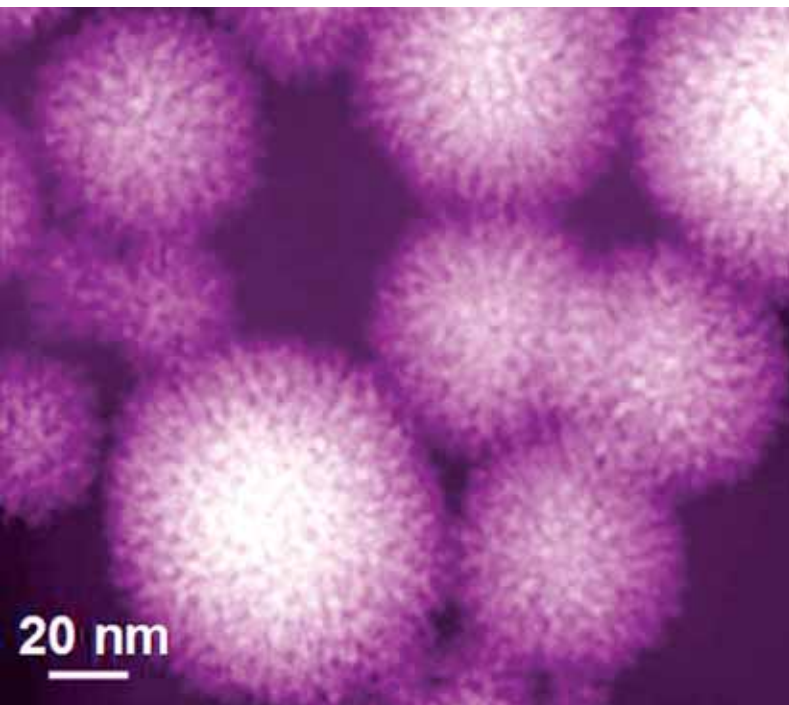
Avances en el diseño de medicamentos oftálmicos

Desde hace más de 30 años se focalizan esfuerzos para aumentar la eficiencia en la administración tópica de fármacos a nivel ocular. Los avances obtenidos se pueden dividir en dos grandes áreas: aumento de la biodisponibilidad y liberación controlada de fármacos.

A continuación se describen las estrategias utilizadas, algunas de las cuales son de uso común a nivel industrial en el diseño de este tipo de medicamentos.

Aumento de la biodisponibilidad

Utilización de agentes viscosantes. El uso de agentes viscosantes es una de las estrategias más utilizadas para aumentar el tiempo de residencia de la formulación en el área precorneal y de este modo mejorar la biodisponibilidad. Generalmente se utilizan polímeros hidrofílicos como deriva-



dos de la celulosa, polivinil alcohol y ácido poliacrílico. La incorporación de un agente viscosante es conceptualmente algo sencillo y por este motivo esta estrategia se utiliza desde los comienzos de los años 80.

En la actualidad estos agentes se utilizan para ofrecer mayor confort al paciente o para obtener fenómenos de bioadhesión.

Uso de geles como vehículos oftálmicos. Se podría definir la formación de geles como un caso extremo de agregado de agentes viscosantes. Una gran cantidad de estos agentes forman geles a altas concentraciones. El aumento de la biodisponibilidad es relativamente limitado y debido a la alta viscosidad pueden aparecer fenómenos de visión borrosa o dificultad de parpadeo que reducen la aceptabilidad por parte de los pacientes. Cabe destacar que si bien en la actualidad se ve un aumento en el mercado de estas formulaciones, su aparición es aún limitada y en algunos casos reservada a productos destinados a la lubricación de la superficie ocular como tratamiento paliativo de algunas queratitis.

Promotores de la absorción. Se han llevado a cabo un gran número de estudios para evaluar el uso de promotores de la absorción como adyuvantes de las formulaciones oftálmicas. Dentro de este grupo de compuestos, que en general disminuyen en forma reversible la función barrera del epitelio (en este caso la córnea) de absorción, podemos citar: agentes quelantes, preservativos antimicrobianos, tensioactivos y sales biliares.

Profármacos. El principio de las prodrogas es aumentar la permeabilidad mediante la modificación de la hidrofiliidad (o lipofiliidad) del fármaco.

Si bien esta estrategia es sumamente útil, en formulaciones oftálmicas no ha tenido un impacto importante en el mercado farmacéutico.

Liposomas. Desde los años 60 se evalúa el uso de liposomas y otros sistemas vesiculares en formulaciones farmacéuticas. La aplicación oftálmica no es una excepción a este fenómeno.

Los resultados obtenidos muestran que el uso de liposomas es favorable para fármacos lipofílicos pero no tanto para aquellos hidrofílicos. Las propiedades fisicoquímicas de las drogas encapsuladas tienen impacto en la subsecuen-

La tecnología que usted necesita para un diagnóstico preciso y mejores resultados



Autorrefractómetro portátil
 Autorrefractómetro/ keratómetro portátil
 Autorrefractómetro
 Autorrefractómetro/ keratómetro
 Autorrefractómetro + tonómetro de aire
 Diodo Láser
 Ecómetro
 Excimer laser
 Facoemulsificador
 Keratómetro portátil
 Lensómetros
 Lámpara de hendidura
 Laser only green
 Microkerátomo
 Microperímetro
 Paquímetro
 Proyector de optotipos
 Tonómetro de aire
 Topógrafo corneal
 Topógrafo + autorrefractómetro/keratómetro
 Sistema de refracción
 YAG Laser



Cir-Med S.A.
 Godoy Cruz 2860
 Cap. Fed.

Tel.: (011) 4899-0029
 Fax: (011) 4899- 2844
 e-mail: dnakano@sion.com
www.cir-med.com

te penetración en los tejidos oculares. Cuando la droga es hidrofílica, la efectividad del liposoma se ve limitada por el rápido "escape" del fármaco desde el interior del liposoma hacia el entorno acuoso.

Liberación controlada de fármacos

Nanopartículas. Desde los años 70 se pueden observar estudios evaluando el uso de partículas poliméricas de tamaño coloidal para la administración oftálmica de fármacos. Uno de los primeros sistemas estudiados consistió en una partícula de látex de celulosa acetato ftalato cargada de pilocarpina. Estas nanopartículas (de un tamaño promedio de 300 nm) fueron suspendidas en una solución acuosa (pH 4.5). Posterior a su administración en el saco conjuntival el sistema coagula por el cambio de pH (7,4) y la pilocarpina es liberada lentamente. Actualmente se trabaja intensamente en sistemas nanoparticulados biodegradables tales como nanoesferas, nanocápsulas o nanopartículas sólidas lipídicas.

Insertos. Los insertos sólidos fueron introducidos en el mercado farmacéutico casi 60 años atrás cuando se aprobó el uso en Inglaterra de un sistema a base de gelatina conteniendo tropina. Años después se comenzó a valorar la potencialidad de los insertos y consecuentemente se desarrollaron numerosos sistemas con polímeros de naturaleza variable, fármacos de distinto tipo y mecanismos de liberación diversos.

Si bien las ventajas de los insertos oculares son indiscutidas, los mismos poseen un bajo nivel de aceptación por parte de los pacientes y esto se hace muy marcado en el caso de los ancianos. Este tipo de pacientes reportan dificultades en la autoaplicación del producto, sensación de cuerpo extraño en el ojo e imposibilidad de detectar cuando por accidente el inserto se desprende del ojo.

Como ejemplo se pueden citar dos insertos exitosos en el mercado farmacéutico: Ocusert® y Lacrisert®.

Desarrollos recientes y perspectivas

Después de algunas décadas dedicadas al desarrollo de nuevos sistemas de administración de fármacos a nivel ocular se podría decir que las metas se han visto reducidas a: aumentar la concentración del fármaco en el interior del órgano, lograr liberación sitio-específica y obtener sistemas de liberación sostenida. Por otra parte, se intenta que las alternativas sean en la medida de lo posible simples gotas oftálmicas (de administración sencilla) que no causen visión borrosa y/o irritación.

Algunos de los desarrollos más promisorios se describen a continuación:

Geles de formación in situ (Gf)

Uno de los mayores avances en administración oftálmica de fármacos es sin duda la posibilidad de obtener geles que puede administrarse como simples gotas oftálmicas (*droppable gels*). Para esto se hizo necesario el desarrollo de geles de formación in situ. Estos sistemas son líquidos antes de la instilación y posteriormente a su administración sufren una transformación en el film precorneal que los convierte en geles viscoelásticos. Para lograr este fenómeno se utilizan polímeros que al ponerse en contacto con el pH, temperatura y fuerza iónica de la lágrima forman geles.

Emulsiones aceite en agua

Las emulsiones han sido utilizadas extensamente en ciencias farmacéuticas para uso oral, parenteral y dermatológico. Sin embargo, en formulaciones oftálmicas recién en la década de los 80 se comenzó a utilizar esta estrategia para desarrollar nuevas formulaciones. Entre los principales inconvenientes encontrados en el diseño de sistemas dispersos para administración ocular se puede citar: a) relativa dificultad para lograr emulsiones con condiciones aceptables de esterilidad y de tamaño de gota dispersa, b) dificultad de obtener sistemas con estabilidad a largo plazo y c) dificultad de obtener emulsiones con un alto nivel de confort para el paciente.

La mayor parte de las emulsiones desarrolladas para la vía ocular emulan aquellas que se han diseñado para la vía parenteral y por lo tanto usan fosfolípidos y tensioactivos no iónicos (pluronicos) como emulsificantes.

Una importante cantidad de estudios demuestran que las emulsiones pueden ser efectivas para mejorar aspectos relacionados con la administración ocular de fármacos, siendo útiles estos sistemas en el diseño de preparaciones de liberación sostenida.

Un ejemplo de esto es la formulación de pilocarpina en forma de emulsión donde se observa la reducción de la presión intraocular durante un período de 29 horas en contraste con una formulación genérica que tiene efecto solo por 5 horas.

Las emulsiones aceite en agua (ac/ag) son particularmente útiles en la vehiculización de fármacos insolubles en agua. Previo al uso de emulsiones para estos casos se disponía de suspensiones o ungüentos los cuales eran poco aceptados por los pacientes debido a la visión borrosa y a la incomodidad que producen al parpadear.

En las emulsiones ac/ag, los fármacos insolubles se ubican en la fase oleosa y se mantienen en estado de solución. Por otra parte, teniendo en cuenta que la fase externa es acuosa, se evita la visión borrosa.

Los avances realizados en el área de los procesos asépticos y métodos de producción de formulaciones estériles han aumentado notablemente las posibilidades tecnológicas para poder utilizar sistemas emulsionados en formulaciones oftálmicas.

Liposomas

En recientes estudios se ha podido comprobar que los liposomas cargados positivamente incrementan la retención del fármaco en el área precorneal como así también la biodisponibilidad.

Utilizando la técnica de la centellografía se pudo comprobar que el drenaje precorneal de liposomas catiónicos es mucho menor que aquellos cargados negativamente o neutros.

La alta afinidad de los liposomas catiónicos por los tejidos oculares se atribuye a la superficie corneal cargada negativamente (delgada capa de mucina).

Se han desarrollado algunos liposomas recubiertos en la superficie con polímeros mucoadhesivos y de ese modo se ha podido aumentar la permanencia en el área precorneal.

Sin embargo, el desarrollo de liposomas como portadores de fármacos para la administración tópica ocular se ve seriamente restringida por la baja capacidad de carga de este tipo de sistemas, su inestabilidad y el complejo salto de escala a los que deben someterse los liposomas para convertirse en productos industriales. Una alternativa donde el uso de estas vesículas puede resultar promisorio es en el desarrollo de inyectables destinados a la administración subconjuntival o intravítrea.

Nanopartículas

El uso de nanopartículas apropiadamente formuladas puede ser una estrategia para disponer de sistemas de liberación sostenida con un prolongado efecto terapéutico. Para lograr este objetivo, las partículas diseñadas deben ser retenidas en el film precorneal posterior a la administración y el fármaco atrapado debe liberarse de la nanopartícula con una velocidad apropiada. Si el fármaco se libera demasiado rápido se conspira contra la concentración sostenida a nivel precorneal; por otra parte, si el fármaco se libera en forma demasiado lenta la concentración en lágrima puede ser demasiado baja y de ese modo disminuiría la penetración transcorneal. Para poder retener las partículas en el sitio de aplicación, las mismas deben ser necesariamente diseñadas con polímeros bioadhesivos; de no ser así, la eliminación puede ser aún mayor que para una solución oftálmica convencional.

El potencial uso de nanopartículas ha sido demostrado en diferentes trabajos, tanto para fármacos hidrofílicos como para hidrofóbicos.

Vanguardia en tecnología



Autorefractómetro
GR 2100 y GR 3100 K
con queratómetro
Grand Seiko



Lámpara de hendidura
Mod 900
Bobes y Takagi



paolo fiorini
optitecnica

Valentín Gómez 3773 - c.p. C1191AAS
tel. / fax: 4862-2911 / 4863-4803 / 4865-8466
e-mail: paolofiorini@fibertel.com.ar

VISION SYSTEM

Instrumental para cirugía oftálmica

Representantes para la Argentina



Indispensable para
la salud humana

VISITEC

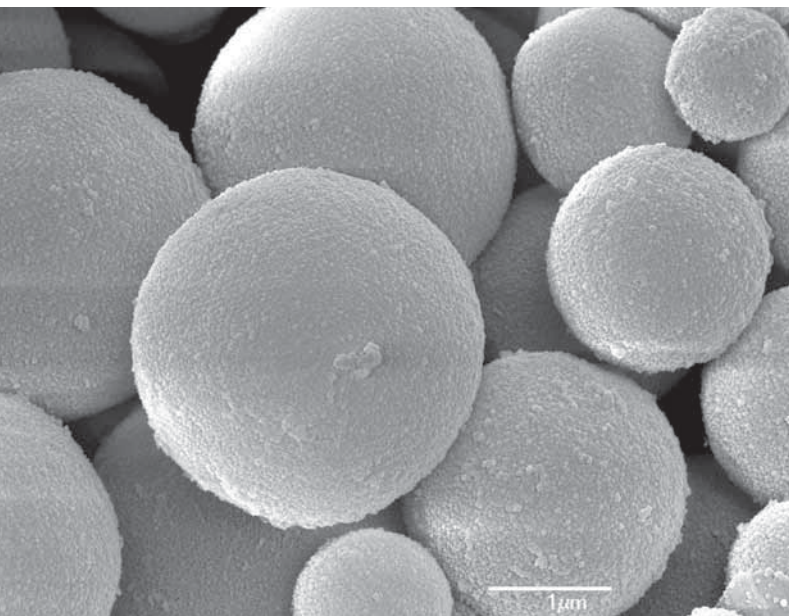
Carl Teufel & Co.

instrumental Alemán desde 1948

Av. Las Heras 2229 - 3 piso A - 1127 C. de Buenos Aires

Tel / Fax: 4803 - 5337

E-mail: visionsystem@uolsinectis.com.ar



El mayor desafío constituye la necesidad de lograr perfiles de estabilidad apropiados, un buen control del tamaño de las nanopartículas y de la velocidad de liberación. Al igual que para los liposomas, estos sistemas parecen ser una interesante alternativa para el desarrollo de inyecciones destinadas al segmento posterior del ojo humano.

Micropartículas

Las micropartículas son portadores de fármacos constituidos por partículas poliméricas micronizadas cargadas de fármacos las cuales se suspenden en un medio adecuado.

Las moléculas bioactivas pueden estar dispersas en la matriz polimérica o bien unidas covalentemente al esqueleto polimérico.

Posterior a la instilación, las micropartículas residen en el film precorneal y el fármaco se libera por difusión, reacción química y/o degradación-erosión polimérica.

Debido a que las micropartículas son de tamaño superior a las nanopartículas, éstas tienen mejor *performance* para la liberación sostenida aunque por un problema también de tamaño puede que resulten menos confortables para el paciente.

Las propiedades requeridas para los polímeros destinados al diseño de micropartículas son: biodegradación, bioadhesión y biocompatibilidad.

Se han publicado un gran número de trabajos donde se utilizan micropartículas. Algunos ejemplos son: microesferas de metilprednisolona entrecruzada químicamente con ésteres del ácido hialurónico, microesferas de albúminas o gelatina conteniendo pilocarpina, microesferas de quitosán conteniendo aciclovir, etc.

Conclusiones y perspectivas

Un sistema ideal debería lograr que el fármaco alcance una concentración efectiva en el tejido afectado por un período de tiempo prolongado y con una escasa o nula exposición sistémica. Sumado a esto, los sistemas deben ser confortables, fáciles de usar por parte de los pacientes y con posibilidad de ser fabricados a nivel industrial.

Algunas de las alternativas discutidas en el presente trabajo son relativamente de fácil manufactura, aunque otras son de complejo escalado a nivel industrial.

Se prevé que las combinaciones de estrategias son alternativas interesantes. Ejemplo de esto pueden ser liposomas combinados con nanopartículas en geles oftálmicos o liposomas con nanopartículas recubiertas con polímeros bioadhesivos.

No son muchos los sistemas innovadores que han alcanzado estatus comercial, sin embargo podemos aseverar que en los próximos años, en paralelo con la introducción de nuevos fármacos más potentes y selectivos, dispondremos de formas farmacéuticas novedosas que mejoren la performance de moléculas comúnmente utilizadas.

¹Farmacéutico, bioquímico, doctor en ciencias químicas.

²Médico oftalmólogo.

³Doctor en farmacia y bioquímica.

⁴Farmacéutico, doctor en ciencias químicas. Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Bibliografía

- Hasse A, Keipert S. Development and characterization of microemulsions for ocular application. *Eur J Pharm Biopharm* 43 (1997): 179-183.
- Jivinena T, et al. Prodrugs for improved ocular drug delivery. *Adv Drug Delivery Rev* 19 (1996): 203-224.
- Kaur I, et al. Vesicular systems in ocular drug delivery: an overview. *Int J Pharmaceutics* 269 (2004): 1-14.
- Ludwig A. The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. *Adv Drug Delivery Rev* 57 (2005): 1595-1639.
- Mitra K. *Ophthalmic drug delivery systems*. Marcel Dekker, 2001.
- Venkatesh S et al. Biomimetic hydrogels for enhanced loading and extended release of ocular therapeutics. *Biomaterials* 28 (2007): 717-724.
- Worakul N, et al. Ocular pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Eur J Pharm Biopharm* 44 (1997): 71-83.
- Yasukawa T, et al. Intraocular sustained drug delivery using implantable polymeric devices. *Adv Drug Delivery Rev* 57 (2005): 2033-2046.