

FARMACOTERAPIA OCULAR PRESENTE Y FUTURO

POR EL ACADÉMICO DE NÚMERO
ILMO. SR. DR. D. SANTIAGO ANDRÉS MAGALLÓN
DISCURSO LEÍDO EN LA SOLEMNE APERTURA DEL
CURSO DE LA ACADEMIA DE FARMACIA REINO DE
ARAGÓN EL DÍA 18 DE FEBRERO DE 2014

PRECEDIDO DE LA
MEMORIA REGLAMENTARIA
COMPENDIANDO LOS TRABAJOS DE LA CORPORACIÓN
DURANTE EL AÑO 2013 POR EL SECRETARIO DE LA ACADEMIA
ILMO. SR. DR. D. IGNACIO ANDRÉS ARRIBAS



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"

Zaragoza

18 de febrero de 2014

FARMACOTERAPIA OCULAR PRESENTE Y FUTURO

POR EL ACADÉMICO DE NÚMERO
ILMO. SR. DR. D. SANTIAGO ANDRÉS MAGALLÓN

DISCURSO LEÍDO EN LA SOLEMNE APERTURA DEL
CURSO DE LA ACADEMIA DE FARMACIA REINO
DE ARAGÓN EL DÍA 18 DE FEBRERO DE 2014

PRECEDIDO DE LA
MEMORIA REGLAMENTARIA
COMPENDIANDO LOS TRABAJOS DE LA CORPORACIÓN
DURANTE EL AÑO 2013 POR EL SECRETARIO DE LA ACADEMIA
ILMO. SR. DR. D. IGNACIO ANDRÉS ARRIBAS



ACADEMIA DE FARMACIA “REINO DE ARAGÓN”

Zaragoza

18 de febrero de 2014



Edita:

Colegio oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

Distribuye:

Academia de Farmacia "Reino de Aragón"

Imprime:

Cometa, S.A.
Ctra. Castellón, km 3,400 – 50013 Zaragoza

Depósito Legal:

Z 119-2014

Sumario

Composición de la Academia de Farmacia Reino de Aragón.....	7
Memoria de actividades del curso 2013.....	11
<i>Discurso Inaugural</i>	
Ilmo. Sr. Dr. D. Santiago Andrés Magallón	
Farmacoterapia ocular. Presente y Futuro	17

Composición de la Academia
Relación de académicos

Junta Directiva

Presidente

Excmo. Sr. D. MANUEL JOSÉ LÓPEZ PÉREZ

Vicepresidente

Ilmo. Sr. D. SANTIAGO ANDRÉS MAGALLÓN

Secretario

Ilmo. Sr. D. IGNACIO ANDRÉS ARRIBAS

Vicesecretario

Ilmo. Sr. D. PEDRO RONCALÉS RABINAL

Tesorero

Ilmo. Sr. D. ACISCLO PÉREZ MARTOS

Vocales

Ilmo. Sr. D. JULIO MONTOYA VILLARROYA

Ilmo. Sr. D. PEDRO RONCALÉS RABINAL

Ilmo. Sr. D. JESÚS DE LA OSADA GARCÍA

Académicos Fundadores

Excmo. Sr. D. MANUEL JOSÉ LÓPEZ PÉREZ

Ilmo. Sr. D. SANTIAGO ANDRÉS MAGALLÓN

Ilmo. Sr. D. ACISCLO PÉREZ MARTOS

Académicos de Número

Ilmo. Sr. D. JULIO MONTOYA VILLARROYA

Ilmo. Sr. D. IGNACIO ANDRÉS ARRIBAS

Ilmo. Sr. D. PEDRO RONCALÉS RABINAL

Ilmo. Sr. D. JESÚS DE LA OSADA GARCÍA

Ilma. Sra. Doña ANA ISABEL ALCALDE HERRERO

Ilmo. Sr. D. FAUSTO GARCÍA HEGARDT

Ilma. Sra. Doña CARMEN TORRES MANRIQUE

Excma. Sra. Doña MARÍA DEL CARMEN FRANCÉS CAUSAPÉ

Académicos Correspondientes

Ilustre Dra. Doña ÁNGELA IDOPIE TOMÁS

Ilustre Dra. Doña HERMINIA NAVARRO AZNÁREZ

Ilustre Dra. Doña DARÍA BERMEJO RAMOS

Ilustre Dr. D. MANUEL GÓMEZ BARRERA

Ilustre Dra. Doña FRANCISCA MUÑOZ ESPÍLEZ

Ilustre Dr. D. DIEGO MARRO RAMÓN

Académico de Honor Electo

Ilmo. JOSÉ MARÍA ORDOVÁS MUÑOZ

Académico Correspondiente Electo

Ilmo. BENITO DEL CASTILLO GARCÍA

*Memoria Reglamentaria
del Curso 2013*

Ilmo. Sr. Dr. D. Ignacio Andrés Arribas

Secretario de la Academia

Excelentísimo Señor Presidente de la Academia de Farmacia "Reino de Aragón",
Excelentísimas y Distinguidas Autoridades,
Ilustrísimos Señoras y Señores Académicos,
Señoras y Señores,
Queridos amigos:

"Aragón ha sido, por su privilegiada situación geográfica, un territorio adelantado en todas las ramas del saber y en especial en las ciencias sanitarias. La magnífica aportación científica de la farmacia aragonesa a las ciencias farmacéuticas viene desde muy antiguo, siendo una aportación constante y fructífera. Por ello, es preciso que, en la actualidad, se constituya en la Comunidad Autónoma de Aragón una institución propia que continúe la labor avanzada siglos atrás, a través de la que se aglutine, coordine y encauce este cúmulo de actividades, inquietudes e iniciativas, continuando y ampliando la tradición y el legado científicos de los farmacéuticos aragoneses".

Así comienza la introducción al Decreto 140/2008, 8 de julio de 2008, del Gobierno de Aragón, por el que se crea la Academia de Farmacia "Reino de Aragón", publicado en el Boletín Oficial de Aragón del 18 de julio de 2008.

Como secretario de la Academia de Farmacia "Reino de Aragón" paso a resumir las actividades científicas y representativas celebradas durante el curso 2013, intentando cumplir con los objetivos fundacionales de la Academia.

ACTOS RELEVANTES DE LA ACADEMIA DE FARMACIA “REINO DE ARAGÓN” CURSO 2013

El miércoles 6 de febrero se realizó la solemne sesión inaugural del curso 2013 de la Academia de Farmacia Reino de Aragón. El Académico de número Acisclo Pérez Martos leyó la conferencia inaugural titulada «Cadena de Transporte de electrones mitocondrial, una nueva visión». El acto se celebró en el Servicio de Farmacia del Hospital Real Nuestra Señora de Gracia de Zaragoza.

Presencia del vicepresidente de nuestra Academia como invitado en los actos de inauguración del curso académico de las Reales Academias de Farmacia Nacional, de Cataluña y de Castilla León, así como en el acto de recepción como académico correspondiente en la Nacional del Dr. Carlos Alonso Bedate.

El Académico Prof. Dr. Acisclo Pérez Martos, impartió la conferencia: «Incretinas: nueva estrategia frente a la Diabetes tipo 2», en la sede del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza el lunes 16 de abril,

El Dr. D. Diego Marro Ramón ingresó el 27 de mayo en la Academia de Farmacia Reino de Aragón como académico correspondiente. El nuevo académico pronunció el discurso de ingreso “Misión Profesional del Farmacéutico Asistencial”. El acto se celebró en la sede de la Diputación Provincial de Huesca.

Investigadores de la Universidad de Zaragoza reformulan el funcionamiento de las mitocondrias y explican cómo las células generan energía a partir de los nutrientes. En el hallazgo, publicado en la revista Science, en su número de 28 de junio, participa el Académico Acisclo Pérez Martos. El tema fue la base de la conferencia inaugural del curso 2013 de nuestra Academia.

El 25 de septiembre celebración del solemne acto de recepción académica del Dr. Santiago Andrés Magallón como académico correspondiente de la Real Academia de Farmacia de Cataluña. El acto de recepción se celebró en la sede de la Academia, la farmacia del antiguo Hospital de la Santa Cruz de Barcelona. Santiago Andrés leyó como discurso de presentación «La Lágrima».

La Junta del Gobierno del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza acordó entregar la placa de Colegiado Distinguido al farmacéutico Acisclo Pérez, Profesor emérito de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Zaragoza y miembro fundador de esta Academia de Farmacia “Reino de Aragón”.

El 30 de octubre tuvo lugar la solemne apertura del curso de las Academias de Aragón. Se inició con la intervención del Rector Magnífico, Excmo. Sr. Dr. D. Manuel López Pérez. A continuación se realizó la lección inaugural impartida por el académico Ilmo. Sr. D. José Luis Marqués Insa, que versó

sobre «El paradigma del crecimiento continuo». Concluyó con la intervención del presidente de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Química y Naturales, Excmo. Sr. Dr. D. Luis Joaquín Boya Balet, que realizó la apertura del curso.

Por último el 6 de noviembre, intervención del Prof. Acisclo Pérez Martos en el Colegio de Farmacéuticos de Zaragoza en sus Jornadas de Debate sobre “Análisis de novedades farmacológicas”, centrada en los nuevos medicamentos para la diabetes del grupo de los análogos de las incretinas.

A todos ustedes, reitero mi agradecimiento y el deseo de volvernos a ver en la Sesión Inaugural del año 2014.

Muchas gracias a todos por la atención que han dispensado en la lectura de esta Memoria.

*Conferencia Inaugural
Farmacoterapia ocular.
Presente y futuro*

Ilmo. Sr. Dr. D. Santiago Andrés Magallón

Académico De Número

FARMACOTERAPIA OCULAR. PRESENTE Y FUTURO

INTRODUCCIÓN

Para que un fármaco ocular sea eficaz, éste debe alcanzar el lugar de acción a concentración terapéutica y mantenerse el tiempo necesario en dicho lugar. Ambos factores (*concentración y tiempo*) dependerán tanto de la absorción como de la eliminación de dicho fármaco.

Las vías de administración en farmacoterapia ocular son diversas, desde la vía sistémica (oral y parenteral) a las vías tópicas. Si bien pueden utilizarse diferentes vías especiales a nivel tópico, como la periocular (subconjuntival y retrobulbar) o la intraocular (intracameral e intravítrea), la vía tópica ocular más habitual en procesos circunscritos a patologías de los tejidos oculares externos, es la instilación del fármaco en la superficie del ojo, disolviéndose previamente en las lágrimas antes de ejercer su acción terapéutica. Esta es una vía cómoda, ya que, a diferencia de las vías peri o intraoculares, permite la administración del fármaco por el propio paciente, asegurando, en general, la máxima liberación del principio activo en el tejido afectado.

La biodisponibilidad de los fármacos oculares administrados por vía tópica en las formas farmacéuticas clásicas (colirios, soluciones oftálmicas y pomadas oftálmicas), viene condicionada tanto por la naturaleza del principio activo (estructura química, peso molecular, propiedades fisicoquímicas) y de la forma farmacéutica, como por las especiales características anatomofisiológicas del aparato ocular. Dentro de ese aparato ocular cobra especial relevancia la película lagrimal precorneal, capa más externa ocular, donde se disuelven los medicamentos tópicos que se instilan en el ojo.

El conocimiento de los parámetros físico-químicos de las lágrimas (principalmente pH, osmolaridad y viscosidad), de su composición bioquímica y sistemas como liposomas y nanopartículas, permitirá elaborar fármacos similares estructuralmente al fluido lagrimal, mejorando su biocompatibilidad y su acción farmacológica.

CARACTERÍSTICAS ANATOMO-FISIOLÓGICAS DEL OJO

En la acción del fármaco ocular, se debe tener en cuenta la zona ocular objeto del tratamiento, ya sea a nivel precorneal, corneal o postcorneal (Figura 1).

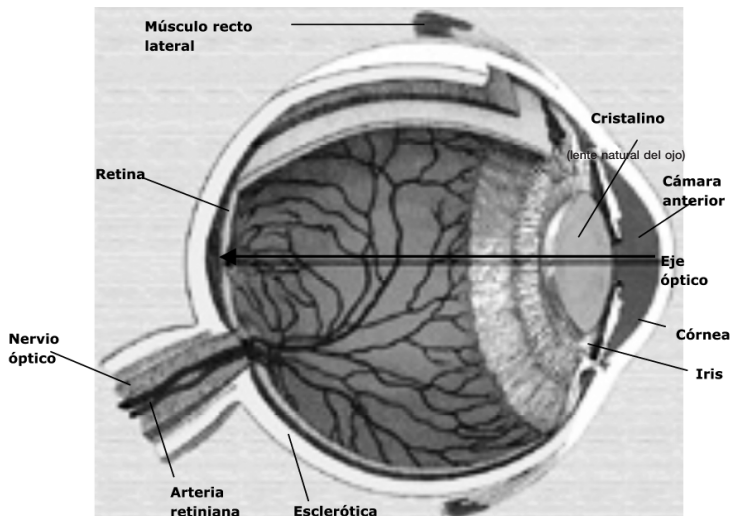


Figura 1: Zonas oculares

Los tres niveles oculares actúan como barreras fisiológicas de protección, pero como contrapartida dificultan la llegada del principio activo del colirio instilado, a concentración terapéutica, en zonas del interior del globo ocular (Figura 2).

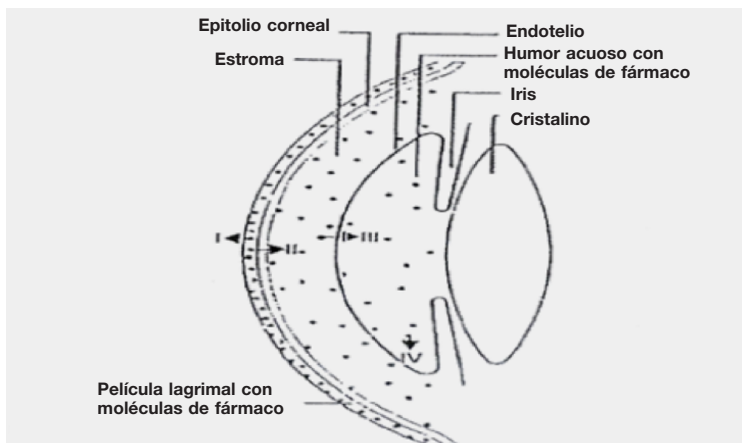


Figura 2: Vías de distribución del principio activo sobre la superficie ocular. I: Área precorneal II: Área corneal III: Área postcorneal IV: Ánguloirido-corneal

La mayor parte del principio activo, disuelto y arrastrado por la lágrima que cubre la superficie ocular, llega por el mecanismo del parpadeo a las vías de drenaje (1), alcanza las fosas nasales y se absorbe por vía nasal pudiendo provocar efectos secundarios sistémicos. La velocidad de drenaje de las lágrimas con el colirio disuelto, es directamente proporcional al volumen instilado (2).

EFFECTO DE LAS LÁGRIMAS EN LA ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS OCULARES

Las lágrimas desempeñan un importante papel en la acción terapéutica de colirios y demás fármacos oculares tópicos, ya que el principio activo de éstos se disolverá en el fluido lagrimal antes de ejercer su acción terapéutica, ya sea a nivel córneo-conjuntival o en menor concentración en los tejidos intraoculares.

PARÁMETROS FÍSICO-QUÍMICOS

Entre los factores que influyen en la acción de las soluciones oculares, están el pH, la osmoralidad y la viscosidad de las lágrimas, para adecuarlos a los de los colirios.

En la determinación de esos parámetros físico-químicos de las lágrimas, hay que tener en cuenta las variaciones que se producen en los propios valores de esos parámetros, si los obtenemos de las lágrimas basales (aquellas producidas continuamente por el ojo), o de las lágrimas reflejas (como respuesta a un estímulo físico, químico, luminoso o psíquico). Las lágrimas basales son de difícil obtención, ya que el volumen total de las mismas no supera los 2 o 3 microlitros, y cualquier maniobra brusca que realicemos mientras se recogen, pueden producir la secreción de lágrimas reflejas, aumentando el volumen total de lágrimas y desvirtuando los valores analíticos que queremos determinar, ya que la composición y la proporción de elementos es totalmente distinta si se trata de las lágrimas basales (con un contenido proteico de 20 g/L) y las lágrimas reflejas (sólo de 3 a 7 g/L y mucho más diluidos todos los componentes).

En consecuencia, la determinación de los parámetros físico-químicos de las lágrimas, deben realizarse siempre de las lágrimas basales.

La mayor parte del volumen de lágrimas (78%), se localiza en el menisco lagrimal del párpado inferior, lugar del que se extraen las lágrimas basales (utilizando capilares que se colocan suavemente en el fornix de la conjuntiva tarsal inferior) para determinar la osmoralidad y viscosidad. Cualquier maniobra brusca que realicemos mientras se recogen pueden producir la secreción de lágrimas reflejas, aumentando el volumen total de lágrimas y desvirtuando los valores analíticos que queremos determinar.

PH LAGRIMAL

El pH de las lágrimas tiene gran importancia, ya que está en relación con la función fisiológica que desempeña en el ojo. La determinación del pH lagrimal se realiza, también de las lágrimas basales, utilizando un pehachímetro digital provisto de un microelectrodo especial, que pueda colocarse en el fornix lateral inferior del ojo, sin provocar la lagrimación refleja. El valor del pH lagrimal basal en condiciones normales, ha sido estudiado por diferentes autores (3), coincidiendo la mayoría en el carácter ligeramente alcalino de ese fluido (en nuestro trabajo obtuvimos un valor promedio de 7,52) (Figura 3).

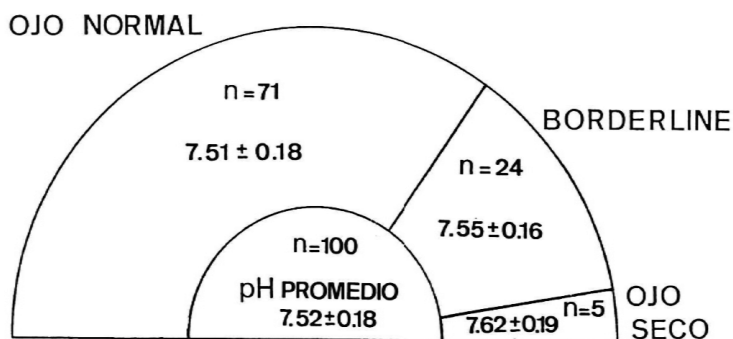


Figura 3: Valores promedio del pH lagrimal según Andrés y cols.

Los valores del pH lagrimal sufren un incremento (alcalinidad) en casos de patologías oculares y ojo seco, así como también con el porte de lentes de contacto y con la edad, siendo este aumento más marcado en el sexo femenino a partir de los 45 años. Si bien el rango de pH tolerado oscila entre 6,6 y 7,8 unidades de pH (4), en colirios, baños oculares y pomadas oculares, así como en las lágrimas artificiales, se debe optar por valores comprendidos entre 7,2 y 7,6, aproximadamente, ya que, de no estar entre esos valores, producen un cierto grado de malestar ocular que se incrementa en los usuarios de lentes de contacto. (5). La contaminación ambiental disminuye el pH lagrimal por la acción acidificante del dióxido de azufre (3).

HUMECTABILIDAD CORNEAL

Se entiende por humectabilidad o mojabilidad de un sólido por un líquido, a la capacidad de extenderse éste sobre la superficie de dicho sólido. El ángulo de contacto o de humectación nos indicará el grado de extensión de un líquido (en este caso de un colirio), sobre un sólido (la córnea). A menor ángulo de contacto desde 90° a 0° , mejor humectación representa (Figura 4).

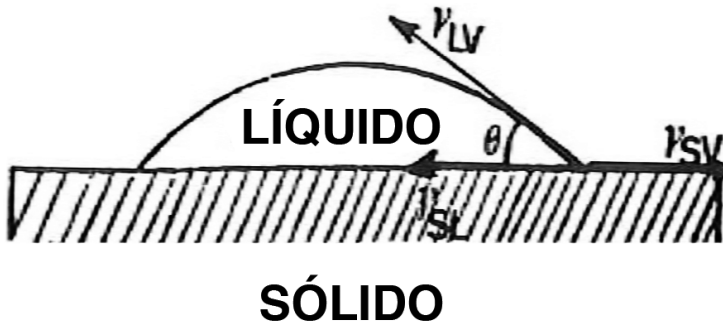


Figura 4: Ángulo de contacto de un líquido sobre un sólido

Para una adecuada acción terapéutica de un colirio, debemos conseguir la mayor extensión de éste por la superficie corneal y, a la vez, el mayor tiempo de permanencia del fármaco sobre el ojo.

VISCOSIDAD

La película lagrimal estaría formada por una fina capa lipídica flotando en un gran lago acuoso, con elementos de mucina con concentración creciente hacia la superficie corneo-conjuntival. La lágrima posee una viscosidad superior a la del agua, debido a los componentes que la integran, principalmente en la fase mucínica (por la presencia de ácido siálico) y también, en menor medida, en la fase lipídica (que tiene un viscosidad ligeramente mayor que la fase acuosa o serosa) (Figura 5).

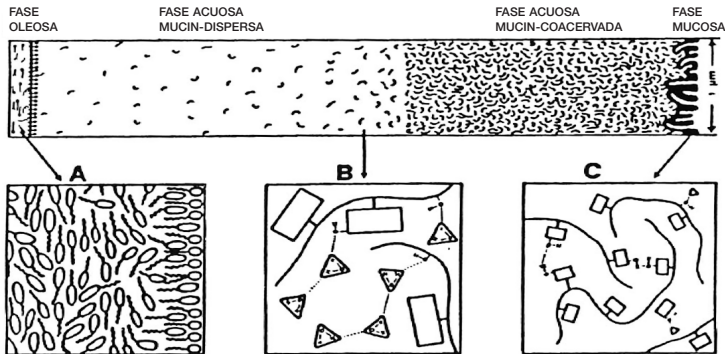


Figura 5: Disposición de la mucina en la película lagrimal

Al instilar un colirio sobre el ojo, aumenta ligeramente su viscosidad al mezclarse con la lágrima. Si además incorporamos polímeros de elevado peso molecular a la solución oftálmica, la absorción del fármaco puede aumentar

incrementando el ángulo de contacto y disminuyendo el drenaje. Se prolonga también el tiempo de permanencia del fármaco en el área precorneal.

OSMOLALIDAD

La osmolalidad de las lágrimas es un parámetro físico-químico de considerable importancia, dado que sus valores reflejan el grado de intercambio de agua y solutos entre la lágrima y la córnea. La osmolalidad lagrimal en condiciones normales, con los ojos abiertos, se aproxima a la de una solución de NaCl al 0,9% (310 mOsm/kg), mientras que durante el sueño o cuando los párpados permanecen cerrados largo tiempo, no se produce evaporación de las lágrimas descendiendo la osmolalidad hasta 285 mOsm/kg. Las soluciones hipotónicas incrementan la permeabilidad del epitelio corneal, induciendo un flujo de agua y ciertas sustancias disueltas hacia el interior de la córnea. La presión osmótica de una mezcla de lágrimas y fármaco instilado, depende mayoritariamente, de la osmolalidad de la solución que se instila. Soluciones de osmolalidad inferior a 266 o superiores a 640 mOsm/kg, producen irritación ocular (6).

COMPOSICIÓN DE LA LÁGRIMA

Todos los elementos bioquímicos que componen las lágrimas son el resultado de secreciones de diferentes glándulas que vierten su contenido en la cuenca lagrimal, pudiendo diferenciarlos en componentes de la fase lipídica, de la fase serosa y componentes de la mucina conjuntival.

— Componentes de la fase lipídica

La delgada capa de lípidos que recubre la película lagrimal, hace que la proporción de lípidos en las lágrimas sea baja. Entre los componentes lipídicos más importantes, podemos encontrar: ésteres céricos de cadena larga (90° del total), triglicéridos, ácidos grasos libres, colesterol, fosfolípidos y pequeñas cantidades de glucolípidos, cuerpos cetónicos y prostaglandinas.

— Componentes de la fase serosa o acuosa

Constituye el componente mayoritario de las lágrimas, siendo el agua el elemento principal (98 %) y en la que están disueltos electrolitos (sodio, potasio, magnesio, calcio, cloro y bicarbonato), proteínas (albúmina, transferrina, 2 microglobulinas, lisozima, lactotransferrina) y la IgA de secreción.

— Componentes de la fase mucínica

La mucina es el componente mayoritario, con proteínas, carbohidratos, electrolitos, enzimas y pequeñas cantidades de lípidos. Tiene una gran impor-

tancia en la lubricación de la córnea, porque convierte su superficie hidrófoba en hidrófila (7).

La composición de las lágrimas es compleja, variable de unos individuos a otros y depende de factores externos. Una muestra de tal hecho, la tenemos en el efecto que produce el oler por varones, lágrimas de mujeres tristes, disminuyendo la libido de dichos hombres por bajar los niveles de testosterona (la prolactina podría estar detrás de este fenómeno) (8). Otro ejemplo lo tenemos en el efecto calmante que produce el llorar (ralentizando tanto la respiración como el ritmo cardiaco), eliminando sustancias que producen estrés, como la adrenocorticotropina, endorfinas y prolactina, entre otras.

La compleja y variable composición bioquímica de la lágrima es un factor primordial en la acción de los fármacos oculares, ya que, al disolverse el fármaco en las lágrimas, éste puede unirse a alguno de los muchos componentes (principalmente de naturaleza proteica), que existen en el fluido lagrimal, reduciendo la biodisponibilidad del principio activo. Este efecto es más importante en determinados procesos patológicos oculares de etiología inflamatoria, vírica o alérgica que inducen un aumento de los compuestos proteicos lagrimales. Además, la actividad metabólica de diferentes componentes enzimáticos de las lágrimas, puede comportar una pérdida de actividad farmacológica.

Actualmente se considera la película lagrimal y el epitelio córneo-conjuntival como una unidad funcional, constituyendo un aspecto de interés en el diseño de nuevas sistemas de fármacos oculares (9).

ABSORCIÓN CONJUNTIVAL

La córnea no contiene vasos sanguíneos, mientras que la conjuntiva está vascularizada, por lo que la fracción del medicamento que no produjo acción farmacológica en la córnea, ni se drenó junto a las lágrimas hacia las fosas nasales, puede ser absorbida en la esclera o conjuntiva (10), pasando a la circulación general pudiendo producir efectos secundarios sistémicos. De igual forma, el colirio drenado hacia las fosas nasales puede ser absorbido por la mucosa nasal y pasar a la circulación sistémica. Entre los colirios que pueden producir efectos adversos sistémicos, se encuentran los anestésicos, antibióticos, antiglaucomatosos, corticoesteroides, simpaticomiméticos y midriáticos (11).

ACCESO DE FÁRMACOS AL POLO POSTERIOR DEL OJO

El peso molecular del fármaco es un aspecto a tener en cuenta, dado que la difusión pasiva es el mecanismo más frecuente por el cual el principio activo accede a los tejidos intraoculares. Este proceso se ve facilitado en moléculas de bajo peso molecular. Sin embargo, la esclerótica es permeable a moléculas de elevado peso molecular, lo que permite el transporte de fármacos a estruc-

turas oculares posteriores, asociándolos a polímeros de gran peso molecular en sistemas de liberación prolongada (liposomas, micropartículas y nanopartículas) (12). Con todo, el método más eficaz y de inmediatez del inicio de su actividad, para alcanzar los tejidos intraoculares posteriores, es mediante la inyección intravítrea, dada la gravedad de las afecciones que afectan al polo posterior, aunque es un método doloroso que debe realizarse en un centro oftalmológico.

Las inyecciones intraoculares se utilizan en infecciones graves del vítreo, uveítis y en la degeneración macular asociada a la edad (D.M.A.E.).

ACCIONES QUE AUMENTAN EL TIEMPO DE CONTACTO DEL FÁRMACO CON LA CÓRNEA

La forma más habitual de aplicación tópica de un fármaco ocular es su instilación directa sobre el ojo. Dado que, debido al drenaje lagrimal, el principio activo permanece poco tiempo en contacto con la superficie ocular, podemos conseguir un mayor tiempo de contacto de ese fármaco con la córnea aplicando varias medidas:

— Oclusión nasolagrimal, mediante la presión suave con un dedo sobre la carúncula lagrimal. Otra técnica sencilla que produce resultados similares, consiste en el cierre de los párpados 1 o 2 minutos. Ambos métodos presentan la ventaja adicional de evitar los efectos secundarios en la mucosa nasofaríngea tales como sequedad, irritación y congestión nasal (13).

— Aumento de la viscosidad del fármaco, mediante la adición de agentes viscosizantes de elevado peso molecular como derivados celulósicos o dextrano, pero que nunca alcanza el peso molecular por encima de 700.000 que posee un polímero natural de la lágrima (14)(15). La adición de otros polímeros como polivinil alcohol o polivinilpirrolidona, de peso molecular menos elevado pero que favorecen la formación de películas, permite prolongar el contacto entre el principio activo y la córnea al adherirse a su superficie, retrasando su eliminación a través de las lágrimas (16).

— ADICIÓN DE CONSERVANTES TENSIOACTIVOS. La mayor parte de colirios que contienen antibióticos, corticoides, etc., no pueden elaborarse en forma de monodosis, por lo que tendrán que incorporar necesariamente, conservantes en su composición. El conservante más utilizado es el tensioactivo cloruro de benzalconio a concentraciones del 0,004 al 0,02%. Tiene el inconveniente de producir, en algunos casos, reacciones alérgicas como la conjuntivitis papilar gigante (Figura 6).

Es un buen bactericida y fungicida, especialmente si se asocia al ácido etilendiaminotetraacético (EDTA al 1%).

Su toxicidad dependerá de la concentración utilizada y de la integridad del epitelio corneal. Produce la ruptura de la película lagrimal al interaccionar

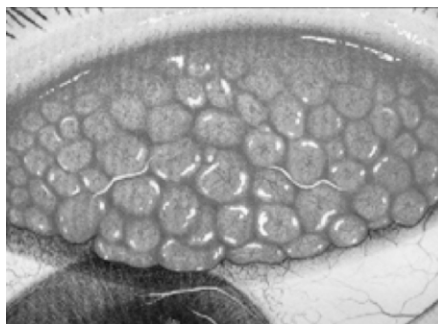


Figura 6: Efecto secundario debido al cloruro de benzalconio (cortesía del Dr. Henríquez)

con la capa lipídica de la misma, instaurándose un ojo seco secundario, a la vez que provoca un descenso de la tensión superficial. Otro de sus efectos secundarios es un aumento de la liberación de aniones superóxido (estrés oxidativo). Esta liberación de radicales libres, sería parcialmente contrarrestada por adición de HIALURONATO SÓDICO (uno de los mejores polímeros que se utilizan en la actualidad, como componente de las lágrimas artificiales para ojo seco) (17). Por otra parte, el cloruro de benzalconio puede afectar, incluso a bajas concentraciones, a las células epiteliales corneales, siendo este efecto secundario beneficioso, sólo en aquellos casos en que queremos que el principio activo alcance zonas más profundas de la córnea, donde, además, se producen los procesos patológicos más graves, principalmente infecciones (18).

La adición a los colirios de agentes tensioactivos como el cloruro de benzalconio y el cloruro de cetilpiridina, al disminuir la tensión superficial, favorecen la miscibilidad del vehículo oftálmico con las lágrimas y por tanto, su distribución homogénea en la superficie corneal (19).

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LOS FÁRMACOS OCULARES

La mayor parte de los principios activos utilizados en farmacoterapia, se vehiculizan en forma de SOLUCIONES (colirios antibióticos, corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, etc.). Los colirios en solución, suelen tener una buena estabilidad y una biodisponibilidad uniforme, facilitando la dosificación y la acción del fármaco, lo que resulta primordial en el caso de la aplicación tópica de antibióticos y corticoides, principalmente.

En las SUSPENSIONES, el vehículo es una solución saturada del fármaco. La preparación de suspensiones acuosas de medicamentos liposolubles, comporta un incremento del tamaño molecular, que dificulta su penetración corneal, pero que aumenta el tiempo de acción del principio activo sobre la superficie de la córnea, siendo superior al de las soluciones. Las suspensiones

serían idóneas en aquellas patologías de la superficie corneal en que necesitamos una acción prolongada del fármaco (sequedad ocular, afecciones de la superficie corneal, entre otras).

La administración de POMADAS oftálmicas está indicada en aquellos casos en que se desee aumentar el tiempo de contacto del fármaco con la superficie ocular externa, pudiendo favorecer la absorción corneal. Se utilizan excipientes estériles inertes como la vaselina, lanolina anhidra o el polietilén glicol, que no se absorben por los epitelios corneales y funden a temperatura corporal. Los fármacos liposolubles, se disuelven en el excipiente, mientras que los hidrosolubles se formulan como una emulsión de fase externa oleosa. La pomada, antes de eliminarse, queda retenida en el saco conjuntival, actuando como reservorio. Causan visión borrosa, lo que unido a la necesidad de efecto prolongado que se desea (efecto que es mucho mayor con los párpados cerrados) hace que se administren preferentemente por la noche.

SISTEMAS OFTÁLMICOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

Uno de los principales objetivos de la farmacoterapia ocular consiste en conseguir un sistema cómodo de administrar por el propio paciente, que acceda rápida y selectivamente al tejido del ojo dañado, sin afectar a las células sanas contiguas y con una concentración de principio activo eficaz durante un tiempo adecuado.

Naturalmente, uno de los retos a tener en cuenta es aumentar el tiempo de contacto con la superficie ocular, consiguiendo una buena biodisponibilidad del fármaco. Las estrategias para conseguirlo, podrían englobarse en cuatro categorías:

BIOADHESIVOS

INSERTOS E IMPLANTES OCULARES

LENTE DE CONTACTO HIDRÓFILAS TERAPÉUTICAS DE PORTE PROLONGADO

SISTEMAS DISPERSOS: LIPOSOMAS Y NANOPARTÍCULAS

SISTEMAS BIOADHESIVOS.—Son formulaciones que contienen polímeros, con propiedades especiales que les permite interaccionar (mucoadhesión) con los mucoproteidos (derivados del ácido siálico) de la fase mucínica de la película lagrimal. De esta manera se consigue aumentar el tiempo de contacto del fármaco con la superficie ocular (20). Entre los polímeros bioadhesivos utilizados, figuran la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), la carboximetilcelulosa (CARMELOSA), el carboxipolimetileno (CARBÓMERO), etc.

Estos polímeros bioadhesivos son hidrocoloides macromoleculares, capaces de formar enlaces por puentes de hidrógeno (21).

Aunque pudiera parecer que un incremento de la mucoadhesión iría asociado a un aumento de la biodisponibilidad del fármaco, se ha comprobado que lo verdaderamente importante es la semejanza estructural de las cadenas poliméricas del vehículo con las cadenas de la mucina. En este aspecto, vuelve a aparecer con ventaja el HIALURONATO SÓDICO, con menor poder de bioadhesión que los derivados celulósicos pero que aumenta la biodisponibilidad de determinados principios activos en mayor grado que los derivados de la celulosa (22). A ello podemos añadir el hecho de que, al igual que ocurre con las glucoproteínas mucoides naturales de la lágrima, cuando se produce el parpadeo, las moléculas de hialuronato sódico se distribuyen de forma alineada en la dirección de las fuerzas de cizallamiento, ofreciendo mucha menor resistencia, hacen más fluidas las soluciones que lo contienen permaneciendo más tiempo sobre la superficie ocular (23) y produciendo un efecto protector de las células del epitelio corneal. Además, incluso a concentraciones altas, producen menor visión borrosa que los polímeros de celulosa (24).

INSERTOS OCULARES.— Los insertos son preparaciones estériles de consistencia sólida o semisólida, que insertados en el fondo del saco conjuntival, permiten la liberación de fármacos en el polo anterior del ojo (25).

Los antecedentes históricos de los insertos, se remontan a la edad media, cuando en medicina árabe, se habían utilizado polvos medicinales insuflados en el ojo, o en placas colocadas debajo del párpado. Fue en el siglo XIX cuando aparecen los precursores de los actuales insertos; consistían en cuadrados de papel de filtro impregnados de soluciones de medicamentos que se aplicaban debajo del párpado (26).

Habitualmente se utilizan *insertos solubles*, a base de polímeros naturales semisintéticos o sintéticos, *insertos insolubles* (tipo cápsula, lentes de contacto hidrófilas permanentes de alto paso de oxígeno y sistemas osmóticos) e *insertos biodegradables* (dependiendo de su biodegradabilidad el sistema deberá ser retirado o bien desaparecerá del lugar de acción una vez ejercido el efecto).

INSERTOS SOLUBLES

Son dispositivos formados por una matriz polimérica que libera el principio activo a medida que va disolviéndose en el saco conjuntival. Tienen la ventaja de que, al ser hidrosolubles y disolverse completamente en la lágrima, no es necesario retirarlos del ojo, mejorando el grado de aceptación del paciente por limitar la manipulación únicamente a la inserción. Entre los polímeros semisintéticos más utilizados figuran derivados de la celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), mientras que los polímeros sintéticos más habituales son el alcohol polivinílico (PVA) o la poliacrilamida (27).

También es especialmente útil el polímero natural COLÁGENO, en forma de película o escudos. Se han utilizado escudos de colágeno (especie de lentes de contacto terapéuticas) como vendaje ocular protector, en post-cirugíaLasik o en trasplante de córnea, ya que favorecen la epitelización corneal (28). Aparte de su función protectora, los escudos de colágeno se han revelado como excelentes vehículos de liberación controlada de fármacos oculares, ya que el principio activo puede incorporarse al polímero durante la fabricación o aplicarse posteriormente a ser adaptados a la superficie ocular, mediante instilaciones sobre dicho polímero (27). Entre los principios activos que permiten su aplicación con escudos de colágeno, figuran antibióticos (como la tobramicina y el ciprofloxacino), antiinflamatorios corticoides (dexametasona y prednisolona), antifúngicos (anfotericina B), agentes inmunosupresores (ciclosporina A) o anticoagulantes (heparina) (29). Dado que, a diferencia de las lentes de contacto, las medidas de los discos de colágeno son las mismas para todos los pacientes, en algunos casos pueden producirse molestias oculares e incluso saltar del ojo por no tener el radio adecuado para ese paciente. Además el hecho de requerir la inserción en un gabinete especializado hace que no tengan gran aceptación ese tipo de dispositivo.

Para evitar tener que asistir a un centro especializado para la inserción de discos de colágeno, existen unos sistemas de liberación de fármacos oculares, denominados COLOSOMAS, que combinan partículas de colágeno con un vehículo viscoso, que puede instilarse directamente por el paciente, simplificando la aplicación y reduciendo la visión borrosa (30).

Quizás el inserto soluble de mejor rendimiento es el denominado BODI (bioadhesiveophthalmicdruginsert), que utiliza las propiedades bioadhesivas de una mezcla de polímeros hidrosolubles (hidroxipropil-celulosa, etil-celulosa y carboxipolimetileno “CARBÓMERO”) unido a un principio activo como la gentamicina, lo que permite espaciar la administración del fármaco, manteniendo además concentraciones del fármaco más uniformes y altas que con los métodos tradicionales (31).

LENTE DE CONTACTO TERAPÉUTICAS

Aunque la aplicación clásica de unas lentillas en el ojo, tiene como principal finalidad compensar los defectos visuales, mejorando la visión; lentes de contacto terapéuticas hidrófilas de alta hidratación, se pueden utilizar también como sistemas de protección ocular (a modo de apósito) en determinadas patologías que lesionan las capas externas de la córnea y, finalmente, como reservorio de fármacos. La ventaja de las lentillas terapéuticas sobre los insertos, es que no saltan del ojo, al estar perfectamente adaptadas de forma cuasiparalela a la córnea.

En el momento en que una lente de contacto se coloca en el ojo, queda inmersa en la lágrima y después del primer parpadeo post-adaptación, se produce la ruptura de la película lagrimal (PL) quedando una *película lagrimal pre-lenticular* similar a la película lagrimal precorneal, con las tres fases, y una lágrima atrapada entre la parte posterior de la lentilla y la córnea, denominada *lágrima post-lenticular*, constituida por la fase acuosa de la lágrima y elementos de mucina, que no puede considerarse una verdadera película lagrimal por no contener prácticamente lípidos.

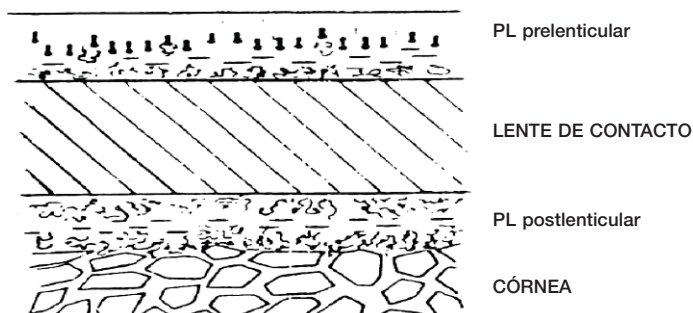


Figura 7: Estructura de la PL después de la adaptación de una lente de contacto.

La adaptación de lentes de contacto blandas altamente hidrófilas impregnadas de un fármaco hidrosoluble (por inmersión previa en una solución concentrada del principio activo a administrar y/o posterior instilación del mismo en el saco conjuntival una vez adaptadas las lentillas), permite aumentar la acción terapéutica del colirio a la vez que corrigen la ametropía del paciente (32).

Las principales patologías en que pueden ser indicadas las lentes de contacto terapéuticas son las formas graves de sequedad ocular con afectación corneal y las infecciones que causan alteraciones del epitelio corneal. En el caso de la sequedad ocular puede aplicarse sobre la lentilla, lágrima artificial que empapará la lentilla a modo de reservorio de fármacos, soltando el principio activo poco a poco, actuando sobre el epitelio corneo-conjuntival, durante un tiempo mucho mayor. El polímero que actualmente presenta mejores resultados en ojo seco, es el hialuronato sódico.

Se han utilizado también, lentes de contacto terapéuticas como reservorio de colirios antibióticos como la gentamicina, en infecciones del polo anterior en que sea preciso la aplicación del fármaco muy a menudo y a concentración alta. Tal es el caso de infección por *pseudomonaaureoginosa*, que puede afectar gravemente a la córnea en un tiempo muy corto (menos de 48 horas).

SISTEMAS DISPERSOS

El diseño de nuevos sistemas dispersos de liberación controlada de fármacos de administración ocular, vehiculados en forma de *hidrogeles*, *liposomas* y *nanopartículas*, permiten la liberación prolongada del principio activo, a la vez que presentan la ventaja adicional de que es el propio paciente el que se puede aplicar el fármaco.

HIDROGELES

Se podrían definir como polímeros con capacidad de absorber e hincharse en agua o en disolventes acuosos. Tienen la peculiaridad de no tener avidez por la absorción de los derivados proteicos de la lágrima, lo que minimiza la posibilidad de efectos secundarios del fármaco, a la vez que aumenta la acción terapéutica de sus principios activos (33).

Dentro de los hidrogeles preformados, otra vez vuelve a partir con ventaja el HIALURONATO SÓDICO. Las especiales características que presentan las sales del ácido hialurónico; elevada viscosidad, mayor tiempo de permanencia sobre superficie ocular, gran poder de regeneración del epitelio córneoconjuntival dañado, perfecta distribución de sus moléculas tras el parpadeo (por lo que producen poca visión borrosa) y aumentar la tolerancia a los conservantes, hace que sea actualmente el mejor polímero para lágrimas artificiales para el ojo seco. Además se añade a los colirios con conservantes para evitar los efectos secundarios de éstos y es el hidrogel más utilizado en numerosas formas de liberación controlada de fármacos oculares (27). Otra de las aplicaciones importantes del ácido hialurónico es el uso en cirugía ocular de una de sus fracciones específicas (Healon®) como sustitutivo del humor acuoso.

El hialuronato sódico mejora la biodisponibilidad de antibióticos como la gentamicina en administración intraocular, por lo que se utiliza en las graves infecciones del polo posterior del ojo (34).

LIPOSOMAS

Fueron uno de los primeros sistemas dispersos coloidales que se utilizaron para la administración de fármacos por vía oftálmica. Consta de un núcleo acuoso y una bicapa lipídica organizada como las membranas celulares.

Los liposomas se aplican mayoritariamente mediante instilación directa sobre la superficie del ojo, aunque también pueden aplicarse por inyección intraocular (subconjuntival o intravítrea) e incluso por vía sistémica. Permiten la incorporación de principios activos tanto de naturaleza lipófila como hidrófila (35).

Están constituidos mayoritariamente por fosfolípidos como la fosfatidil-colina o fosfatidil-etanolamina a los que suele asociarse colesterol para estabilizar la membrana del liposoma y minimizar las pérdidas de fármacos hidrosolubles encapsulados. Los principales inconvenientes que presentan los liposomas en terapéutica ocular son: las dificultades de conservación, su vida media reducida, la capacidad de encapsulación limitada y los problemas tecnológicos de fabricación a escala industrial que incluye diferentes etapas como la liofilización y esterilización, difícil en estos sistemas.

Los fármacos idóneos para encapsularse en forma de liposomas deben tener gran potencia farmacológica y ser muy solubles en lípidos o en agua. Dada la naturaleza bifásica del sistema, los principios activos hidrosolubles se encapsulan en la fase acuosa, mientras que los liposolubles lo hacen en la fase lipídica.

Ejemplos de fármacos oculares en liposomas los tenemos en antiglaucomatosos, antibióticos y antiinflamatorios (35), así como lágrimas artificiales como Systane® (con un fosfolípido en forma de liposomas) y sprays como Inoxa®, que se aplica sobre los párpados con los ojos cerrados (con fosfolípidos en forma de liposomas y vitaminas liposolubles A y E), ambos para ojos secos con deficiencias en la fase lipídica.

NANOPARTÍCULAS

Sistemas poliméricos biodegradables que representan uno de los avances más importantes en farmacoterapia ocular con buenas perspectivas de futuro. El tamaño de partícula idóneo oscila entre los 10 y los 1000 nm, y el principio activo puede estar incorporado en la red polimérica o absorbido en la superficie de las partículas.

Entre las ventajas de las nanopartículas frente a otros sistemas coloidales de liberación controlada, figuran su estabilidad, esencialmente en forma de liofilizados y la posibilidad de asociar diferentes tipos de fármacos tales como antiinflamatorios, antibióticos, antivíricos, antiglaucomatosos, inmunosupresores, etc.

La formación de un fármaco en nanopartículas lo protege de su posible inactivación por los enzimas presentes en la lágrima, a la vez que facilita su absorción transcorneal prolongando su estancia en el área precorneal. El mecanismo de acción del sistema, que favorece el aumento del tiempo de la suspensión de nanopartículas con la membrana corneal, puede ser generado por su interacción con la capa mucosa de la película lagrimal (mucoadhesión), o bien por una acumulación de las partículas tanto en el saco conjuntival como en las primeras capas del epitelio córneo-conjuntival (36).

Lo ideal es que los sistemas de nanopartículas utilizados en farmacoterapia ocular sean biodegradables, ya que esas formas farmacéuticas no producen

molestias oculares y evitan la necesidad de retirar el sistema una vez que han ejercido su acción terapéutica. Estos sistemas coloidales son capaces de penetrar a través del epitelio corneal comportándose como vehículos transportadores de fármacos (37), si bien son las nanopartículas de tamaño inferior a 1 micra las más fácilmente transportadas.

Se han utilizado nanopartículas biodegradables de polialquilcianoacrilatos, que tienen además propiedades bioadhesivas. Tienen en inconveniente de que no funcionan bien con fármacos muy lipófilos, ya que debido a la elevada afinidad del principio activo con el polímero, la liberación del fármaco se produce demasiado lentamente y sin alcanzar las dosis terapéuticas requeridas.

El quitosano, polisacárido de origen natural, puede formar nanopartículas e incorporar fármacos de diferente estructura química. Tiene la propiedad de adherirse a la mucosa ocular sufriendo un proceso de degradación catalizado por la enzima lisozima (38), lo que permite una liberación del principio activo suficiente y constante, siempre que se tenga unos niveles de lisozima lagrimal normal.

Quizás, el tipo ideal de sistema disperso sería las nanopartículas co-poliméricas como las utilizadas en la fabricación de colirios AINE (39) y las “nanopartículas sólidas lipídicas” (40), que tienen la ventaja de no necesitar disolventes orgánicos para su formación, que deben ser eliminados posteriormente.

CONCLUSIONES

- En farmacoterapia ocular se debe tener en cuenta que no vemos por los ojos, se podría decir que vemos por los centros visuales cerebrales, como parte del complejo, sofisticado y, por ahora, irreproducible SISTEMA VISUAL. Por lo tanto, cualquier fármaco sistémico que tenga acción sobre los ojos, nervios ópticos o cerebro —antidepresivos, antiepilépticos, tranquilizantes, estimulantes del S.N.C., neurolépticos, parasimpaticolíticos, etc. (11)— podría tener efectos sobre la visión.

- Los ojos son los órganos diana de la mayor parte de los fármacos tópicos oculares. Salvo casos excepcionales como son las vías intraoculares, es la instilación directa sobre la superficie ocular del fármaco el procedimiento habitual de aplicación.

- La acción de los fármacos tópicos oculares se ve condicionada por la naturaleza del principio activo (propiedades físico-químicas, estructura química, peso molecular), la forma farmacéutica (colirio, pomada oftálmica, baño ocular) y por las especiales condiciones anatomofisiológicas del ojo.

- Todo fármaco administrado por vía tópica ocular debe atravesar tres barreras (área precorneal, área corneal y área postcorneal). Aunque en las patologías del polo anterior del ojo (área precorneal), es fácil llegar a con-

centraciones terapéuticas, sólo un 3-5% del principio activo atraviesa la córnea en colirios estándar.

- Un fármaco instilado en el ojo se disuelve en la lágrima antes de ejercer su acción terapéutica. El conocimiento de las propiedades físico-químicas y de la composición de la película lagrimal, son fundamentales para prever la acción del fármaco tópico ocular.

- Las líneas prioritarias de investigación en farmacoterapia ocular continúan centradas en el conocimiento de las principales características físico-químicas de los fármacos oftálmicos, para mejorar su biocompatibilidad con el fluido lagrimal y, a su vez, facilitar la liberación de fármacos oculares vehiculados en liposomas, micropartículas y, sobre todo, nanopartículas, que permitirán el acceso al polo posterior del ojo y la liberación prolongada del principio activo.

- El farmacéutico y, aún mejor, el farmacéutico-óptico, por sus conocimientos en farmacología ocular y físico-química lagrimal, pueden ejercer en su oficina de farmacia la atención farmacéutica oftálmica, con el fin de lograr lo que todos nosotros anhelamos: Mejorar la Salud (en este caso la salud ocular) de nuestra sociedad.

Muchas gracias por su paciencia y atención

He dicho

BIBLIOGRAFÍA:

- (1) DOANE, M.F.: Blinking and Mechanics of the Lacrimal Drainage System. Am. Acad. of Ophthalmology. 88:844 (1981).
- (2) BAEYENS, V.; BOLDRINI, M.A.; ESCANDER, G.M.: Chemical and physical parameters of tears relevant for the design of ocular drug delivery formulations. Pharm. Acta Helv. 72:191-202 (1997).
- (3) ANDRÉS, S.; GARCÍA, M.L.; ESPINA M.; VALERO, J.; VALLS O.: Tear pH, air pollution and Contact Lenses. American Journal of Optometry & Physiological Optics. Vol. 65, n° 8, p.p 627-631 (1988).
- (4) HOLLY, F.J.; LEMP, M.A.: Tear physiology and dry eyes. Surv. Ophthalmol; 22:69-87 (1977).
- (5) CARNEY, L.G.; BREZINSKI, S.D.; HILL, R.M.: The pH question and some answer. Contact Lens Spectrum 1 (1): 63-65 (1986).
- (6) HOLLY, F.J.; LAMBERTS, D.W.: Effect of nonisotonic solutions on tears films osmolarity. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 20:236-241 (1981).
- (7) PROUST, J.E.; TCHALIOXSKA, S.D.; TER-MINASSIAN SARAGA, L.: Mucin thin film as a model of the film rupture. J. Colloid & Interface Sci. 98:319 (1984).

- (8) NOAM SOBEL Y COLS: Human tears contem a chemosignal. *Science* 14/1 (2011).
- (9) SCHEFFER, T.: Visión integrada y nuevas perspectivas de las enfermedades lagrimales y de la superficie ocular. *Arch. Soc. Esp. Ophalm.* 1:10-15.
- (10) GEROSKY, D.H.; EDELHAUSER, H.F.: Transscleral drug delivery for posterior segment eye disease. *Adv. DrugDeliv. Rev.* 52(1):37-48.
- (11) ANDRÉS, S.; HIGUERAS, M^a I.; MOZAZ, T.: Efectos adversos oculares asociados a medicamentos y productos oftálmicos. En profundidad. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza. Vocalía de Óptica Oftálmica, Optometría y Acústica Audiométrica. Abril (2008).
- (12) AMBATI, J.; GRAGOUDAS, E.S.; MILLER, J.W.; YOU, T.T.; MIYAMOTO, K.; DELORI, F.C.; ADAMIS, A.P.: Transscleral delivery of bioactive protein to the choroid and retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41(5):1186-1191 (2000).
- (13) ZIMMERMAN, T.J.; KOONER, K.S.; KANDARAKIS, A.S.; ZIEGLER, L.P.: Improving the therapeutic index of topically applied ocular drugs. *Arch Ophthalmol.* 102:551-553 (1984).
- (14) VALERO, J.; ANDRÉS, S.; GARCÍA M.L.; VALLS, O.: High-performance liquid chromatography of artificial tears. *Journal of chromatography.* 362:146-151 (1986).
- (15) HOLLY, F.J.: Artificial tears formulations. *Int. Ophthalmol. Clin.* 20:171-184 (1980).
- (16) KAUR, I.P.; SMITHA, R.: penetration enhances and ocular bioadhesives: two new avenues for ophthalmic drug delivery. *Drug Develop. Ind. Pharmacy.* 28(4):353-369 (2002).
- (17) JOHNSON, M.E.; MURPHY, P.J.; BOULTON, M.: Carbomer and sodium hyaluronate eyedrops for moderate dry eye treatment. *Optom. Vis. Ang.*; 85(8):750-7. (2008).
- (18) SEDÓS, S.; TORRAS, J.: La superficie ocular (2^a parte). *Annals d'oftalmología*; 9(4):199-219 (2001).
- (19) BURI, P.; GURTLER, F.: les formes ophthalmiques à action prolongée. En *Preparations ophthalmiques* (Van Ooteghen M ed), Lavoisier TEC&Doc, París pp. 127-201 (1995).
- (20) ROBINSON, J.R.; MIYNEK, G.M.: Bioadhesive and phase-change polymers for ocular drug deliv. 16:45-50 (1995).
- (21) KAUR, I.P.; SMITHA, R.: Penetration enhancers and ocular bioadhesives: two new avenues for ophthalmic drug delivery. *Drug Develop. Ind. Pharmacy.* 28(4):353-369 (2002).

- (22) HERRERO-VANRELL, R.; FERNÁNDEZ-CARBALLIDO, A.; FRUTOS, G.; CARDÓNIGA, R.: Enhancement of the midriatic response to tropicamide by bioadhesive polymers. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 16:419-428 (2000).
- (23) SNIBSON, G. R.; GREAVES, J. L.; SOPER, N. D.; PRYNDAL, J. J.; WILSON, C. B.; BRON, A. J.: Precorneal residence time hyaluronate solutions studied by quantitative gamma scintigraphy. *Eye*; 4:594-602 (1990).
- (24) DEBBASCH, C.; DE LA SALLE, S. B.: Cytoprotective effects of hyaluronic acid and Carbomer 934 P in ocular surface epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 43(11)3409-15 (2002).
- (25) GURTLER, F.; GURNY, R.: Patent literature review of ophthalmic inserts. *Drug Develop Ind. Pharm.* 21(1):1-18 (1995).
- (26) SAETTONI, M. F.; SALMINEN, L.: Ocular inserts for topical delivery. *Adv. Drug Deliv.* 16:95-106 (1995).
- (27) BURI, P.; GURTLER, F.: Les formes ophthalmiques à action prolongée. En *Preparations ophthalmiques* (Van Ooteghen Med), Lavoisier TEC&Doc. Paris pp. 127-201. (1995).
- (28) CHIPONT, E.; PÉREZ, L.; HARTO, M. A. VILA, C.; DÍAZ, M.: Escudos de colágeno versus terapéuticas convencionales (lente terapéutica hidrófila y tarsorrafia) en la epitelización corneal. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 63:321-330 (1992).
- (29) FRIEDBERG, M.; PLEYER, U.; MONDINO, B. J.: Device drug delivery to the eye. Collagen shields, iontophoresis and pumps. *Ophthalmology*. 98(5):725-732 (1991).
- (30) KAUFMAN, H. E.; STEINEMANN, T. L.; LEHMAN, E.; THOMPSON, H. V.; VARNELL, E. D.; JACOB-LABARRE, J. T.; GEBHARDT, B. M.: Collagen-based drug delivery and artificial tears. *J. Ocul. Pharmacol* 10(1)17-27 (1994).
- (31) BAEYENS, V.; GURNY, R.: Chemical and physical parameters of tears relevant for the design of ocular drug delivery formulations. *Pharm. Acta Helv.* 72:191-202 (1997).
- (32) SILVER, J. A.: A review of therapeutic agents and contact lens wear. *J. Amer. Optom. Assoc.* 67:165-172 (1996).
- (33) GUPTA, P.; VERMANI, K. GARG, S.: Hidrogeles: from controlled release to pH responsive drug delivery. *DDT* 7(10):569-579 (2002).
- (34) MOREIRA, C. A.; ARMSTRONG, D. K.; JELLIFE, R. W.; MOREIRA, A. T.; WOODFORD, C. C.; LIGGETT, P. E.; TROUSDALE, M. D.: Sodium hyaluronate as a carrier for intravitreal gentamicin-an experimental study. *Acta Ophthalmol* 69:45-49 (1991).
- (35) MEISNER, D.; MEZEL, D.: Liposome ocular delivery systems. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 16:75-93 (1995).

- (36) MARSHAL-HEUSSLER, L.; FESSI H. DEVISSAGUET, J.P.; HOFFMAN, M.; MAINCENT, P.: Colloidal drug delivery system for the eye: a comparison of the efficacy of the different polymers: polyisobutylcyanoacrylate, polyactic-co-glicolic acid, poly-épsilon-caprolactone. *S.T.P. Pharma. Sci.* 2(1):98-104 (1992).
- (37) EGEA, M.A.; VALLS, O.; ALSINA, M.L.; GARCÍA, M.L.; LOSA, C.; VILAJATO J.L.; ALONSO, M.J.: Interaction of amikacin loaded nanoparticles with phosphatidylcholine monolayers and membrane models. *Int. J..Pharma.* 67:103-112 (1991).
- (38) LIM, S.T.; FORBES, B.; MARTIN, G.P.; BROWN, M.B.: In vivo and in vitro characterization of novel microparticules based on hyaluronan and chitosan hydroglutamate. *A.APS Pharmsci. Tech.* 2(4):20-28 (2001).
- (39) VEGA,E.; EGEA M.A; CALPENA, A.C.; ESPINA, M.; GARCÍA, M.L.: Role of hydroxipropyl-beta-cyclodextrin of on freeze-dried and gamma-irradiated PLGA and PLGA-PEG dilock copolymer nanosferes for ophthalmic flurbiprofen delivery. *International journal of nanmedicine.* 7:1357-1371 (2012).
- (40) FANGUEIRO, J.F.; ANDREANI, T.; EGEA, M.A.; GARCÍA M.L.; SOUTO, S.B.; SILVA, A.M.; SOUTO, E.B.: Dessing of cationic lipid nanoparticles for ocular delivery: development, caracterizacion and cytotoxicity. *International journal of pharmaceutics.* 461:64-73 (2014).

