

## GLAUCOMA

### 4. Tratamiento médico del glaucoma

#### 4.3

## Nuevas vías de terapia farmacológica

Carolina Ossa Calderón<sup>1</sup>, José Ramón Juberías Sánchez<sup>1 2</sup>,  
Fernando Ussa Herrera<sup>3 1</sup>

<sup>1</sup> Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada, IOBA-Universidad de Valladolid.

<sup>2</sup> Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

<sup>3</sup> The James Cook University Hospital. Middlesbrough, U.K.



Los principales problemas del tratamiento farmacológico son: la adherencia, autoeficacia (aplicación del colirio) y la escasa biodisponibilidad del fármaco (capacidad de retención limitada en el fondo de saco 7 a 10  $\mu\text{L}$ , seguida de un drenaje rápido). (1, 2)

Con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento y eliminar las limitaciones de la terapia convencional, se ha trabajado en el desarrollo de nuevos sistemas de administración de fármacos que utilizan principalmente nanopartículas con el fin de prolongar el tiempo de contacto de un fármaco con la superficie del ojo y ralentizar su eliminación. Las nanopartículas pueden administrar el fármaco a la cámara anterior y posterior del ojo a través del mecanismo de transporte del fármaco, superando la barrera hemato-acuosa y la barrera hemato-retiniana. Los fármacos en nanopartículas pueden estar atrapados en (nanoesferas) o encapsulados (nanocápsulas) (3).

Entre las nuevas plataformas sostenidas de administración de fármacos actualmente en desarrollo se encuentran (4):

1. Inserto ocular de Bimatoprost tópico o anillo de inserción conjuntival: ubicado entre fórnix superior e inferior.
2. Tapón lacrimal de Travoprost: ubicado canalículo superior e inferior.
3. Sistema de administración del tapón lacrimal de Latanoprost: ubicado en punto superior e inferior.
4. Implante de liberación sostenida de Bimatoprost: ubicado en cámara anterior.
5. Implante de liberación prolongada Travoprost: ubicado en cámara anterior.
6. Implante intraocular de Travoprost: ubicado en cámara anterior.
7. Lentes de contacto liberadores de Latanoprost: ubicado en superficie corneal.
8. Micropartículas cargadas con Dorzolamida: ubicado en el espacio subconjuntival.
9. Microesferas de Brimonidina: ubicado en el espacio supraciliar.
10. Escudos de colágeno de Pilocarpina: ubicado en superficie ocular.
11. Nanoesponjas cargadas con Brimonidina y Travoprost: ubicado en el segmento posterior.

**1. Inserto ocular de bimatoprost tópico** (*ForSight Vision5, Inc., Menlo Park, CA, USA*): es un anillo ocular compuesto de Bimatoprost incorporado dentro de una matriz de silicona y sostenido por una estructura interna de polipropileno. El inserto se fabrica en diámetros que van desde 24 a 29 mm y está diseñado para su colocación entre la parte superior e inferior del fórnix. Puede usarse un depresor escleral para ayudar con la inserción adecuada.

El dispositivo libera continuamente Bimatoprost durante un período de 6 meses. La velocidad de elución del fármaco en la película lagrimal no es constante durante este período de tiempo y depende de las propiedades de la matriz de silicona y del fármaco. Esto da como resultado una dosis descendente de elución de Bimatoprost, que varía de 35 mg / día el día de la inserción a 6 mg / día a los 6 meses. El dispositivo es reemplazado por el médico tratante después de 6 meses de terapia.

Brandt y colaboradores compararon un inserto ocular de bimatoprost tópico con gotas oftálmicas de timolol dos veces al día en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular tratados durante 6 meses. Se observó una reducción media de la presión intraocular basal de -3,2 a -6,4 mmHg para el grupo de Bimatoprost en comparación con -4,2 a -6,4 mmHg para el grupo de timolol durante 6 meses. El inserto de bimatoprost efluye una dosis de Bimatoprost en disminución que varía de 35 mg /día a 6 mg /día a los 6 meses. No se observaron efectos adversos oculares inesperados. La tasa de hiperemia conjuntival observada con el inserto de Bimatoprost (14,1%) son más bajas que con la solución oftálmica de Bimatoprost tópico (25% y 45%). La tasa de retención primaria del inserto fue del 88,5% de los pacientes a los 6 meses (5).

**2. Tapón lagrimal de prostaglandina (OTX-TP, Ocular Therapeutix, Inc., Bedford, MA, USA):** Está compuesto de Travoprost encapsulado en micropartículas de ácido poliláctico suspendidas dentro de un cilindro de hidrogel reabsorbible de polietilenglicol. Tras la exposición a la película lagrimal, el cilindro se dilata para ocupar el espacio dentro del canalículo superior o inferior. La hidrólisis de las micropartículas de ácido poliláctico tiene lugar durante un período de 90 días, lo que da como resultado una liberación sostenida del fármaco Travoprost en la película lagrimal (6).

**3. Otro dispositivo de tapón puntual de prostaglandinas es el sistema de suministro puntual de tapones de Latanoprost (Latanoprost-PPDS, Mati Therapeutics, Inc., Austin, TX, USA).** El dispositivo consta de un núcleo de matriz de polímero de Latanoprost rodeado de silicona. El tapón de silicona se inserta mediante procedimientos estándar en la lámpara de hendidura (4).

**4. Implante intraocular Bimatoprost (Bimatoprost SR; Allergan plc, Dublín, Irlanda):** es un implante biodegradable diseñado para inyectarse en la cámara anterior mediante un aplicador precargado. Luego, el agente se libera continuamente durante 4 a 6 meses. El implante Bimatoprost SR fue relativamente bien tolerado y las medidas cualitativas indicaron la aceptación del dispositivo por parte del paciente.

Un beneficio de los dispositivos intracamerales para la administración de terapias de liberación sostenida es que no es posible el desalojo no documentado o la pérdida del implante (7).

**5. Implante intraocular de Travoprost (ENV515; Envisia Therapeutics, Morrisville, NC, USA):** es un dispositivo biodegradable fabricado mediante la replicación de partículas basadas en ingeniería de micropartículas de plantillas no humectantes. La tecnología permite la producción de nanopartículas estériles que contienen una formulación de liberación prolongada de Travoprost.

**6. Otro implante de Travoprost de liberación sostenida (iDose; Glaukos Corp., San Clemente CA, USA)** esta diseñado para inyección intracameral y se encuentra actualmen-

te bajo investigación. El dispositivo está hecho de titanio y permite la elución continua de Travoprost en la cámara anterior. Cuando se agota el fármaco activo del dispositivo, se puede realizar la extracción y sustitución con un nuevo implante (4).

Existe una necesidad de terapias de liberación sostenida para el tratamiento crónico de la neuropatía óptica glaucomatosa. En 1975 se intentó abordar esta necesidad con la introducción de insertos de pilocarpina. Desde entonces, se ha logrado un gran progreso y varias plataformas de administración de medicamentos. La administración sostenida del fármaco no cambia la eficacia proporcionada con la terapia con gotas oftálmicas ni aumenta la necesidad de visitas por consulta externa más frecuentes. Esto permitiría considerar estas opciones en los individuos con escasa adherencia o aquellos que no requieren un control máximo de la presión intraocular (4).

**7. Sistema de gel in situ.** El uso de polímeros gelificantes aumenta la viscosidad de las formulaciones oftálmicas. Los estudios han demostrado que el líquido pseudoplástico tiene el comportamiento reológico deseado de las formulaciones de gel ocular para no interferir con el parpadeo (8). En este sistema la formulación líquida tras la instalación en el ojo se convierte en un gel de capa fina. Los geles in situ están en forma de solución, pero cuando se exponen a los cambios fisiológicos en el ojo, los estímulos se activan y la solución del fármaco se convierte en un gel. Los datos de farmacocinética in vivo revelaron que la absorción del gel in situ era más baja que el de un colirio convencional, lo que demuestra la menor absorción sistémica de un colirio en comparación con el gel in situ (9).

La conversión en gel de la solución ocurre a una temperatura de 35 grados cuando entra en contacto con la superficie precorneal. Un buen gel in situ termosensible debe estar en forma de solución a temperatura ambiente y convertirse en gel cuando entra en contacto con la temperatura precorneal para evitar el enfriamiento de la solución que, a veces, podría causar irritación ocular (10).

La adición de agente mucoadhesivo en la formulación ha aumentado la resistencia mecánica y las propiedades de textura de la formulación de poloxámero y aumentado el período de retención del gel en comparación con gotas convencionales (11).

**8. Liposomas** Los liposomas son vesículas formadas por materiales lipídicos naturales o sintéticos. Se clasifican según el tamaño, la estructura y el método por el que se preparan. Estructuralmente se dividen en vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Según su tamaño, se dividen en pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas unilaminares gigantes.

Los liposomas contienen un núcleo acuoso y una capa lipídica externa que los hace únicos, ya que pueden administrar fármacos tanto hidrófilos como hidrofóbicos. Son altamente biocompatibles, biodegradables e inofensivos.

La naturaleza biodegradable de los liposomas se debe a los lípidos presentes en el núcleo externo de los liposomas. Su liberación del fármaco es muy lenta y sostenida siendo de hasta un 60% en 14 días (12).

**9. Niosomas.** Los niosomas son vesículas bicapa al igual que los liposomas, que consisten en surfactantes no iónicos. Son de naturaleza no inmunogénica, biocompatible y biodegradable. Se ha demostrado que los niosomas proporcionan una mejor estabilidad fisicoquímica y mejoran la permeabilidad del fármaco.

Aumentó 65.90% la permeabilidad del fármaco a través de la barrera ocular en el período de tiempo de 8 h, que es aproximadamente un 150% más que la permeabilidad de la dosis convencional (13).

**10. Hidrogeles.** Son redes de polímero reticulado tridimensional macromolecular, permiten transportar moléculas y fármacos por tener una estructura de red porosa y entrelazada. El hidrogel es capaz de controlar el flujo del humor acuoso a través de la cámara anterior disminuyendo la presión intraocular.

Los hidrogeles tienen el potencial de absorber agua hasta mil veces y se hinchan sin sufrir cambios en su estructura física.

Hay varios hidrogeles poliméricos que pueden incorporarse a las lentes de contacto y ayudar a liberar el fármaco absorbiéndolos posteriormente. El polímero investigado para la administración de fármacos oftálmicos es el poli-hidroxietilmetacrilato (pHEMA).

Cheng y col. Formularon hidrogel termosensible de latanoprost. El estudio demostró una liberación sostenida de latanoprost y curcumina. La adherencia sobre la superficie pre corneal aumentó y el hidrogel desarrollado fue capaz de reducir la presión intraocular durante 7 días (14).

**11. Dendrímeros.** El dendrímero también se conoce como «molécula en cascada». Es una estructura macromolecular en forma de 3D hecha de material polimérico. Las propiedades exclusivas son: alta intensidad de ramificación, solubilidad en agua, tamaño regular, peso molecular determinado y presencia de cavidades internas para atrapar el fármaco para su administración. Los dendrímeros son generalmente de forma globular o elipsoidal.

Recientemente, Lancina et al., Investigaron dendrímeros cargados con tartrato de Brimonidina para la terapia ocular del glaucoma. Se incorporaron a las nanofibras utilizando electrohilado para formar nanomat. El nanomat cargado con fármaco-dendrímero se estudió in vivo en conejos y se comparó con el colirio de Brimonidina, encontrándose que el dendrímero es muy bien tolerado por los animales. Los datos del estudio también sugirieron que las nanofibras cargadas con dendrímero podían reducir la PIO durante un día con una sola dosis (15).

## BIBLIOGRAFÍA

1. J.C. Tsai, C.A. McClure, S.E. Ramos, D.G. Schlundt, J.W. Pichert. Compliance barriers in glaucoma: A systematic classification. *J. Glaucoma* 12 (2003) 393–398.
2. P.A. Newman-Casey, A.L. Robin, T. Blachley, K. Farris, M. Heisler, K. Resnicow, P.P. Lee. The Most Common Barriers to Glaucoma Medication Adherence: A Cross-Sectional Survey. *Ophthalmology*. 122 (2015) 1308–1316.
3. M.A. Zarbin, C. Montemagno, J.F. Leary, R. Ritch, Nanotechnology in ophthalmology, *Can. J. Ophthalmol.* 45 (2010) 457–476.
4. A. A. Aref. Sustained drug delivery for glaucoma: current data and future trends. *Curr Opin Ophthalmol.* 28 (2017):169-174.
5. J.D. Brandt, K. Dall, H. Dubiner, R. Benza, Y. Alster, G. Walker, C.P. Semba. Six-Month Intraocular Pressure Reduction with a Topical Bimatoprost Ocular Insert: Results of a Phase II Randomized Controlled Study. *Ophthalmol.* 123 (2016) 1685-1694.
6. S.A. Perera, D.S. Ting, M.E. Nongpiur, P.T. Chew, M.C.D. Aquino, C.C. Sng, S.W.Ho, T. Aung. Feasibility study of sustained-release travoprost punctum plug for intraocular pressure reduction in an Asian population. *Clin Ophthalmol.* 10 (2016) 757-64.
7. R.A. Lewis, W.C. Christie, D.G. Day, E.R. Craven, T. Walters, M. Benjanian, S.S. Lee, M.L. Goodkin, J. Zhang, S.M. Whitcup. Bimatoprost Sustained-Release Implants for Glaucoma Therapy: 6-Month Results from a Phase I/II Clinical Trial. *AM J Ophthalmol.* 175 (2017) 137-147.
8. A. Geethalakshmi, R. Karki, P. Sagi, S.K. Jha, D.P. Venkatesh. Temperature triggered in situ gelling system for betaxolol in glaucoma. *J. Appl. Pharm. Sci.* 3 (2013) 153–159.
9. X. Pang, J. Li, J. Pi, D. Qi, P. Guo, N. Li, Y. Wu, Z. Liu, increasing efficacy and reducing systemic absorption of brimonidine tartrate ophthalmic gels in rabbits, *Pharm. Dev. Technol.* 23 (2018) 231–239.
10. N. Patel, H. Nakrani, M. Raval, N. Sheth, Development of loteprednol etabonate-loaded cationic nanoemulsified in-situ ophthalmic gel for sustained delivery and enhanced ocular bioavailability, *Drug Deliv.* 23 (2016) 3712–3723.
11. T. Gratieri, G.M. Gelfuso, E.M. Rocha, V.H. Sarmiento, O. de Freitas, R.F.V. Lopez, A poloxamer/chitosan in-situ forming gel with prolonged retention time for ocular delivery, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 75 (2010) 186–193.
12. M.H. Gaber, Treatment merits of latanoprost/thymoquinone-encapsulated liposome for glaucoma rabbits, *Int. J. Pharm.* 548 (2018) 597–608.
13. M.H. Dehaghi, A. Haeri, H. Keshvari, Z. Abbasian, S. Dadashzadeh, Dorzolamide loaded niosomal vesicles: comparison of passive and remote loading methods, *Iran J. Pharm. Res.* 16 (2017) 413–422.
14. Y.H. Cheng, Y.C. Ko, Y.F. Chang, S.H. Huang, C.J.L. Liu, Thermosensitive chitosan-gelatin-based hydrogel containing curcumin-loaded nanoparticles and latanoprost as a dual-drug delivery system for glaucoma treatment, *Exp. Eye Res.* 179 (2019) 179–187.
15. M.G. Lancina III, S. Singh, U.B. Kompella, S. Husain, H. Yang, Fast dissolving dendrimernanofiber mats as alternative to eye drops for more efficient anti-glaucoma drug delivery, *ACS Biomater Sci. Eng.* 3 (2017) 1861–1868.

**PREGUNTA TIPO TEST**

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

**1. Entre las nuevas plataformas de liberación sostenida de fármacos se encuentran:**

- a) Tapones lacrimales de Travoprost.
- b) Tapones lagrimales de Latanoprost.
- c) Implante en cámara anterior de liberación sostenida de Bimatoprost.
- d) Microesferas de Bimatoprost en el espacio suparciliar.
- e) Lente de contacto con liberación de Latanoprost.

**2. Con respecto a las presentaciones basadas en micropartículas:**

- a) Los liposomas pueden administrar fármacos hidrófilos e hidrófobos.
- b) Los liposomas proporcionan una liberación lenta y sostenida del fármaco.
- c) Los niosomas son vesículas bicapa que consisten en surfactantes no iónicos.
- d) Los hidrogeles poliméricos se pueden incorporar a lentes de contacto para liberación continuada de fármacos.
- e) Los dendrímeros de Brimonidina se utilizan en la clínica diaria.

**3. El implante intraocular de Bimatoprost:**

- a) Se inyecta en la cavidad vítrea.
- b) Ofrece una liberación del fármaco de forma continua de 4 – 6 meses.
- c) Es biodegradable.
- d) Tiene una buena tolerancia.
- e) Todas las anteriores son ciertas.

**4. Con respecto a los nuevos sistemas de administración de fármacos para el tratamiento del glaucoma:**

- a) Las nanopartículas pasan la barrera hemato-acuosa y hemto-retiniana.
- b) El inserto ocular de Bimatoprost proporciona una liberación del fármaco de hasta 6 meses.
- c) Existen implantes intraoculares de liberación prolongada de Travoprost, Bimatoprost y Latanoprost.
- d) Los tapones lagrimales de Travoprost pueden proporcionar hasta 90 días de liberación del fármaco.
- e) El inserto de Bimatoprost genera menor hiperemia conjuntival que el colirio.