



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

FORMAS FARMACÉUTICAS OFTÁLMICAS (Revisión Biblio-hemerográfica)

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A:

JANET ROMERO SANDOVAL

ASESORA:

DRA. ELIZABETH PIÑÓN SEGUNDO

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la **Tesis**:

Formas farmacéuticas oftálmicas (revisión biblio-hemerográfica).

Que presenta la pasante: Janet Romero Sandoval
Con número de cuenta: 302248746 para obtener el Título de: Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcallí, Méx. a 11 de diciembre de 2012.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez	
VOCAL	Q.B.P. Martha Elena García Corrales	
SECRETARIO	Dra. Elizabeth Piñón Segundo	
1er SUPLENTE	M. en C. María Guadalupe Nava Arzaluz	
2do SUPLENTE	M. en C. María Zaida Urbán Morlán	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).
HHA/pm

FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN OFTÁLMICA
(REVISIÓN BIBLIO-HEMEROGRÁFICA)

Este trabajo se desarrolló en el Laboratorio de Sistemas Farmacéuticos de Liberación Modificada (L-13) de la Unidad de Investigación Multidisciplinaria de la FES-Cuautitlán con el apoyo del Proyecto CONACYT Ciencia Básica 128799 y del PAPIIT IN-224111.

GRACIAS

Dios, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

<u>ÍNDICE GENERAL</u>	Pág.
ÍNDICE DE FIGURAS	VI
ÍNDICE DE TABLAS	VIII
LISTA DE ABREVIATURAS	IX
INTRODUCCIÓN	XIII
OBJETIVO GENERAL	XV
OBJETTIVOS PARTICULARES	XV
CAPÍTULO I	
El Ojo, Generalidades	1
1.1 <i>Estructuras Principales del Globo Ocular</i>	1
1.2 <i>Estructuras Secundarias del Globo Ocular</i>	6

CAPÍTULO II	10
Fisiopatologías Ópticas	
2.1 Manifestaciones Clínicas de las enfermedades de los Ojos	11
2.1.1 Dolor	11
2.1.2 Enrojecimiento	11
2.1.3 Perturbaciones visuales	12
2.1.4 Exudado	12
2.1.5 Visión Borrosa	12
2.1.6 Fatiga ocular	12
2.1.7 Fotofobia	12
2.1.8 Manchas sobre los ojos	12
2.2 Padecimientos en Párpados y Sistema Lagrimal	13
2.2.1 Orzuelo	13
2.2.2 Chalazión o Calacio	13
2.2.3 Xantelasma	13
2.2.4 Neoplasias Malignas	13
2.2.5 Blefaritis	14
2.2.6 Entropión	14
2.2.7 Ectropión	14
2.2.8 Dacriocistitis	14

2.3 <i>Trastornos en conjuntiva y córnea</i>	14
2.3.1 Queratoconjuntivitis	15
2.3.2 Conjuntivitis por <i>Acanthamoeba</i>	16
2.3.3 Conjuntivitis alérgica	16
2.3.4 Pinguécula	16
2.3.5 Pterigión	17
2.3.6 Metaplasia escamosa	17
2.3.7 Neoplasias de la conjuntiva	17
2.4 <i>Padecimientos en tejidos blandos orbitarios</i>	18
2.4.1 Seudotumor inflamatorio	18
2.4.2 Enfermedad de Graves	18
2.4.3 Síndrome de Sjögren	18
2.4.4 Neoplasias primarias de la órbita	18
2.5 <i>Padecimientos inflamatorios en el globo ocular</i>	19
2.5.1 Infecciones	19
2.5.2 Coriorretinitis por Toxoplasma	19
2.5.3 Larva migrans ocular	19
2.5.4 Padecimientos inflamatorios no infecciosos	20
2.6 <i>Enfermedades misceláneas del globo ocular</i>	20
2.6.1 Glaucoma	20
2.6.2 Las Cataratas	24

2.7 Enfermedades de la Retina	25
2.7.1 Retinopatía	25
2.7.2 Degeneración Macular Relacionada con la Edad (DMAE)	28
2.7.3 Neovascularización retiniana	29
2.7.4 Vitreorretinopatía proliferante	30
CAPÍTULO III	
Formas Farmacéuticas Convencionales de aplicación oftálmica	32
3.1 Formas líquidas	33
3.1.1 Soluciones oftálmicas	33
3.1.2 Suspensiones oftálmicas	62
3.2 Formas semisólidas	70
3.2.1 Ungüentos	70
3.2.2 Geles	76
CAPÍTULO IV	
Formas Farmacéuticas Innovadoras de aplicación oftálmica	78
4.1 Microemulsiones	79
4.2 Nanosuspensiones	80
4.3 Nanopartículas	81
4.4 Liposomas	86
4.5 Niosomas	88

	4.6	<i>Ciclodextrinas</i>	89
	4.7	<i>Hidrogeles</i>	93
	4.8	<i>Lentes de Contacto</i>	96
	4.9	<i>Insertos</i>	97
	4.10	<i>Profármacos</i>	100
	4.11	<i>Sistemas Mucoadhesivos</i>	101
	4.12	<i>Dendrímeros</i>	104
	4.13	<i>Iontoforesis</i>	105
	4.14	<i>Implantes de liberación controlada</i>	116
	4.15	<i>Sistemas microelectromecánicos (MEMS)</i>	118
Discusión			119
Conclusiones			122
Referencias			123
Glosario			130

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Esquema de la sección transversal del ojo humano	3
Figura 2.	(A) Esquema de la película lagrimal (B) Divisiones de la córnea humana	3
Figura 3.	Irritación e inflamación cuando se presenta una queratoconjuntivitis	16
Figura 4.	Flujo del humor acuoso cuando se presenta la patología del glaucoma	24
Figura 5.	Categorías de formulaciones no convencionales	33
Figura 6.	Absorción y disipación de un fármaco por vía oftálmica	34
Figura 7.	Diferentes formas de como el principio activo pueda estar unido a nanopartículas	81
Figura 8.	Estructura de un liposoma	88
Figura 9.	Estructura del niosoma	89
Figura 10.	Estructura química de ciclodextrina (a) y forma de cono de la molécula β -CD (b)	90
Figura 11.	Estructura del Ocusert [®]	99
Figura 12.	Clasificación de los polímeros utilizados en sistemas mucoadhesivos	103
Figura 13.	Estructura de un dendrímero	104
Figura 14.	Diferentes dispositivos de iontoforesis utilizando un ocular lleno con la solución de medicamento que fue usada por (A) Barza <i>et al</i> (B) Asara <i>et al</i> y (C) Behar-Cohen (“Eyegate”)	107

Figura 15.	Iontoforesis transcorneana en un conejo. El fármaco con carga positiva pasa a través de la córnea eléctrica directa.	108
Figura 16.	Diagrama del aparato utilizado para iontoforesis transcleral. El fármaco se administra en el humor vítreo o la retina que pasa a través de conjuntiva. Con la jeringa se aplica el fármaco en pequeño recipiente cóncavo que hace vacío en la conjuntiva.	109
Figura 17.	Sistema ocular iontoforético que utiliza un hidrogel saturado se inserta en el fondo del saco inferior de un ojo humano. Utilizado por Fischer	110
Figura 18.	Distribución de medicamento al segmento posterior del ojo después de iontoforesis trasnscleral. Adaptado de Hastings y colaboradores	114

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Clasificación y causas del Glaucoma	23
Tabla 2.	Agentes farmacológicos para enfermedades de la retina	27
Tabla 3.	Principales enfermedades oculares, síntomas y tratamiento	31
Tabla 4.	Viscosantes para soluciones acuosas	36
Tabla 5.	Líquidos oftálmicos	38
Tabla 6.	Colirios oftálmicos	61
Tabla 7.	Suspensiones oftálmicas	65
Tabla 8.	Ungüentos oftálmicos	71
Tabla 9.	Rendimiento de varios polímeros mucoadherentes	76
Tabla 10.	Geles oftálmicos	77
Tabla 11.	Propiedades fisicoquímicas de las Ciclodextrinas	91
Tabla 12.	Carga y capacidad mucoadherente de polímeros	103
Tabla 13.	Antibióticos utilizados por la técnica de iontoforesis en animales	115
Tabla 14.	Ventajas y desventajas de formas farmacéuticas convencionales e innovadoras para el tratamiento de enfermedades oculares	120

LISTA DE ABREVIATURAS

A1	Retinol (liposoluble)
AINEs	Antinflamatorios No esteroideos
Anti- VEGF	Factor de Crecimiento Endotelial Antivascular, por sus siglas en inglés
B1	Tiamina
B2	Riboflavina
B3	Niacina
CD	Ciclodextrina
CGR	Células Ganglionares de la Retina
DMAE	Degeneración Macular Asociada a la Edad
DSC	Calorimetría Diferencial de Barrido, por sus siglas en inglés
ECM	Matriz Extracelular, por sus siglas en inglés
EPR	Epitelio Pigmentario Retiniano, por sus siglas en inglés
GLC1A	Gen del Glaucoma Miocilina
GPAA	Glaucoma Primario de Ángulo Abierto
HCl	Ácido Clorhídrico
Ig G	Inmunoglobulina G
IOP	Presión Intraocular, por sus siglas en inglés
Kb	Kilobytes
LUV	Vesículas Unilamelares Grandes, por sus siglas en inglés
MLV	Vesículas Multilamelares, por sus siglas en inglés
ONH	Cabeza del Nervio Óptico, por sus siglas en inglés
ONS	Nanosuspensiones Oftálmicas, por sus siglas en inglés

PDR	Retinopatía Diabética Proliferativa, por sus siglas en inglés
RD	Retinopatía Diabética
RDNP	Retinopatía Diabética no Proliferativa
SLN	Nanopartículas Lipídicas Sólidas, por sus siglas en inglés
SUV	Vesículas Unilamelares Pequeñas, por sus siglas en inglés
TM	Malla Trabecular, por sus siglas en inglés
VEGF	Factor de Crecimiento Vascular Endotelial, por sus siglas en inglés
VRP	Vitreorretinopatía Proliferativa

INTRODUCCIÓN

En este trabajo biblio-hemerográfico se pretende recopilar, seleccionar y analizar la información reciente sobre el uso de las formas farmacéuticas oftálmicas convencionales y novedosas. El propósito final de esta búsqueda es proporcionar información confiable y reciente a los alumnos de las carreras relacionadas con el área farmacéutica que les permita conocer ampliamente los sistemas de administración oftálmica.

El ojo humano es un órgano complejo que permite al ser humano distinguir entre los objetos (tamaño, color, forma) y movimientos; se encuentra formado por diferentes estructuras las cuales cumplen con una función específica para mantener un equilibrio en él. Cada una de estas estructuras son diferentes entre ellas y químicamente no presentan la misma composición (Gorle y Gattani, 2009).

El tratamiento de las enfermedades oftálmicas por lo general es administrado por vía tópica para evitar toxicidad sistémica; sin embargo, estos medicamentos carecen de efectividad ya que se enfrentan a diversos obstáculos como el parpadeo, la poca interacción del principio activo con la córnea entre otros; por estas razones el medicamento se aplica frecuentemente en periodos cortos (c/4h); y suele ser muy incómodo para los pacientes. En consecuencia, casi siempre el paciente deja el tratamiento.

Considerando que las formas farmacéuticas convencionales presentan ciertas limitaciones, surge el interés de desarrollar formas farmacéuticas novedosas y nuevos sistemas de liberación de principios activos que permitan una mayor interacción del fármaco con la córnea para que exista una mayor absorción corneal y el medicamento cumpla con su función. Además, es deseable ampliar el periodo inter-dosis y evitar aplicaciones frecuentes del medicamento. En esta revisión se incluyen algunas de las propuestas que pretenden mejorar y optimizar la administración oftálmica de fármacos.

La primera etapa de la investigación realizada se enfocó en la búsqueda y recopilación de información bibliográfica, hemerográfica, en bases de datos y en internet relacionada con los temas: administración oftálmica, anatomía del ojo humano y formas farmacéuticas oftálmicas y/o oculares. Fueron consultados libros de Farmacia, Tecnología Farmacéutica, Farmacología Ocular, Anatomía, Diccionarios de Especialidades Farmacéuticas, entre otros. La base de datos utilizada fue Scopus[®], esta base de datos es la base de citas y resúmenes más grande del mundo; incluye más de 20,500 títulos de más de 5000 editores internacionales en los campos científicos, técnicos, ciencias médicas y sociales, artes y humanidades. Scopus[®] incluye 19,500 revistas revisadas por pares.

Después de recopilar la información se hizo un análisis exhaustivo para depurar y seleccionar la información contenida en esta tesis. Utilizando Scopus[®] y los recursos electrónicos de la Dirección de General de Bibliotecas de la Universidad Nacional Autónoma de México se tuvo acceso a artículos de revisión y artículos de investigación completos.

La tesis contiene cuatro capítulos; los dos primeros abarcan temas relacionados con la anatomía, fisiología y fisiopatologías del ojo humano; el capítulo tres describe las diferentes formas farmacéuticas convencionales de aplicación oftálmica y el último capítulo aborda las formas farmacéuticas innovadoras, tales como: microemulsiones, nanosuspensiones, liposomas, niosomas, sistemas mucoadhesivos, implantes, entre otros. Se incluye también un glosario con algunos términos que permiten una mejor comprensión del texto.

OBJETIVOS

➤ OBJETIVO GENERAL

Realizar una investigación biblio-hemerográfica acerca de las formas farmacéuticas de administración oftálmica, convencionales y novedosas en libros, revistas especializadas y bases de datos que sirva de material de apoyo y consulta para los alumnos de las carreras de Químico Farmacéutico Biólogo y Licenciado en Farmacia y para profesionistas interesados en el tema.

➤ OBJETIVOS PARTICULARES

- Definir las estructuras anatómicas y los principales aspectos fisiológicos del ojo humano.
- Exponer las principales fisiopatologías del ojo.
- Describir las diferentes formas farmacéuticas de uso oftálmico, tanto convencionales como innovadoras.
- Presentar los avances recientes en el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas y dispositivos de liberación de fármacos para la administración ocular.

CAPÍTULO I. EL OJO, GENERALIDADES.

El ojo es un órgano esférico, el cual permite al hombre distinguir entre los objetos (tamaño, color, forma) y movimientos. Su longitud es de 24 a 25 mm; es un órgano que está en contacto directo con el medio ambiente por lo que aumentan las posibilidades de adquirir alguna infección o enfermedad (Gorle y Gattani, 2009; Bernad Bernad *et al.*, 2003).

1.1. Estructuras Principales del Globo Ocular

Anatómicamente se distinguen las siguientes estructuras (ver figura 1)

- a) **Pupila:** Se trata de una abertura que permite que los haces de luz ingresen al ojo; no tiene un diámetro específico ya que éste se encuentra determinado por el efecto de la luz. Su diámetro disminuye por la visión cercana, o aumenta por la visión lejana o la oscuridad.
- b) **Iris:** Se encuentra dentro del ojo, está ubicado justo detrás la pequeña porción que sobresale de la superficie anterior del ojo llamada córnea.
- c) **Córnea** (ver figura 2): Forma la superficie exterior del ojo ubicada frente al iris, se encuentra una pequeña cámara que contienen un fluido llamado humor acuoso. Se encarga de la mayor parte del proceso de la dirección de luz. No tiene vasos sanguíneos. Esquemáticamente la córnea es un sandwich compuesto por una capa hidrofílica, llamado estroma, entre dos capas lipofílicas, epitelio y el endotelio. En los humanos, el grosor de la córnea mide aproximadamente 0.5 mm.

- I. El epitelio se compone de cinco a seis capas de células de naturaleza lipofílica, mientras que el endotelio es de una sola capa en la sede interna de la córnea.
- II. El endotelio corneal está constituido por una sola capa de células hexagonales y aplanadas. Su función principal es el transporte de sustancias osmóticamente activas y mantenimiento del balance hídrico junto al epitelio.
- III. La membrana de Descemet es una estructura acelular formada por fibras de colágeno dispuestas en estratos, actuando como membrana basal del endotelio. Su grosor aumenta con la edad y es la más resistente de las capas corneales.
- IV. La membrana de Bowman es una capa constituida por fibras de colágeno. Posee escasa capacidad regenerativa. Mide 10 μm .
- V. El estroma con un grosor de 500 μm constituye el 85-90 % del espesor corneal. Está compuesto por laminillas de colágeno, sustancia fundamental y fibroblastos (queratocitos). El tejido estromal proporciona una gran elasticidad y resistencia; es de naturaleza hidrofílica (Eladi Baños y March, 2002; Bernad Bernad *et al.*, 2003; Jävinena y Järvinen, 1996; Kaur y Kanwar, 2002; Le Bourlais *et al.*, 1998; Sasaki *et al.*, 1996; Swarbrick, 1992; Najawade *et al.*, 2007; Cocenza Urban *et al.*, 2005; Sahoo *et al.*, 2008).

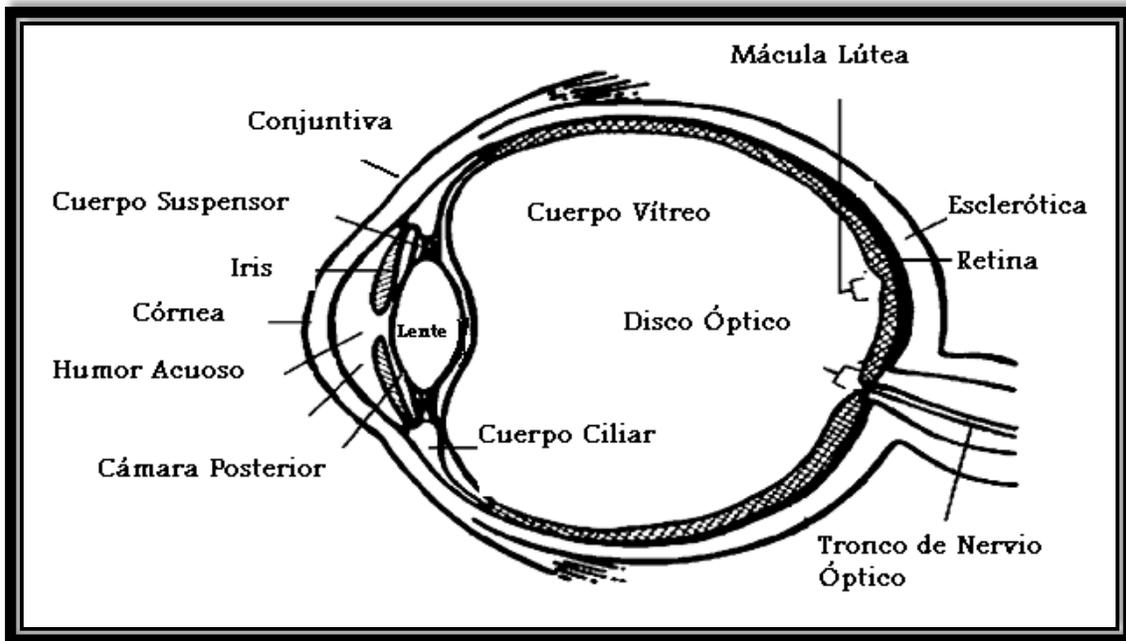


Figura 1: Esquema de la sección transversal del ojo humano (M.E. Myles et al; 2005).

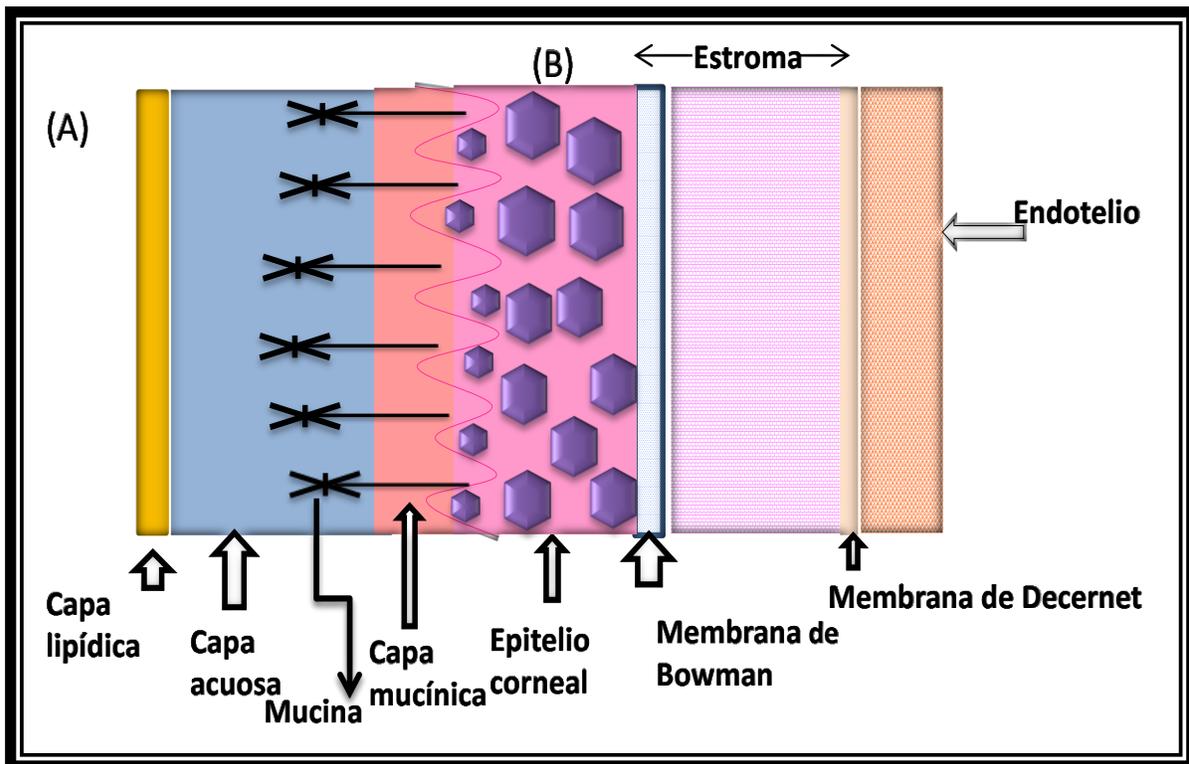


Figura 2: (A) Esquema de la película lagrimal (B) Divisiones de la córnea humana.

➤ **Permeabilidad corneal**

En la córnea se distinguen 2 fases:

- I. La fase lipídica: La comprenden el epitelio y el endotelio, es permeable a sustancias liposolubles y prácticamente impermeable a las no liposolubles como los iones. El endotelio, más delgado es más permeable en comparación al epitelio.
- II. La fase hídrica: Está representada por el estroma por lo que es permeable a sustancias hidrosolubles, que difunden entre las fibras de colágeno.

Por lo tanto, para atravesar la córnea, una sustancia deberá ser a la vez liposoluble e hidrosoluble (Eladi Baños y March, 2002).

- d) **Cristalino:** Es un lente de forma biconvexa que permite enfocar la información recibida sobre la retina, se ubica entre el humor acuoso y el humor vítreo. La nutrición del cristalino se efectúa a expensas del humor acuoso su pH es de 7.4 contiene diversas vitaminas como la A, B1, B2, B3 y vitamina C, esta se puede encontrar hasta en un 30 % (Eladi Baños y March, 2002).
- e) **Retina:** Es una capa delgada y parcialmente transparente; está en contacto con la cara interna de la coroides y con el humor vítreo. Cuando la luz incide en la retina es recogida por células receptoras llamadas bastones que son sensibles a luz y al movimiento y conos que son receptores de color.
- f) **Disco óptico:** Es aquel que cumple la función de enviar las imágenes visuales al cerebro para que las decodifique.
- g) **Fóvea:** Parte central de la retina que se encarga de la visión.

- h) **Humor acuoso:** Proviene de la sangre, fluye a través de los vasos sanguíneos ubicados en la cámara posterior y a través de la pupila hasta la cámara anterior; los seres humanos tienen un volumen de 300 μ l aproximadamente.
- i) **Humor vítreo:** Es la cavidad interna del glóbulo ocular, es una sustancia transparente y gelatinosa. Constituido principalmente por ácido hialurónico. Ocupa la cámara posterior del ojo y está recubierto por una membrana limitante llamada membrana hialoide (Eladi Baños y March, 2002; Sasaki *et al.*, 1996).

El ojo también se puede estudiar en dos compartimentos en los cuales cada compartimento se encuentra conformado por diferentes estructuras ya antes mencionadas y otras que cumplen con ciertas funciones; los dos compartimentos del ojo son:

- I. **Compartimento anterior:** Lo integran las estructuras como son el iris, la córnea, el cuerpo ciliar, los procesos ciliares, los ligamentos suspensores, el cristalino y este a su vez se encuentra dividido en dos cámaras: anterior y posterior (Eladi Baños y March, 2002; Cocenza Urban *et al.*, 2005). En la cámara anterior se realizan diferentes procesos como la reabsorción del humor acuoso que nuevamente es regresado a la circulación a través de la zona de trabéculas llamada espacios de fontana ubicados en el ángulo iridial o ángulo de filtración donde alcanza el plexo venoso escleral. La cámara posterior, esta cámara tiene como función secretar el humor acuoso y esta a su vez se comunica con la cámara anterior por medio de la pupila.
- II. **Compartimento posterior:** Se encuentra conformado por el cuerpo vítreo o humor vítreo, ocupa todo el espacio entre el cristalino y la retina; estas estructuras cumplen la función de protección y mantienen la forma del globo ocular (Eladi Baños y March, 2002; Cocenza Urban *et al.*, 2005; Swarbrick, 1995).

1.2 Estructuras Secundarias del Globo Ocular

a) **Párpados:** Son repliegues, que recubren el globo ocular. Su función es la de protección del globo ocular con agentes externos como la luz, calor, frío, polvo, etc. Gracias a los continuos parpadeos se consigue hidratar la superficie ocular. Están formados por la epidermis que está constituida por:

- I. Epitelio (pavimentoso estratificado y queratinizado)
- II. Plano de tejido celular subcutáneo
- III. Plano muscular
- IV. Plano fibroelástico
- V. Tejido conectivo laxo donde se encuentra el tejido de Müller
- VI. Plano de conjuntiva tarsal

Los párpados poseen dos músculos antagonistas: Uno es el músculo orbicular que asegura el cierre de la hendidura palpebral, es un esfínter de naturaleza estriada concéntrico a la hendidura palpebral. En su porción palpebral se distinguen:

- I. El músculo de Riolo cuyos haces rodean los canales excretores de las glándulas de Meibomio.
- II. El músculo de Horner o músculo lagrimal posterior, que ayuda a la secreción lacrimal. En su porción orbital recubre el hueso del anillo orbital. Su contracción es poderosa.

El segundo músculo es el músculo elevador del párpado superior; es un músculo estriado que nace en la cima de la órbita. Conjuntamente ambos músculos ven reforzada su acción por las fibras lisas que constituyen en cada párpado el músculo de Müller (Eladi Baños y March, 2002).

- b) **Aparato lagrimal:** Se compone de un aparato secretor (glándulas lagrimales) y de un aparato excretor (vías lagrimales).
- c) **Aparato lagrimal secretor:** Constituido por la glándula lagrimal principal y por las accesorias. La glándula principal se encuentra bajo el ángulo superoexterno de la órbita, el resto de glándulas accesorias se encuentran en: conjuntiva tarsal (las de Henle y Wolfing) y conjuntiva bulbar (la de Manz).
- d) **Membrana Nictitante o tercer párpado:** Es un pliegue de la conjuntiva que contiene cartílago.
- e) **Conjuntiva:** Es una membrana mucosa transparente que recubre la parte anterior de la esclerótica (conjuntiva bulbar), continúa por la cara posterior de ambos párpados (conjuntiva tarsal), entre los cuales forma los fondos de saco conjuntivales superior e inferior, es más permeable que la córnea lo que facilita la penetración de los principios activos. Su función es protectora, tanto de forma mecánica (epitelio y secreciones), como por medio de fenómenos inflamatorios, de forma inmunológica gracias a la capa adenoide subepitelial, por sustancias antibacterianas (la lágrima es rica en proteínas bacteriostáticas y bacteriolíticas-lisozima, lactotransferrina, y β -lisina) y a la presencia de bacterias comensales como: *Staphylococcus epidermidis*, *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Moraxella spp.* (Eladi Baños y March, 2002; Bernad Bernad *et al.*, 2003; Le Boursais *et al.*, 1998; Swarbrick, 1992; Najawade *et al.*, 2007).
- f) **La lágrima**
Película lagrimal
Su espesor es de unos 2 μm delante de la conjuntiva y de unos 8 μm delante de la córnea.
Consta de 3 capas:

- I. Capa superficial o externa: es una capa constituida básicamente de lípidos, el colesterol se encuentra en mayor porcentaje.
Su función es evitar la evaporación de la lágrima que secretan las glándulas de Meibomio.
- II. Capa interna es de naturaleza acuosa, en ella se localizan todos los elementos nutritivos para la córnea.
- III. Capa profunda o interna es de naturaleza lipídica y contiene mucina. La mucina contribuye a lubricar la superficie córnea. Su pH es ligeramente alcalino 7.3 a 7.8 (Eladi Baños y March, 2002; Sasaki *et al.*, 1996; Ludwig, 2005; Sahoo *et al.*, 2008; Swarbrick, 1992;).

Como se puede observar, la sección del ojo humano tiene varias funciones y presenta diversas estructuras celulares, las cuales son de gran ayuda para encontrar un sitio específico para la administración de medicamentos oftálmicos.

Debido a que se aplican por vía tópica para tratar infecciones bacterianas, mícoticas y virales o en los párpados alergias o la inflamación, presión intraocular elevada y glaucoma; la capacidad del ojo para mantener los medicamentos es limitada debido a que las preparaciones oftálmicas son limitadas debido a que el ojo humano tiene un volumen normal de líquido lagrimal de 7-8 μl y un ojo que no parpadea puede acumular como máximo 30 μl pero solo se llegan a retener 10 μl (Cocenza Urban *et al.*, 2005 Swarbrick, 1992;). Los medicamentos se aplican en pequeñas cantidades y forman algo semejante a una delgada cinta.

Por otra parte, la secreción lagrimal se drena por las vías nasolagrimal, posteriormente se pasa a la faringe y al esófago; esto significa que una parte del fármaco es absorbido por vía oral.

Existen diversas vías por las cuales los fármacos pueden ser absorbidos y obtener una mayor biodisponibilidad como son la transcorneal y esclerótica. Se han obtenido buenos resultados en la administración de fármacos β -bloqueadores; en la córnea se absorben principalmente los principios activos que presentan ciertas propiedades tanto lipofílicas como hidrofílicas.

Para los fármacos ionizables, el pH puede ser ajustado para favorecer la penetración trans-epitelial de la forma no ionizada.

Hay varias formas farmacéuticas para las infecciones oculares; éstas se encuentran en formas líquidas, formas sólidas e implantes intravítreos (Eladi Baños y March,2002).

CAPÍTULO II. FISIOPATOLOGÍAS ÓPTICAS

Muchas personas en todo el mundo se ven afectadas por una gran diversidad de enfermedades oculares, muchas de las cuales causan grave deterioro de la visión y ceguera. Actualmente existen varias terapias eficaces para tratar o retrasar la progresión de algunas de estas enfermedades oftalmológicas.

Sin embargo, aún existen graves enfermedades oculares para las que no hay tratamiento disponible. Las investigaciones actuales están llevando a una mejor comprensión de los procesos patológicos y la identificación de posibles objetivos terapéuticos. Las pruebas clínicas están en curso para la evaluación de nuevos fármacos dirigidos contra las enfermedades que aún no hay tratamiento específico. No obstante las enfermedades multifactoriales como el glaucoma y degeneración macular asociada a la edad (AMD) seguirán siendo un reto para desarrollar nuevas terapias que prevengan o intervengan de manera exitosa con la progresión de la patología. Modelos animales que imitan con precisión enfermedades oculares en humanos son necesarios para validar nuevos agentes terapéuticos previos a la inversión en los ensayos clínicos largos y costosos. También ya se cuenta con la administración de fármacos más selectivos y eficaces.

A pesar de estos obstáculos, los investigadores oftalmológicos están motivados para descubrir y desarrollar nuevas terapias para prevenir la ceguera y mejorar la calidad de vida de millones de personas que padezcan alguna enfermedad ocular.

Entre las principales causas de ceguera irreversible en las personas mayores de edad, está la degeneración macular relacionada con el glaucoma, el cual continuarán afectando a más individuos en todo el mundo. El ojo tiene propiedades especiales que permiten la liberación local del fármaco y la evaluación clínica no invasiva de la enfermedad, pero también es un órgano muy complejo y único.

Es necesario comprender las patogénesis de las enfermedades y el descubrimiento de fármacos oculares. A medida que aprendemos más sobre los mecanismos celulares implicados en la degeneración macular relacionada con la edad y el glaucoma, será posible generar nuevos principios activos y/o medicamentos que permitan evitar estos padecimientos oftálmicos (Clark y Yorio, 2003).

El ojo tiene una compleja anatomía y la alteración de cualquiera de los tejidos oculares puede llevar a la molestia ocular, un compromiso de la función visual o pérdida de visión. Ciertas enfermedades oculares son muy raras, mientras que otras, como las cataratas, la degeneración macular asociada a la edad (AMD) y el glaucoma, son muy comunes, especialmente en el envejecimiento.

La mayoría de los antibióticos y agentes anti-inflamatorios que se utilizan en oftalmología fueron desarrollados originalmente para indicaciones no oculares. Por ejemplo, los β -bloqueadores, que son agentes usados para reducir la presión intraocular (IOP) y que están indicados para tratar el glaucoma fueron descubiertos originalmente como fármacos sistémicos hipotensores (Clark y Yorio, 2003).

2.1 Manifestaciones Clínicas de las Enfermedades de los Ojos

2.1.1 Dolor: Esta manifestación clínica se presenta en diferentes padecimientos y con distintos tipos de dolor, se puede presentar desde un dolor leve a causa de una infección hasta uno más intenso como el que se presenta en el glaucoma agudo (Chandrasoma y Taylor, 1999; Krupp *et al.*, 1986).

2.1.2 Enrojecimiento: Este síntoma se presenta con mayor frecuencia, debido a la hiperemia de los vasos conjuntivales y ciliares (Krupp *et al.*, 1986).

2.1.3 Perturbaciones visuales

- I. **Ambliopía:** Es la disminución de la agudeza visual.
- II. **Diplopía** o también conocida como la visión doble: Es debida a un desequilibrio muscular o a la parálisis de uno o más músculos extraoculares como resultado de una inflamación (Chandrasoma y Taylor, 1999; Krupp *et al.*, 1986).

2.1.4 Exudado: Este síntoma incrementa el lagrimeo y puede presentarse en alergias o inflamación (Chandrasoma y Taylor, 1999).

2.1.5 Visión borrosa: Las causas más importantes de visión borrosa son errores de refracción, opacidades corneales, cataratas, opacificación del vítreo, desprendimiento de la retina, degeneración macular entre otras.

2.1.6 Fatiga ocular: Es una molestia ocular que se asocia al prolongado trabajo visual.

2.1.7 Fotofobia: Se debe comúnmente a la inflamación de la córnea, afaquia, iritis y albinismo ocular.

2.1.8 Manchas sobre los ojos: Son opacidades del vítreo, sin importancia clínica, aunque en ocasiones significan desprendimiento de retina inminente (Krupp *et al.*, 1986).

2.2 Padecimientos en párpados y sistema lagrimal

2.2.1 Orzuelo: Es una inflamación de las glándulas sebáceas de Zeis y las glándulas apocrinas de Moll, el cual se cura por una rotura o extracción de la pestaña afectada para efectuar drenaje, se caracteriza por un dolor intenso en un área del párpado superior o inferior, es causado por *Staphylococcus aureus* (Chandrasoma y Taylor, 1999; Krupp *et al.*, 1986).

2.2.2 Chalazión o Calacio: Proceso inflamatorio que afecta las glándulas de Meibomio, es causado por obstrucción del conducto que conduce a la retención de secreciones, se caracteriza por una tumoración dura, no dolorosa (Chandrasoma y Taylor, 1999, Krupp *et al.*, 1986).

2.2.3 Xantelasma: Es una pequeña placa amarilla constituida por macrófagos espumosos cargados de grasa (Chandrasoma y Taylor, 1999).

2.2.4 Neoplasias Malignas

- I. El carcinoma basocelular se produce mucho más en el *párpado* inferior que en el superior, son tumores que se inician como nódulos pequeños que crecen y se ulceran.
- II. El carcinoma de las glándulas de Meibomio se produce en el *párpado* superior, estos tumores se presentan como masas amarillentas que se puede confundir con el chalazión (Chandrasoma y Taylor, 1999).

2.2.5 Blefaritis: Es una inflamación bilateral crónica de los bordes palpebrales. Se pueden presentar 2 tipos los cuales son ulcerosos y no ulcerosos, algunos síntomas son irritación, sensación de quemadura y ESCOZOR (Krupp *et al.*, 1986).

2.2.6 Entropión: Es una desviación del párpado hacia adentro, por lo común el párpado inferior; ocurre ocasionalmente en personas ancianas.

2.2.7 Ectropión: Es una desviación del párpado hacia afuera, causa lagrimeo excesivo, principalmente se presenta en personas de la tercera edad (Krupp *et al.*, 1986).

2.2.8 Dacriocistitis: Es una infección del saco lagrimal puede ser crónica o aguda esta, se caracteriza por dolor, tumefacción y enrojecimiento del área correspondiente al saco lagrimal (Krupp *et al.*, 1986).

2.3 Trastornos en conjuntiva y córnea

En los trastornos como la conjuntivitis, queratitis y uveítis se presenta una inflamación ocular, para disminuir este síntoma se han utilizado glucocorticoides y AINEs. No obstante que estos fármacos a pesar de controlar un síntoma tienen efectos secundarios como la formación de cataratas inducida por glucocorticoides y la hipertensión ocular, así como el adelgazamiento corneal inducido por AINEs (Clark y Yorio, 2003).

2.3.1 Queratoconjuntivitis: Es una inflamación que se da en dos estructuras del ojo que son la conjuntiva y la córnea.

- I. Queratoconjuntivitis seca (síndrome del ojo seco): Es un padecimiento que afecta a las mujeres ancianas. El paciente se queja de sequedad, enrojecimiento o sensación rasposa en los ojos.
- II. Queratoconjuntivitis por Clamidia se divide en dos:
 - a) Tracoma: Entre los principales síntomas se encuentra enrojecimiento, prurito, lagrimeo y secreción muy escasa, se puede transmitir de ojo a ojo mediante contagio con dedos contaminados, toallas, cosméticos oculares u otros objetos. Se caracteriza por ser una enfermedad endémica por lo general en países subdesarrollados; existe una destrucción prolongada de la córnea, que conduce a la ceguera en los casos que no se tratan a tiempo.
 - b) Queratoconjuntivitis de inclusión: Es una enfermedad venérea, con más frecuencia ocurre en los adultos jóvenes que tienen una vida sexual activa; algunos síntomas que se presentan son enrojecimiento agudo, secreción e irritación por la acumulación de linfocitos en la conjuntiva (Chandrasoma y Taylor, 1999; Krupp *et al.*, 1986).

2.3.2 Conjuntivitis por *Acanthamoeba*: Es causada por amibas de la especie *Acanthamoeba* y se relaciona con el uso de líquidos contaminados para la limpieza de lentes de contacto (Chandrasoma y Taylor, 1999).

2.3.3 Conjuntivitis alérgica: Se presentan los casos en la etapa de primavera, debido al polen que se encuentra en el medio ambiente y se asocia a la fiebre de heno. Produce lagrimeo bilateral, escozor y enrojecimiento (ver figura 3).



Figura 3: Irritación e Inflamación cuando se presenta una queratoconjuntivitis (www.portalvidasana.com 14/02/2013).

2.3.4 Pinguécula: Es una enfermedad degenerativa común causada por radiación solar ultravioleta, parecida a las alteraciones de la piel inducidas por la luz solar. Se presenta como un área amarillenta engrosada de la conjuntiva (Chandrasoma y Taylor, 1999; Krupp *et al.*, 1986).

2.3.5 Pterigión: Es una invasión carnosa, triangular de la conjuntiva, se relaciona principalmente a la exposición constante al viento, arena, sol y polvo (Krupp *et al.*, 1986).

2.3.6 Metaplasia Escamosa: El epitelio escamoso no queratinizado transparente, normalmente delgado, es remplazado por un tipo escamoso queratinizado, opaco y grueso, algunas causas pueden ser por insuficiencia de lágrimas, exoftalmía, trastornos neuromusculares, y deficiencia de la vitamina A.

2.3.7 Neoplasias de la conjuntiva: Se presentan con poca frecuencia en la conjuntiva, son masas pequeñas de diversos colores.

- I. Carcinoma escamoso. También es poco común, se cree que es causado por la exposición a la radiación ultravioleta y se complica cuando existe alguna otra lesión como por ejemplo pinguécula o pterigión.
- II. Melanoma maligno: Es poco común y se presenta como un nódulo que puede estar o no pigmentado (Chandrasoma y Taylor, 1999; Krupp *et al.*, 1986).

2.4 Padecimientos en tejidos blandos orbitarios

2.4.1 Seudotumor inflamatorio: Se caracteriza por dolor, hinchazón y restricción del movimiento ocular, se caracteriza por una proptosis (lesiones de la órbita en forma de masa causan un desplazamiento anterior del globo ocular).

2.4.2 Enfermedad de Graves: Es asociada comúnmente con exoftalmía, como el resultado de un edema y aumento en la acumulación de mucopolisacáridos en los tejidos blandos orbitarios.

2.4.3 Síndrome de Sjögren: Este síndrome afecta principalmente a las glándulas lagrimales y se caracteriza por la destrucción autoinmunitaria de éstas, lo cual se asocia a la resequedad de los ojos por falta de lágrimas (Chandrasoma y Taylor, 1999; Krupp *et al.*, 1986).

2.4.4 Neoplasias primarias de la órbita

- I. Linfoma Maligno: Es la neoplasia más común en la órbita de los adultos.
- II. Rabdomiosarcoma embrionario: Es poco común, se presenta en los niños.
- III. Neoplasias del hueso: Las neoplasias primarias del hueso, como el osteoma y la histiocitosis X (enfermedad de Hand-Schüller-Christian y granuloma eosinofílico) y neoplasias metastásicas, como neuroblastoma en niños y carcinoma metastásico en adultos, pueden presentarse como masas orbitarias.
- IV. Glioma del nervio óptico: Es una neoplasia poco común del nervio óptico afecta a la parte intraorbitaria del nervio (Chandrasoma y Taylor, 1999).

2.5 Padecimientos inflamatorios en el globo ocular

2.5.1 Infecciones

Las infecciones oculares son frecuentes y pueden ocurrir casi en cualquier lugar dentro del ojo. Estas infecciones pueden ser autolimitadas; sin embargo, la visión se pone en peligro. Las bacterias que se encuentran normalmente en el ojo pueden llegar a ser patógenas cuando el ojo presenta algún otro padecimiento (Clark y Yorio, 2003, Chandrasoma y Taylor, 1999).

Un gran número de infecciones se debe a que las personas se autoinoculan, cuando están usando alguna forma farmacéutica oftálmica o cuando usan lentes de contacto. Actualmente se están usando antibióticos del grupo de fluoroquinolonas para tratar diversas infecciones oftálmicas (Clark y Yorio, 2003). Diversos medicamentos usados para las infecciones oftálmicas contienen agentes anti-inflamatorios ya que durante el proceso infeccioso se produce una endoftalmitis aguda (Clark y Yorio, 2003, Chandrasoma y Taylor, 1999).

2.5.2 Coriorretinitis por Toxoplasma: Afecta las coroides y la retina; existen dos tipos: toxoplasmosis congénita y toxoplasmosis adquirida, ésta se manifiesta en adultos.

2.5.3 Larva migrans ocular: Es causada por la larva *Toxocara canis*, los más afectados son los niños que están expuestos a las heces de perro.

2.5.4 Padecimientos inflamatorios no infecciosos.

- I. Sarcoidosis; produce una iridociclitis aguda, con fiebre y dolor, así como una enfermedad granulomatosa crónica, con opacificación de la córnea y deterioro de la vista.
- II. La oftalmia simpática es una uveítis granulomatosa difusa, poco común, esta afecta a ambos ojos, con frecuencia, se produce una pérdida visual grave.
- III. La uveítis simpática u oftalmia simpática es una enfermedad muy grave, no se conoce sus causas; algunos síntomas son visión borrosa con enrojecimiento y fotofobia (Chandrasoma y Taylor, 1999).

2.6 Enfermedades misceláneas del globo ocular

2.6.1 Glaucoma

Es una neuropatía óptica progresiva que se define como un incremento en la presión intraocular que se caracteriza por el deterioro de estructuras y de funciones de 3 tejidos oculares diferentes:

- I. Malla trabecular (TM)
- II. Cabeza del nervio óptico (ONH)
- III. Células ganglionares de la retina (CGR)

Por lo tanto, este deterioro de estructuras conduce a la pérdida de campo visual y en última instancia la pérdida total de la vista (ceguera).

Los cambios estructurales en la malla trabecular y en la cabeza del nervio óptico conducen a la elevación de presión intraocular (IOP) (Chandrasoma y Taylor, 1999; Clark y Yorio, 2003; Silver, 2000, Ammar, *et al*, 2009; Swarbrick, 1992).

Existen diversos tipos de glaucomas; en general, pueden clasificarse según lo indicado en la tabla 1. Los tipos más importantes se describen a continuación.

- a) Glaucoma primario, de ángulo abierto o crónico (GPAA): Es la forma más frecuente de glaucoma, se asocia con la elevación de la presión intraocular (IOP) y un ángulo abierto; es decir, la malla trabecular se puede observar clínicamente entre los límites del iris y la córnea (Clark y Yorio, 2003). Hay una degeneración del disco óptico y aumento en el punto ciego así como la pérdida del campo visual ocasionando la ceguera (Chandrasoma y Taylor, 1999; Swarbrick, 1992).
- b) Glaucoma secundario, de ángulo cerrado o agudo: Se presenta en el cierre de un ángulo ya estrecho de la cámara anterior. Los principales síntomas del glaucoma agudo son:
 - I. Ojo rojo
 - II. Córnea opaca
 - III. Pupila moderadamente dilatada

Si el glaucoma agudo no es tratado se corre el riesgo de perder la vista completamente y permanente entre dos y cinco días después de que se presenten los síntomas (Krupp *et al*, 1986).

Algunas causas por la que se presenta son:

- I. Edad
- II. Hipertensión ocular
- III. Raza, principalmente los afroamericanos
- IV. Antecedentes familiares de glaucoma (hereditarias)
- V. Diabetes
- VI. Enfermedades crónicas (Clark y Yorio, 2003)

Como algunas de las causas de padecer glaucoma son hereditarias se realizó un análisis en el cual se logró la identificación de 17 *locus* de glaucoma los cuales son seis diferentes *locus* de GPAA. En el gen del glaucoma miocilina, también conocido como (GLC1A), se descubrieron diversas mutaciones en pacientes con GPAA.

La hipertensión ocular es uno de los principales factores para el desarrollo de glaucoma; la elevación de la IOP es el resultado del aumento de humor acuoso. El humor acuoso se produce en los cuerpos ciliares, pasa de la cámara posterior a la cámara anterior.

El resultado del incremento de la IOP se debe a que existe una mayor salida de humor acuoso y se asocia con un aumento de la matriz extracelular (ECM) y por lo tanto la disminución de células en la TM.

El tratamiento farmacológico de GPAA se ha enfocado en el control de la IOP dirigido hacia el proceso de la formación de humor acuoso.

El humor acuoso se produce en los cuerpos ciliares, después debe pasar por la cámara posterior y llegar hasta la cámara anterior, posteriormente sale por dicha cámara a través de la TM y el conducto de Schlemm (vía convencional). La patología se origina cuando existe una obstrucción de salida del humor acuoso y esto se puede deber a anomalías de la TM (ver figura 4).

Los nuevos fármacos de la clase de agentes anti-glaucoma aumentan la actividad ciliar de las Metaloproteinasas de la Matriz (MMP) en células del músculo liso y disminuyen la IOP al incrementar el flujo de líquido a través de la uveoescleral (Clark y Yorio, 2003).

Tabla 1: Clasificación y causas del Glaucoma (Chandrasoma y Taylor, 1999).

<p>CONGÉNITO</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Primario: Defectos del conducto de Schelemm, congénito e infantil.➤ Secundario: En asociación en otras anomalías congénitas: aniridia, síndrome de Marfan, neurofibromatosis, glaucoma pigmentario (la degradación del iris libera pigmento y bloquea el flujo de salida).
<p>PRIMARIO</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Glaucoma de ángulo abierto: La forma más común, frecuentemente familiar; debido a degeneración del conducto de Schelemm, edad >40 años.➤ Glaucoma por cierre del ángulo o de ángulo cerrado: Bloqueo de la cámara anterior estrecha por el iris, en especial cuando se dilatan en la noche; aumento en tamaño del cristalino, que causa estrechamiento adicional de la cámara anterior.
<p>SECUNDARIO</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Varios mecanismos; actúa ordinariamente por medio de obstrucción del flujo de salida de la cámara anterior.➤ Adherencia por uveítis.➤ Adherencia por hemorragia o traumatismo intraoculares.➤ Luxación del cristalino.➤ Estrechamiento de la arteria retiniana (u oclusión), en especial en diabetes mellitus.➤ Fístulas arteriovenosas (que producen un aumento directo en la presión).

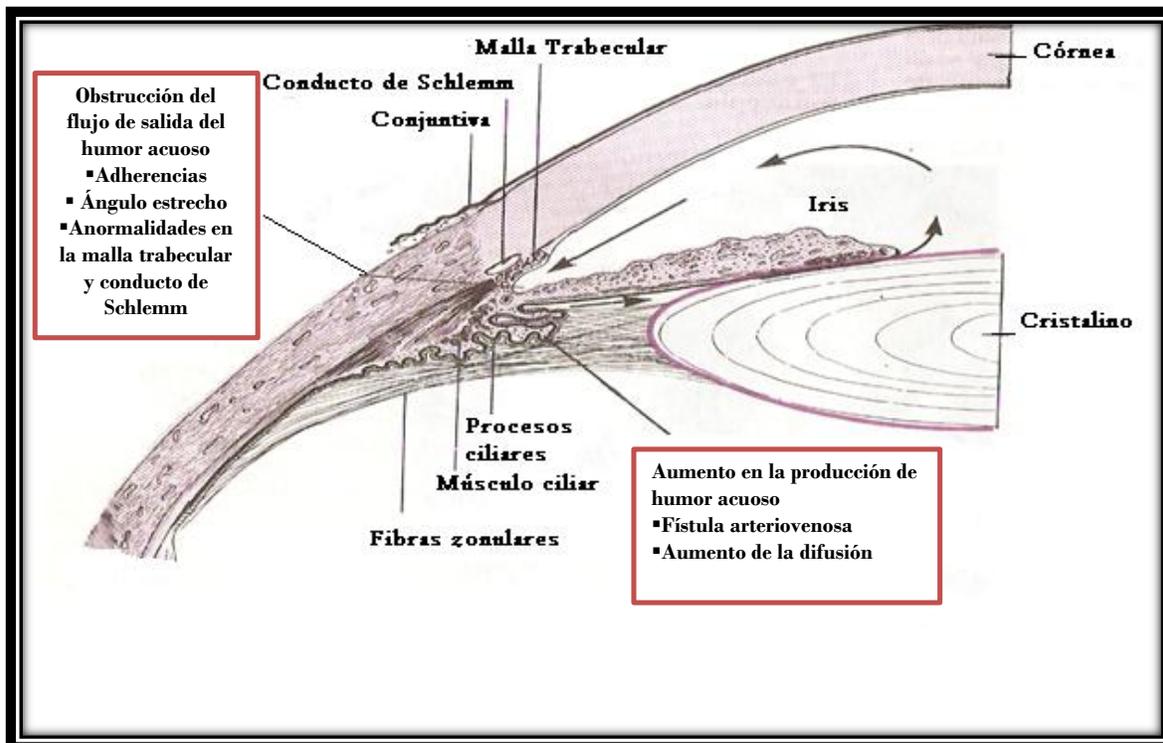


Figura 4: Flujo del humor acuoso cuando se presenta la patología del glaucoma (Chandrasoma y Taylor, 1999).

2.6.2 Las Cataratas

El desarrollo de la opacificación lenticular (es, decir las cataratas) es la principal causa de ceguera en el mundo (Chandrasoma y Taylor, 1999, Krupp *et al.*, 1986, Clark y Yorio, 2003).

Hay varios factores de riesgo ambiental para el desarrollo de cataratas, como:

- I. La exposición a la luz ultravioleta
- II. El tabaquismo (Clark y Yorio, 2003).

Las cataratas están asociadas con la edad avanzada. El tratamiento de la cataratas consiste en la extracción del cristalino e implantación de un lente protéico (Chandrasoma y Taylor, 1999, Krupp *et al.*, 1986, Clark y Yorio, 2003).

2.7 Enfermedades de la Retina

La retina está constituida por diez capas de células diferentes que procesan señales visuales para la transmisión al cerebro a través del nervio óptico (Clark y Yorio, 2003).

Diversas enfermedades pueden alterar la función normal de la retina, incluso un trastorno genético.

2.7.1 Retinopatía

La retinopatía diabética (RD) es una consecuencia de la diabetes, esta se puede clasificar en dos fases clínicamente distintas: (Clark y Yorio, 2003; Chu y Ali 2008; Hughes *et al.*, 2005).

I. No Proliferativa (RDNP)

En las primeras fases sus características histológicas se deben principalmente a alteraciones bioquímicas y celulares (Chu y Ali 2008). En la no proliferativa los pacientes se pueden quejar de visión borrosa y deslumbramiento; conforme va progresando la enfermedad son más prominentes.

Algunos signos clínicos comunes son:

- a) Dilatación venosa en la retina
- b) Microaneurismas
- c) Microvasculatura anormal de la retina
- d) Hemorragias perirretinarias: en esta etapa la pérdida de líquido del vaso sanguíneo y sangre causan hinchazón de la retina

El edema de la retina es asintomático, si se produce fuera de la mácula pero la visión se perjudicará cuando la mácula se ve afectada.

Con la progresión de la enfermedad de moderada a grave no proliferativa los vasos sanguíneos pueden ser bloqueados en la retina; esto conlleva a una isquemia y privación de la alimentación de nutrientes en la zona afectada; este bloqueo conduce a la neovascularización y a la RD proliferativa (Chu y Ali, 2008).

II. Proliferativa (PDR)

La isquemia e hipoxia causada por la oclusión de capilares en la retinopatía induce la angiogénesis en la retina afectada. Los síntomas clínicos son similares a los de la RDNP; una característica que sobresale es la neovascularización de la retina. Puede existir desprendimiento de la retina y conducir a la disminución de la visión y ceguera (Chu y Ali, 2008). Todas las etapas se deben a una enfermedad de la retina asociada a la isquemia retiniana progresiva (Clark y Yorio, 2003).

Uno de los acontecimientos en la RD es la pérdida de pericitos en los lechos capilares de la retina y engrosamiento de las membranas basales capilares. Esto es seguido por la caída capilar de la retina y la isquemia local. Existen varias hipótesis para este daño inicial, incluidas la función de la aldosa reductasa, el incremento de la muerte de los pericitos, y la agregación plaquetaria.

Además de que la RD afecta a células endoteliales vasculares y pericitos también afecta a otras células de la retina incluyendo la glía, microglía y neuronas, por lo que algunos la clasifican como una enfermedad neurodegenerativa (Clark y Yorio, 2003).

La pérdida de la visión asociada a la RD se debe a un edema macular y la proliferación de las membranas fibrovasculares que puede causar desprendimiento de la retina (Clark y Yorio, 2003). El tratamiento de fotocoagulación con láser en la retina es muy efectivo para reducir la pérdida severa de la visión. Sin embargo, existen otras técnicas más eficaces y eficientes para seguir la progresión de la RD como son nuevos agentes terapéuticos. En la tabla 2 se incluye una serie de nuevos medicamentos; algunos de ellos se encuentran aún en etapas clínicas.

El tratamiento de la fotocoagulación con láser incrementa la temperatura de los tejidos de la retina y las coroides, es el tratamiento principal la RD y DMAE, sirve para coagular fugas vasculares a través de una serie de quemaduras locales.

Tabla 2. Agentes farmacológicos para enfermedades de la Retina (Clark y Yorio, 2003).

Agentes Farmacológicos para Enfermedades de la Retina			
Clases de medicamentos	Medicamento	Ruta de administración	Indicado para Enfermedades
Terapia fotodinámica	Visudyne	Iv/laser	AMD CNV
Inhibidor de la PKC- β	Mesilato de ruboxistaurina	Oral	DME, DR(fase III)
Anti-VEGF	Pegaptanib sódico	Ivt. (inyección)	AMD CNV (fase III)
	Ranibizumab	Ivt. (inyección)	AMD CNV (fase III/IV)
	ó rhuFab V2		
Glucocorticoides	Acetónido de fluocinolona	Ivt. (dispositivo)	DME, uveítis (fase III)
	Ozurdex®(Dexametasona)	Ivt. (dispositivo)	PME
	Acetónido de triamcinolona	Ivt. (dispositivo)	DME, AMD CNV

Iv= intravenosa Ivt.=intravítrea CNV= Neovascularización Coroidea

El mesilato de ruboxistaurina es una proteína quinasa inhibidora que bloquea la transducción de señales del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF), esta se encuentra en la fase III de los ensayos clínicos (Clark y Yorio, 2003; Chu y Ali, 2008; Hughes *et al.*, 2005). El último estudio de fase III reportado para el mesilato de ruboxistaurina es de octubre del 2009. Otros medicamentos en diversas fases clínicas son: Pegaptanib sódico se encuentra en fase IV en febrero del 2011, ranibizumab existen reportes de fase III y IV hasta febrero del 2011. El acetónido de fluorocinolona se encuentra en la fase III reportado en agosto del 2012. En el caso del Ozurdex® (Dexametasona), en febrero del 2013 se presentó el último reporte indicando que se encuentra en fase clínica III. En el caso del Visudyne, se encuentra ya en el mercado y se utiliza para AMD. El acetónido de triamcinolona se encuentra en fase III como tratamiento para la enfermedad de DME y en fase II para AMD, de acuerdo con lo reportado en enero del 2013 (<http://www.clinicaltrials.gov> 01/2012 y 03/2013, Yasukawa *et al.*, 2011).

2.7.2 Degeneración Macular Relacionada con la Edad (DMAE)

La (DMAE) es una enfermedad crónica que es probable que requiera una exposición prolongada o indefinida a los agentes antiproliferativos. Además, existen limitaciones ya que el espacio vítreo es muy pequeño por lo tanto se limita el volumen de las dosis (Kuppermann, 2009).

Es la causa más común de ceguera irreversible y de discapacidad visual en los ancianos, afecta aproximadamente a 11-28 % de pacientes mayores de 65 años (Hughes *et al.*, 2005; Clark y Yorio, 2003).

De todos los pacientes con DMAE, el 90 % se clasifican como que tienen la forma seca y 10 % tienen la forma exudativa.

Sin embargo, es la forma húmeda de la DMAE la que se asocia con neovascularización coroidea y es la principal causa de pérdida de visión y ceguera.

Existen varios factores de riesgo asociados con el desarrollo de DMAE como son:

- I. Presencia de drusas (manchas amarillentas del fondo del ojo)
- II. Antecedentes familiares
- III. Tabaquismo (Hughes *et al.*, 2005; Clark y Yorio, 2003).

La patogénesis de la DMAE implica varias estructuras:

- a) La coriocapilar
- b) La membrana de Bruch
- c) El epitelio pigmentario retiniano (EPR)

El sitio principal de daño en la retina es la mácula, la región de la retina responsable de la visión central aguda. Cada vez hay más evidencia de daño oxidativo y de entrecruzamiento de proteínas, así como una respuesta autoinmune que afecta a las células dendríticas en la patogénesis de la enfermedad. En la DMAE húmeda, los nuevos vasos sanguíneos a partir de la coriocapilar invaden y rompen la membrana de Bruch y las membranas fibrovasculares subretinianas, lo que rápidamente lleva a la pérdida de la visión (Clark y Yorio, 2003).

2.7.3 Neovascularización Retiniana

La neovascularización retiniana se asocia con la RD y la DMEA, así como con una serie de otras enfermedades de la retina (por ejemplo, la vena y la arteria retiniana enfermedades oclusivas y la retinopatía del prematuro).

Los modelos animales de neovascularización ocular han sido muy útiles para el descubrimiento de las diferentes clases de agentes angiostáticos. Parece que el VEGF es un factor importante en enfermedades de la retina isquémica neovascular, como la RD no proliferativa y enfermedades vasculares oclusivas. Varios reportes terapéuticos han señalado que la VEGF inhibe la señalización (ver tabla 1) (Clark y Yorio, 2003).

Se han descubierto varias clases adicionales de compuestos angiostáticos, incluyendo inhibidores de MMP, antagonistas de la integrina, inhibidores de la insulina como el factor de crecimiento I y la hormona del crecimiento, análogos de la talidomida y fumagilina.

Hasta la fecha, solo la terapia de fotocoagulación con láser para RD y la terapia fotodinámica para AMD han demostrado ser de utilidad terapéutica para el tratamiento de la neovascularización de la retina (Clark y Yorio, 2003).

Hay un espectro de enfermedades hereditarias degenerativas de la retina, con más de 130 genes asignados a la degeneración de la retina y 80 genes identificados. Enfermedades degenerativas, fotorreceptores y defectos en genes que codifican proteínas asociadas a fototransducción (por ejemplo, la rodopsina, la transducina y la fosfodiesterasa), las proteínas fotorreceptoras estructurales (rds / periferina, ROM1) y los genes homeobox (CRX) han sido identificados (Clark y Yorio, 2003).

2.7.4 Vitreorretinopatía proliferante (VRP)

Es una condición que ocurre como una complicación del desprendimiento de retina hematogenous; esta fisiopatología implica el movimiento de células principalmente las del epitelio pigmentado de la retina (EPR) y células glias sobre la superficie de la retina y el vítreo (Hughes *et al.*, 2005). En la tabla 3 se menciona de maneja simplificada las principales enfermedades oculares.

Tabla 3: Principales enfermedades oculares, síntomas y tratamiento (Gaudana *et al.*, 2009)

Enfermedades	Clasificación	Signos y Síntomas	Tratamiento
AMD	AMD seca (no exudativa)	Pierde el control de los fotorreceptores de retina, epitelio pigmentado de la retina (EPR) y la coriocapilar	Formulaciones específicas que contienen altas dosis de antioxidantes, zinc y vitaminas
	AMD húmeda (exudativa)	El crecimiento de vasos sanguíneos anormales detrás de la retina, la mácula, la interrupción de la membrana de Bruch y la degeneración del EPR llevando a la completa pérdida de la visión	La inyección intravítrea de agentes anti-VEGF como ranibizumab, pegaptanib de sodio y bevacizumab
DME	Focales no quístico -DME	Pequeñas aberraciones en los vasos sanguíneos de la retina, seguida de un escape dentro de la retina	Focal o rejilla de lasers y esteroides
	Difusa o quístico DME	La formación de microquistes y dilatación de los capilares de la retina	
PVR	Base sobre la inflamación de la retina: focal y difuso	Formación de la cicatriz y la proliferación de células en vítreo y retina	Cirugía y tratamiento después de la cirugía para evitar recaídas (5-fluorouracilo y heparina de bajo peso molecular)
Uveitis	Uveitis anterior, uveitis intermedia, uveitis posterior	La inflamación se produce en la capa media del ojo (uvea)	Corticosteroides y agentes inmunosupresores
CMV		Inflamación de la retina, desprendimiento de la retina y completa ceguera	Cidofovir ganciclovir y fosdocarnet
Glaucoma	Glaucoma de ángulo abierto (GPAA)	Obstrucción de la salida del humor acuoso del segmento anterior	Análogos a prostaglandinas, receptores β -adrenérgicos, agonistas α -2 adrenérgicos, parasimpaticomiméticos
	Glaucoma de ángulo cerrado (ACG)		
Ojos rojos o conjuntivitis	Inflamación en los párpados, inflamación de la córnea, inflamación entre la conjuntiva y la esclerótica	Enrojecimiento, irritación lagrimeo de los ojos	Anti-histamínicos agentes anti-inflamatorios no esteroides y la conjuntivitis bacteriana se trata con antibióticos y corticoesteroides
Cataratas	Relacionada con la edad	Opacidad en el lente que obstruye el paso de la luz	Tratamiento quirúrgico

CAPÍTULO III. Formas Farmacéuticas Convencionales de aplicación oftálmica

Para los científicos ha sido un reto formular medicamentos para la administración oftálmica para minimizar las consecuencias de diversas enfermedades oculares que afectan la calidad de vida, por lo que están en constante investigación para descubrir nuevos métodos de administración no invasiva (Ali y Byrne, 2008; Gorle y Gattani, 2009; Kaur y Kanwar, 2002; Kaur et al., 2004; Najawade *et al.*, 2007; Ammar *et al.*, 2009; Yasukawa *et al.*, 2011).

En el caso de la administración de fármacos oftálmicos en la parte delantera del ojo, debe considerarse que existen diversos obstáculos como son: la óptima biodisponibilidad del fármaco, el drenaje lagrimal, el parpadeo y la dilución de los medicamentos por las lágrimas, además que la permeabilidad de la córnea es baja en la absorción de medicamentos oftálmicos y como resultado de estos efectos la administración es frecuente; ocasionado efectos secundarios (Kaur y Kanwar, 2002; Ali y Lehmussaari, 2006; Bagoool 1994; Barbu *et al.*, 2006; Gaudana *et al.*, 2009; Gorle y Gattani 2009; Kaur *et al.*, 2004; Yash *et al.*, 2008; Sasaki *et al.*, 1996; Najawade *et al.*, 2007; Ludwig 2005, Cocenza Urban *et al.*, 2005; Chan *et al.*, 2007; Manjappa *et al.*, 2009; Vandervoort y Ludwig, 2004; Ammar *et al.*, 2009; Carini, 2010). Las formulaciones convencionales pueden incluirse en las categorías presentadas en la figura 5.



Figura 5: Categorías de formulaciones no convencionales

A pesar de que se han publicado importantes críticas sobre la eficacia de estos sistemas convencionales por tener una biodisponibilidad limitada, son ampliamente utilizados comercialmente (Helcht *et al.*, 1979).

3.1 Formas líquidas

3.1.1 Soluciones oftálmicas

Gran parte de las enfermedades oftálmicas son tratadas por la vía tópica (gotas oftálmicas), a pesar de que se usan con gran frecuencia; tan solo un rango de 1-10 % del medicamento aplicado llega a penetrar a la córnea y llega a los tejidos intraoculares, mientras el 90 % de la aplicación es absorbido y entra en circulación **sistémica** (Jävinena y Järvinen, 1996 ;Robinson, 1993; Anumolu *et al.*, 2009; Barbu *et al.*, 2006; Del Amo y Urtti 2008; Yadav y Ahuja, 2010; Gaudana *et al.*, 2009; Kaur y Kanwar, 2002; Kaur *et al.*, 2004; Le Bourlais *et al.*, 1998; Yash, Justin *et al.*, 2009; Po-Ying *et al.*, 2008; Cocenza Urban *et al.*, 2005; Chan *et al.*, 2007; Ramesh *et al.*, 2009; Gulsen y Anuj, 2004, Carini, 2010)(ver figura 6).

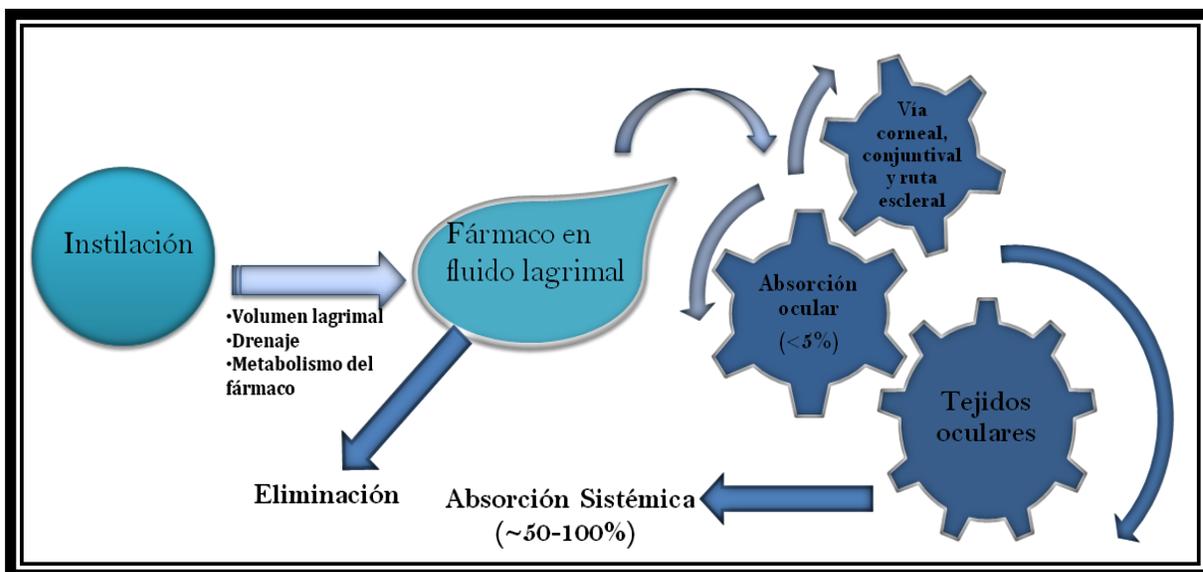


Figura 6: Absorción y disipación de un fármaco por vía oftálmica

Las formas líquidas son las más utilizadas debido a que son más comerciales y de fácil administración y comercialización; en comparación con otras como los insertos u otras formas más novedosas. Dentro de las formas líquidas existen dos: las soluciones acuosas y suspensiones. Debido a que la gran mayoría de los principios activos son solubles en agua, y por lo tanto ofrecen una mayor uniformidad de la dosificación y biodisponibilidad, las soluciones oftálmicas son usadas con frecuencia. (Helcht *et al.*, 1979; Gaudana *et al.*, 2009; Le Bourlais *et al.*, 1998; Cocenza Urban *et al.*, 2005; Ramesh *et al.*, 2009; Swarbrick, 1992; Carini, 2010). Se deben tener ciertos cuidados con la administración de las soluciones como tener las manos limpias, no tocar el gotero ya que están envasadas en un frasco de botella con un cuentagotas para la fácil administración y protegerla de los factores externos de contaminación; sin embargo, esto no garantiza que no exista contaminación ya que si el cuentagotas tuviera algún contacto con los ojos este se contamina (Ali y Lehmussaari, 2006; Helcht *et al.*, 1979). También es una forma farmacéutica en donde la dosificación no es exacta ya que depende de muchos factores como las propiedades fisicoquímicas de la formulación, el tamaño del orificio, tensión superficial, ángulo de contacto, entre otros.

Las soluciones acuosas son una mezcla homogénea y tienen grandes ventajas entre las cuales se encuentran la uniformidad de dosis y la biodisponibilidad, Además de su fácil elaboración. No obstante, también se deben tomar en cuenta diversos factores para la formulación de las soluciones acuosas como son:

- I. La elección correcta de la sustancia medicamentosa en sal
- II. La solubilidad
- III. La concentración terapéutica requerida
- IV. Toxicidad ocular
- V. El pKa
- VI. El efecto del pH sobre la estabilidad
- VII. La tonicidad
- VIII. La capacidad amortiguadora
- IX. La viscosidad
- X. La compatibilidad con otros ingredientes de la formulación (Ali y Lehmussaari, 2006; Helcht *et al.*, 1979; Bernad Bernad *et al.*, 2003; Swarbrick, 1992).

Las soluciones son más susceptibles a aspectos físicos y químicos como el efecto del pH, la tonicidad, la capacidad de amortiguación, la toxicidad; y también presentan desventajas como ardor o quemazón, esto dependerá de la sensibilidad de cada individuo. La penetración de los fármacos en forma de soluciones acuosas en la córnea se mejora mediante el aumento de la concentración de la solución. En este caso lo que se mejora es la viscosidad ya que esto asegura que permanezca mayor tiempo en contacto con el ojo y por lo tanto exista una mayor biodisponibilidad. Algunos agentes para mejorar la viscosidad se muestran en la **tabla 4** (Ali y Lehmussaari, 2006; Bernad Bernad *et al.*, 2003; Gorle y Gattani, 2009; Kaur y Kanwar, 2002; Kaur *et al.*, 2004).

No solo influye la viscosidad para que exista una mayor biodisponibilidad en la córnea sino que también la biodisponibilidad depende de otros factores como son la solubilidad y la estabilidad del fármaco, estos están directamente relacionados con el pH; el pH de las soluciones oftálmicas se encuentra en un rango de pH 4-8.

Tabla 4: Viscosantes para soluciones acuosas (Ali y Lehmussaari, 2006).

Naturales	Sintéticos
Ácido hialurónico	Hidroximetilcelulosa
Goma guar	Alcohol polivinílico
Goma gellan	Hidroximetilcelulosa
	Carboximetilcelulosa
	Carbómeros

En las tablas 5 y 6 se incluyen algunos de los principios activos que se encuentran en una forma farmacéutica líquida; la tabla 5 contiene a los líquidos oftálmicos y la tabla 6 a los colirios incluidos en los Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (2010 y 2011). Se incluyen también los padecimientos en que se utiliza cada principio activo, los laboratorios farmacéuticos que lo elaboran y las presentaciones en las que se encuentran disponibles en México. Se separaron en líquidos oftálmicos y colirios porque así los clasifica la fuente referida. Sin embargo, es necesario aclarar que de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, un colirio es una solución que contiene el o los fármacos y aditivos y que es aplicable únicamente a la conjuntiva ocular. Debe ser totalmente clara, libre de partículas, estéril, isotónica y con un pH neutro o cercano a la neutralidad.

En el año 1992, G. Ciprandi y su equipo de investigación, encontraron que una solución de aspirina al (1 % p/v) para el tratamiento de conjuntivitis alérgica causada por el polen es más eficaz y segura. Otros investigadores descubrieron que la aspirina retrasa el progreso de cataratas por la inhibición de la aldosa reductasa (Ahuja *et al.*, 2008).

El diclofenaco se utiliza frecuentemente en forma tópica en el ojo. A pH fisiológico ocular predomina la forma ionizada y por tanto, se permeabilidad es limitada. Ahuja Munish y su equipo de trabajo, en el año 2006, demostraron que se puede aumentar significativamente la permeación corneal del diclofenaco cuando se disuelve en soluciones amortiguadoras con pH's menores a 6.0; como la reducción del pH también puede provocar que el diclofenaco precipite pueden utilizarse agentes solubilizantes como el aceite de castor polioxetilado o hidroxiprolil- β -ciclodextrinas. Otros autores encontraron que el ajuste de tonicidad con manitol en soluciones acuosas oftálmicas de diclofenaco puede reducir la penetración corneal. Por otra parte, estudios *in vitro* también señalan que el uso de algunos conservadores puede disminuir la penetración corneal, por ejemplo, combinación de metil y propilparabenos, ácido sórbico, entre otros (Ahuja *et al.*, 2008). También existen los polvos para reconstitución que están fabricados a base de liofilizados, éstos tienen una vida útil más prolongada.

Tabla 5: Líquidos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Infecciones externas del ojo, infecciones bacterianas del segmento anterior del ojo (conjuntiva, córnea, úvea anterior, de los párpados y del conducto lagrimal, tracoma, herpes zoster oftálmico.	➤ Amsamicetin		Frasco gotero 5,6,10 o 15 ml de solución	AMSA, ANTIBIÓTICOS DE MÉXICO, S.A. DE C.V. NOVARTIS
	➤ Spersanicol	➤ Cloranfenicol 5 mg /1 ml	Caja con frasco gotero con 10 ml	NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.
	➤ Solvaris			ALVARTIS PHARMA, S.A DE C.V.
Conjuntivitis, úlcera corneal y otras infecciones oculares causadas por m.o. susceptibles y como coadyuvante de la terapia sulfamida.	➤ BLEF-10 con lagrifilm	➤ Alcohol polivinílico 14 mg / 10 ml ➤ Sulfacetamida sódica 100 mg /10 ml	Frasco gotero 15 ml de solución	ALLERGAN, S. A. de C. V.
Infecciones oculares bacterianas causadas por m.o. Úlceras corneales, conjuntivitis.	➤ Ciloxan	➤ Clorhidrato de ciprofloxacino 0.300 g / 100 ml	Frasco gotero Droptainer® con 5 ml	ALCON LABORATORIOS, S. A. de C. V.
Infecciones externas del ojo y/o de sus anexos que afectan los párpados, conjuntiva y/o córnea causada por m.o. sensibles al Cloranfenicol, como conjuntivitis blefaritis, queratitis, queratoconjuntivitis, blefaroconjuntivitis.	➤ Cloramfeni ofteno		Frasco gotero 15 ml de solución	LABORATORIOS SOPHIA, S. A. de C. V.
	➤ Cloran	➤ Cloranfenicol levógiro 0.5 g / 100 ml		LABORATORIOS GRIN, S. A. de C. V.

Continuación Tabla 5: Líquidos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Infecciones externas del ojo y/o sus anexos.	➤ Dobraso`N	➤ Sulfato de tobramicina equivalente 3 mg de tobramicina /1 ml	Frasco gotero con 5 y 15 ml de solución	LABORATORIOS QUÍMICA SON'S, S. A de C. V
	➤ Trazil ofteno		Caja con frasco gotero con 15 ml de solución.	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS
Conjuntivitis bacteriana, blefaritis, queratitis o úlceras corneales causadas por bacterias sensibles.	➤ ENI	➤ Clorhidrato de ciprofloxacino equivalente a 3 mg de ciprofloxacino base /1 ml	Frasco gotero con 5 y 10 ml de solución	LABORATORIOS GROSSMAN, S. A
Infecciones de las estructuras externas del ojo y sus anexos. Estas infecciones incluyen conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis, úlceras corneales, blefaritis y blefaroconjuntivitis, meibomitis aguda y dacriocistitis	➤ Garamicina Oftálmica	• Sulfato de gentamicina equivalente a 300 mg de gentamicina /100 ml	Frasco con 10 ml	SCHERING-PLOUGH, S.A. DE C.V.
	➤ Garamsa		Frasco-gotero de 5 y 6 ml	AMSA, ANTIBIÓTICOS DE MÉXICO, S.A. DE C.V
Infecciones superficiales del ojo como: blefaritis, conjuntivitis, queratitis, dacriocistitis, queratoconjuntivitis, meibomitis causadas por bacilos gramnegativos aerobios.	➤ Isenia	➤ Tobramicina 3 mg /1 ml	Frasco con 5 o 15 ml Caja con 3 o 4 frascos gotero 3 ml	LABORATORIOS KENER, S.A. DE C.V.
	➤ Obry		Frasco gotero con 15 ml	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.
	➤ Tobrex		Frasco gotero Drop-tainer® con 5 ml	ALCON LABORATORIOS, S.A. DE C.V.
	➤ Verbram		Caja con frasco gotero plástico con 5, 6 ó 15 ml.	AMSA, ANTIBIÓTICOS DE MÉXICO, S.A. DE C.V.

Continuación Tabla 5: Líquidos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Infecciones externas del ojo y/o de sus anexos como: conjuntivitis, blefaritis, queratitis y úlceras corneales causadas por microorganismos sensibles al ciprofloxacino.	➤ Kenzoflex	➤ Clorhidrato de ciprofloxacino monohidratado equivalente a 3 mg de ciprofloxacino /1 ml	Frasco gotero 5 y 10 ml de solución.	PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COLLINS, S.A. DE C.V.
	➤ Sophixin ofteno		Caja con frasco gotero con 5 ml de solución.	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS
Tratamiento de las infecciones bacterianas del segmento anterior del ojo y sus partes contiguas, como conjuntivitis, blefaritis, blefaroconjuntivitis debido a gérmenes sensibles.	➤ Lomacin	➤ Clorhidrato de lomefloxacino equivalente a 3 mg de lomefloxacino /1 ml	Caja con frasco gotero con 5 ml.	NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.
En el tratamiento de blefaritis, conjuntivitis y queratitis ocasionadas por organismos susceptibles, incluyendo <i>Fusarium solani</i> .	➤ Miconacina	➤ Natamicina 50 mg /1 ml	Frasco gotero con 10 ml	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.
Infecciones bacterianas oculares y de sus anexos como: conjuntivitis, queratitis, ulceraciones corneales, blefaritis ulcerativa con conjuntivitis asociada y dacriocistitis crónica.	➤ Neosporin oftálmico	➤ Sulfato de polimixina B equivalente a 5,000 U.I polimixina B / 1 ml ➤ Sulfato de neomicina equivalente a 1.7 mg neomicina base /1 ml ➤ Gramicidina 0.025 mg /1 ml	Caja con frasco gotero con 10 y 15 ml.	ALCON LABORATORIOS, S.A. DE C.V.
	➤ Nepol		Frasco gotero 10 ó 15 ml de solución oftálmica	AMSA, ANTIBIÓTICOS DE MÉXICO, S.A. DE C.V.
	➤ Polixin ofteno		Frasco gotero conteniendo 15 ml de solución oftálmica	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS
	➤ Vitiquex		Frasco gotero integrado con 5, 10 y 15 ml (VP). Frasco gotero integrado con 15 ml (GI) (SS).	QUIMICA SON'S, S.A. DE C.V., LABORATORIOS

VP= Venta al Público, SS= Venta al Sector Salud

Continuación Tabla 5: Líquidos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Infecciones externas del ojo como: blefaritis, conjuntivitis infecciosa, queratitis, úlceras corneales.	➤ Ocuflax	➤ Ofloxacina 0.300 g /100 ml	Caja con frasco gotero con 5 ml.	ALLERGAN, S.A. DE C.V.
Úlceras corneales y conjuntivitis.	➤ Opthaflox	➤ Clorhidrato de ciprofloxacino monohidratado equivalente a 0.30 g de ciprofloxacino / 100 ml	Frasco gotero con 10 ml. OPHTHAFLOX	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.
Infecciones bacterianas oculares o cuando exista riesgo de las mismas como conjuntivitis, queratitis, ulceraciones corneales, blefaroconjuntivitis e intervenciones quirúrgicas.	➤ Septilisin	➤ Sulfato de polimixina B equivalente a 500,000 U.I /100 ml polimixina B ➤ Sulfato de neomicina equivalente a 350 mg de neomicina base /100 ml ➤ Gramicidina 25 mg /100 ml	Frasco gotero con 10 y 15 ml.	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V
Está indicado en el tratamiento de conjuntivitis, queratoconjuntivitis, blefaroconjuntivitis, meibomitis y dacriocistitis infecciosas causadas por microorganismos susceptibles a las sulfonamidas.	➤ Sulfacetamid ofteno	➤ Sulfacetamida sódica 100 mg/1 ml	Frasco gotero con 15 ml de solución	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS
Infección e inflamación ocular: infecciones externas del globo ocular y/o de sus anexos, como conjuntivitis, blefaroconjuntivitis y queratoconjuntivitis.	➤ Trazinac ofteno	➤ Sulfato de tobramicina equivalente a 3 mg tobramicina / 1 ml • Diclofenaco 1 mg /1 ml	Caja con frasco gotero con 5 ml de solución	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS
Está indicado en profilaxis quirúrgica, queratitis bacteriana, úlceras corneales, blefaritis bacteriana, ophtalmia neonatorum (infección ocular del recién nacido), y en conjuntivitis bacteriana.	➤ Vigamoxi	➤ Clorhidrato de moxifloxacino equivalente a 5 mg de moxifloxacino / 1 ml	(Drop-tainer®), con 5 ml de solución oftálmica estéril al 0.5 %.	ALCON LABORATORIOS, S.A. DE C.V.
Infecciones oculares externas, conjuntivitis y queratitis agudas.	➤ Zymar	➤ Gatifloxacino sesquihidratado equivalente a 3.0 mg gatifloxacino / 1 ml	Caja de cartón con frasco gotero de 5 ml	ALLERGAN, S.A. DE C.V.

Continuación Tabla 5: Líquidos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Está indicado en los padecimiento inflamatorios y alérgicos, sensibles a esteroides, de la conjuntiva bulbar y tarsal, párpados y segmento anterior del globo ocular, como blefaroconjuntivitis alérgica y por contacto, episcleritis, queratoconjuntivitis flictenular, blefaroconjuntivitis seborreica y escamosa, escleritis, queratoconjuntivitis primaveral y atópica, queratitis por acné rosácea y prurigo solar, queratitis por herpes zoster, iritis, iridociclitis, queratouveítis, queratitis disciforme, queratoconjuntivitis químicas y térmicas, postoperatorio de cirugía intraocular (incluyendo la aplicación de láser) y rechazo de injerto córneoal.	➤ Dexafrin ofteno	➤ Fosfato sódico de dexametasona equivalente a 1 mg de fosfato de dexametasona / 1 ml	Frasco gotero conteniendo 5 ml de solución.	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS
Indicado en queratitis, iritis, queratouveítis, conjuntivitis, iridociclitis, episcleritis, queratoconjuntivitis química/térmica, queratoconjuntivitis flictenular, escleritis, blefaroconjuntivitis primaveral/por contacto/atópica, queratitis disciforme/acné rosácea, y también está indicado en los procesos postquirúrgicos de cirugía intraocular.	➤ Predyamsa	➤ Fosfato sódico de prednisolona equivalente a 5 mg de fosfato de prednisolona /1 ml	Frasco gotero con 5, 6 ó 10 ml	AMSA, ANTIBIÓTICOS DE MÉXICO, S.A. DE C.V.
Conjuntivitis agudas, crónicas y alérgicas, escleritis, uveítis e iridociclitis. Infecciones de la córnea, queratitis, úlcera marginal, trastornos tróficos, quemaduras físicas o químicas de la conjuntiva o de la córnea. Reacciones inflamatorias.	➤ Alin oftálmico	➤ Fosfato sódico de dexametasona equivalente a 0.90 mg de fosfato de dexametasona / 1 ml ➤ Sulfato de neomicina equivalente a neomicina base 3.5 mg /1 ml	Caja con frasco gotero con 5 ml.	CHINOIN, PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, S.A. DE C.V.

Continuación Tabla 5: Líquidos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Indicada en reacciones inflamatorias	➤ Biodexan ofteno	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fosfato sódico de dexametasona equivalente a 1 mg fosfato de dexametasona /1 ml ➤ Sulfato de neomicina equivalente a 3.5 mg neomicina /1 ml. ➤ Sulfato de polimixina B equivalente a 16,250 U.I de polimixina B / 1 ml ➤ Clorhidrato de fenilefrina 1.5 mg /1 ml 	Frasco gotero conteniendo 5 ml de solución.	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS
Está indicado en el tratamiento de la inflamación ocular. También es recomendado para el tratamiento de reacciones inflamatorias y alérgicas que involucran las estructuras superficiales del ojo cuando se sospecha, anticipa o confirma la presencia de infecciones bacterianas: conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis, blefaritis, blefaroconjuntivitis, meibomitis aguda y dacriocistitis.	➤ Garasone oftálmico	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sulfato de gentamicina equivalente a 300 mg de gentamicina / 100 ml ➤ Fosfato disódico de betametasona 100 mg /100 ml 	Caja con un frasco con 10 ml y gotero integrado	SCHERING-PLOUGH, S.A. DE C.V
Enfermedades inflamatorias del segmento anterior del ojo asociadas con infecciones por microorganismos como: blefaroconjuntivitis, episcleritis, queratoconjuntivitis, queratitis por herpes zoster, iritis, iridociclitis, queratouveítis, queratoconjuntivitis químicas y térmicas.	➤ Levodexan	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 21-fosfato de dexametasona sódica equivalente a 76 mg dexametasona / 100 ml 	Frasco gotero 10 ml.	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.
	➤ Nispil	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cloranfenicol levógiro 200 mg / 100 ml 	Caja con frasco gotero 10 ml.	QUIMICA SON'S, S.A. DE C.V., LABORATORIOS

Continuación Tabla 5: Líquidos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Enfermedades inflamatorias del segmento anterior del ojo asociadas con infección por microorganismos	↘ Levofenil	<ul style="list-style-type: none"> ↘ 21-fosfato de dexametasona sódica, equivalente a 76 mg de dexametasona / 100 ml ↘ Cloranfenicol levógiro 200 mg /100 ml ↘ Clorhidrato de fenilefrina 120 mg /100 ml 	Frasco gotero con 5 ml.	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.
Enfermedades inflamatorias del segmento anterior del ojo, indicada en blefarconjuntivitis, episcleritis, queratoconjuntivitis, queratitis por herpes zoster, iritis, iridociclitis, queratouveítis, queratoconjuntivitis química y térmica, y postoperatorio de cirugía ocular.	↘ Neobacigrin	<ul style="list-style-type: none"> ↘ Sulfato de polimixina B equivalente a 600,000 U.I. de polimixina base / 100 ml ↘ Sulfato de neomicina equivalente a 0.350 g de neomicina base / 100 ml ↘ 21-fosfato de dexametasona sódica equivalente a 21-fosfato de dexametasona 0.100 g/100 ml 	Frasco gotero con 5 ml.	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.
En infecciones superficiales del ojo acompañadas de inflamación como: blefaritis, conjuntivitis, queratitis, dacriocistitis, queratoconjuntivitis, meibomitis, coadyuvante en el tratamiento de infecciones intraoculares severas.	↘ Obrydex	<ul style="list-style-type: none"> ↘ Tobramicina 3.0 mg /1 ml ↘ Dexametasona 21 fosfato equivalente a dexametasona base 1 mg / 1 ml 	Frasco gotero con 5 ml.	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.

Continuación Tabla 5: Líquidos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Afecciones inflamatorias del segmento anterior del ojo o de sus anexos y en las complicaciones por una infección causada por gérmenes sensibles a la neomicina, como en los casos de: queratitis superficial y queratitis profunda.	➤ Soldrin oftálmico	➤ Fosfato sódico de dexametasona equivalente a 1 mg de dexametasona /1 ml de fosfato	Caja con frasco con gotero integral con 10 ml.	PISA, S.A. DE C.V., LABORATORIOS
Queratitis infecciosas .Lesiones corneales por agentes químicos, quemaduras o radiación. Lesiones debidas a intervenciones quirúrgicas o cuerpos extraños.	➤ Sondex-Of	➤ Sulfato de neomicina equivalente a 3.5 mg de neomicina base /1 ml	Caja de cartón con frasco con gotero con 5 ml.	QUIMICA SON'S, S.A. DE C.V., LABORATORIOS
Conjuntivitis infecciosas y alérgicas. Iritis aguda. Iridociclitis. Uveítis anterior. Ulceración marginal recurrente. Blefaritis, incluyendo la infecciosa y la alérgica.			Frasco gotero con 5 ml.	
Indicado en infecciones oculares y sus anexos, como conjuntivitis, blefaritis, queratitis y úlceras corneales causadas por microorganismos susceptibles, profilaxis prequirúrgica y posquirúrgica ocular.	➤ Sophixin Dx Ofteno	➤ Clorhidrato de ciprofloxacino monohidratado equivalente a 3 mg de ciprofloxacino /1 ml ➤ Dexametasona 1 mg /1 ml	Caja con frasco gotero conteniendo 5 ml de solución	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS
Está indicado en el tratamiento de blefaritis, conjuntivitis bacterianas, úlceras corneales y todos aquellos procesos infecciosos oculares en donde se requiera asociar un antiinflamatorio del tipo de la dexametasona.	➤ Uvix	➤ Clorhidrato de ciprofloxacino equivalente a 3.50 mg de ciprofloxacino / 1 ml ➤ Dexametasona 1 mg / 1 ml	Caja de cartón con frasco gotero integral de 5 y 10 ml. Frasco de plástico etiquetado con gotero integral de 5 y 10 ml.	QUIMICA SON'S, S.A. DE C.V., LABORATORIOS

Continuación Tabla 5: Líquidos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Indicado para la disminución a largo plazo de la presión intraocular de pacientes con glaucoma de ángulo abierto o con hipertensión ocular.	➤ Agglad Ofteno	➤ Tartrato de brimonidina 2 mg /1 ml	Caja con frasco gotero con 5 ml de solución.	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS
	➤ Alphagan	➤ Tartrato de brimonidina 1.5 mg 0.15 % ó 2.0 mg 0.20 %	0.2 %: caja con frasco con 5 ml, 10 ml y 15 ml. 0.15 %: caja con frasco con 5 ml.	ALLERGAN, S.A. DE C.V.
Es efectivo para bajar la presión intraocular sea o no acompañada de glaucoma. También es indicado en el tratamiento de pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto.	➤ BTX-HA Ofteno	➤ Clorhidrato de Betaxolol equivalente a 2.5 mg betaxolol / 1 ml	Caja con frasco gotero con 5 ml de solución.	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS
Reductor de la presión intraocular (IOP), elevada en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, combinando la acción de un agonista alfa 2 adrenérgico selectivo más un agente beta bloqueador no selectivo de aplicación tópica (oftálmica).	➤ Combigan D	➤ Tartrato de brimonidina 2 mg / 100 ml ➤ Maleato de timolol 5 mg / 100 ml	Caja con frasco gotero con 5 ml.	ALLERGAN, S.A. DE C.V.

Continuación Tabla 5: Líquidos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Indicado para el control de la presión intraocular en aquellos pacientes que presentan glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) o hipertensión ocular (HTO).	→ GAAP Ofteno	→ Latanoprost 0.05 mg/1 ml	Caja con frasco gotero conteniendo 2.5 y 3 ml de solución.	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS
	→ Latsol		Caja con frasco gotero conteniendo 2.5 ml de solución.	AMSA, ANTIBIÓTICOS DE MÉXICO, S.A. DE C.V.
Reducción de la (IOP) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que son refractarios al empleo de betabloqueadores tópicos o análogos de las prostaglandinas utilizados como monofármacos	→ Ganforti	→ Bimatoprost 0.3 mg/1 ml → Maleato de timolol equivalente a 5 mg de timolol /1 ml	Caja con 1 frasco con 3 ml.	ALLERGAN, S.A. DE C.V.
Disminuye la presión intraocular elevada a normal, asociada o no con glaucoma, intolerancia a otros medicamentos antiglaucomatosos, elevación postoperatoria de presión intraocular (excepto en cirugía filtrante), algunos casos de glaucoma secundario (cuando está indicado el tratamiento médico).	→ Globitan	→ Maleato de timolol equivalente a 5 mg de timolol /1 ml	Caja con frasco gotero con 5 ml.	AMSA, ANTIBIÓTICOS DE MÉXICO, S.A. DE C.V.
	→ IMOT OFTENNO		Caja con frasco gotero con 15 ml de solución.	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS

Continuación Tabla 5: Líquidos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Indicado para la disminución a largo plazo de la IOP de pacientes con glaucoma de ángulo abierto o con hipertensión ocular	→ KrytanteK ofteno	<ul style="list-style-type: none"> → Clorhidrato de dorzolamida equivalente a 20 mg de dorzolamida /1 ml → Maleato de timolol equivalente a 5 mg de timolol /1 ml → Tartrato de brimonidina 2 mg / 1 ml 	Caja con frasco gotero conteniendo 5 ml.	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS
Indicado en la reducción de la (IOP) elevada en pacientes con glaucoma o hipertensión intraocular.	→ Lumigan	→ Bimatoprost 0.3 mg/1 ml	Caja de cartón con frasco gotero integral con 3 ml.	ALLERGAN, S.A. DE C.V.
Indicada para el tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma de ángulo abierto; disminución de (IOP).	→ Nor-Tenz	→ Brimonidina tartrato 2.0 mg /1 ml	Caja con frasco gotero de plástico con 5.0 y 10.0 ml de solución.	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.
Indicada para el tratamiento de la (IOP) elevada en pacientes con hipertensión ocular, glaucoma de ángulo abierto, glaucoma pseudoexfoliativo y otros glaucomas secundarios de ángulo abierto.	→ Piobaj	→ Clorhidrato de dorzolamida equivalente a 20 mg de dorzolamida /1 ml	Frasco con 5.0 ml solución oftálmica transparente casi incolora y ligeramente viscosa.	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.
Glaucoma e hipertensión ocular.	→ Rescula	→ Isopropil unoprostona 1.2 mg/1 ml	Caja con frasco gotero con 5 ml	NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.
Indicado para disminuir la (IOP) en glaucoma de ángulo abierto, glaucoma afáquico, hipertensión ocular y algunos glaucomas secundarios.	→ Shemol	→ Maleato de timolol equivalente a 500 mg de timolol /1 ml	Frasco gotero con 5 ml	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.
Indicado en el manejo de la presión intraocular	→ Travatan	→ Travoprost	Frasco gotero Drop-	ALCON

elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular como terapia primaria o terapia adjunta.	40 µg /1 ml	Tainer® en forma oval con 2.5 ml	LABORATORIOS, S.A. DE C.V.
--	-------------	----------------------------------	----------------------------

Continuación Tabla 5: Líquidos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Indicado para controlar la (IOP) en pacientes con hipertensión ocular, glaucoma primario de ángulo abierto y glaucoma con catarata incipiente. También se utiliza en algunos casos de glaucoma secundario en los que es conveniente la farmacoterapia y en pacientes con ángulo estrecho.	→ Timozard	→ Maleato de timolol equivalente a 5 mg y 2.5 mg de timolol /1 ml	Frasco gotero integral con 5 ml de solución oftálmica al 0.5 %. Frasco gotero integral con 5 ml de solución oftálmica al 0.25 %.	PIZZARD, S.A. DE C.V. LABORATORIOS
	Indicado en el tratamiento de la hipertensión intraocular, glaucoma de ángulo abierto y glaucoma pseudoexfoliativo, en pacientes en quienes están contraindicados o no responden a los β-bloqueantes tópicos solos.	→ Trovost	→ Clorhidrato de dorzolamida equivalente a 20 mg de dorzolamida /1 ml	Frasco gotero con o sin caja con 5 ó 10 ml. Caja con 1, 2, 3 ó 4 frascos gotero con 3 ml.
→ Cosopt		→ Maleato de timolol equivalente a 5 mg de timolol /1 ml	Frasco con 5 ml	MERCK SHARP & DOHME DE MEXICO, S.ADE C.V.
Se indica para aliviar la irritación y/o congestión ocular; también está indicado en el tratamiento de las condiciones alérgicas o inflamatorias oculares	→ Fenixil-OF	→ Clorhidrato de nafazolina 0.16 mg / 1 ml	Caja con frasco gotero integral con 5, 10, 15 y 30 ml (VP) (exportación).	QUIMICA SON'S, S.A. DE C.V., LABORATORIOS
		→ Maleato de fenilamina 3 mg / 1 ml	Frasco gotero integral con 5, 10, 15 y 30 ml (VP) (exportación).	
		→ Clorhidrato de nafazolina 16 mg / 100 ml	Caja con frasco gotero integral con 30 ml (SS) (GI).	
		→ Maleato de fenilamina 300 mg / 100 ml		

Continuación Tabla 5: Líquidos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Indicado para la prevención y tratamiento de conjuntivitis alérgicas incluyendo: conjuntivitis alérgica estacional, conjuntivitis alérgica perenne y la queratoconjuntivitis vernal.	→ Opticrom	→ Cromoglicato de sodio 4.0 g/100 ml	Caja con frasco gotero con 5 ml de OPTICROM® al 4 %.	SANOFI-AVENTIS DE MÉXICO, S.A. DE C.V.
Padecimientos oculares alérgicos estacionales y/o crónicos, como conjuntivitis primaveral y atópica y queratoconjuntivitis primaveral inespecífica.	→ Alecrom	→ Cromoglicato de sodio 2 g / 100 ml	ALERCROM 2 %: Frasco gotero con 5 ml.	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.
	→ Crorin	→ Cromoglicato de sodio 4 g / 100 ml	ALERCROM 4 %: Frasco gotero con 5 ml. 20 mg : Caja con frasco gotero con: 5 ml 40 mg : Caja con frasco gotero con: 5 ml	
Indicada para el tratamiento de los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica estacional y perenne.	→ Amsler	→ Clorhidrato de azelastina 0.5 mg/1 ml	Caja con frasco gotero con 6 ml de solución oftálmica en presentación GI.	AMSA, ANTIBIÓTICOS DE MÉXICO, S.A. DE C.V
	→ Az ofteno		Caja con frasco gotero con 5 ml de solución.	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS

--

Continuación Tabla 5: Líquidos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Indicado para el alivio de la irritación y enrojecimiento del ojo ocasionado por polvo, frío, viento, rayos solares, exposición a la luz intensa, alergia relacionada con el polen, contaminación y lentes de contacto, y como lubricante ocular, está indicado para el tratamiento de los síntomas del padecimiento del ojo seco.	➤ Grimal	➤ Oximetazolina clorhidrato 0.25 mg / 1 ml ➤ Hialuronato de sodio 2 mg / 1 ml	Caja con frasco gotero con 10 ml.	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.
Indicado para la mejoría de la hiperemia, el ardor, la resequeadad y la sensación de cuerpo extraño debidos a irritación ocular por rayos solares, polvos, aire, aguas cloradas, agentes químicos débiles, exposición a la luz intensa y a cualquier otra condición que provoque irritación ocular leve (conjuntivitis irritativa). Además puede utilizarse como tratamiento complementario en los padecimientos oculares infecciosos o inflamatorios.	➤ Hyalox ofteno	➤ Clorhidrato de oximetazolina 0.125 mg / 0.500 ml ➤ Hialuronato de sodio 1 mg / 0.500 ml	Caja conteniendo 20 ampolletas unidosis de 0.5 ml cada una, en sobres de 5.	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS
Está especialmente indicado para la prevención temporaria de la picazón o comezón ocular, provocada por la conjuntivitis alérgica, así como el tratamiento de signos y síntomas oculares asociados con padecimientos alérgicos.	➤ Patanol al 0.1 %	➤ Clorhidrato de Olopatadina equivalente a 1 mg de olopatadina / 1 ml	Envases plásticos tipo Drop-tainer ^{MR} con 2.5, 5, 10 y 15 ml.	ALCON LABORATORIOS, S.A. DE C.V
	➤ Provigenol		Frasco con 5 ml Cajas con 3 ó 4 frascos con 3 ml y frasco sin caja con 3 ml	LABORATORIOS KENER S.A. DE C.V.
Conjuntivitis alérgica no infecciosa. Descongestivo y lubricante ocular.	➤ Oxylin liquifilm	➤ Clorhidrato de oimetazolina 0.25 mg/1 ml	Caja con frasco gotero con 10 ml	ALLERGAN, S.A. DE C.V.

Continuación Tabla 5: Líquidos oftálmicos.

Para el alivio temporal de molestias debidas a irritaciones menores de los ojos provocadas por luz solar, polvo, humo, agua clorada (natación), lentes de contacto. Como protector contra otras irritaciones o para aliviar la resequedad de los ojos.	➤ Visine extra	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Clorhidrato de Tetrizolina 0.50 mg /1 ml ➤ Macrogol 11.28 mg/1 ml ➤ Povidona 10 mg / 1 ml ➤ Dextrán 70 1 mg /1 ml 	Frasco de polipropileno con 15 ml, 19.5 ml y 30 ml y caja de cartón	PFIZER, CONSUMER HEALTH CARE (CHC)
Alivio y prevención de los signos y síntomas de las conjuntivitis alérgicas.	➤ Zaditen oftá	➤ Fumarato de ketotifeno equivalente a 0.25 mg de ketotifeno /1 ml	Caja con frasco gotero de 5 ml al 0.025 %.	NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.
En el alivio temporal del enrojecimiento ocular asociado con irritaciones menores del ojo como alergias causadas por polen, resfriados, polvo, smog, viento, aguas cloradas o uso de lentes de contacto.	➤ Afazol Grin	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Clorhidrato de nafazolina 1.0 mg/1 ml Como diluyente: Alcohol polivinílico 14 mg	Frasco gotero con 25 ml y 15 ml.	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.

Continuación Tabla 5: Líquidos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
---------------------------	-------------	------------------	--------------	-------------

(nombre comercial)				
En infecciones oculares leves ya sean de origen séptico o alérgico, acompañadas de irritación. Tiene propiedades antiséptica y astringente.	➤ Afazol Z	➤ Clorhidrato de nafazolina 0.1 g / 100 ml ➤ Sulfato de zinc 0.200 g /100 ml	Frasco gotero con 15 y 25 ml	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.
Descongestivo adrenérgico. Congestión de la conjuntiva ocular. Indicada para el alivio temporal de la congestión ocular, prurito e irritación menor.	➤ Alfasina	➤ Clorhidrato de nafazolina 1 mg/1 ml	Frasco gotero con 15 ml para venta al público y venta como Genérico Intercambiable (GI).	ALVARTIS PHARMA S.A. DE C.V.
	➤ Ophabrik		Caja con un frasco gotero con 5, 6, 10, 15 ó 25 ml de solución	AMSA, ANTIBIÓTICOS DE MÉXICO, S.A. DE C.V.
En el alivio temporal del enrojecimiento ocular asociado con irritaciones menores del ojo como alergias causadas por polen, rayos solares, polvo, aire, aguas cloradas, agentes químicos débiles, exposición a la luz intensa o uso de lentes de contacto y cualquier otra condición que provoque irritación leve.	➤ Celunaf	➤ Clorhidrato de nafazolina 0.500 mg/1 ml	Frasco gotero con 15 ml de solución oftálmica.	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.
Indicado para la mejoría de la hiperemia, el ardor, la resequedad y la sensación de cuerpo extraño debidos a irritación ocular por rayos solares, polvo, aire, aguas cloradas, agentes químicos débiles, exposición a la luz intensa. Además, puede utilizarse como tratamiento complementario en los padecimientos oculares infecciosos o inflamatorios.	➤ Naphacel ofteno	➤ Clorhidrato de nafazolina 1 mg / 1 ml ➤ Hipromelosa 5 mg /1 ml	Frasco gotero con 15 ml de solución.	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS
Conjuntivitis no infecciosas agudas y crónicas, irritaciones de la conjuntiva no específicas (también como post-tratamiento de conjuntivitis bacteriana o viral). Enjuague del canal lagrimal.	➤ Oculosan	➤ Nitrato de nafazolina 0.05 mg /1 ml ➤ Sulfato de zinc 0.20 mg /1 ml	Caja con frasco gotero con 10 ml	NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.

Continuación Tabla 5: Líquidos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Inhibición de la miosis durante la operación de cataratas. Inflamación y dolor postoperatorio después de operación de cataratas y otras intervenciones quirúrgicas. Profilaxis preoperatoria y postoperatoria del edema macular cistoide. Estado inflamatorio no infeccioso en la parte anterior del ojo (por ejemplo, conjuntivitis no infecciosa).	↘ 3-A Ofteno	↘ Diclofenaco Sódico 1 mg / 1 ml	Caja con frasco gotero 5 ml de solución.	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS
ACULAREN® 0.5 % Solución oftálmica está indicado para el alivio del prurito ocular, hiperemia conjuntival y sensación de cuerpo extraño en conjuntivitis alérgicas. En estados posquirúrgicos, inflamaciones crónicas no infecciosas como conjuntivitis, queratoconjuntivitis y episcleritis, ACULAREN® 0.4 % Solución oftálmica está indicado para el alivio del prurito ocular debido a conjuntivitis alérgica estacional y para la reducción del dolor y fotofobia en cirugía refractiva. ACULAREN®, sin conservadores, en unidosis se indica para pacientes que presentan hipersensibilidad a los conservadores, para reducir el dolor ocular y fotofobia consecuencia de un estado posquirúrgico	↘ Acularen	↘ Ketorolaco trometamina 4 mg /1.0 ml 0 ↘ Ketorolaco trometamina 5 mg/1.0 ml	ACULAREN® 0.4 %: Caja con frasco de 5 ml. ACULAREN® 0.5 %: Caja con frasco de 5 y 10 ml. ACULAREN® Caja con 12 ampolletas unidosis de 0.4 ml.	ALLERGAN, S.A. DE C.V.
Indicado en la inflamación y dolor post-quirúrgico secundarios a la cirugía de catarata y cirugía refractiva. Profilaxis pre y postoperatoria del edema macular quístico. Así como también en inflamaciones no infecciosas de segmento anterior	↘ Coxylan Ofteno	↘ Meloxicam 0.3 mg/1.0 ml	Caja con frasco gotero conteniendo 5 ml de solución.	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS

Continuación Tabla 5: Líquidos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
<p>En el tratamiento de úlceras corneales y en la inflamación de la córnea y la conjuntiva debidas a traumatismos que no estén asociados con infección.</p> <p>En estado inflamatorio no infeccioso en la parte anterior del ojo (por ejemplo, conjuntivitis no infecciosa).</p> <p>Para reducir la inflamación subsecuente a la cirugía de cataratas. Profilaxis pre y postoperatoria del edema macular cistoide en relación con la extracción de cataratas e implantación intraocular de lentes y alivio del dolor y la fotofobia en pacientes sometidos a cirugía refractiva córnea.</p>	↘ Diclanex	↘ Diclofenaco sódico 1 mg/1 ml	Caja con frasco gotero con 5, 6 ó 15 ml.	AMSA, ANTIBIÓTICOS DE MÉXICO, S.A. DE C.V.
	↘ Flogoken		Frasco con o sin caja con 5 y 15 ml. Caja con 1, 2,3 ó 4 frascos con 3 ml.	LABORATORIOS KENER, S.A. DE C.V.
	↘ Lodyfen		Frasco gotero con 10 ml	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V
<p>Indicada para el alivio de sensación de cuerpo extraño en conjuntivitis alérgica, así como prurito e hiperemia conjuntival. También en inflamaciones crónicas no infecciosas, como episcleritis, conjuntivitis y queratoconjuntivitis, debidas a estados posquirúrgicos.</p>	↘ Godek	↘ Ketorolaco trometamina. 5 mg /1 ml	Frasco con gotero integral con 5 ml.	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V
	↘ Kendol		Frasco con o sin caja con 5 ó 10 ml. Caja con 1, 2, 3 ó 3 frascos gotero con 3 ml	LABORATORIOS KENER, S.A. DE C.V
<p>Está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas asociados a la conjuntivitis alérgica.</p>	↘ Kedrop	↘ Fumarato de ketotifeno equivalente a 0.25 y 0.50 mg de ketotifeno / 1 ml	Caja con frasco gotero de plástico con 5.0 ml de solución al 0.025 %. Caja con frasco gotero de plástico con 5.0 ml de solución al 0.050 %.	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.

Continuación Tabla 5: Líquidos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Alternativa terapéutica para el mantenimiento de la midriasis transoperatoria de extracción de catarata extracapsular.	↘ Ocufen	↘ Flurbiprofeno Sódico 0.3 mg /1 ml	Frasco gotero de plástico conteniendo 2.5 ,3.5 y 5 ml.	ALLERGAN, S.A. DE C.V.
Indicado en el tratamiento del dolor y la inflamación relacionados con la cirugía de cataratas.	↘ Nevanac	↘ Nepafenaco 1.0 mg/1 ml	Caja con envase plástico Drop-tainer® (cuentagotas oftálmico) con 3.0 y 5.0 ml de suspensión oftálmica.	ALCON LABORATORIOS, S.A. DE C.V.
Inflamación postoperatoria en la cirugía de las cataratas y otras intervenciones quirúrgicas. Prevención del edema macular cistoide tras la cirugía de cataratas con implantación de lentes intraoculares. Inflamación postraumática en heridas no penetrantes y penetrantes. Inhibición de la miosis en la cirugía de cataratas. Alivio del dolor y de la fotofobia.	↘ Voltaren ofteno	↘ Diclofenaco sódico 1 mg / 1 ml	Caja con frasco gotero con 5 ml.	NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.
Como coadyuvante en el tratamiento del edema corneal.	↘ Hiperton	↘ Solución oftálmica al 10 % contiene: cloruro de sodio 100 mg/1 ml ↘ Solución oftálmica al 5 % contiene: Cloruro de sodio 50 mg/1 ml	Frasco gotero con 10 ml al 10 %. Frasco gotero con 10 ml al 5 %.	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.
Resequedad del ojo, irritación, lubricante, inflamación, o ausencia de producción de lágrimas	↘ Acuafile ofteno	↘ Alcohol polivinílico 14 mg/ ml	Caja con frasco gotero con 15 ml	LABORATORIOS SOPHIA S.A DE C.V.
	↘ Lubrik		Caja con frasco gotero con 10 ml	LABORATORIOS GRIN S.A. DE C.V.

Continuación Tabla 5: Líquidos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Ardor, irritación, resequedad, refresca síntomas por condiciones ambientales.	➤ Lacrima plus	➤ Hidroxipropil-metilcelulosa 3 mg/1 ml ➤ Dextran 70 1 ml/1 ml ➤ Glicerina 2 mg/1 ml	Envase con 15 ml	ALCON LABORATORIOS S.A. DE C.V.
Sequedad de los ojos, la falta de lagrimeo e irritación ocular.	➤ Optive	➤ Glicerina 9 mg/1 ml ➤ Carboximetilcelulosa sódica 5 mg /1 ml	Caja con 1 frasco con: 5 ml, 10 ml y/o 15 ml	ALLERGAN S.A. DE C.V.
Ardor, irritación, sequedad ocular, molestias por exposición al viento y al sol.	➤ Refresh Liquigel	➤ Carboximetilcelulosa sódica al 1 %, con Purite (complejo de oxiclora estabilizado), agua purificada / 1 ml	Caja con un frasco con 15 ml	ALLERGAN S.A. DE C.V.
Ardor, irritación, sequedad ocular, molestias por exposición al viento y al sol. Lubricante	➤ Refresh Tears	➤ Carboximetilcelulosa sódica 0.5 mg/1 ml) ➤ Purite 0.05 mg/1 ml	Caja con un frasco con: 10 ó 15 ml	ALLERGAN S.A. DE C.V.
Sequedad ocular severa con insuficiencia lacrimal, intolerancia a métodos tradicionales para ojo seco.	➤ Dunason	➤ Sulfato de condroitin 0.003 g / 1 ml ➤ Hialuronato de sodio 0.0001 g/1 ml ➤ Aprotinina 0.00005 g /1 ml	Envases con: 2.5, 5, 10, 15 ml	ALCON LABORATORIOS S.A. DE C.V.
Ojo seco, lágrima artificial, cicatrizante corneal, trauma del parpadeo, adherente, cicatrizante epitelial, postquirúrgico de cirugía refractiva (Lasik y PRK)	➤ Zonaker	➤ Hialuronato de sodio 4 mg /1 ml	Caja con frasco gotero con 15 ml	LABORATORIOS GRIN S.A. DE C.V.
	➤ Lagricel Ofteno		Caja con 20 dosis únicas de 0.5 ml cada una, en sobres de 5.	LABORATORIOS SOPHIA S.A. DE C.V.

Continuación Tabla 5: Líquidos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Lubricante ocular, vehículo oftálmico que prolonga el tiempo de contacto de fármacos tópicos, modifica interfase aire-lágrima en lentes de contacto, prolonga tiempo de película lagrimal precorneal.	➤ Lubalvar	➤ Hipromelosa Hidroxipropilmetilcelulosa Al 0.5 % 5 mg /1 ml Al 2 % 20 mg /1 ml	Lubalvar 0.5 % y 2 % Frasco gotero con 15 ml, también en G.I.	ALVARTIS PHARMA S.A. DE C.V.
	➤ Meticel Ofteno		Frasco gotero con 10 ml de solución	LABORATORIOS SOPHIA S.A. DE C.V.
Lubricante, balance de electrolitos similar a la lágrima, síndrome de ojo seco.	➤ Systane	➤ Polietilenglicol 400 (grado farmacéutico) 4 mg/ ml ➤ Propilenglicol (grado farmacéutico) 3.0 mg/ ml ➤ HP-guar (goma guar) 1.9 mg/ ml Electrólitos esenciales, c.s. ➤ Polyquad (poliquaternium-1) 0.01 mg / ml	Envase cuentagotas drop-tainer con 15 ml	ALCON LABORATORIOS S.A. DE C.V.
Indicado en los casos de queratoconjuntivitis seca, en los cuales se encuentra una disminución de la función de la glándula lagrimal y de las células caliciformes de la conjuntiva, mejorando la producción y la calidad de la lágrima.	➤ Modusik-A ofteno	➤ Ciclosporina A. 1.0 mg/1 ml	Caja con frasco gotero conteniendo 5 ml de solución	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS

Continuación Tabla 5: Líquidos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Actúa como inmunomodulador, agente antiinflamatorio y un inhibidor directo de apoptosis epitelial. Está indicado para el tratamiento de queratoconjuntivitis de moderada a severa; mantiene la secreción lagrimal normal y la integridad de la superficie ocular, proporcionando al mismo tiempo alivio de los síntomas asociados con sequedad ocular.	↘ Restasis EMULSIÓN	↘ Ciclosporina 0.5 mg/1g	Venta al público: Caja con charola plástica con 30 y 32 ampolletas unidos de 0.4 ml cada una. Ciclosporina emulsión estéril al 0.05 % para aplicación oftálmica. No contiene conservadores.	ALLERGAN, S.A. DE C.V.
Se utiliza para el tratamiento de pacientes con neovascularización coroidea que es: <ul style="list-style-type: none"> • Predominantemente clásica y secundaria a degeneración macular asociada a la edad. • Oculta, secundaria a degeneración macular asociada a la edad. • Secundaria a miopía patológica, presunta histoplas-mosis ocular u otras maculopatías. 	↘ Visudyne SOLUCIÓN INYECTABLE	<ul style="list-style-type: none"> ↘ Cada frasco ampola contiene: Verteporfina 15 mg ↘ Una vez reconstituido, cada ml contiene: Verteporfina 2 mg 	<p>Venta al público: Caja colectiva con una caja con frasco ampola con liofilizado y equipo para la aplicación del medicamento: frasco ampola con 10 ml de agua inyectable, 1 frasco con solución DX-5 (glucosa 5 %), 1 jeringa para perfusor de 50 ml, 2 jeringas de 10 ml, catéter, filtro, línea de infusión perfusor: 1 extensión de 30 cm, 1 extensión de 75 cm; lentes protectores e instructivos de uso.</p> <p>Sector Salud: Envase (caja colectiva) con una caja con un frasco ampola con liofilizado y equipo para la aplicación del medicamento: frasco ampola con 10 ml de agua inyectable, 1 frasco con solución DX-5 (glucosa 5 %), 1 jeringa para perfusor de 50 ml, 2 jeringas de 10 ml, catéter, filtro, línea de infusión, percusor: 1 extensión 30 cm, 1 extensión de 75 cm; lentes protectores e instructivos de uso, clave 4415, genérico verteporfina</p>	NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.

Continuación Tabla 5: Líquidos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Indicado para el mejoramiento y el mantenimiento de la función y la agudeza visuales, y para la reducción de la hipermeabilidad vascular y el edema retiniano, en pacientes con degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular.	➤ Lucentis SOLUCIÓN INYECCIONABLE	➤ Ranibizumab 0.5 mg/0.05 ml	Caja con un vial, una aguja de filtro para retirar el contenido del vial, una aguja de inyección y una jeringuilla para inyección intravítrea.	NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.
Indicado para cirugía en el ojo, ej. cirugía de cataratas y glaucoma, cirugía de trasplante de córnea y cirugía retinal y vítrea	➤ Biolon SOLUCIÓN INTRAOCULAR	➤ Hialuronato sódico 10 mg/1 ml ➤ Fosfato dibásico de sodio dodecahidratado 0.56 mg / 1 ml ➤ Fosfato monobásico de sodio dihidratado. 0.045 mg / 1 ml ➤ Cloruro de sodio 8.5 mg / 1 ml	Jeringa conteniendo 0.5 ml de solución.	CRYOPHARMA LABORATORIOS, S.A. DE C.V.

Tabla 6: Colirios oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Conjuntivitis alérgica estacional, blefaritis y blefaroconjuntivitis alérgicas; queratoconjuntivitis alérgica, escleritis, episcleritis, uveítis.	➤ Etacortilen	➤ Fosfato sódico de dexametasona equivalente a 1.14 mg de dexametasona /1 ml	Caja con 2 ó 4 sobres Flow packs con 5 unidades monodosis de 0.3 ml.	LABORATORIOS SIFI DE MÉXICO S.A DE C.V.
Disminuye la (IOP) elevada a normal, asociada o no con glaucoma.	➤ Nyolol	➤ Maleato de timolol equivalente a: 5 y 2.5 mg de timolol/1 ml	Caja con frasco con 5 ml al 0.50 %.	NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.
Infecciones oculares externas y anexos.	➤ Netira	➤ Sulfato de netilmicina equivalente a 3 mg netilmicina /1 ml	Caja con frasco con 5 ml	LABORATORIOS SIFI DE MÉXICO S.A DE C.V.
Tratamiento oftálmico indicado en alteraciones del tejido lagrimal debido a la evaporación excesiva de las lágrimas, dando lugar a una entidad conocida como "ojo seco" o xeroftalmia	➤ Eystil	➤ Ácido hialurónico sal sódica 1.50 mg/1 ml	Caja con 4 sobres conteniendo 5 unidades monodosis de 0.3 ml. Caja de cartón con frasco gotero de polietileno blanco etiquetado con 10 ml 1.5 mg/1 ml.	LABORATORIOS SIFI DE MÉXICO S.A DE C.V.

3.1.2 Suspensiones oftálmicas

Esta forma farmacéutica ofrece grandes ventajas para formular principios activos poco solubles en agua. Con respecto a otras formas farmacéuticas es más estable y eficaz (Ali y Lehmussaari, 2006; Helcht *et al.*, 1979; Gorle y Gattani, 2009 Swarbrick, 1992).

Las suspensiones son cinéticamente más estables pero termodinámicamente inestables; y cuando se deja en reposo durante un largo periodo de tiempo se da la agregación de partículas lo que da lugar a la formación del sedimento.

Existen dos tipos de suspensiones: defloculadas y floculadas En la gran mayoría de las suspensiones oftálmicas el tamaño de las partículas es de 10 μm , este tamaño se debe principalmente para que las partículas no causen irritación en los tejidos oculares (Ali y Lehmussaari, 2006; Helcht *et al.*, 1979; Yadav y Ahuja, 2010; Kaur y Kanwar, 2002; Cocenza Urban *et al.*, 2005; Swarbrick, 1992).

Las suspensiones contienen varios excipientes como agentes de mojado, agentes tensoactivos que cumplen con la función de reducir el ángulo entre la superficie del sólido y líquido. Los tensoactivos más utilizados en las soluciones oftálmicas son polisorbato 20 y 80, estearato de polioxil 40, algunos agentes solubilizantes utilizados son cloruro de benzalconio, lauril sulfato de sodio, entre otros. Los agentes suspensores son muy importantes ya que juega un papel muy elemental en la formulación de la suspensión y debe de cumplir con varias características como debe producir un vehículo estructurado, compatible con los demás excipientes, no debe ser tóxico; algunos agentes suspensores utilizados en suspensiones oftálmicas son:

- I. metilcelulosa
- II. carboximetilcelulosa
- III. hidroxipropilmetilcelulosa
- IV. polímeros sintéticos (carbómeros, poloxámeros) (Ali y Lehmussaari, 2006; Helcht *et al.*, 1979).

Los agentes antes mencionados se utilizan con el propósito de incrementar la viscosidad de las soluciones oftálmicas con el fin de aumentar el tiempo de contacto ocular y disminuir la velocidad de drenaje por lo tanto aumentar la biodisponibilidad del fármaco.

Estas formas a su vez se subdividen considerando en que parte del ojo se colocan como: los que recubren la córnea como es el caso de los lentes de contacto y los que se colocan en el saco conjuntival.

Existen algunas ventajas en esta forma farmacéutica, tales como el aumento en el tiempo de contacto y una liberación constante debido a que se utiliza un soporte polimérico que contiene el principio activo.

En las suspensiones se mejora la biodisponibilidad y mejora la eficacia en algunas formulaciones oftálmicas tópicas como en el caso de los agentes anti-inflamatorios (Ahuja *et al.*, 2008; Helcht *et al.*, 1979).

En el año 1983 D. R. Sanders y colaboradores realizaron una comparación de una suspensión acuosa y otra oleosa de indometacina al (1 % p/v.) los resultados obtenidos fueron que la suspensión oleosa tiene una mayor penetración en el humor acuoso (Ahuja *et al.*, 2008;).

S.S Lane y colaboradores, en el año 2007 reportaron que en pacientes se administraba una suspensión oftálmica de napafenaco (0.1 % p / v) un día antes y 14 días después de la cirugía de cataratas observaron que era eficaz en la inflamación ocular (Ahuja *et al.*, 2008;).

En la tabla 7 se muestra un compendio de las formas farmacéuticas convencionales (suspensiones oftálmicas) del Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (2010 y 2011), en la cual se puede observar el padecimiento el nombre del medicamento, principio activo, presentaciones y laboratorios quienes fabrican el medicamento.

Tabla 7: Suspensiones oftálmicas.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Indicado en los padecimientos inflamatorios y alérgicos, sensibles a esteroides de la conjuntiva bulbar y tarsal, párpados y segmento anterior del globo ocular, como blefaroconjuntivitis alérgica y por contacto, episcleritis, queratoconjuntivitis flictenular, blefaroconjuntivitis seborreica y escamosa, escleritis, queratoconjuntivitis primaveral y atópica, queratitis por acné rosácea y prurigo solar, queratitis por herpes zoster, iritis, iridociclitis, queratouveítis, queratitis disciforme, queratoconjuntivitis químicas y térmicas, postoperatorio de cirugía intraocular (incluyendo la aplicación de láser) y rechazo de injerto córnea.	→ Examsa	→ Dexametasona 1 mg /1 ml	Caja con frasco gotero con 6 ml.	AMSA, ANTIBIÓTICOS DE MÉXICO, S.A. DE C.V.
Indicado en el tratamiento de las diversas condiciones inflamatorias del segmento anterior del ojo, así como en padecimientos alérgicos que respondan a la administración de esteroides tópicos.	→ Flumetol NF ofteno	→ Acetato de fluorometolona 1.0 mg /1 ml	Caja y frasco gotero conteniendo 5 ml de suspensión.	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS
Tratamiento de la inflamación de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea y segmento anterior del ojo.	→ Prednefrin SF	→ Acetato de prednisolona 1.2 mg /1 ml ó 10 mg / 1 ml	PREDNEFRIN SF 1 %: caja con frasco gotero con 5 ml. PREDNEFRIN SF 0.12 %: caja con frasco gotero con 10 ml.	ALLERGAN, S.A. DE C.V.

Continuación Tabla 7: Suspensiones oftálmicas.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Indicado en las condiciones inflamatorias y alérgicas del ojo sensibles a esteroides. Es especialmente útil en todo tipo de traumatismos oculares e inflamación crónica del ojo; en el postoperatorio de catarata, de estrabismo, de glaucoma, de córnea, de conjuntiva y de retina y en las inflamaciones de origen alérgico como: iritis, iridociclitis, ciclitis, coroiditis y coriorretinitis.	➤ Sophipren Ofteno	➤ Acetato de prednisolona 10 mg/1 ml	Caja con frasco gotero conteniendo 5 ml de suspensión oftálmica	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS
Indicado para el tratamiento de inflamación postoperatoria después de cirugía ocular y en el tratamiento de uveítis anterior.	➤ Vexol	➤ Rimexolona 10 mg /1 ml	Envase con gotero Droptainer® de plástico con 2.5, 5, 10 y 15 ml.	ALCON LABORATORIOS, S.A. DE C.V.
Tratamiento de conjuntivitis, blefaritis, blefaroconjuntivitis bacterianas no purulentas. Postoperatorio de cirugía ocular. También están indicados en uveítis crónica anterior y lesión corneal producida por quemaduras de sustancias químicas, radiación o penetración de cuerpos extraños. Aliviando los signos y síntomas presentes en el síndrome de "ojo rojo".	➤ Blefamide F	➤ Sulfacetamida sódica 100 mg/1 ml ➤ Acetato de prednisolona 2 mg /1 ml ➤ Fenilefrina 1.20 mg / 1ml	Caja con frasco gotero con 10 ml.	ALLERGAN, S.A. DE C.V.
Conjuntivitis, blefaritis, blefaroconjuntivitis bacterianas no purulentas. Postoperatorio de cirugía ocular.	➤ Blefamide SF	➤ Sulfacetamida sódica 100 mg/1 ml ➤ Acetato de prednisolona 2.0 mg/1 ml ➤ Alcohol polivinílico 14.0 mg /1 ml	Caja con frasco gotero con 15 y 10 ml.	ALLERGAN, S.A. DE C.V.
Indicada en blefaritis seborreica y escamosa, blefaroconjuntivitis, episcleritis, conjuntivitis flictenular, queratouveítis, queratoconjuntivitis	➤ Deltamid ofteno	➤ Sulfacetamida sódica 100 mg/1 ml ➤ Acetato de prednisolona	Frasco gotero con 5 ml de suspensión.	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS

químicas y térmicas.

5 mg/1 ml

Continuación Tabla 7: Suspensiones oftálmicas (PLM, 2010, 2011)

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Indicado en el tratamiento de blefaritis, conjuntivitis bacterianas, úlceras corneales y todos aquellos procesos infecciosos oculares	↘ Cilodex	<ul style="list-style-type: none"> ↘ Clorhidrato de ciprofloxacino equivalente a 0.3g de ciprofloxacino /100 ml ↘ Dexametasona 0.1g / 100 ml 	Caja con frasco gotero con 2.5, 5, 10 y 15 ml.	ALCON LABORATORIOS, S.A. DE C.V.
Indicado en el tratamiento de padecimientos oculares inflamatorios y/o infecciosos	↘ Maxitrol	<ul style="list-style-type: none"> ↘ Sulfato de polimixina B, equivalente a 600,000 U.I. de polimixina B /100 ml ↘ Sulfato de neomicina, equivalente a 0.350 g de neomicina base / 100 ml ↘ Dexametasona 0.100 g / 100 ml 	Drop-tainer ^{MR} con 5 ml.	ALCON LABORATORIOS, S.A. DE C.V.
En infecciones superficiales del ojo acompañadas de inflamación como: blefaritis, conjuntivitis, queratitis, dacriocistitis, queratoconjuntivitis, meibomitis causadas por bacterias susceptibles. Como coadyuvante en el tratamiento de infecciones intraoculares severas.	↘ Obrypre	<ul style="list-style-type: none"> ↘ Tobramicina. 3.0 mg/1 ml ↘ Acetato de prednisolona 5.0 mg / 1 ml 	Frasco gotero con 10 ml.	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.

Continuación Tabla 7: Suspensiones oftálmicas.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Indicado para el tratamiento de las infecciones de la superficie del globo ocular que afectan párpados, conjuntiva y/o córnea y que están causadas por microorganismos susceptibles, conjuntivitis, queratoconjuntivitis y blefaroconjuntivitis.	↘ Poral	↘ Cloranfenicol levógiro 10 mg/1 ml ↘ Hidrocortisona 5 mg/1 ml	Caja con frasco con 5 ml y tapón gotero.	QUIMICA SON'S, S.A. DE C.V., LABORATORIOS
Indicada en procesos inflamatorios del segmento anterior del globo ocular y anexos como queratitis, iritis, iridociclitis, queratouveítis, episcleritis, queratoconjuntivitis química y térmica, queratoconjuntivitis flictenular, escleritis, blefaroconjuntivitis seborreica, queratitis por acné rosácea y disciforme.	↘ Premid	↘ Acetato de prednisolona equivalente a 450 mg de prednisolona /100 ml ↘ Sulfacetamida sódica 10 g/100 ml	Frasco gotero con 10 ml	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.
Se indica en el tratamiento de infecciones acompañadas de procesos inflamatorios de la conjuntiva palpebral, bulbar, de la córnea, segmento anterior del ojo, uveítis crónica anterior, lesión corneal y también se utiliza como profilaxis en la inflamación/infección postquirúrgica. Así, resulta útil la combinación en los casos de trauma ocular, penetración de cuerpo extraño o sustancia extraña o en quemadura química, térmica o por radiación.	↘ Tobracort		Caja con frasco gotero con 6 ml	AMSA, ANTIBIÓTICOS DE MÉXICO, S.A. DE C.V.
	↘ Tobradex	↘ Tobramicina 3 mg/1 ml ↘ Dexametasona 1 mg/1 ml	Frasco gotero Drop-tainer® con 5 ml.	ALCON LABORATORIOS, S.A. DE C.V.
	↘ Isenia Dex		Frasco gotero integral con 5 o 15 ml ó caja con 2 frascos gotero con 3 ml cada uno	LABORATORIOS KENER, S.A DE C.V.

Continuación Tabla 7: Suspensiones oftálmicas.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (marca comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Indicado en el tratamiento de las infecciones externas del ojo y sus anexos está indicado para controlar la inflamación ocular posquirúrgica o postraumática, y evitar la propagación de infecciones. También es útil en el tratamiento de la inflamación de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea y tracto uveal anterior del ojo, cuando se acompaña de infección o está en riesgo de desarrollarla.	➤ Trazidex ofteno	➤ Sulfato de tobramicina equivalente a 3 mg de tobramicina /1 ml ➤ Dexametasona 1 mg/1 ml	Caja con frasco gotero conteniendo 5 ml de suspensión.	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS
Afecciones inflamatoria del segmento anterior del ojo o de sus anexos. En la complicación causada por una infección de gérmenes sensibles a la neomicina, como en la queratitis superficial incluyendo la queratoconjuntivitis flictenular, queratitis profunda como la queratitis intersticial y la queratitis esclerosante. Lesiones corneales por lesiones debidas a intervenciones quirúrgicas. En herpes zóster oftálmico (no en queratitis epitelial del herpes simple).	➤ Ofodex	➤ Fosfato sódico de dexametasona equivalente a 100 mg de fosfato dexametasona / 100 ml ➤ Sulfato de neomicina equivalente a 350 mg de neomicina base /100 ml	Frasco gotero con 10 ml de solución oftálmica.	ATLANTIS, S.A. DE C.V.
Indicado en el tratamiento de la mayoría de los tipos de glaucoma o casos de hipertensión intraocular. Puede ser utilizado solo o en combinación con otros medicamentos para reducir la presión intraocular.	➤ Betoptic™S	➤ Clorhidrato de betaxolol equivalente a 0.25 g de betaxolol base / 100 ml	Frasco Drop-tainer® con 5 ml.	ALCON LABORATORIOS, S.A. DE C.V.
Está especialmente indicado para el tratamiento de la presión intraocular elevada, en pacientes con	➤ Azopt	➤ Brinzolamida 10 mg/1 ml	Frasco gotero Drop-tainer® con	ALCON LABORATORIOS,

hipertensión ocular o con glaucoma de ángulo abierto.			5.0 ml.	S.A. DE C.V.
Síntomas de conjuntivitis alérgica (tanto la clásica como la primaverál).	↘ Livostin Oftálmico	↘ Clorhidrato de levocabastina equivalente a 0.5 mg de levocabastina /1 ml	Caja con frasco con 4 ml	JANSSEN-CILAG, S.A. DE C.V.

3.2 Formas Semisólidas

3.2.1 Ungüentos

Los ungüentos son útiles como transportadores de fármacos para mejorar la biodisponibilidad y la continua liberación de fármaco. Al mismo tiempo que existe una mayor disponibilidad en la elección de fármacos para ser formulado en una base oleosa, incluso fármacos con baja solubilidad en agua; en cuanto a la estabilidad, ésta se ve mejorada.

Los ungüentos oftálmicos que tienen promotores de absorción muestran mayor liberación de principios activos que aquellos que no contienen los promotores (Kaur y Kanwar, 2002; Carcini, 2010).

Esta forma oftálmica presenta diversas desventajas como visión borrosa debido a que el ungüento está preparado con una base oleosa y no existe un medio homogéneo debido a que la naturaleza de las lágrimas es acuosa (Ali y Lehmussaari, 2006; Helcht *et al.*, 1979; SivaNaga *et al.*, 2009; Ludwig, 2005; Swarbrick, 1992).

Algunas características de los ungüentos oftálmicos son:

- I. No irritables para la vista
- II. Permiten una dosis uniforme
- III. Fácil fabricación
- IV. No deben causar excesiva visión borrosa

Los procesos de fabricación para ungüentos oftálmicos incluyen esterilización del principio activo por el método de calor seco así mismo deben incluir conservadores como parabenos (Ali y Lehmussaari, 2006; Swarbrick, 1992).

En la tabla 8 se incluyen los medicamentos oftálmicos que existen en México esta forma farmacéutica convencional (ungüentos). La información presentada se basa en el Diccionario de Especialidades Farmacéuticas de los años 2010 y 2011.

Tabla 8: Ungüentos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
En casos de tratamientos de corta duración de estados inflamatorios oculares de origen no infeccioso como: uveítis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernalis, queratitis no infecciosa, queratitis intersticial. Inflamaciones de la córnea en caso de aplicación simultánea de antibióticos.	→ Ultracortenol	→ Trimetilacetato de prednisolona 0.500 g/100 g	Tubo de aluminio con 5 g en caja de cartón	NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.
Conjuntivitis bacterianas y de infecciones oculares causadas por microorganismos susceptibles al ciprofloxacino en las que se requiera asociar la acción antiinflamatoria de la dexametasona.	→ Cilodex	→ Clorhidrato de Ciprofloxacino monohidrato equivalente a 3.0 mg de ciprofloxacino /1 g → Dexametasona 1.0 mg / 1 g	Caja de cartón con un tubo de aluminio con 3.5 g	ALCON LABORATORIOS, S.A. DE C.V.
Infecciones oculares bacterianas causadas por cepas susceptibles de los siguientes microorganismos. • Úlceras corneales: <i>Pseudomona aeruginosa, Serratia marcescens, Staphylococcus del grupo viridans</i> • Conjuntivitis: <i>Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae</i> Profilaxis prequirúrgica y posquirúrgica	→ Ciloxan	→ Clorhidrato de ciprofloxacino 0.350g equivalente a 0.3g de ciprofloxacino base /1 g	Tubo con 3.5g	ALCON LABORATORIOS, S. A. de C. V.

Continuación Tabla 8: Ungüentos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Infecciones externas del ojo y / o de sus anexos que afectan los párpados, conjuntiva y /o córnea causada por m.o. sensibles al Cloranfenicol, como conjuntivitis blefaritis, queratitis, queratoconjuntivitis, blefaroconjuntivitis	➤ Cloramfeni ungena	➤ Cloranfenicol levógiro 5 mg/1 g	Cloranfenicol levógiro 5mg/1g	LABORATORIOS SOPHIA, S. A. de C. V
	➤ Cloran			LABORATORIOS GRIN, S. A. de C. V.
Indicada en blefaritis seborreica y escamosa, blefaroconjuntivitis, episcleritis, conjuntivitis flictenular, queratouveítis, queratoconjuntivitis químicas y térmicas.	➤ Deltamid ungena	➤ Sulfacetamida sódica 100 mg/1 g ➤ Acetato de prednisolona 5 mg/ 1 g	Caja con tubo con 3 g de ungüento	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS
Infecciones de las estructuras externas del ojo y sus anexos causados por bacterias susceptibles. Conjuntivitis y queratoconjuntivitis, úlceras corneales, blefaritis y blefaroconjuntivitis, miebomitis aguda y dacriocistitis.	➤ Garamicina oftálmica	➤ Sulfato de gentamicina equivalente a 300 mg de gentamicina base / 100 g	Tubo con 7.5g	SCHERING-PLOUGH, S.A. DE C.V.
Como coadyuvante en el tratamiento del edema corneal.	➤ Hiperton	➤ HIPERTON al 5 % contiene: Cloruro de sodio 50 mg /1 g ➤ HIPERTON al 10 % contiene: Cloruro de sodio 100 mg /1 g	Tubo con 5 g al 10 %. Tubo con 5 g al 5 %.	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.

Continuación Tabla 8: Ungüentos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Indicado en el tratamiento de padecimientos oculares inflamatorios y/o infecciosos	➤ Maxitrol	➤ Sulfato de polimixina B, equivalente a 600,000 U.I de polimixina B/ 100 g	Tubo con 3.5 g.	ALCON LABORATORIOS, S.A. DE C.V.
	➤ Neobacigrin	➤ Sulfato de neomicina, equivalente a 0.350 g de neomicina base /100 g ➤ Dexametasona 0.100 g / 100 g	Tubo con 5 g	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.
Infecciones superficiales del ojo acompañadas de inflamación como: blefaritis, conjuntivitis, queratitis, dacriocistitis, queratoconjuntivitis, meibomitis causadas por bacterias susceptibles. Como coadyuvante en el tratamiento de infecciones intraoculares severas.	➤ Obrydex	➤ Tobramicina 3 mg /1 g ➤ Dexametasona 21 fosfato equivalente a 1mg de dexametasona base /1 g	Tubo con 3.0 g.	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.
Infecciones superficiales del ojo como: blefaritis, conjuntivitis, queratitis, dacriocistitis, queratoconjuntivitis, meibomitis causadas por bacterias susceptibles	➤ Obry	➤ Tobramicina 3 mg /1g	Tubo con 3.0 y 5.0 g.	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.
	➤ Tobrex		Tubo con 3 g de ungüento oftálmico	ALCON LABORATORIOS, S.A. DE C.V.
En infecciones superficiales del ojo acompañadas de inflamación como: blefaritis, conjuntivitis, queratitis, dacriocistitis, queratoconjuntivitis, meibomitis	Obrypre	➤ Tobramicina. 3.0 mg /1 g ➤ Acetato de prednisolona. 5.0 mg /1 g	Tubo con 3.0 g.	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.

causadas por bacterias susceptibles. Como coadyuvante en el tratamiento de infecciones intraoculares severas.

Continuación Tabla 8: Ungüentos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Útil en el tratamiento de infecciones oculares superficiales como: conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis, blefaritis, blefaroconjuntivitis y meibomitis, úlceras corneales por <i>Pneumococcus</i> o <i>Streptococcus</i> resistentes a otros antibióticos, si los organismos son sensibles también puede emplearse en queratitis debidas a <i>Neisseria sp</i> especialmente en blefaritis recalcitrantes que no responden a otras terapias. Su empleo tópico en infecciones por <i>Chlamydia</i> es para controlar el tracoma. También está indicada en la profilaxis de la oftalmia del recién nacido.	➤ Optomicin	➤ Estereato de eritromicina equivalente a 5 mg eritromicina /1 g	Tubo con 3 g de ungüento oftálmico.	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.
Queratitis por herpes simple.	➤ Opthavir	➤ Aciclovir 30 mg /1 g	Tubo con 4.5 g.	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.
	➤ Sophivir ungena			SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS
	➤ Zovirax			GLAXOSMITHKLINE MÉXICO, S.A. DE C.V
Procesos inflamatorios del globo ocular y anexos, como queratitis, iritis, iridociclitis, queratouveítis, episcleritis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis química y térmica, queratoconjuntivitis flictenular, escleritis, blefaroconjuntivitis por contacto, primaveral o atópica, queratitis por acné - rosácea, queratitis disciforme y postoperatorio de cirugía intraocular.	➤ Pred UN	➤ Acetato de prednisolona equivalente a 5 mg de prednisolona /1 g	Tubo con 3 g.	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.
Está indicada en procesos inflamatorios del segmento	➤ Premid	➤ Acetato de prednisolona	Tubo con 3 g.	LABORATORIOS

anterior del globo ocular y anexos como queratitis, iritis, iridociclitis, queratouveítis, episcleritis, queratoconjuntivitis química y térmica, queratoconjuntivitis flictenular, escleritis, blefaroconjuntivitis seborreica, queratitis por acné rosácea y disciforme.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ equivalente a 450 mg deprednisolona /100 g ➤ Sulfacetamida sódica 10 g/ 100 g 	GRIN, S.A. DE C.V.
---	--	--------------------

Continuación Tabla 8: Ungüentos oftálmicos.

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Indicado en el tratamiento de las infecciones externas del ojo y/o sus anexos	➤ Trazil ofteno	➤ Sulfato de tobramicina equivalente a 3 mg de tobramicina /1 ml	Caja con tubo con 3.5 g de ungüento.	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS
Indicado en el tratamiento de las infecciones externas del ojo y sus anexos causados por microorganismos susceptibles, está indicado para controlar la inflamación ocular posquirúrgica o postraumática, y evitar la propagación de infecciones. También es útil en el tratamiento de la inflamación de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea y tracto uveal anterior del ojo, cuando se acompaña de infección o está en riesgo de desarrollarla.	➤ Trazidex ofteno	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sulfato de tobramicina equivalente a 3 mg de tobramicina /1 g ➤ Dexametasona 1 mg/1g 	Caja con tubo conteniendo 3.5 g de ungüento.	SOPHIA S.A. DE C.V., LABORATORIOS
En enfermedades infecciosas bacterianas oculares o cuando exista riesgo de las mismas como conjuntivitis, queratitis, ulceraciones corneales, blefaroconjuntivitis, intervenciones quirúrgicas.	➤ Tribiot	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sulfato de neomicina equivalente a 3.50 mg de neomicina /1g 	Tubo con 3 y 5 g	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.
	➤ Polixin ungena	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sulfato de polimixina B equivalente a 5,000 U.I de polimixina B/1 g ➤ Bacitracina zinc equivalente a 400 U.I de bacitracina /1 g 		
Indicados en el tratamiento de los procesos infecciosos que cursan con inflamación de la conjuntiva palpebral, bulbar, córnea, segmento anterior del ojo, en uveítis crónica anterior, daño córneoal y como profiláctico en la inflamación/infección posquirúrgica.	➤ Tobradex	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tobramicina 0.3 g/100g ➤ Dexametason. 0.1 g / 100 g 	Tubo con 3.5 g.	ALCON LABORATORIOS , S.A. DE C.V.

<p>En casos de tratamientos de corta duración de estados inflamatorios oculares de origen no infeccioso como: Uveítis. Conjuntivitis alérgica. Conjuntivitis vernalis. Queratitis no infecciosa, queratitis intersticial. Inflamaciones de la córnea en caso de aplicación simultánea de antibióticos.</p>	<p>✦ Ultracortenol</p>	<p>✦ Trimetilacetato de prednisolona 0.500 g /100g</p>	<p>Tubo de aluminio con 5 g en caja de cartón</p>	<p>NOVARTIS FARMACÉUTIC A, S.A. DE C.V.</p>
--	------------------------	--	---	---

3.2.2 Geles

Los polímeros mucoadherentes pueden proporcionar la liberación de un agente activo a un sitio específico, en este caso al ojo. Estos polímeros tienen una propiedad conocida como bioadhesión, que comprende la unión de un portador de fármaco para un tejido biológico específico como el epitelio y posiblemente la superficie de la mucosa de los tejidos (Ali y Lehmussaari ,2006; Le Bourlais *et al.*, 1998).

Estos polímeros son capaces de extender el tiempo de contacto de los principios activos con los tejidos biológicos y con ello optimizar la biodisponibilidad ocular.

La elección del polímero juega un papel fundamental en la cinética de liberación de los fármacos. Existen varios polímeros bioadhesivos con un rendimiento mucoadhesivo (Ali y Lehmussaari ,2006).En la tabla 9 se menciona el rendimiento adhesivo de algunos polímeros.

Tabla 9: Rendimiento de varios polímeros mucoadherentes (Ali y Lehmussaari ,2006).

Sustancia	Rendimiento adhesivo
Carboximetil celulosa	Excelente
Carbopol	Excelente
Carbopol e hidroxipropil celulosa	Buena
Carbopol base con vaselina blanca / vaselina hidrofílica	Regular
Carbopol 934 y EX55	Buena
Poli (metacrilato de propilo)	Excelente
Poli acrilamida	Buena
Policarbofil	Excelente
Gelatina	Regular
Alginato de sodio	Excelente
Acacia	Pobre
Pectina	Pobre

V. Sankar y colaboradores en el año 2005 formularon geles de diclofenaco con HPMC (4 % p/v) y metilcelulosa (3 % p/v); el gel formulado con HPMC logra tener una liberación sostenida del fármaco *in vitro* durante 9h (Ahuja *et al.*, 2008).

A continuación se muestran geles de uso oftálmico de venta en México (ver tabla 10).

Tabla 10: Geles Oftálmicos

Enfermedad o Padecimiento	Medicamento (nombre comercial)	Principio Activo	Presentación	Laboratorio
Síndrome del ojo seco, la irritación y resequeidad ocular ocasionados por problemas paralíticos	Conforgel	→ Carbómero 2 mg/1 g	Caja con tubo con 10 y 14 g.	LABORATORIOS GRIN, S.A. DE C.V.
Sequedad ocular, irritación y secreciones oculares ocasionadas por una producción de lágrima insuficiente o por factores ambientales como el smog, tierra, viento, etc.	Lacryvisc Gel	→ Carbómero 3 mg/1 g	Tubo con 10 g.	ALCON LABORATORIOS, S.A. DE C.V.
Síndrome del ojo seco	Refresh Gel	→ Ácido poliacrílico 3 mg/1 g	Caja con un tubo con 10 g.	ALLERGAN, S.A. DE C.V.

CAPÍTULO IV. Formas Farmacéuticas Innovadoras de aplicación oftálmica

En el capítulo anterior se habló de formas farmacéuticas convencionales oftálmicas en las cuales se presentan diversas limitaciones para la biodisponibilidad de los medicamentos; sin embargo, las nuevas formas oftálmicas tienen como objetivo el tener mayor eficacia debido a que el ojo es un órgano con una alta impermeabilidad de sustancias ajenas a él, además de que son más específicas hacia donde se quiere obtener un efecto y existe una liberación controlada del principio activo, así como la disminución de la frecuencia de aplicaciones con el fin de que éstas tengan mayor **eficacia** (Aiache *et al.*, 1997; Rathore y Nema, 2009; Anumolu *et al.*, 2009; Gorle y Gattani, 2009; Ammar *et al.*, 2009; Gulsen y Anuj, 2004; Yasukawa *et al.*, 2011).

Estos sistemas son de interés debido a que se requiere una administración menos frecuente, también tiene menos efectos secundarios, proporcionan una liberación continua del fármaco administrado (Shell, 1984).

La nanotecnología es un área de la ciencia dedicada al diseño, construcción y utilización de las estructuras funcionales en la escala nanométrica con frecuencia 100 nm o menos (Patil *et al.*, 2009).

Los medicamentos obtenidos con nanotecnología cumplen principalmente con tres objetivos que son:

- Mejorar la penetración del medicamento
- Liberación controlada
- Liberación dirigida (Araujo *et al.*, 2009; Cocenza Urban *et al.*, 2005)

4.1 Microemulsiones

Son dispersiones de agua en aceite las cuales necesitan de un surfactante para reducir la tensión interfacial, son termodinámicamente estables, son soluciones translúcidas debido que el tamaño de partícula que se encuentra disperso tiene un tamaño menor a 1 μm . Además, gracias a este tamaño perduran mucho más tiempo estables (Gaudana *et al.*, 2009; Santos *et al.*, 2007; Cocenza Urban *et al.*, 2005).

En el campo farmacéutico, las microemulsiones han sido utilizadas para la administración ocular, oral y parenteral (Gaudana *et al.*, 2009).

Las microemulsiones son una opción para la administración de medicamentos oftálmicos debido a que son estables ya que su preparación es a través de un proceso de emulsificación.

La administración de microemulsiones aceite en agua tendría grandes beneficios como la absorción del principio activo y el que exista una liberación prolongada, algunas de sus ventajas son:

- Baja viscosidad
- Mayor absorción
- Sistema de liberación controlado (Sahoo *et al.*, 2008)

Sin embargo, se debe tener cuidado en la selección de los tensoactivos ya que son tóxicos para la aplicación oftálmica; dentro de los oftálmicos los usados más frecuentemente son polisorbato y polietilenglicol. Muchtar en el año 1997 estudió la biodisponibilidad tópica ocular de la indometacina en microemulsiones con lo que se demostró que se incrementa la concentración de indometacina en la córnea.

4.2 Nanosuspensiones

Son útiles para el caso donde el principio activo forma cristales y se hace menos soluble, están hechas a base de resinas poliméricas, no irritan el iris, la córnea o la conjuntiva debido a que solo sirven de soporte para el principio activo (Kassem, *et al.*, 2007; Sahoo *et al.*, 2008).

Las nanosuspensiones son sistemas bifásicos que consisten en el fármaco que se dispersa en un medio acuoso estabilizado por medio de tensoactivos (Arunkumar *et al.*, 2009; Kassem *et al.*, 2007; Sahoo *et al.*, 2008).

En el año 2009, Dandagi, P. y su equipo de trabajo, elaboraron cinco formulaciones diferentes Nuevas Nanosuspensiones Oftálmica (ONS) de aciclovir en las cuales se utilizó Eudragit® RS 100 con el objetivo de mejorar la biodisponibilidad ocular y su distribución.

En las cinco formulaciones (ONS) que se prepararon se evaluaron tamaño de partícula, pH, calorimetría diferencial de barrido (DSC), perfil de liberación *in vitro*, estudios de liberación *in vivo*. El tamaño de partícula fue de 100 a 300 nm de diámetro con lo cual se obtuvo la eficiencia de encapsulación en un 95 %. También se logró una liberación en promedio de 79.28 a 95 % con lo cual indica la eficacia del aciclovir (ONS). En general, el estudio reveló que ONS fue capaz de liberar el fármaco durante un periodo prolongado de tiempo y se elevó la biodisponibilidad.

En el año 2002, R. Pignatello y colaboradores elaboraron una nanosuspensión de ibuprofeno y fue comparado con una solución acuosa del mismo principio activo. Se concluyó que la nanosuspension permanece mucho más tiempo en la córnea que la solución acuosa (Ahuja *et al.*, 2008, Gaudana *et al.*, 2009). En el año 2006 el mismo equipo de trabajo preparó una nanosuspensión de Cloricromeno utilizando Eudragit® RL 100; como resultado obtuvieron una mayor biodisponibilidad del medicamento por vía oftálmica (Gaudana *et al.*, 2009).

4.3 Nanopartículas

Las nanopartículas han sido utilizadas como vehículos para la liberación de fármacos y se han utilizado para diversas enfermedades, estas partículas pueden actuar como portadoras de fármacos, vacunas, péptidos entre otros; las nanopartículas también poseen gran potencial como estrategia en la terapia ocular génica (Cai *et al.*, 2008; Réus *et al.*, 2009; Ramesh *et al.*, 2009). Han tenido grandes éxitos en la terapia génica viral en retina y también han sido utilizadas con gran éxito para el tratamiento de DMAE. Sin embargo; esta terapia génica tiene limitaciones como la inmunogenicidad del vector (Cai *et al.*, 2008).

Además la superficie de las nanopartículas se pueden modificar para utilizarlas como acarreador y adaptarlas a una gran variedad de principios activos como se muestra en la figura 7 (Barbu *et al.*, 2006)

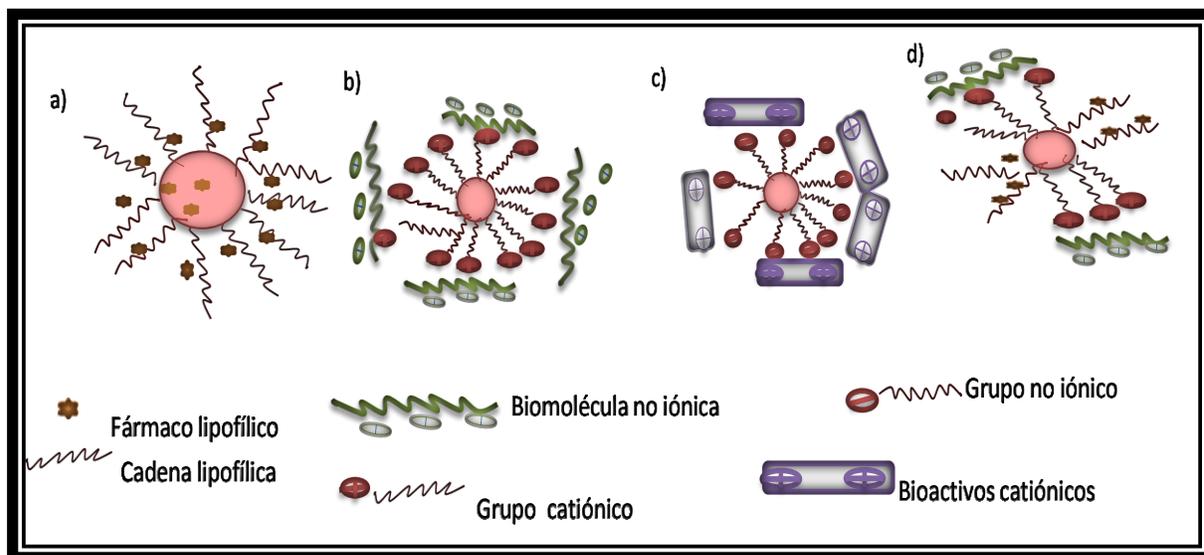


Figura 7: Diferentes formas de como el principio activo pueda estar unido a nanopartículas.

Las nanopartículas son partículas con diámetro que se encuentra en un rango de 10-100 nm; (Cai *et al.*, 2008; Del Amo y Urtti, 2008; Kaur y Kanwar, 2002; Le Bourlais *et al.*, 1998; Cocenza Urban *et al.*, 2005; Ramesh *et al.*, 2009). Otros autores como Sahoo *et al.* (2008) afirman que las nanopartículas tienen un tamaño inferior a 1µm. Pueden estar constituidas por polímeros biodegradables o no biodegradables, lípidos, fosfolípidos o metales.

Suelen clasificarse en nanoesferas o nanocápsulas, dependiendo de la distribución del fármaco en el sistema (Gaudana *et al.* 2009; Kaur y Kanwar, 2002; Le Bourlais, *et al.*, 1998; Cocenza Urban *et al.*, 2005; Ramesh *et al.*, 2009; Sahoo *et al.*, 2008).

Se han estudiado cinéticamente esferas de fluoresceína de diferentes tamaños (2000, 200 y 50 nm) después de la inyección intravítrea en conejos. Las nanoesferas menores de 200 nm se observaron en la retina; mientras que las partículas con un diámetro mayor se distribuyeron en la malla trabecular. Este estudio ha demostrado la importancia del tamaño de partícula en la distribución de las partículas en el tejido ocular (Gaudana *et al.*, 2009).

Para el diseño de una formulación ideal deben tomarse en cuenta muchos parámetros. La interacción de la carga superficial del fármaco y el polímero han desempeñado un papel importante en la liberación de fármacos. La liberación incompleta de progesterona a partir del nanoesferas de polibutil cianocrilato se atribuyó a la interacción de la carga superficial fármaco polímero (Gaudana *et al.*, 2009).

Un sistema de nanopartículas lipídicas sólidas de tobramicina fue desarrollado para la administración de fármacos tópicos. Se observó que las nanopartículas pueden ser retenidas por más tiempo en la superficie corneal y también en el saco conjuntival en comparación con una solución acuosa del fármaco.

Estudios *in vivo* han demostrado la liberación sostenida de fármacos durante un periodo de 6 horas en comparación con la corta duración de gotas de ojos de igual dosis.

Recientemente, Kompella y su equipo de trabajo determinaron que la disposición ocular y la distribución de nanopartículas de diversos tamaños (20 y 200 nm) pueden variar debido a la circulación sanguínea y linfática después de la administración periocular en ratas Sprague Dawley (Gaudana *et al.*, 2009).

Las partículas con un tamaño de 20 nm fueron transportados a través de la esclerótica en pequeñas cantidades y no se observó transporte significativo en el EPR. Esta escasa penetración se atribuyó a la circulación periocular (sanguínea y linfática) que desempeña un papel crucial en la limpieza de las partículas de 20 nm. Una mayor concentración de partículas en los tejidos oculares se observó pos-mortem en los animales de estudio esto se atribuye a la falta de barreras fisiológicas después de la administración periocular (Gaudana *et al.*, 2009).

Una formulación ideal de nanopartículas deberá tener una eliminación baja por la circulación sanguínea y linfática, a fin de que sea más eficaz en el tratamiento de las enfermedades. Es diferentes polímeros naturales se han estudiado como acarreadores para el sistema de nanopartículas. En el año 1996, P. Calvo, J. L y colaboradores prepararon nanopartículas de quitosan con indometacina recubiertas con poli (ξ -caprolactona) y obtuvieron una mejor biodisponibilidad ocular, con lo cual se vió mejorada la penetración a través de la córnea (Ramesh *et al.*, 2009).

En otro estudio, una formulación que contenía acetato de dexametasona encapsulada en nanopartículas biodegradables de PLGA se administraron por vía intravítrea y se analizó el efecto en la neovascularización coroidea (CNV). Este estudio demostró un patrón trifásico de liberación del fármaco. Se encontró que el nivel del fármaco era mayor al nivel requerido para tratar el citomegalovirus (CMV).

S. K. Motwani (2008) y su equipo de trabajo realizaron un estudio con las nanopartículas mucoadhesivas de Chitosan-alginato de sodio, las cuales se evaluaron para la liberación tópica de gatifloxacina. Este sistema dio lugar a la liberación elevada durante la primera hora, seguida por la liberación sostenida durante 24h. Este enfoque ayuda a reducir la frecuencia de la dosificación del antibiótico a causa de la acción sostenida observada tras la administración única (Ramesh *et al.*, 2009).

Moshfeghi y colaboradores (2005) examinaron exhaustivamente los sistemas de liberación micro y nanoparticulados y sus aplicaciones y perspectivas en el área de oftalmología (Gaudana *et al.*, 2009).

En la actualidad se está trabajando en la liberación de diversas nanopartículas de esteroides de diámetro promedio de partícula aproximadamente 200 nm a través de la administración subconjuntival. Estas nanopartículas pueden ser suspendidas en gel termosensible para la administración subconjuntival. Si se agregan varios ligandos (ácido fólico y biotina) a la superficie de estas nanopartículas se aumenta la captación de estas por parte de las células. Esta perspectiva puede aplicarse para el tratamiento de diversas enfermedades del segmento posterior, como la DMAE húmeda, PVR y el DME.

Macugen[®] fue encapsulado en microesferas y se analizó su concentración después de la liberación transcleral. En el estudio de liberación *in vivo* se ha demostrado la liberación de Macugen[®] (2 mg/día) hasta por 20 días a través de la esclerótica. La inhibición de la proliferación de células endoteliales ha confirmado que la actividad biológica no se vió afectada por la encapsulación (Gaudana *et al.*, 2009).

Langer, K. y su equipo de trabajo en el año 1997 elaboraron nanopartículas de los derivados del ácido acrílico como polialquil cianoacrilatos y polimetacrilatos de alquilo, estas nanopartículas fueron utilizadas como acarreadores de fármacos. Obtuvieron partículas con un tamaño de 200-500 nm, su objetivo principal se centró en la mejora del tratamiento del glaucoma mediante parasimpaticomiméticos y β -bloqueadores.

En el año 2008 Badawi, A.A. y colaboradores; realizaron nanopartículas y nanoemulsiones utilizando quitosan para prolongar el tiempo de residencia precorneal de la indometacina, así como para mejorar su biodisponibilidad ocular.

Las nanopartículas obtenidas tienen un tamaño promedio de 280 nm y el tamaño promedio de la nanoemulsión fue de 220-690 nm, en la primera hora la liberación, seguida de una liberación gradual del fármaco durante 24 horas. Los estudios *in vivo* y el examen histopatológico revelaron que los ojos de conejos tratados con nanoemulsion mostraron una curación más eficiente, en comparación con las nanopartículas.

Cavalli R. en el año 2002, realizó un estudio con nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) por sus siglas en ingles de aplicación ocular para la administración de tobramicina las cuales tenían un diámetro promedio inferior a 100 nm y fueron comparadas con una forma oftálmica convencional (gotas) donde se vio reflejado que las SLN tienen una mayor biodisponibilidad que las gotas.

En el año 2010, Monika Yadav y Munish Ahuja elaboraron nanopartículas utilizando goma cordia cumpliendo la función de polímero para la administración oftálmica de fluconazol oftálmico y se realizó una comparación con una forma farmacéutica comercial del mismo principio activo; sin embargo, no se observaron grandes diferencias para la penetración corneal del fármaco.

4.4 Liposomas

Son pequeñas vesículas hechas a partir de fosfolípidos naturales y colesterol y no son tóxicas (Azzem *et al.*, 2009; Gaudana *et al.*, 2009; Kaur y Kanwar, 2002; Kaur, *et al.*, 2004; Le Bourlais *et al.*, 1998; Sasaki *et al.*, 1996; Cocenza Urban *et al.*, 2005; Sahoo *et al.*, 2008; Carcini, 2010) tienen un diámetro aproximadamente de 25 a 10000 nm (Del Amo y Urti, 2008; Carcini, 2010). En la figura 8 se muestra la estructura del liposoma.

Las propiedades de los liposomas varían de acuerdo a su estructura lipídica, tamaño y carga superficial. La carga positiva tiene mayor afinidad a la córnea debido a que ésta tiene una carga negativa en comparación con los liposomas de carga negativa o neutra.

Dependiendo de su tamaño, los liposomas son conocidos como:

- Vesículas unilamelares pequeñas (SUV) (10-100 nm)
- Vesículas unilamelares grandes (LUV) (100-300 nm)
- Si están presentes más de una bicapa se denominan vesículas multilamelares (MLV) (Kaur, *et al.*, 2004; Le Bourlais, *et al.*, 1998; Sasaki *et al.*, 1996; Ludwig, 2005; Cocenza Urban *et al.*, 2005; Carcini, 2010).

En el año 2010, Mehanna M.M. y su equipo de trabajo produjeron liposomas de clorhidrato de ciprofloxacino recubiertos con diferentes concentraciones de quitosano para formar quitosomas. Este sistema mucoadhesivo coloidal fue evaluado *in vivo* e *in vitro* para la liberación del antibiótico en la superficie ocular. El quitosano mejora la penetración de clorhidrato de ciprofloxacino. Este sistema mucoadhesivo fue capaz de inhibir el crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa* en conejos durante 24 h. En años anteriores también se estudiaron liposomas de ciprofloxacino con lo que obtuvieron una disminución de lagrimeo.

Previamente se realizó un estudio comparativo entre dos sistemas liposomales de atropina, la diferencia radicaba en que uno era atropina base y el otro sulfato de atropina esto fue evaluado en ojos de conejo. Los resultados obtenidos fueron que los liposomas que contenían la atropina base encapsulado en vesículas lipídicas multilaminares (MLV) con carga superficial positiva muestran un efecto prolongado con una duración de 12 h. Mientras tanto las MLV con cargas negativas y neutras mantienen un efecto de 9 h. Estudios *in vivo* mostraron que los liposomas logran mantener niveles altos del fármaco en los tejidos oculares hasta 8 h después de la instilación (Meisner *et al.*, 1989).

En el año 1984, se realizó el estudio de un sistema liposomal con un compuesto hidrofílico (sulfato de dihidroestreptomicina), para lo cual se requirió varios tipos de liposomas; es decir, las vesículas que se prepararon eran grandes, pequeñas y multilamelares con carga superficial neutra y positiva, los resultados obtenidos fueron que los liposomas con las vesículas grandes y multilamelares proporcionan una mayor concentración del fármaco en el ojo (Singh y Mezei, 1984).

En el año 2007, Hathout R.M y colaboradores prepararon liposomas de acetazolamida los cuales fueron preparados por dos métodos: el método de evaporación de fase inversa (REVs) y vesículas multilamelares (MLV) en el cual se utilizó fosfatidilcolina y colesterol a diferentes porcentajes; los liposomas que se prepararon por el método (MLV) mostraron tener más eficacia en comparación con los prepararon por el método (REVs) (Gaudana *et al.*, 2009).

Meisner y colaboradores en el año 1995 y Shek y Barber en el año 1987 determinaron que los liposomas con carga superficial positiva proporciona mayor estabilidad no obstante para la preparación de los liposomas con carga positiva se suele utilizar estearilamina y se ha reportado como tóxico y suele ser irritante para los ojos.

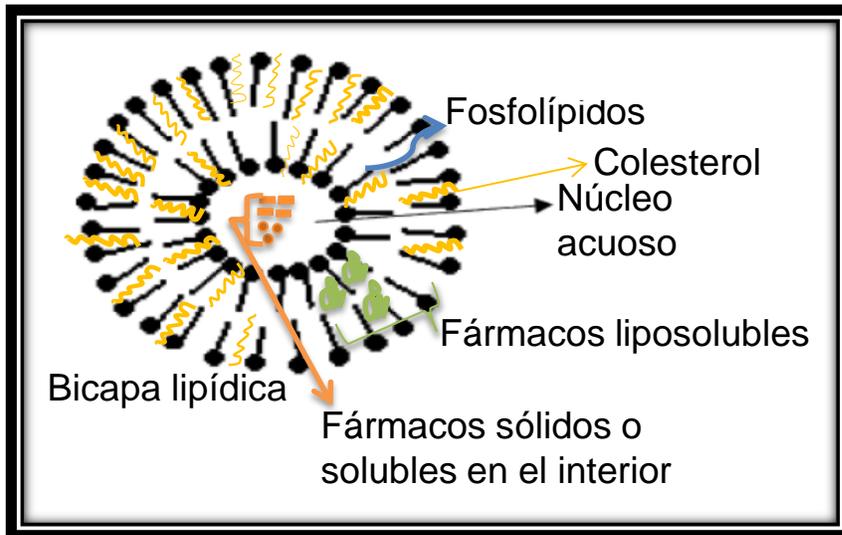


Figura 8: Estructura de un liposoma.

4.5 Niosomas

Al igual que los liposomas, son vesículas, pero a diferencia estos están constituidos por surfactantes no iónicos (Azzem *et al.*, 2009; Aggarwal *et al.*, 2007; Gaudana *et al.*, 2009; Cocenza Urban *et al.*, 2005; Sahoo *et al.*, 2008). Los niosomas pueden tener la capacidad de retener principios hidrofílicos y lipofílicos (Azzem *et al.*, 2009; Gaudana *et al.*, 2009; Cocenza Urban *et al.*, 2005; Sahoo *et al.*, 2008) (ver figura 9).

Algunas de sus características principales son las siguientes:

- Son más estables en comparación con los liposomas.
- Baja toxicidad debido a su carácter no iónico.
- En cuanto a los tensoactivos no requiere precauciones especiales.
- La liberación del fármaco es en un sitio específico.
- Biodegradables, biocompatibles.
- No inmunogénico (Azzem *et al.*, 2009; Kaur, *et al.*, 2004; Cocenza Urban *et al.*, 2005; Sahoo *et al.*, 2008).

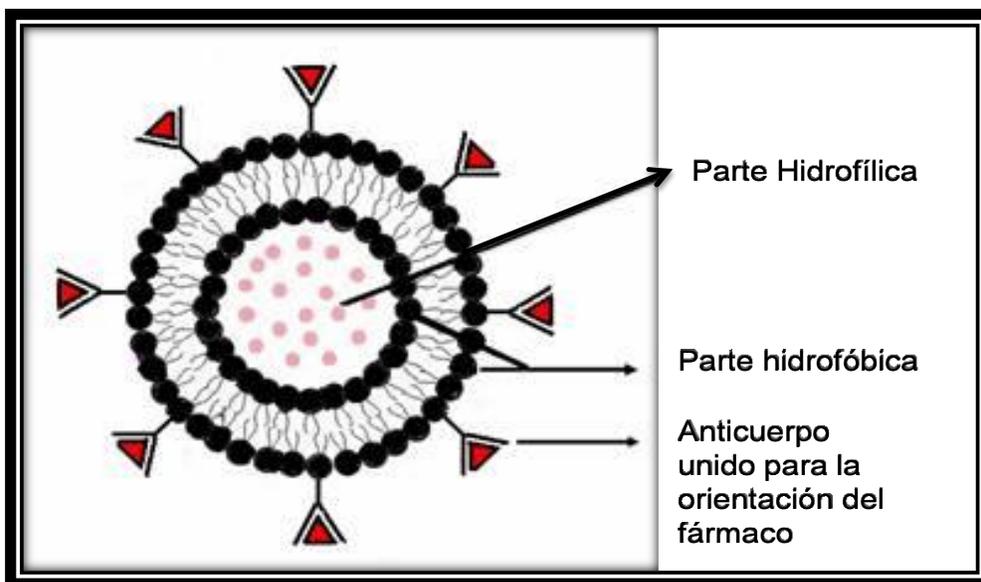


Figura 9: Estructura de un niosomas.

4.6 Ciclodextrinas

Son un grupo de oligosacáridos cíclicos integrados de al menos 6 unidades de glucopiranosas unidas mediante enlaces α (1,4) (ver figura 10a). Las Ciclodextrinas naturales se producen en forma de polvo blanco cristalino. Son estructuras muy rígidas que carecen de libre rotación y que tienen forma de cono truncado (ver figura 10b) (Cal y Centkowska, 2008; Loftsson y Stefánsson, 2007; Gaudana *et al.*, 2009; Le Boursais, *et al.*, 1998; Sasaki *et al.*, 1996; Sahoo *et al.*, 2008).

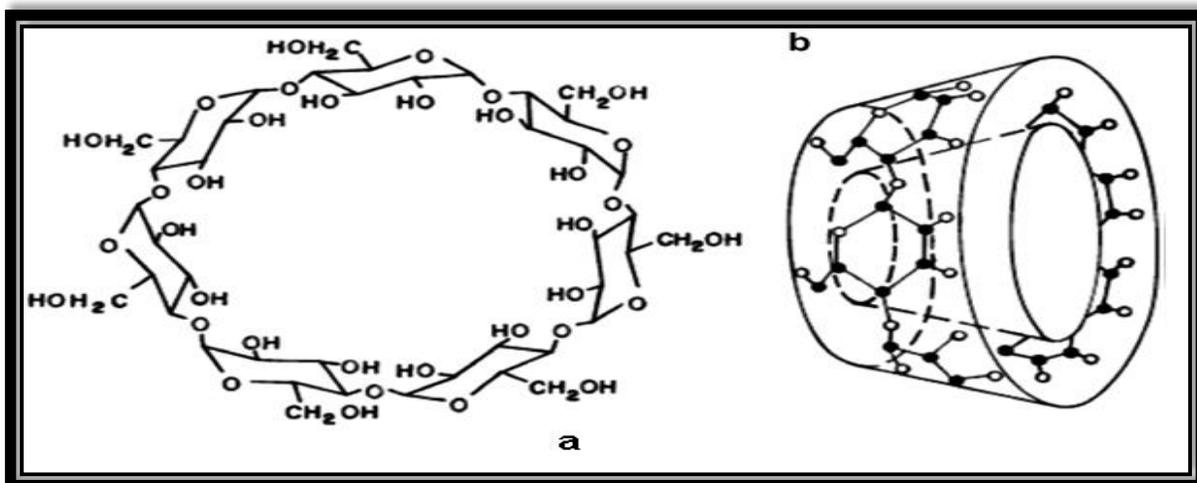


Figura 10: Estructura Química de Ciclodextrina (a) y forma de cono de la molécula β -CD (b) (Cal, K., y Centkowska, K. 2008).

Las moléculas de Ciclodextrinas tienen una superficie exterior hidrofílica (todos los grupos hidroxilo en el anillo se encuentran en el exterior del cono) como se observa en figura 10b, en el interior se localizan átomos hidrofóbico (Cal y Centkowska, 2008; Ramesh *et al.*, 2009).

Existen tres tipos de ciclodextrinas (CD): α -CD, β -CD y γ -CD constituidas por seis, siete y ocho unidades de glucosa respectivamente: En la tabla 11 se incluyen sus propiedades fisicoquímicas (Cal y Centkowska, 2008; Loftsson y Stefánsson, 2007.; Gaudana *et al.*, 2009; Le Broulais, *et al.*, 1998; Sasaki *et al.*, 1996).

Tabla 11. Propiedades fisicoquímicas de las Ciclodextrinas (Cal, K., y Centkowska, K. 2008).

Tipo de Ciclodextrinas	Unidades de glucosa	Peso molecular	Solubilidad acuosa % (p/p) 20°C, 25°C, 35°C	Cavidad de diámetro [Å]	Cavidad de volumen [Å ³]	Contenido de agua en cristal [%p/p]
α-CD	6	972	9.0, 12.7, 20.4	4.7-5.3	174	10.2
β-CD	7	1135	1.64, 1.88, 2.83	6.0-6.5	262	13.2-14.5
γ-CD	8	1297	18.5, 25.6, 39.0	7.5-8.3	427	8.13-17.7

En cada tipo de Ciclodextrina varía la cantidad de grupos hidroxilo, como en el caso de β-CD tiene 21, α-CD son 18, γ-CD 24; estos grupos hidroxilo son importantes debido a que pueden ser químicamente modificados y mejorar alguna de sus propiedades fisicoquímicas (Cal y Centkowska, 2008).

A través de las ciclodextrinas se puede mejorar la solubilidad de algunos fármacos hidrofóbicos sin cambiar su estructura (Sahoo *et al.*, 2008).

La penetración a través de las membranas biológicas de ciclodextrinas son cuestionables debido al gran tamaño de masa (>1000 Da) e hidrofilia (Cal y Centkowska, 2008).

Son consideradas como no irritantes para la piel, ojos y mucosas. No obstante, las ciclodextrinas pueden causar irritación en los ojos. Entre los derivados de las ciclodextrinas la que causa menos irritaciones y es segura para los ojos es la β-ciclodextrina hidroxipropilada (HP-β-CD) mientras que las ciclodextrinas metiladas causan irritación graves y son corrosivas para los ojos.

El derivado DM-β-CD (DM-dimetilada) es tóxico para la córnea en las concentraciones de 12.5 % y 5 % mientras que el derivado de HP-β-CD es bien tolerado (Cal y Centkowska, 2008; Le Boursais *et al.*, 1998). Estudios citotóxicos en la córnea humana mostraron el orden decreciente de citotoxicidad de los derivados de las CD: α-CD > DM-β-CD > SBE-β-CD = HP-β-CD > γ-CD.

La citotoxicidad de las ciclodextrinas en la membrana de la córnea puede deberse a su interacción con los componentes de la membrana tales como el colesterol, fosfolípidos y proteínas (Cal y Centkowska, 2008).

❖ Algunas desventajas son:

- a) Son capaces de modificar la córnea.
- b) Liberación prolongada.
- c) No todos los principios activos pueden formar complejos de inclusión.

❖ Ventajas que presentan las ciclodextrinas:

- a) Disminución efecto toxicológico cuando el principio activo llega a ser muy irritante a la córnea, mucosa o la piel.
- b) Evitan la utilización de excipientes como reguladores de pH.

Las ciclodextrinas aumentan la penetración de fármacos a través de la córnea, la absorción ocular y la eficacia, además también aumentan la biodisponibilidad de los fármacos oftálmicos (Sahoo *et al.*, 2008).

En el caso de los medicamentos oculares las ciclodextrinas cumplen varias funciones fisicoquímicas como solubilidad, pH, viscosidad y estabilidad (Cal y Centkowska, 2008). Las ciclodextrinas también mejoran la absorción de los medicamentos en las formulaciones tópicas y mejoran la solubilidad por lo que existe una mayor biodisponibilidad de principio activo por ejemplo, dorzolamida, tropicamida, hidrocortisona, acetazolamida, metozolamida, disulfiram. Este incremento de biodisponibilidad se debe principalmente a un aumento de solubilidad en un medio acuoso (Cal y Centkowska, 2008; Gaudana *et al.*, 2009).

En el año 2004, investigadores prepararon CD HP- β con dietilditiocarbamato de zinc y disulfiram con lo cual se obtuvo una mejor permeabilidad corneal y menos efectos secundarios como el desarrollo de cataratas.

También se han desarrollado complejos de inclusión de dexametasona y acetato de dexametasona y pilocarpina con HP- β -CD con lo que se logró tener una mayor biodisponibilidad ocular que con gotas convencionales (Gaudana *et al.*, 2009).

4.7 Hidrogeles

Los hidrogeles son una red entrecruzada de polímeros hidrofílicos que tienen la capacidad de absorber grandes cantidades de agua, hinchándose; funcionan como depósitos de fármacos. Con los hidrogeles se espera que se tenga un tiempo de contacto prolongado en la córnea para que existan sólo pequeñas pérdidas de principio activo en comparación con una solución, suspensión o ungüentos; debido a que una de las propiedades de los hidrogeles es ser viscoelásticos lo cual les permite resistencia mecánica cuando exista el parpadeo (Anumolu *et al.*, 2009; Singh, *et al.*, 2010; Chowdary *et al.*, 2004; Gaudana *et al.*, 2009; Kaur y Kanwar, 2002; Le Burlais *et al.*, 1998).

Existen dos tipos de hidrogeles que son:

- a) Formación de gel *in situ*
- b) Hidrogeles preformados

Los hidrogeles preformados son soluciones viscosas que no tienen ninguna modificación después de la administración.

La formación de gel *in situ* son aquellas formulaciones que se aplican como soluciones o suspensiones; que sufren un proceso de gelación después de la administración debido a que existe una modificación de temperatura y pH (Najawade *et al.*, 2007; Anumolu, *et al.*, 2009; Del Amo y Urtti, 2008; Le Burlais *et al.*, 1998; Ludwig, 2005; Chan *et al.*, 2007).

La aplicación de los hidrogeles *in situ* son más fácil de aplicar ya que son líquidos y existe una cobertura total en el ojo; de la misma manera permite que las cantidades sean reproducibles y exactas (Anumolu *et al* 2009). *In situ*, este tipo de hidrogel presentan diversas ventajas una de ellas es la administración de cantidades exactas y reproducibles (Le Bourlais, *et al.*, 1998).

Algunos hidrogeles denominados “inteligentes” pueden liberar el principio activo que contengan en función de estímulos como:

- a) Temperatura
- b) pH
- c) Composición de electrolitos

Algunos hidrogeles a una temperatura de 20-25°C (temperatura ambiente) se encuentran en un estado líquido y al aumentar la temperatura de 35-37°C (temperatura corporal) gelifican, modificando la velocidad a la que ceden el principio activo (Najawade *et al.*, 2007; Le Bourlais C. *et al.*, 1998).

En el año 2008 Kang Derwent, J.J., y Mieler, W.F. evaluaron hidrogeles termosensibles con diferentes grados de entrecruzamiento, los cuales fueron sintetizados con poli (N-isopropilacrilamida) (PNIPAAm), con enlaces cruzados con (glicol de etileno) diacrilato (PEG-DA). Diferentes proteínas como albúmina de suero bovino (BSA), inmunoglobulina G (IgG) y, por último, el bevacizumab y ranibizumab fueron encapsuladas. Los perfiles de liberación mostraron que los hidrogeles con mayor entrecruzamiento después de 48 h alcanzaron un equilibrio que se mantuvo durante 3 semanas y en los hidrogeles con menos entrecruzamiento se observó una liberación más rápida generando un gel más flexible. Estos hidrogeles son una plataforma prometedora para la liberación de medicamentos al segmento posterior del ojo.

Singh.V. y su equipo de trabajo desarrollaron hidrogeles sensibles a estímulos como el pH, la temperatura y al cambio iónico en el fondo del saco del ojo con el propósito de tener un efecto de larga duración y una mayor biodisponibilidad y asimismo, reducir la frecuencia de administración. Se trabajó bajo condiciones de pH 4; se realizaron estudios *in vivo* para la reducción de la presión intraocular en conejos albinos. Los resultados obtenidos fueron: aumento de la viscosidad del hidrogel de 3.84 cps a 9.54 cps esto se debió al cambio de pH; en 8 h el 80 % del fármaco fue liberado, no causó irritación, el hidrogel cumplió con su objetivo disminuir la IOP y reducir el número de instilaciones (Singh, *et al.*, 2010).

En el año 1992, Ludwig Van Ooteghem realizó una comparación; entre el ácido hialurónico 0.25 % e hialuronato de sodio (SH) con el cual de mostraron que él (SH) permanecía más tiempo que el ácido hialurónico 0.25 % (Le Bourlais *et al.*, 1998).

Manjappa A.S. y colaboradores, en el año 2009, desarrollaron un sistema de gelificación *in-situ* vía oftálmica de ketorolaco trometamina ya que esta forma gelifica a cambio de pH; con lo cual puede ser una alternativa viable para prolongar el tiempo de residencia; utilizando Carbopol[®] 934 e Hidroximetilcelulosa como agente viscosante.

4.8 Lentes de Contacto

Los lentes de contacto cargados con fármaco tienen grandes ventajas en comparación con las gotas ya que el lente se mantiene por mucho más tiempo en contacto con el ojo, por lo tanto se incrementa la absorción de los fármacos a través de la córnea y disminuye la absorción del fármaco en el torrente sanguíneo a través de la conjuntiva y facilita la liberación continua de los fármacos (Chetoni, *et al.*, 1997; Ciolino *et al.*, 2009; Yash, *et al.*, 2008; Sahoo *et al.*, 2008; Gulsen y Anuj, 2004).

Como se ha mencionado anteriormente, la administración de fármacos vía ocular es difícil por lo que se siguen buscando nuevas formas farmacéuticas para esta vía. Los lentes de contacto constituyen una buena opción; aunque el uso primordial de los lentes de contacto es corregir los problemas de ametropía (Alvarez *et al.*, 2006; Bernad Bernad *et al.*, 2003; Yash, *et al.*, 2008).

Los lentes de contacto convencionales de hidrogel blando tienen la capacidad de absorber algunos fármacos. Su capacidad depende en gran medida del contenido de agua, espesor de la lente, peso molecular del fármaco. A pesar de las capacidades del lente de contacto, es complicado controlar la liberación del fármaco y la carga del mismo; una alternativa es modificar la base de la red del polímero y/o agregar algunos grupos funcionales que modifiquen la captación de agua y permitan controlar la velocidad a la que el fármaco es liberado (Alvarez *et al.*, 2006).

Los lentes de contacto blandos están fabricados a base del polímero hidroxietil metacrilato (HEMA) con pequeñas cantidades de agentes de reticulación que proporcionan una red de hidrogel; tienen un diámetro de 13 a 15 mm cubren toda la córnea, contienen de 30 a 80 % de agua, existen dos tipos de lente de contacto blando, el primero es el del desgaste diario este tipo de lente debe ser removido antes de dormir y el segundo es de uso prolongado que puede ser usado por 24 h hasta 30 días de uso continuo.

Sin embargo, no es aconsejable que los lentes se dejen por más de 7 días ya que se deben de retirar para su limpieza y desinfección. Este lente ofrece la posibilidad de reducir la frecuencia de administración del fármaco. Los lentes de contacto blando pueden corregir problemas de visión (Swarbrick, 1992; Bernad Bernad *et al.*, 2003; Allen *et al.*, 2005). Además el lente de contacto actúa como un depósito del fármaco por lo que lo libera de forma lenta y aumenta la retención del fármaco en la película lagrimal (Carcini, 2010).

4.9 Insertos

A pesar de una intensa investigación y promoción los insertos no han ganado la popularidad y aceptación que gozan las formulaciones tradicionales de líquidos y semisólidos (gotas para los ojos, ungüentos e hidrogeles) (Chetoni, *et al.*, 1997; Ali y Lehmussaari, 2006; Le Boursais *et al.*, 1998; Ludwig, 2005; Carcini, 2010)

Los insertos poseen distintas ventajas sobre las formulaciones estándar como retención prolongada en el saco conjuntival, lo cual puede aumentar significativamente la biodisponibilidad de los fármacos oftálmicos tópicos; otra de sus ventajas es disminuir el número de administraciones, reducción de efectos adversos y tener una liberación prolongada del fármaco (Chetoni, *et al.*, 1997; Gorle y Gattani, 2009 Bernad Bernard *et al.*, 2003; Carcini, 2010).

Los insertos pueden liberar fármacos a velocidad controlada, proporcionando una mejor eficacia terapéutica y una menor incidencia de los efectos secundarios (Chetoni, *et al.*, 1997; Sasaki *et al.*, 1996).

Como beneficio adicional, los insertos son potentes y pueden aumentar la seguridad de la terapia tópica mediante la absorción del fármaco sistémico.

Los insertos oculares pueden ser erosionables o no erosionables. Las ventajas de los insertos no erosionables son:

- ✓ Tienen una mejor cinética de liberación del fármaco
- ✓ Son fáciles de detectar cuando se expulsan
- ✓ Ofrecen mayor confiabilidad.

La desventaja de este tipo de insertos es que deben ser removido después de la administración (*Carcini, 2010*).

Una serie de investigaciones sobre insertos se han dedicado a las cuestiones críticas de la retención prolongada y velocidad constante de liberación del fármaco. El cilindro, con forma de varilla ha sido declarado por diferentes autores para proporcionar óptimas propiedades de retención; este es colocado en el fondo del saco entre la esclerótica y el párpado para liberar continuamente fármaco (pilocarpina) durante siete días. (*Chetoni, et al., 1997; Swarbrick, 1992*)

El Ocusert[®] ya clásico donde se puede observar que su forma es elíptica y se caracteriza por ser suave y flexible; presenta características hidrofílicas y lipofílicas (ver figura 11) (*Ali y Lehmussaari, 2006; Swarbrick, 1992; Carcini, 2010; Yasukawa et al., 2011*). Los problemas que se pueden presentar con los Ocusert[®] son el factor del costo, la sensación del cuerpo extraño; en este sistema se puede administrar principio activo como pilocarpina, antibióticos, esteroides, carbacol (*Carcini, 2010*).

En particular el Ocufit[®] SR, un inserto en forma de vara de elastómero de silicona fue patentada en el año 1992, fue diseñado para adaptarse a la forma y tamaño del fondo del saco conjuntival (*Chetoni, et al., 1997; Kaur y Kanwar, 2002*).

En el año 1997, Patrizia Chetoni *et al.* fabricaron insertos de silicona en forma de bastón y fueron probados en los ojos de los conejos. Se observó que en el tratamiento a largo plazo los insertos fueron expulsados. Este efecto se atribuye a la falta de interacciones adhesivas entre el caucho de silicona que es un compuesto hidrofóbico y la mucosa palpebral y escleral que es hidrofílica.

Por lo que se realizó un gradiente de interpenetración polímero de red (IPN) de la capa. Se realizaron pruebas de hidratación y pruebas de mucoadhesión.

Los insertos en la actualidad podrían resultar una plataforma eficiente para la liberación de los antibióticos en el ojo (Chetoni, *et al.*, 1997).

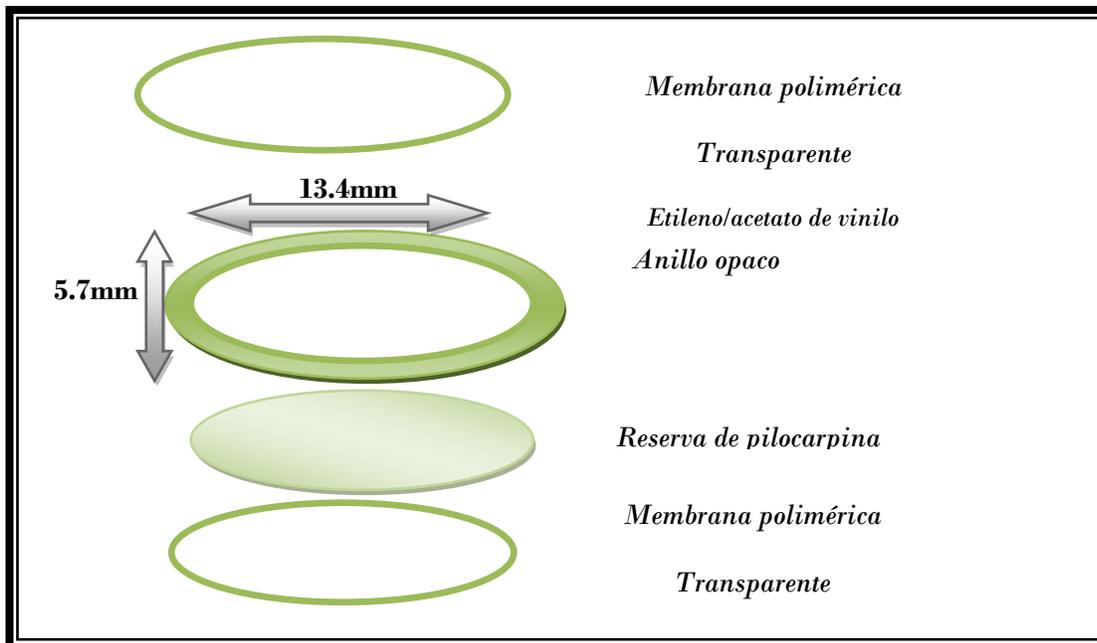


Figura 11: Estructura del Ocusert®

Lacrisert® es un inserto biodegradable y se coloca diario en el saco conjuntival; en el espacio intravítreo.

4.10 Profármacos

Son modificaciones químicas de los principios activos; estos fármacos cuando se administran a los sistemas biológicos se biotransforman al compuesto principal ya que son farmacológicamente inactivos.

Ventajas

- a) mayor biodisponibilidad
- b) dosis más bajas
- c) reducción de los efectos secundarios
- d) mayor estabilidad química
- e) mayor potencia

(Ali y Lehmussaari, 2006; Gaudana *et al.*, 2009; Jävinena y Järvinen, 1996; Sasaki *et al.*, 1996; Bernad Bernad *et al.*, 2003).

Los esteroides fueron la primera clase de fármacos oftálmicos que se elaboraron en profármacos, un ejemplo es dipivalyl epinefrina que es un profármaco que se utiliza con el fin de reducir la presión intraocular; este profármaco se absorbe más rápido que la epinefrina. En el año 1991 Suhonen y su equipo de trabajo demostraron que el profármaco de pilocarpina es 7 veces más permeable que la pilocarpina (Sasaki *et al.*, 1996).

En el año 2008 Y. Shirasaki reportó el uso de profármacos para el tratamiento de herpes en la córnea y demostró que tienen una mejor absorción y biodisponibilidad en comparación con medicamentos de patente.

Sin embargo, los profármacos han tenido problemas de estabilidad y solubilidad, además, de que han presentado efectos secundarios como irritación.

4.11 Sistemas Mucoadhesivos

La bioadhesión puede definirse como un estado en el cual dos materiales, de los cuales al menos uno es de naturaleza biológica, son mantenidos juntos por largos periodos de tiempo gracias a la acción de fuerzas interfaciales (Chowdary *et al.*, 2004; Le Boursais, *et al.*, 1998). Con referencia a los sistemas de liberación de principios activos, el término bioadhesión implica la unión de un sistema acarreador de fármacos a un sitio biológico específico (epitelio, mucosa, o tejido). Si esta unión se da con una mucosa, el fenómeno es conocido como mucoadhesión (Chowdary *et al.*, 2004).

Los sistemas mucoadhesivos son sistemas de administración de fármacos que utilizan las propiedades de bioadhesión que presentan determinados polímeros solubles en agua.

Existen varias vías de administración para los sistemas mucoadhesivos como:

- a) Bucal
- b) Oral
- c) Vaginal
- d) Nasal
- e) Rectal
- f) Ocular

Las microesferas mucoadhesivas presentan un tiempo de absorción prolongado en el sitio de aplicación (Patil y Sawant, 2008; Chowdary *et al.*, 2004; Carcini, 2010).

Las microesferas mucoadhesivas son sistemas de liberación de fármacos (DDS) por sus siglas en inglés, con las cuales se pueden controlar la liberación de fármacos en un sitio específico del cuerpo ya que existen de tipo oral, bucal, nasal ocular, vaginal y rectal.

❖ Ventajas de Mucoadhesivos

- 1) Son fácilmente localizados en la región aplicada para mejorar e incrementar la biodisponibilidad de los fármacos. Algunos ejemplos son: insulina, gentamicina y vasopresina.
- 2) Esta forma de dosificación facilita el contacto íntimo de la formulación con la superficie de absorción. Esto permite la modificación de la permeabilidad de los tejidos para la absorción de macromoléculas tales como péptidos y proteínas
- 3) Prolongan el tiempo de residencia de la forma de dosificación en el sitio de aplicación y la absorción para permitir que una o dos veces al día se administre (Patil y Sawant, 2008; Chowdary *et al.*, 2004).

Algunas de las características con las que debe de cumplir un polímero mucoadhesivo ideal son las siguientes:

- El polímero y los productos de degradación no deben ser tóxicos.
- No debe ser irritante para las mucosas.
- No deben formar un enlace covalente con las células superficiales de la mucina epitelial.
- Deben de adherirse con rapidez en los tejidos y deben poseer un sitio específico.
- No debe impedir la liberación del fármaco.
- Polímero debe ser económico (Barbu *et al.*, 2006).

En el año 1984 Robinson y su equipo de trabajo utilizaron la técnica de fluorescencia y como resultados obtuvieron que los polímeros catiónicos y aniónicos son más eficientes que los polímeros neutros. Sin embargo, los polímeros aniónicos presentan mejores características que los polimeros en cuanto a la toxicidad.

Ciertas características moleculares que presentan los polímeros mucoadhesivos se pueden resumir en que tienen cargas aniónicas, son de alto peso molecular, y son suficientemente flexibles para penetrar la mucosa o tejido. No obstante; existen factores que podrían afectar la mucoadhesión casi siempre esto se ve reflejado en el peso molecular del polímero, la bioadhesión mejora con el aumento de peso molecular de los polímeros, el límite requerido para obtener una buena mucoadhesión es un peso molecular de al menos 1000 Da. En la siguiente tabla 12 se muestran algunos polímeros utilizados para la vía ocular.

Tabla 12: Carga y capacidad mucoadherente de polímeros

Polímero	Capacidad mucoadherente	Carga
Chitosan	Buena	Catiónica
Carboximetilcelulosa sodica	Excelente	Aniónica
Alginato de sodio	Excelente	Aniónica
Pectina	Excelente	Aniónica
Goma xantana	Pobre	Aniónica
PVP	Pobre	No iónica
Hidroximetilcelulosa	Pobre	No iónica

Las microesferas mucoadherentes contienen macropartículas y microcápsulas de 1-1000 μ m de diámetro constituidas por un polímero mucoadhesivo (Chowdary *et al.*, 2004).

Las características que presentan las microesferas mucoadhesivas se debe principalmente a los tipos de polímeros que son utilizados:

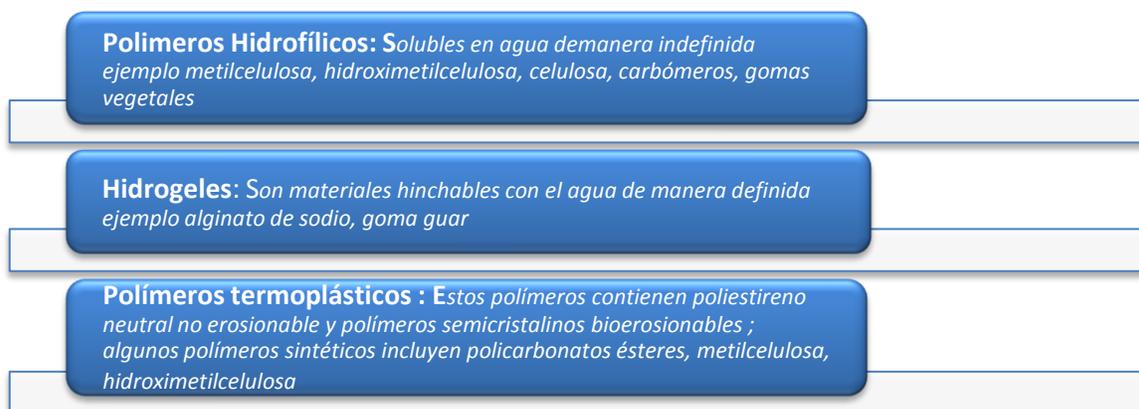


Figura 12: Clasificación de los polímeros utilizados en sistemas mucoadhesivos

Los primeros polímeros mucoadhesivos carecían de especificidad y se podía unir a cualquier superficie mucosa; lo que limitaba el uso de los sistemas mucoadhesivos para un determinado tejido. No obstante se desarrollaron polímeros y microsferas injertados con moco o células específicas ligadas que tienen beneficio terapéutico ya que el principio activo se libera en un sitio específico o tejido (Chowdary *et al.*, 2004).

4.12 Dendrímeros

Son líquidos o semisólidos ampliamente utilizados gracias a que puede contener fármacos hidrosolubles y liposolubles. Son macromoléculas que se componen de una serie de ramas y tienen un núcleo central (Gaudana *et al.*, 2009; Sahoo *et al.*, 2008; Carcini, 2010) (ver figura 13).

Los dendrímeros se pueden diseñar para que imiten a las proteínas y que tenga condiciones para soportar condiciones térmicas e hidrolíticas.

Algunas desventajas que presenta son:

- a) Visión borrosa
- b) Formación de un película que lleva a la pérdida de la visión (Sahoo *et al.*, 2008)

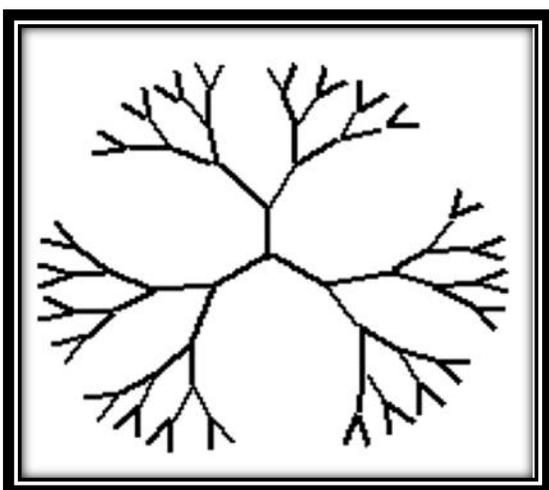


Figura 13. Estructura de un Dendrímero Sahoo *et al.*, 2008

4.13 Iontoforesis

La iontoforesis es una técnica no invasiva en la que una pequeña corriente eléctrica es aplicada para mejorar la penetración de los fármacos ionizados en el tejido (Del Amo y Urtti, 2008; Eljarrat-Binstock y Domb J, 2006; Gaudana *et al.*, 2009; Sasaki *et al.*, 1996; Carcini, 2010).

El mecanismo de la iontoforesis se basa en que los iones de carga opuesta se atraen y se repelen los iones de la misma carga. Las sustancias ionizadas son conducidas en el tejido por electrorepulsión ya sea en el ánodo (fármaco con carga positiva) y el cátodo (para fármacos con carga negativa). En general, la concentración del fármaco ionizado en solución puede variar de 0.01 % a 5.0 %, en esta técnica se deben considerar otras características independientes a la concentración como son el pH, la conductividad, la fuerza iónica. (Carcini, 2010; Gaudana *et al.*, 2009; Eljarrat-Binstock y Domb J, 2006).

Esta interacción iónica en el campo eléctrico también llamado efecto Nernst-Planck es el que más contribuye a mejorar el flujo de iones pequeños pero no el único.

La iontoforesis ocular fue investigada por primera vez en el año de 1908 por el investigador alemán Wirtz quien realizaba experimentos en los que pasaba una corriente eléctrica a través de una solución de electrolitos saturados a través de unas esponjas de algodón colocado sobre las úlceras corneales (Eljarrat-Binstock y Domb J, 2006). La iontoforesis ocular se clasifica en iontoforesis transcorneana y iontoforesis transcleral (Del Amo y Urtti, 2008; Eljarrat-Binstock y Domb J, 2006; Sasaki *et al.*, 1996; Carcini, 2010).

La iontoforesis ocular parecía ser la respuesta a la baja biodisponibilidad de los fármacos después de la administración tópica y las posibles complicaciones graves de las inyecciones intraoculares utilizados para el tratamiento de muchos trastornos oculares (Del Amo y Urtti, 2008; Eljarrat-Binstock y Domb J, 2006; Gaudana *et al.*, 2009).

Gangarosa en el año 1980 y Burnatte en el año 1986 demostraron que existe una mayor liberación de las especies neutras mediante la aplicación de un campo eléctrico. Esto provocó la modificación de la ecuación clásica de Nernst-Planck incluyendo el flujo de movimiento de solvente llamado flujo electroosmótico. El flujo electroosmótico es el mayor flujo de fluido que se produce cuando una diferencia de voltaje se impone a través de una membrana. Dado que las membranas de los humanos son de carga negativa por encima de pH 4, el flujo electroosmótico se produce del ánodo al cátodo. El diseño de los dispositivos es un diseño básico que está constituido por una fuente de alimentación de corriente y dos electrodos. El medicamento ionizado es colocado en el compartimento del electrodo con la misma carga y el electrodo contrario se coloca en un sitio distal en el cuerpo.

Existen dos enfoques para la retención de los medicamentos en los dispositivos de iontoforesis. El enfoque más común consiste en llenar una parte del ojo con la solución de fármacos; a través de un recipiente cóncavo que es colocado en la córnea, mientras que el electrodo de platino se sumerge en la solución.

Se utiliza un electrodo de platino debido a que es menos tóxico, y genera menos degradación y casi no libera iones. Para enviar fármacos electropositivos (cationes) desde la solución que hay en el recipiente hacia la córnea, el polo positivo del circuito (ánodo) se conecta con el electrodo del recipiente.

El polo negativo (cátodo) se adhiere a la oreja del animal lo más cerca posible del ánodo, para obtener un mínimo de resistencia. Existen diferentes formas de liberación ocular, incluyendo una sonda de silicona de forma anular para iontoforesis transcleral, llamado "Eyegate", OPTIS con una abertura de 13 mm para evitar el contacto con la córnea que fue utilizado por Behar-Cohen, Hayden y Voigt. Los diferentes dispositivos de iontoforesis se observan en la figura 14 y 15.

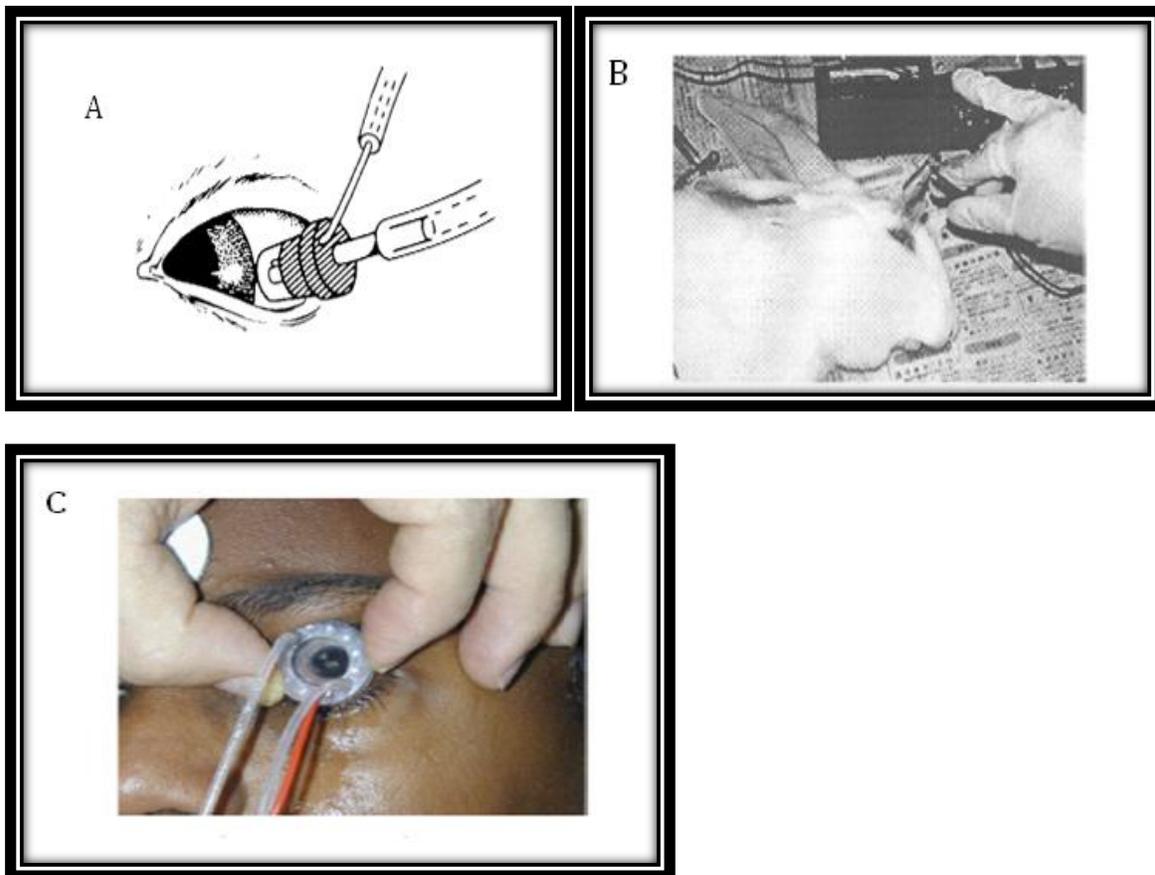


Figura 14: Diferentes dispositivos de iontoforesis utilizando un ocular lleno con la solución de medicamento que fue usada por (A) Barza *et al* (B) Asara *et al* y (C) Behar-Cohen ("Eyegate") (Eljarrat-Binstock y Domb J, 2006).

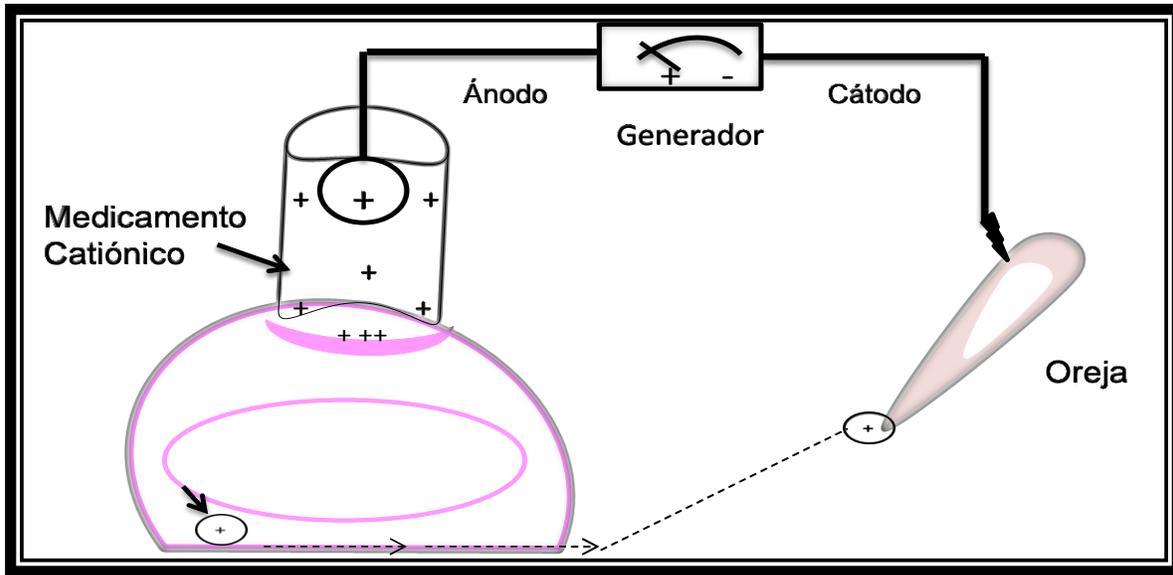


Figura 15. Iontoforesis transcorneana en un conejo .El fármaco con carga positiva pasa a través de la córnea eléctrica directa.

La iontoforesis transcleral (ver figura 16): consiste en un tubo estrecho en donde se coloca el medicamento y este a su vez se encuentra en un recipiente cóncavo que se mantiene contra la conjuntiva por succión. El tubo se coloca sobre la *pars plana* para evitar que la corriente dañe la retina. Esta técnica evita la barrera entre el cristalino y el iris y aplica los fármacos en el vítreo o la retina.

En la iontoforesis corneana, se aplican altas concentraciones de un fármaco en el segmento anterior del ojo (córnea, humor acuoso, cuerpo ciliar y cristalino), por lo que en la iontoforesis transcleral solo es en el vítreo y la retina (ver figura 17).

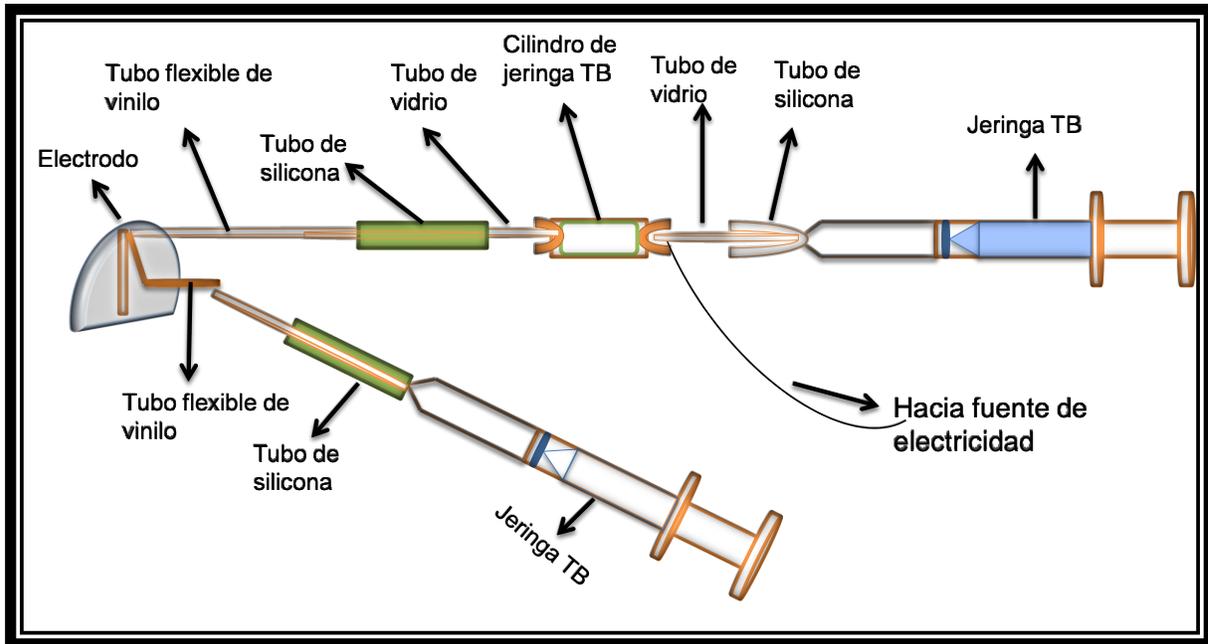


Figura 16. Diagrama del aparato utilizado para iontoforesis transcleral-El fármaco se administra en el humor vítreo o la retina que pasa a través de la conjuntiva. Con la jeringa se aplica el fármaco en un pequeño recipiente cóncavo que hace vacío en la conjuntiva.

Grossman y Frucht-Perry en los años 2002 y 1999 respectivamente utilizaron el mismo concepto pero con otra sustancia, específicamente gentamicina para iontoforesis transcleral y transcorneal en conejos. Las pruebas se hicieron con ocho grupos de ratas sometidas a iontoforesis, usando gentamicina disuelta en agar (2 partes de agar y 3 partes de medio Mueller-Hinton). Sin embargo, el uso del agar fue abandonado desde que se dieron cuenta que el agar dejaba restos en la superficie del ojo.

En los últimos años varias publicaciones sobre hidrogeles con fármacos cargados revelaron nuevas aplicaciones para iontoforesis. Algunos autores propusieron el sistema OcuPhori que está compuesto de una esponja poliactal para iontoforesis transcleral.

El aplicador de los fármacos es una pequeña capsula de silicona que contiene una tinta patentada de cloruro de plata como elemento conductor, una plataforma de hidrogel para absorber la formulación del fármaco y un pequeño cable flexible para conectar el elemento conductor (Figura 17)



Figura 17. Sistema ocular iontoforético que utiliza un hidrogel saturado que se inserta en el fondo del saco inferior de un ojo humano. Utilizado por Fischer (Eljarrat-Binstock y Domb J, 2006).

En el momento de la administración, la matriz seca del hidrogel se hidrata con la solución del fármaco y se coloca contra la esclerótica en el fondo del saco inferior. El electrodo de retorno se puede colocar en cualquier parte del cuerpo para completar el circuito eléctrico. Un aplicador muy similar llamado Visulex se desarrolló para aplicaciones oftálmicas por Hastings y Li (2004). Visulex ha sido formulado con una membrana única selectiva que aumenta el transporte de fármacos, mediante la exclusión del transporte de fármacos no ionizados con los que el fármaco ionizado es transportado por medio de energía eléctrica a través del tejido escleral.

En los años 2005 y 2004 respectivamente, los equipos de Fruncht-Perry y Binstock Eljarrat utilizaron un hidrogel poroso poliacrílico con una solución de gentamicina y dexametasona para iontoforesis transcórnea y transescleral. El hidrogel se inserta en un pozo del electrodo del dispositivo portátil de iontoforesis y se coloca en el ojo (Eljarrat-Binstock y Domb J, 2006).

El uso de un aplicador en forma de hidrogel parece ser mucho más conveniente, tiene menos interrupciones de corriente y es menos perjudicial para la superficie del ojo en comparación con la iontoforesis transcorneal.

En el año 2003 Anderson y colaboradores, utilizaron el mismo método para evaluar la penetración de fosfato de dexametasona en un parche de hidrogel a una columna cilíndrica de agar, aplicando 4 mA durante 10 min o 0.1 mA durante 400 min. La profundidad de la penetración, en el medio de difusión y la formación de depósitos en los primeros 2 mm de agar fueron investigados y discutidos.

Eljarrat-Binstock y sus colaboradores evaluaron la utilidad de una base de hidrogel en el dispositivo ocular iontoforético utilizando el gel de agarosa como modelo semejando la superficie del ojo. La iontoforesis se aplicó en los geles de agar sólido en condiciones diferentes con soluciones de dexametasona, hidrocortisona y soluciones de sal de gentamicina impregnadas en una sonda de hidrogel. La duración de la iontoforesis, densidad de corriente y dirección de la corriente aplicada mostraron correlación con la concentración obtenida en el gel de agar (Eljarrat-Binstock y Domb J, 2006).

En el año 1995 Kamath y Gangarosa evaluaron la movilidad de los fármacos útiles para iontoforesis, en un medio con diferentes valores de pH. Mediante el uso de electroforesis en papel se determinó la movilidad de valores (μ) de cada fármaco por la medición de la migración *in situ*. La variación en el pH modifica la máxima ionización del fármaco, dependiendo de su pKa, y por lo tanto, influye en los cambios de movilidad óptima. Esta información es esencial cuando se evalúan las condiciones óptimas para la iontoforesis y el tipo de fármacos que se pretende administrar.

Monti y colaboradores en el año 2003 investigaron el efecto de impulsos continuos de corriente con intensidad y duración variable, en la penetración de dos agentes β -bloqueadores en el ojo del conejo. Monti utilizó la perfusión celular descrita por Camber en 1986, consta de dos compartimentos separados por la córnea. La perfusión celular tiene dos puertos para introducir el electrodo iontoforético en cada lado de la córnea. La solución de los fármacos se introduce al compartimiento donador y una solución amortiguadora de pH en el que compartimiento del receptor, en condiciones *sink*.

Se encontró que los dos principales factores que rigen la penetración de los fármacos son la densidad de corriente y el tiempo total del tratamiento, con independencia del tipo de tratamiento (única o repetida) y corriente (directa o alterna). El efecto de la iontoforesis en la penetración de fármacos fue mayor en los fármacos hidrofílicos, acompañado de un aumento significativo en la hidratación córnea lo que indica el daño a la textura de la córnea.

En el año 2004 Hastings y Li utilizaron esta misma tecnología *in vivo* para evaluar la liberación de dexametasona utilizando el sistema de iontoforesis Visulex. Se demostró que el sistema Visulex produjo un aumento del doble de la cantidad de fosfato de dexametasona liberada después de 60 min., comparándolo con un estándar de la administración de iontoforesis (Gaudana *et al.*, 2009; Eljarrat-Binstock y Domb J, 2006).

La iontoforesis transcorneal ofrece una alta concentración de medicamento en el segmento anterior del ojo (córnea, humor acuoso, cuerpo ciliar, iris y cristalino) con la posibilidad de tratar enfermedades del segmento anterior, tales como: queratitis, glaucoma y ojos secos, úlceras corneales y las inflamaciones oculares (Carcini, 2010; Gaudana *et al.*, 2009; Eljarrat-Binstock y Domb J, 2006).

La técnica de iontoforesis transcórnea ofrece un método potente eficaz para la administración de antibióticos para el tratamiento de úlceras corneales. La eficacia del tratamiento se ha investigado en ojos de conejo después de inyecciones intraestromales de *Pseudomas*.

La aplicación de gentamicina, tobramicina y ciprofloxacino por medio de iontoforesis generó una reducción significativa en el número de colonias de bacterias en la córnea en comparación con las instilaciones con gotas para los ojos. No obstante, con el antibiótico de vancomicina no se observó penetración como con otros antibióticos; esto se atribuye a su alto peso molecular (1448 Da). Por lo tanto, es importante considerar esta característica como un factor que influye en la eficacia de la liberación del fármaco por medio de la iontoforesis.

Los esteroides han sido poco investigados por la ruta transcorneal; a pesar de que la dexametasona parece tener mayor penetración corneal que los antibióticos con carga positiva después de la iontoforesis corneal. La iontoforesis transcleral supera esta barrera y libera los medicamentos directamente en el humor vítreo y la retina a través de la coroides. El dispositivo de iontoforesis se coloca en la conjuntiva sobre el área de la pars-plana para evitar daño en la retina en la figura 18 se muestra la distribución de fármaco en el segmento posterior del ojo después de la iontoforesis transcleral.

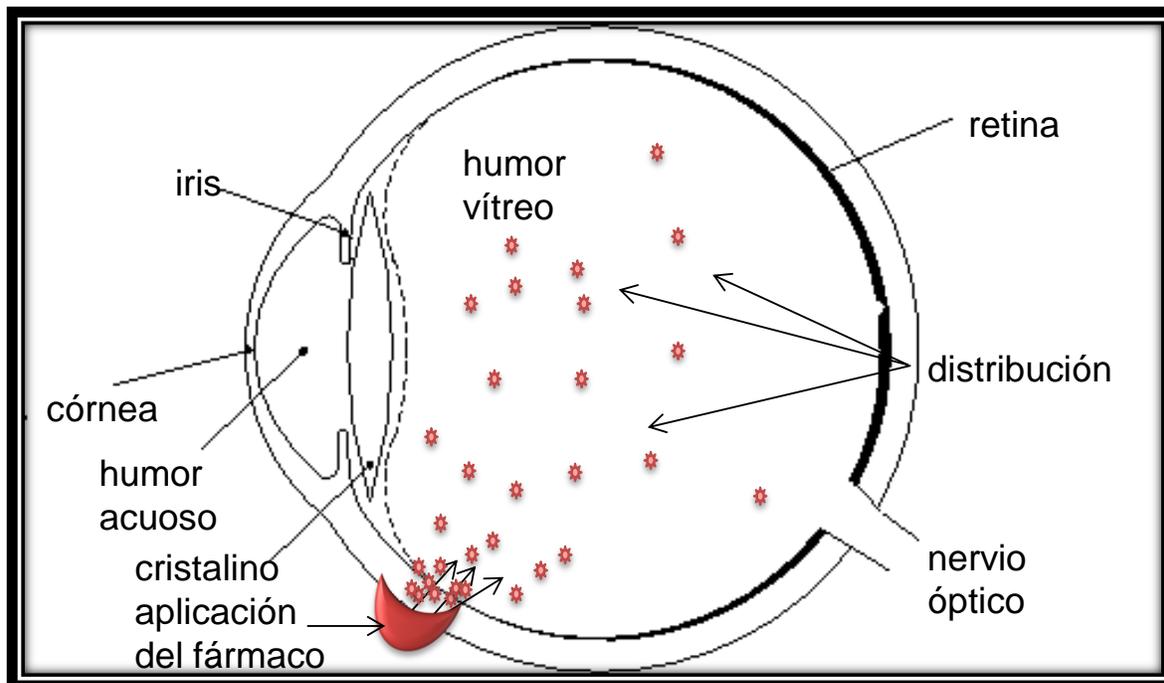


Figura 18 Distribución de fármaco al segmento posterior del ojo después de la iontoforesis transcleral. Adaptado de Hastings y colaboradores 2004.

La iontoforesis transcleral es una buena alternativa para sustituir múltiples inyecciones intravítreas o la terapia sistémica utilizada para trastornos de la parte posterior del ojo tales como endoftalmitis, uveítis, retinitis, atrofia del nervio óptico, retinoblastoma pediátrica y AMD.

La búsqueda de un sistema alternativo de suministro de fármacos se deriva de las graves complicaciones oculares que ocurren después de recurrentes inyecciones intravítreas incluyendo desprendimiento de retina, hemorragia vítrea, endoftalmitis y cataratas. A menudo la administración sistémica de antibióticos se asocia con efectos secundarios como ocurre gentamicina, ticarcilina, amikacina y vancomicina. Eljarrat-Binstock y Domb en el año 2006 publicaron una exhaustiva revisión del uso de la iontoforesis para liberación ocular de fármacos; algunos de los principios activos que han sido utilizados con este fin y evaluados en modelos animales se muestra en la tabla 13. Los detalles de estos estudios pueden ser consultados directamente en la publicación citada.

Tabla 13: Antibióticos utilizados por la técnica de iontoforesis en animales

TIPO	CLASIFICACION DEL PRINCIPIO ACTIVO	PRINCIPIO ACTIVO
Transcorneal	Antibióticos	Gentamicina
		Tobramicina
		Vancomicina
	Antiviral	Vidrabine
	Antifúngico	Ketoconazol
	Esteroides	Dexametasona
	Genes	Oligonucleótido (S-ODNs)
Transescleral	Antibiótico	Antisentido Oligonucleótido
		Gentamicina
		Amikacina
		Cefazolina
		Ticarcilina
		Vancomicina
	Antiviral	Ciprofloxacino
		Ganciclovir
	Antimetabolito	Foscarnet
		5-fluorouracilo
	Antifúngicos	Carboplatin
		Ketoconazol
	Esteroides	Dexametasona
		Metil-prednisolona
Medicamentos genéricos	Diclofenaco	
	Aspirina	

Voigt M y colaboradores en el año 2002 concluyeron que la administración de la aspirina en el ojo es efectiva por iontoforesis en comparación con la administración intravenosa (Ahuja *et al.*, 2008).

La iontoforesis es un método no invasivo local de administración asociado con mínimas molestias para el paciente (Eljarrat-Binstock y Domb J, 2006; Sasaki *et al.*, 1996, *Carcini*, 2010). Sin embargo este procedimiento puede producir complicaciones incluyendo edema epitelial, disminución de células endoteliales, inflamaciones infiltraciones y quemaduras. Este daño es dependiente del el lugar de aplicación, la densidad de corriente y la duración de la iontoforesis.

La iontoforesis transcorneal y la transcleral en las mismas condiciones pueden producir distintos niveles de toxicidad por las diferencias significativas entre el tejido de la córnea y la esclerótica.

La córnea es avascular y es un tejido muy innervado, no como la esclerótica, por lo tanto es muy sensible al dolor e hipoxia.

Se han realizado varios estudios con el fin de conocer cuáles son los efectos adversos mediante la iontoforesis, entre o principales se encuentran anomalías en el epitelio, las cuales desaparecen en un promedio de 12 h. Esto dependerá del tiempo que dure la iontoforesis y el voltaje de corriente que se use.

4.14 Implantes de liberación controlada

Este sistema de liberación controlado usa una matriz de polímero, es un dispositivo que controla la velocidad para liberar el fármaco; tiene grandes ventajas como:

- El medicamento se mantiene en los niveles plasmáticos en un rango terapéutico deseable.
- Los efectos secundarios se reducen debido a que son de administración local y no sistémica.
- Pequeñas cantidades de medicamento puede ser menos dolorosas que grandes dosis.

Las desventajas incluyen:

- Posible toxicidad
- Necesidad de cirugía para retirar el sistema (si no es biodegradable)
- Posible dolor

Los implantes se han utilizado para la liberación de fármaco en los tejidos oculares sobre todo en el segmento posterior. Estos se pueden clasificar con base a su propiedad de degradación:

- Biodegradables
- No biodegradables

Los sistemas biodegradables tienen la ventaja de no tener que ser removidos, es recomendable usarlos en tratamientos cortos (semanas o meses) y los no biodegradables son para tratamientos crónicos donde el dispositivo tiene que ser reemplazado (Bernad Bernad *et al.*, 2003; Langer *et al.*, 1997; Po-Ying *et al.*, 2008; Del Amo y Urti, 2008).

Los implantes no biodegradables poseen un recubrimiento de polímeros no biodegradables, tales como alcohol polivinílico (PVA), etilen vinil acetato (EVA) y un laminado de silicona; sin embargo, presentan un riesgo ya que si es muy grande el implante puede existir una hemorragia vítrea (Yasukawa *et al.*, 2011).

Los implantes pueden ser de forma sólido, semi-sólido, dependiendo del tipo de liberación (Bernad Bernad *et al.*, 2003; Langer *et al.*, 1997; Po-Ying *et al.*, 2008; Del Amo y Urti, 2008)

Retisert[®] es un implante no biodegradable, fue el primer implante comercializado de acetónido de fluocinolona para el tratamiento de la uveítis crónica; sin embargo, presenta efectos secundarios como cataratas y un aumento en la IOP.

Posurdex[®] está diseñado para el tratamiento del edema macular diabético y uveítis tiene una duración de 1 mes, aproximadamente, después de la aplicación y utiliza un polímero completamente biodegradable por lo tanto se disuelve con el tiempo (Del Amo y Urti, 2008; Yasukawa *et al.*, 2011)

El implante Vitrasert[®] es un implante biodegradable el cual contiene ganciclovir; este dispositivo se utiliza cuando existe vitreorretiniana también en casos de retinitis, el implante es colocado mediante una cirugía. Se coloca en el humor vítreo y es reemplazado después de seis a ocho meses.

Ovation[™] es un implante biodegradable el cual contiene acetónido de triamcinolona aún se encuentra en investigación en la fase clínica.

Iluvien[®] es un inserto no biodegradable anteriormente se comercializaba como Medidur[®] se utiliza en el edema macular diabético, aproximadamente mide 3.5 mm de longitud y 0.37 mm de diámetro y libera medicamento durante 18 meses continuos.

4.15 Sistemas microelectromecánicos (MEMS)

Los sistemas microelectromecánicos ofrecen una respuesta mecánica ya que se aplica una señal eléctrica de forma mecánica (Poole y Owen; 2003). Son circuitos electrónicos que contienen dispositivos mecánicos de tamaño pequeño; estos sistemas contienen:

- ❖ Sensores electrónicos
- ❖ Circuitos acondicionadores
- ❖ Procesadores digitales

Son dispositivos de liberación de fármacos que están siendo investigados para el tratamiento de enfermedades oculares incurables como la retinitis pigmentosa, degeneración macular relacionada con la edad, la retinopatía diabética y el glaucoma con el propósito de evitar frecuentes cirugías ya que estos sistemas tiene la capacidad de ser recargados; además, permite la liberación intraocular de los fármacos.

Discusión

Cuando se considera administrar un fármaco por vía ocular deben considerarse básicamente, tres aspectos: a) la duración de la liberación del fármaco, b) las características de este tejido y c) la aceptación del paciente.

La administración oftálmica, confina grandes desafíos para mejorar la biodisponibilidad de fármacos. Esta vía de administración presenta varias desventajas, entre las que sobresalen el corto tiempo de contacto del fármaco con la superficie de la córnea y la dificultad de tratar enfermedades del segmento posterior del ojo. Además, como se describió anteriormente la anatomía, fisiología y la bioquímica del ojo lo hace ser un órgano muy poco permeable a sustancias extrañas a él. Aunque la ciencia ya ha tenido grandes avances en el diseño de formas farmacéuticas de administración oftálmicas, todavía no se encuentra un sistema óptimo que cumpla todos los requerimientos de un sistema ideal como son: que no irrite, que no produzca visión borrosa, que se administre de forma espaciada (máximo una vez al día), que no sea doloroso y que cumpla exitosamente con su función terapéutica.

Para aumentar las ventajas que ofrecían las formas farmacéuticas convencionales se han desarrollado diversas investigaciones que han culminado con el desarrollo de formas farmacéuticas oftálmicas novedosas que, por una parte, han mejorado la biodisponibilidad de los fármacos y por otra proporcionan mayor comodidad al paciente. Entre estos sistemas novedosos se encuentran: nanopartículas, liposomas, hidrogeles, insertos, sistemas mucoadhesivos, entre otros. Además, el uso de otros dispositivos y sistemas de administración como la iontoforesis han demostrado que tienen la capacidad de modificar la permeabilidad de la córnea y facilitan la entrada de diferentes fármacos. Adicionalmente, el uso de profármacos también ha sido una herramienta útil para promover la biodisponibilidad de algunos fármacos en el ojo. En la siguiente tabla (tabla 14) se resumen algunas de las ventajas e inconvenientes de las formas farmacéuticas que fueron descritas en esta revisión biblio-hemerográfica.

Tabla 14: Ventajas y Desventajas de formas farmacéuticas convencionales e innovadoras para el tratamiento de enfermedades oculares (Del Amo, E. M., y Urtti, A. 2008).

Forma farmacéutica	Ventajas	Desventajas
Gotas	Fácil administración. La menos invasiva de los métodos. Buena aceptación de los pacientes.	Pobre biodisponibilidad ocular. Duración de corta acción. Ineficaces para tratar las enfermedades del segmento posterior del ojo. Las concentraciones altas o instilaciones frecuentes pueden conducir a la toxicidad ocular o sistémica.
Administración sistémica	Más eficaz para tratar enfermedades del segmento posterior del ojo.	Efectos secundarios: toxicidad sistémica. La mayoría de los fármacos administrados no pasan por la sangre hacia las barreras.
Intravítrea, periocular e inyección subconjuntival	Mejora la absorción del fármaco en forma sistémica y libera el agente tópico. Más seguridad de suministro de fármacos en el segmento posterior del ojo que la administración sistémica (ausencia de toxicidad sistémica). Administración de medicamentos a los lugares de destino de los ojos.	Inyecciones de pantalla tienen una cinética de primer orden (este rápido aumento puede causar toxicidad y la eficacia del medicamento puede disminuir). Las inyecciones tienen una corta vida media (h) y debe ser administrado varias veces. Causan efectos secundarios: las inyecciones pueden causar dolor, incomodidad aumenta la IOP, hemorragia intraocular, aumento de las posibilidades de infección, y la posibilidad de desprendimiento de retina, la principal complicación de la inyección intravítrea es endoftalmitis. Poca aceptación en los pacientes.
Implantes	Una alternativa a las inyecciones repetidas, porque incrementa la vida media del fármaco y puede ayudar para minimizar la concentración plasmática máxima, que podría mejorar la aceptación del paciente y el cumplimiento. Estabilización del medicamento. Los implantes no biodegradables son el perfil de entrega más controlable y más tiempo de liberación de fármaco que los biodegradables. No es necesario que los implantes biodegradables se remuevan.	Efectos Secundarios: La inserción de estos dispositivos es invasiva y con complicaciones oculares asociadas (desprendimiento de la retina y hemorragia intravítrea para el implante intravítrea). Los implantes biodegradables tienen un final incontrolables de su perfil de liberación de drogas Los no-biodegradables requieren cirugía para retirar el dispositivo una vez que se agote el medicamento.

Continuación Tabla 14: Ventajas y Desventajas de formas farmacéuticas convencionales e innovadoras para el tratamiento de enfermedades oculares (Del Amo, E. M., y Urti, A. 2008).

Forma Farmacéutica	Ventajas	Desventajas
Macropartículas, nanopartículas y liposomas	La estabilización de la droga incrementa la vida media de los medicamentos (la frecuencia de las inyecciones disminuye). Disminución de la concentración máxima que resulta en la disminución de la toxicidad. Localizada la liberación del medicamento (células del EPR).	Efectos secundarios: riesgo a las inyecciones y opacidad vítrea.
Iontoforesis	Método no invasivo y fácil de usar. Pueden combinarse con otros sistemas de administración de fármacos. Capacidad de modular la dosificación (menor riesgo de toxicidad). Buena penetración de los medicamentos del segmento anterior y posterior del ojo. Buena aceptación por los pacientes. Una amplia aplicabilidad para ofrecer una amplia gama de los medicamentos o los genes para el tratamiento de varias enfermedades del segmento posterior del ojo.	Requiere la administración repetida. Efectos secundarios: dolor leve en algunos casos pero no hay riesgo de infección o úlceras.

Conclusiones

Se generó material escrito que incluye una revisión biblio-hemerográfica exhaustiva relacionada con las principales estructuras anatómicas del ojo y sus funciones, los padecimientos patológicos comunes y las formas farmacéuticas y sistemas de liberación que se emplean para la administración oftálmica de principios activos.

El documento obtenido puede ser usado como material de apoyo y consulta para alumnos de las carreras de Químico Farmacéutico Biólogo, Licenciado en Farmacia y otras licenciaturas afines.

Se describieron tanto formas farmacéuticas convencionales (soluciones, suspensiones, ungüentos, geles) como sistemas novedosos de administración de principios activos tales como: microemulsiones, nanopartículas, liposomas, sistemas mucoadhesivos, hidrogeles, sistemas iontoforéticos, entre otros.

El uso de nuevas técnicas de liberación de fármacos y el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas oftálmicas ha permitido optimizar los tratamientos de distintas patologías oculares. Al mismo tiempo, el desarrollo de nuevos fármacos ofrece una alternativa para personas con este tipo de padecimientos.

Referencias

- Aggarwal, D., Pal, D., Mitra K, A., y Kaur P., I. (2007). Study of the extent of ocular absorption of acetazolamide from. *International Journal of Pharmaceutics*, 21-26.
- Ahuja, M., Dhake, A. S., Sharma, S. K., y Majumdar, D. K. (2008). Topical Ocular Delivery of NSAIDs. *The AAPS Journal*, 10(2), 229-241.
- Aiche, J. M., El Meski, S., Beyssac, E., y Serpin, G. (1997). The formulation of drug for ocular administration. *Journal of Biomaterials Applications* , 329-348.
- Ali, M., y Byrne, M. E. (2008). Challenges and solutions in topical ocular drug-delivery systems. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 1(1), 145-161.
- Ali, Y., y Lehmussaari, K. (2006). Industrial perspective in ocular drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58, 1258–1268.
- Allen, L., Popovich, N. G., y Ansel, H. C. (2005). *Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems* (Octava Edición ed.). Estados Unidos de America: Lippicott Williams & Wilkins.
- Alvarez Lorenzo, C., Hiratani, H., y Concheiro, A. (2006). Contact Lenses for Drug Delivery: Achieving Sustained Release with Novel Systems. *American Journal of Drug Delivery*, 4(3), 131-151.
- Ammar, H. O., Salama, H., Ghorab, M., y Mahmoud, A. (2009). Nanoemulsion as a Potential Ophthalmic Delivery System for Dorzolamide Hydrochloride. *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech*, 10(3), 808-819.
- Anderson, L. E. (s.f.). *Diccionario de Medicina*. Barcelona , España : Oceano.
- Anumolu, S., Sing, Y., Gao, D., Stein, S., y Sinko, P. (2009). Design and evaluation of novel fast forming pilocarpine-loaded ocular hydrogels for sustained pharmacological response. *Journal of Controlled Release*, 152–159.
- Araujo, J., Gonzalez, E., Egea, M. A., Garcia, M. L., y Souto, E. B. (2009). Nanomedicines for ocular NSAIDs: safety on drug delivery. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* , 394-401.

- Arunkumar, N., Deecaraman, M., y Ranl, C. (2009). Nanosuspension technology and its applications in drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 168-171.
- Asene, G., Nirmal, S., Rasal, K., Naik, A., y Mahadik, M. (2008). Polymers for Mucoadhesive Drug Delivery System: A Current Status. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 34, 1246–1266.
- Azzem, A., Anwer, M. K., y Talegaonkar, S. (2009). Niosomes in sustained and targeted drug delivery: some recent advances. *Journal of drug targeting*, 671-689.
- Bagool, M. A. (1994). Topical ocular drug delivery. *Indian Drugs*, 31(10), 451-456.
- Barbu, E., Verestiuc, L., Nevell, T. G., y Tsibouklis, J. (2006). Polymeric materials for ophthalmic drug delivery: trends and perspectives. *Journal of Materials Chemistry*, 16, 3439-3443.
- Bernad Bernad , M. J., Ganem Rondero, A., Melgoza Contreras, L. M., y Quintanar Guerrero, D. (2003). *Sistemas de liberación controlada de activos farmacéuticos*. Mexico: Asociación Farmaceutica .
- Cai, X., Conley, S., y Naash, M. (2008). Nanoparticle applications in ocular gene therapy. *Vision Research*, 48, 319–324.
- Cal, K., y Centkowska, K. (2008). Use of cyclodextrins in topical formulations: Practical aspects. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 68, 467–478.
- Carini, F., Gorraiz, F., Silberberg, M., Yebra, P., y Méndez, A. (2010). *Tratamiento antibiótico y antiinflamatoria en oftalmología*. Buenos Aires: Medica Pnamericana.
- Cavalli, R., Gasco, M. R., Chetoni, P., Burgalassi, S., y Saettone, M. F. (2002). Solid lipid nanoparticles (SLN) as ocular delivery system for tobramycin. *International Journal of Pharmaceutics*, 238, 241–245.
- Chan, J., El Maghraby, G. M., Craig, J. P., y Alany, R. G. (2007). Phase transition water-in-oil microemulsions as ocular drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 65-71.
- Chandrasoma, P., y Taylor, C. R. (1999). *Patología General* (Tercera edición ed.). México D.F: El Manual Moderno.

- Chetoni, P., Di Colo, G., Grandi, M., Morelli, M., Seatonne, F. M., y Darougar, S. (1998). Silicone rubber/hydrogel composite ophthalmic inserts: preparation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 125-132.
- Chowdary Rama, K. P., y Srinivasa Rao, Y. (2004). Mucoadhesive Microspheres for Controlled Drug Delivery. *Biol. Pharm. Bull*, 1717-1724.
- Chu, J., y Ali, Y. (2008). Diabetic Retinopathy: A Review. *DRUG DEVELOPMENT RESEARCH*, 1-14.
- Ciolino, J. B., Dohlman, C. H., y Kohane, D. S. (2009). Contact Lenses for Drug Delivery. *Seminars in Ophthalmology*, 24(3), 156-160.
- Clark, A. F., y Yorio, T. (2003). Ophthalmic Drug Discovery. *Nature Publishing Group, II*, 448-459.
- Cocenza Urban, M. C., Oliveira Cinto, P., Najeh Maissar, K., Vinícius Chaud, M., Evangelista, R. C., Daflon Gremião, M. P.,(2005). Colloidal Carriers for Ophthalmic Drug Delivery. *Current Drug Targets*, 6, 363-371.
- Dandagi, P., Kerur, S., Mastiholimath, V., Gadad, A., y Kulkarni, A. (2009). Polymeric Ocular Nanosuspension for Controlled release of Acyclovir: In vitro Release and Ocular Distribution. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 8(2), 79-86.
- Del Amo, E. M., y Urtti, A. (2008). Current and future ophthalmic drug delivery systems A shift to the posterior segment. *Drug Discovery Today*, 13(3/4), 135-143.
- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 2010.Thomson PLM. México.
- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 2011.Thomson PLM. México.
- Eladi Baños, J., y March, M. (2002). *Farmacología Ocular* (2da ed.). Barcelona: UPC (Universitat Politècnica de Catalunya).
- Eljarrat-Binstock, E., y Domb, A. J. (2006). Iontophoresis: A non-invasive ocular drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 110, 479 – 489.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Primer Suplemento 2009. (9na ed.).Secretaria de Salud México.
- Gaudana, R., Jwala, J., Boddu S., S. H., y Mitra, A. K. (2009). Recent Perspectives in Ocular Drug Delivery. *Pharmaceutical Research*, 26(5), 1197-1216.

- Gorle, A. P., y Gattani, S. G. (2009). Design and Evaluation of Polymeric Ocular Drug Delivery System. *Chem. Pharm. Bull.*, 57(9), 914—919.
- Gulsen, D., y Anuj, C. (2004). Ophthalmic Drug Delivery through contact lenses. *Association for Research in Vision and Ophthalmology*, 45(7), 2342-2347.
- Helcht, G., Roeh, E., y Shively, C. (1979). Modern Pharmaceutics. En G. S. Banker, y C. T. Rhodes, *Modern Pharmaceutics* (Vol. I, págs. 479-543). New York: Marcel Dekker, INC.
- Hughes M., P., Olejnik, O., Chang-Li, J.-E., y Wilson, C. G. (2005). Topical and systemic drug delivery to the posterior segments. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(14), 2010-2032.
- Janoria, K. G., Hariharan, S., Dasari, C. R., y Mitra, A. K. (2007). Recent patents and advances in ophthalmic drug delivery. *Recent patents on drug delivery & formulation*, 1(2), 161-170.
- Janoria, K. G., Hariharan, S., Dasari, C. R., y Mitra, A. K. (2007). Recent Patents and advances in phthalmic drug delivery. *Recent patents on drug delivery & formulation*, 1(2), 161-170.
- Järvinen, K., Järvinen, T., y Urtti, A. (1995). Ocular absorption following topical delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 16(1), 3-19.
- Jävinena, T., y Järvinenb, K. (1996). Prodrugs for improved ocular drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 19, 203-224.
- Kang Derwent, J. J., y Mieler, W. F. (2008). Thermoresponsive hydrogels as a new ocular drug delivery platform to the posterior segment of the eye. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 106, 206-213.
- Kassem, M. A., Rahman, A. A., Ghorab, M. M., Ahmed, M. B., y Khalil, R. M. (2007). Nanosuspension as an ophthalmic delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*, 126-133.
- Kaur, I. P., y Kanwar, M. (2002). Ocular Preparations: The Formulation Approach. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 28(5), 473—493.
- Kaur, I. P., Garg, A., Singla, A. K., y Aggarwal, D. (2004). Vesicular systems in ocular drug delivery: an overview. *International Journal of Pharmaceutics*, 269, 1—14.

- Krupp, M. A., Chatton, M. J., y Werdegar, D. (1986). *Diagnostico Clínico y Tratamiento* (24 edición ed.). El Manual Moderno.
- Kuppermann, B. D. (2009). Drug Delivery Strategies for Combination Ophthalmic Treatments. *Retina*, 29(6), 24-26.
- Langer, K., Zimmer, A., y Kreuter, J. (1997). Acrylic Nanoparticles for Ocular Drug Delivery. *S.T.P. Pharma Sciences*, 7(6), 445-451.
- Le Boursais, C., Acar, L., Zia, H., Sado, P. A., Needham, T., y Leverage, R. (1998). Ophthalmic Drug Delivery Systems Recent Advances. *Progress in Retinal and Eye Research*, 17(1), 33-58.
- Lehmussaari, Y. A. (2006). Industrial perspective in ocular drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1258-1268.
- Loftsson, T., y Stefánsson, E. (2007). Cyclodextrins in Ocular Drug Delivery: Theoretical basis with Dexamethasone as a Sample Drug. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 17(1), 3-9.
- Ludwig, A. (2005). The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57, 1595-1639.
- Manjappa, A. S., Basavaraj, N. K., Manv, F. V., y Murthy, R. S. (2009). Sustained Ophthalmic In Situ Gel of Ketorolac Tromethamine: Rheology and In Vivo Studies. *DRUG DEVELOPMENT RESEARCH*, 417-424.
- Mehanna, M. M., Elmaradny, H. A., y Samaha, M. W. (2010). Mucoadhesive Liposomes as Ocular Delivery System: Physical, microbiological, and in vivo assesment. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 36(1), 108-118.
- Meisner, D., Pringle, J., y Mezei, M. (1989). Liposomal Ophthalmic Drug Delivery III. Pharmacodynamic and Biodisposition Studies of Atropine. *International Journal of Pharmaceutics*, 55(2-3), 105-113.
- Najawade, B. K., Manvi, F. V., y Manjappa, A. S. (2007). In situ-forming hydrogels for sustained ophthalmic drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 122, 119-134.
- Patil, A., Shaikh, I. M., Kadam, V. J., y Jadhav, K. R. (2009). Nanotechnology in Therapeutics- Current Technologies and Applications. *Current Nanoscience*, 5(2), 141-153.

- Patil, S. B., y Sawant, K. K. (2008). Mucoadhesive microspheres: A promising tool in Drug Delivery. *Current Drug Delivery*, 5(4), 312-318.
- Po-Ying, L., Jason, S., Ronalee, L., Saloomah, S., Rajat, A., Mark S., H., y otros. (2008). An electrochemical intraocular drug delivery device. *Sensors and Actuators A*, 143, 41–48.
- Rama Chowdary, K. P., y Srinivasa Rao Y. (2004). Mucoadhesive Microspheres for Controlled Drug Delivery. *Biol. Pharm. Bull*, 27(11), 1717—1724.
- Ramesh C., N., Kant, S., Singh, P., Maiti, P., y Pandit, J. (2009). Polymeric nanoparticulate system: A potential approach for ocular drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 136, 2-13.
- Rathore, K. S., y Nema, R. K. (2009). Review on ocular inserts. *International Journal of PharmTech Research* , 164-169.
- Réus, M., Carmignan, F., Lemos, S. E., y Machado de Campos, A. (2009). Polymeric nanoparticles in topical ocular administration of drugs. *Latin American Journal of Pharmacy*, 125-132.
- Robinson, J. R. (1993). Bioadhesive and phase-change polymers for ocular drug delivery. *Polymeric Materials Science and Engineering, Proceedings of the ACS Division of Polymeric Materials Science and Engineering* , 497.
- Sahoo, S. K., Dilnawaz, F., y Krishnakumar, S. (2008). Nanotechnology in ocular drug delivery. *Drug Discovery Today*, 13(3/4), 144-151.
- Santos , R. B., y Guerrero , A. M. (1994). *Administración de Medicamentos Teoría y Práctica*. Madrid España: Ediciones Díaz de Santos.
- Santos, P., Watkinson, A., Hadgraft, J., y Lane, M. E. (2008). Application of Microemulsions in Dermal and Transdermal Drug Delivery. *Skin Pharmacol Physiol*, 246-259.
- Sasaki, H., Yamamura, K., Nishida, K., Nakamura, J., y Ichikawa, M. (1996). Delivery of Drugs to the Eye by Topical Application. *Progress in Retinal and .Eye Research*, 15(2), 583-620.
- Shell, J. W. (1984). Ophthalmic Drug Delivery Systems. *Survey of Ophthalmology*, 29(2), 117-128.

- Silver, L. H. (Junio de 2000). Ocular Comfort of Brinzolamide 1.0% Ophthalmic Suspension Compared with Dorzolamide 2.0% Ophthalmic Solution: Results from two Multicenter Comfort Studies. *Elsevier Science Inc*, S141-S145.
- Singh, K., y Mezei, M. (1984). Liposomal Ophthalmic Drug Delivery System II. Dihydrostreptomycin Sulfate. *International Journal of Pharmaceutics*, 19(3), 263-269.
- Singh, V., Bushetti, S. S., Appala, R., Shareef, A., Imam, S. S., y Singh, M. (2010). Stimuli-Sensitive Hydrogels: A novel Ophthalmic Drug Delivery System. *Indian Journal of Ophthalmology*, 58(6), 477-481.
- Swarbrick, J. (1992). *Novel Drug Delivery*. New York: M.Dekker.
- Vandervoort, J., y Ludwid, A. (2007). Ocular drug delivery: Nanomedicine applications. *Nanomedicine*, 11-21.
- Vandervoort, J., y Ludwig, A. (2004). Preparation and evaluation of drug-loaded gelatin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 251-261.
- Yadav, M., y Ahuja, M. (2010). Preparation and evaluation of nanoparticles of gum cordia, an anionic. *Carbohydrate Polymers*, 871-877.
- Yash, K., Justin, C. T., Grace, T., Vijay T., J., y Anuj, C. (2009). Surfactant-laden soft contact lenses for extended delivery of ophthalmic drugs. *Biomaterials*, 867-878.
- Yasukawa, T., Tabata, Y., Kimura, H., y Ogura, Y. (2011). Recent Advances in Intraocular Drug Delivery Systems. *Recent Patents on Drug Delivery y Formulation*, 1-10.
- Young Bin, C., Jung-Hwan, P., y Mark R., P. (2008). Mucoadhesive microparticles engineered for ophthalmic drug delivery. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 69, 1533-1536.

(<http://www.clinicaltrials.gov>) 01/2013 y 03/2013

(www.portalvidasana.com 14/02/2013).

GLOSARIO

Afaquia: Situación derivada de la extirpación quirúrgica de parte o totalidad del cristalino ocular, casi siempre como tratamiento de una catarata.

Albinismo ocular: Es una condición heredada en la cual los ojos padecen del pigmento melanina.

Aniridia: Enfermedad visual congénita y hereditaria cuya primera manifestación es la falta (o la presencia muy rudimentaria) del iris.

Bacteriostáticas: Concentración mínima de una sustancia capaz de impedir el desarrollo de una bacteria sin llegar a destruirla.

Drusas: Depósitos que contienen complejos lípidos y calcio, que se pueden acumular con la edad.

Endoftalmitis: Es un tipo de inflamación que afecta a toda la úvea y a la retina, tiene mal pronóstico para la visión, puede ser posquirúrgica, por lo que su diagnóstico oportuno y el tratamiento indicado es de suma importancia.

Escozor: Sensación molesta o dolorosa de picor y quemazón, semejante a la que produce una quemadura.

Exoftalmía: Transtornos caracterizados por una marcada protrusión de los globos oculares debido generalmente a aumento del volumen del contenido orbitario producido por un tumor, hinchazón asociada con edema o hemorragia cerebral, intraocular o intraorbitaria, parálisis o traumatismo de los músculos extraoculares .

Forma farmacéutica: Se designa como forma farmacéutica, a la mezcla de uno o más principios activos con o sin aditivos, que presentan ciertas características.

Fumagilina: Ácido helvólico antibiótico derivado del hongo *Aspergillus fumigatus*.

Hiperemia: Es un aumento en la irrigación a un órgano o tejido.

Implante: Comprimido pequeño, estéril que incluye el principio activo, con o sin aditivos, destinado a introducirse en los tejidos del cuerpo.

Infundir: En farmacia, poner un medicamento en un líquido por cierto tiempo.

Iridociclitis: Inflamación del iris y del cuerpo ciliar.

Iritis: Inflamación de los tejidos que sostienen el iris (el anillo de tejido de color alrededor de la pupila del ojo). Algunas veces se puede confundir con una oftalmia purulenta (conjuntivitis).

Isquemia: Disminución del aporte de sangre a un órgano o a una zona del organismo.

Membrana de Bruch: Membrana basal que separa la retina, epitelio y pigmentario de las coroides vasculares.

Locus: Lugar o posición específica en un cromosoma, como la posición de un gen o de un marcador genético.

Mácula: Región central de la retina con la mayor concentración de conos fotorreceptores que es responsable para el color y la visión aguda.

Microaneurisma: Aneurisma (dilatación localizada de la pared de un vaso, producida generalmente por arterosclerosis e hipertensión o, con menor frecuencia por traumatismos, infección o debilidad congénita de la pared vascular) microscópico característico de la púrpura trombótica.

Pars - Plana: Es un segmento de la uvea y parte del cuerpo ciliar de la retina, situada entre la ora serrata y el inicio de los procesos ciliares. Esta área no contiene vasos sanguíneos, lo que permite entrar al interior del ojo en procedimientos quirúrgicos como la vitrectomía.

Plexo: Red de nervios, vasos sanguíneos o vasos linfáticos entrecruzados.

Prurito: Molesta sensación de picor en una zona de la piel.

Prurigo Solar: lesiones papulosas intensamente pruriginosas y cambios en las mucosas conjuntival y labial.

Queratocitos: Son células predominantes (90 %) de la epidermis, las cuales contienen queratina.

Solución: Mezcla homogénea transparente, que contiene disueltos el o los principios activos y aditivos

Suspensión: Mezcla homogénea que contiene suspendidos el o los principios activos y aditivos.

Tumefacción: Hinchazón de una parte del cuerpo.

Ungüento: Sólido de consistencia blanda, que contiene el o las principios activos en una base apropiada, generalmente anhídrica o con máximo del 20 % de agua.

Uveítis: Inflamación del tracto uveal. Se caracteriza por una pupila deformada, inflamación pericorneal, pus en la cámara anterior del ojo, depósitos opacos en la córnea, dolor y lagrimeo.

Talidomida: Sedante hipnótico, retirado del mercado por sus efectos teratógenos, especialmente focomelia, al ingerirlo durante el embarazo.