

Preparados para uso oftálmico

TEMA 15

Calvo B, Esquisabel A, Hernández R, Igartua M

Tecnología Farmacéutica: Formas Farmacéuticas. OCW-2015

- **Colirios**
 - Características
 - Formulación: sustancias auxiliares
 - Proceso de elaboración
 - Acondicionamiento
 - Ensayos
- **Lociones oftálmicas**
- **Polvos para colirios y lociones oculares**
- **Preparados oculares semisólidos**
- **Insertos oftálmicos**

Los preparados oftálmicos son productos estériles líquidos, semisólidos o sólidos destinados a su administración en el ojo y/o en la conjuntiva o para inserción en el saco conjuntival

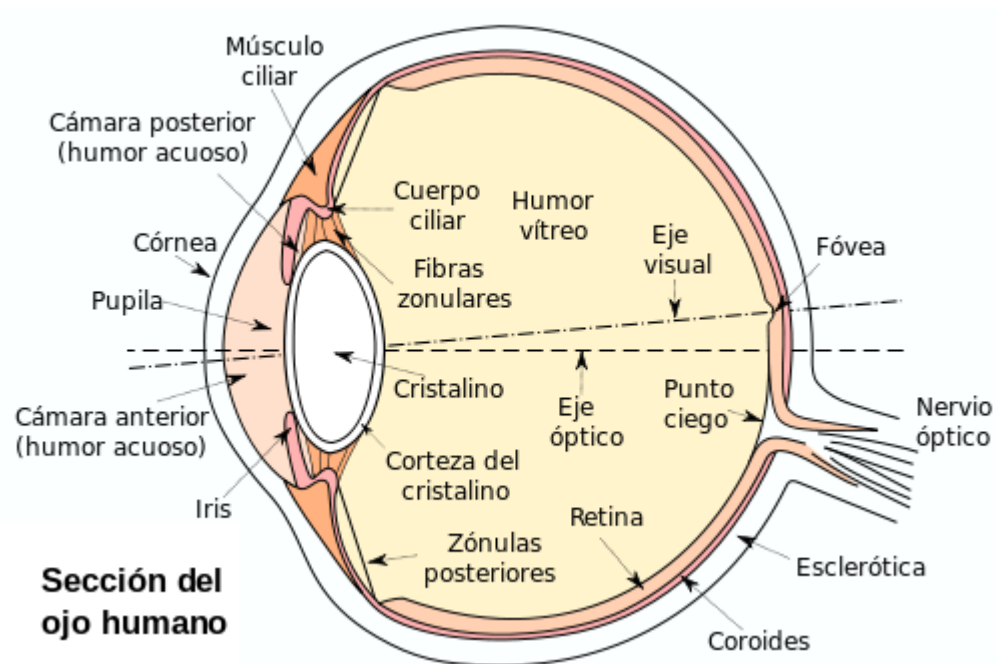
- Colirios
- Lociones oftálmicas
- Polvos para colirios y polvos baños oculares
- Preparados oftálmicos semisólidos
- Insertos oftálmicos

Colirios

Disoluciones o suspensiones estériles, acuosas u oleosas, que contienen uno o varios fármacos, destinadas a la instilación ocular

Reacciones tras la administración:

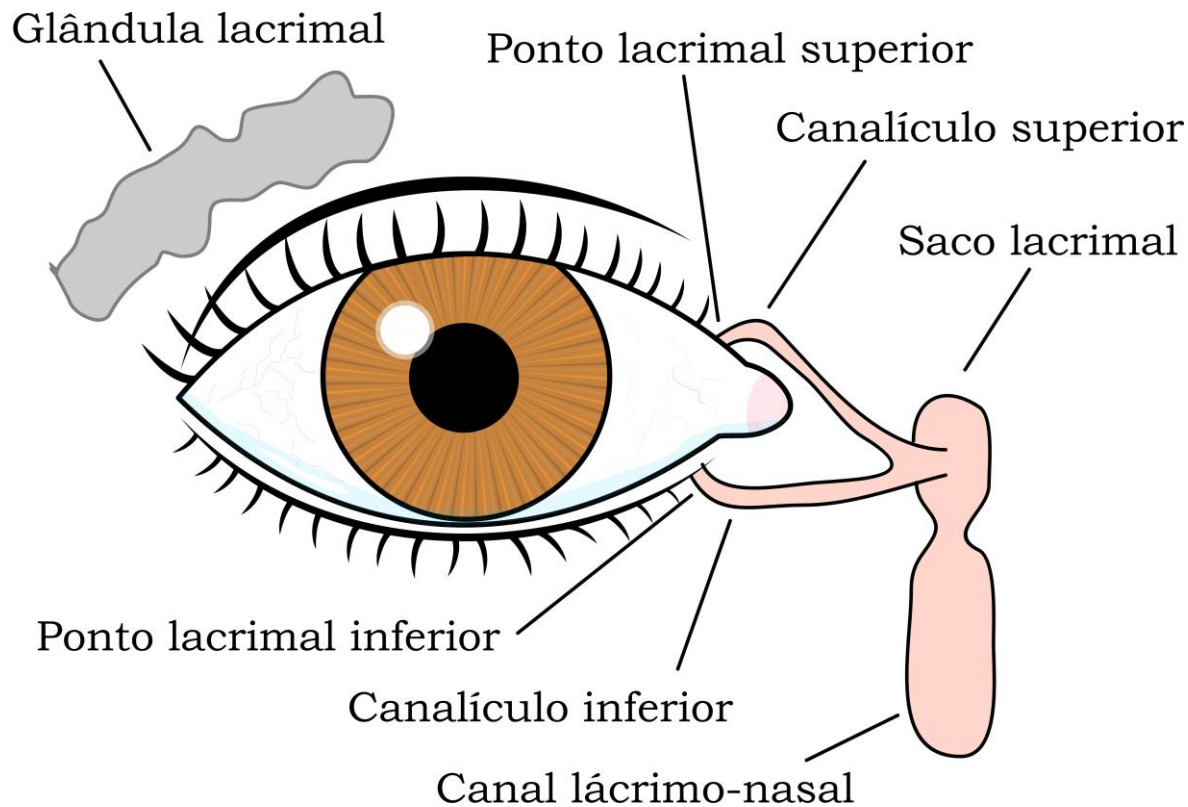
- Reflejo palpebral (cierre de los párpados)
- Lagrimeo
- Reacciones dolorosas
- Enrojecimiento de la conjuntiva



Zstardust. Imagen de dominio público.

<http://es.wikipedia.org/wiki/Ojo#/media/File:Eyesection-es.svg>

(consultada el 10-05-15).



[Erin Silversmith](#). Publicada en Wikimedia Commons con licencia Creative Commons Genérica de Atribución/Compartir-Igual 3.0 http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sistema_lacrimal.gif (consultada el 10-05-15).

Excipientes (deben ser compatibles y no irritantes)

- Isotonizantes
- Ajuste del pH
- Solubilizantes del p.a.
- Viscosizantes
- Estabilizantes

Las últimas trazas del colirio desaparecen a los **15-25 minutos**

Formulación en colirios

- **Finalidad terapéutica o de diagnóstico**
 - Antiinfecciosos, antiinflamatorios, anestésicos locales, midriáticos, mióticos, vitaminas, enzimas
- **Lágrimas artificiales**

Soluciones acuosas

- Requisitos de los colirios:
 1. pH
 2. Isotonía
 3. Esterilidad
 4. Limpidez
 5. Viscosidad

1. pH, importancia y ajuste: evita el dolor, irritación y lagrimeo excesivo .

- Ácidos : ac. cítrico, ác. bórico, fosfato monosódico
- Bases: citrato sódico , fosfato disódico
- Tampones (tampón fosfato y mezclas de ácido bórico y borato sódico, ácido cítrico / citrato sódico)
- En los colirios que contienen **antibióticos**, se utilizan tampones bórico/borato
- En los colirios con **esteroides, sulfamidas, antihistamínicos o alcaloides**: tampones fosfato/difosfato
- Tampones borato y fosfato son incompatibles con las sales de Ag, Mg, Zn : se puede utilizar citrato-fosfato

1. pH, importancia y ajuste :

- Las lágrimas tienen un pH de 7,4 – 7,7 (*tienen capacidad tampón*)
- En la preparación de colirios debe tenerse en cuenta el pH óptimo (6,5-8,5) :
 - pH óptimo de estabilidad química
 - pH óptimo actividad terapéutica
 - pH óptimo de de tolerancia ocular

2. Presión osmótica

- Las lágrimas son isotónicas (0,9% NaCl)
 - Descenso crioscópico: $-0,52\text{ }^{\circ}\text{C}$
- El ojo sano puede tolerar hasta un 1,4% NaCl
- Varía en función de los iones disueltos ; las proteínas influyen menos
- **Soluciones hipotónicas** : el agua de la capa acuosa del ojo fluye a través de la córnea a la superficie → aumento de la permeabilidad del epitelio, aumenta la concentración de fármaco en la superficie
- **Soluciones hipertónicas** : deshidratación del epitelio de la córnea → molestias e irritación

3. **Esterilidad:** se utilizan antisépticos y antifúngicos

- Evitan la infección (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, colibacilos, virus, *P. aeruginosa* (+))
- Si el envase toca la superficie del ojo

Entre otros :

- Compuestos de amonio cuaternario
- Derivados organomercuriales
- Esteres del ácido p-OH-benzoico
- Clorbutanol
- Alcoholes aromáticos

3. Esterilidad:

- Métodos de esterilización de colirios:
 - Autoclave (115 °C, 30' ó 121 °C, 15')
 - Esterilización por calor seco
 - Óxido de etileno
 - Radiaciones ionizantes
 - Filtración (0,22 µm)
- Preparación
 - Cabina de flujo laminar

Regla general : No utilizar un colirio durante mucho tiempo después de su apertura (< 4 semanas)

Se debe indicar en el cartonaje el periodo de validez después de abrirlo

4. **Limpidez** (en colirios solución):

- Ausencia de partículas
- Filtración (filtros de membrana de 0,8 μm)
- Acondicionar en envases exentos de partículas

5. **Viscosidad:**

- Al aumentar la viscosidad \rightarrow mayor tiempo de contacto en el ojo y mejor respuesta terapéutica

Fármaco: Alto grado de pureza

Vehículo: agua

Adyuvantes:

- Isotonizantes:
 - NaCl (bien tolerado, no irritante)
 - Sulfato sódico, nitrato potásico, KCl
- Tampones: para ajustar el pH (bórico/borato)
- Antioxidantes: para evitar la oxidación del p.a.
 - EDTA disódico, metabisulfito sódico 0,1%, ácido ascórbico

Sustancias adyuvantes:

- Tensioactivos: facilitan el contacto con la superficie ocular, aumentan la solubilidad del p.a.
 - Tween® 20 y 80 (1%), Triton®WR, lecitinas, Pluronic®F-68
- Viscosizantes: aumentan el tiempo de contacto con el ojo y mantienen la humedad superficial; retrasan la sedimentación en las suspensiones
 - **HPMC**, EC, HEC, **NaCMC**
 - PVA (1-2%) (Liquifilm®), PVP
 - dextrano 70 (lágrimas artificiales)
 - carbopol, poliacrilamida
 - sal sódica del ácido hialurónico : favorece la cicatrización
 - sal sódica de condroitín sulfato (Mesoglican®) (para lágrimas artificiales, gotas oftálmicas)

Soluciones oleosas

No son muy utilizadas

- Para la administración de alcaloides

Aceites de alto grado de pureza con bajo índice de acidez

- Aceite de oliva y aceite de cacahuete (estériles)

Pueden producir irritación y alergias de contacto

Colirios solución

- Disolver los componentes en un vehículo adecuado
- Filtrar con filtros de membrana (0,45 – 1,2 μm)
- Esterilizar
 - Autoclave (medicamentos termoestables)
 - 115 °C, 30 min
 - 121 °C, 15 min
 - Filtración esterilizante (0,22 μm) en cabina de flujo laminar

Suspensiones oftálmicas: requisitos

- **Tamaño de partícula adecuado** ($< 40-50 \mu\text{m}$)
 - Productos micronizados
 - Retraso de la sedimentación de las partículas en suspensión y fácil resuspensión del sedimento mediante agitación
- Fármacos insolubles en agua: corticoides

Esterilización de la suspensión : Por calor o Preparación aséptica

Preparación de colirios suspensión

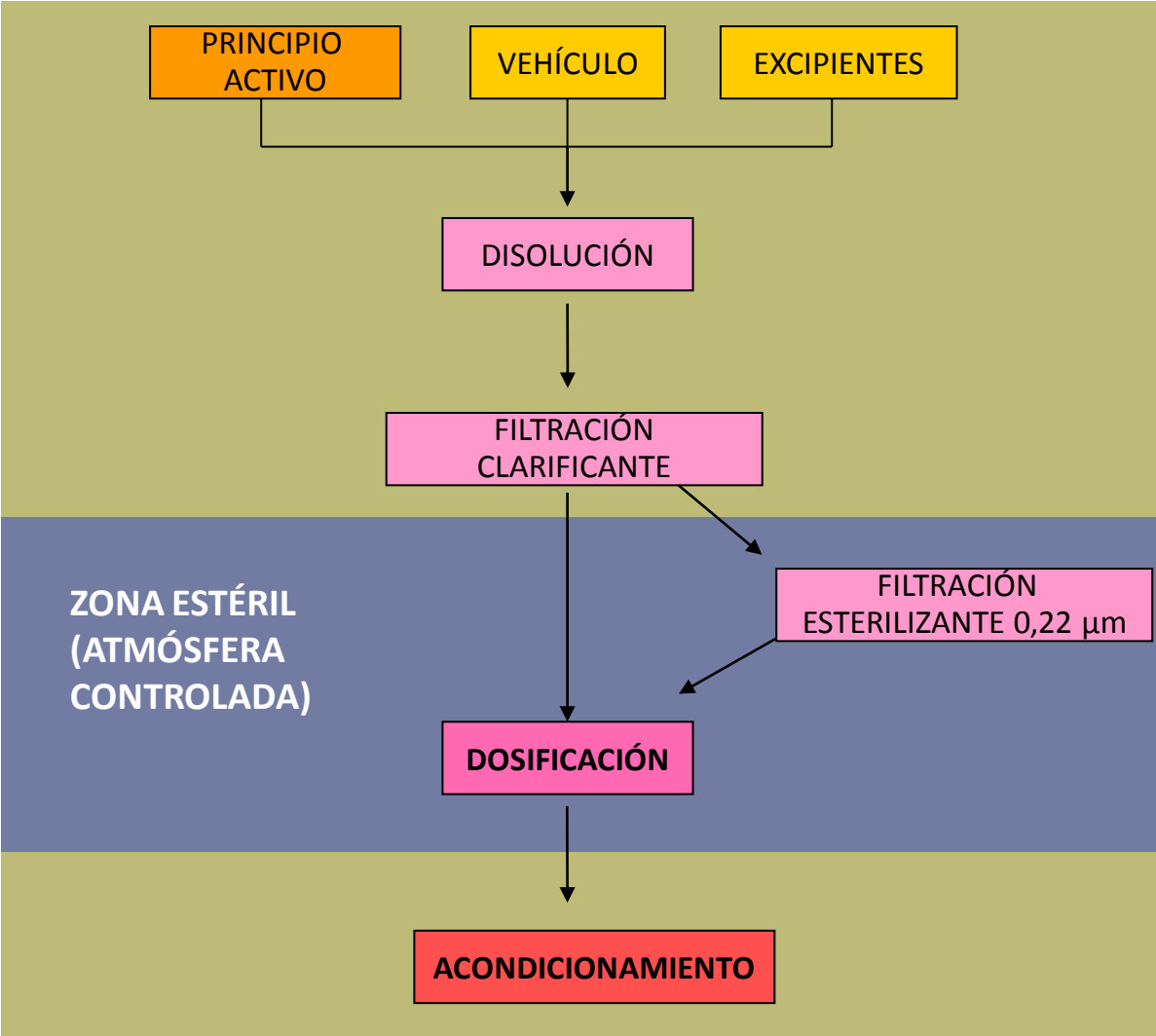
- Utilizar productos micronizados
- Añadir viscosizantes para retrasar la sedimentación
- No esterilizar por filtración
- Preparación en cabina de flujo laminar en condiciones asépticas (envases y componentes previamente esterilizados)

Preparación de colirios suspensión

Etapas

1. Esterilizar el p.a. (óxido de etileno)
2. Esterilizar el vehículo con los excipientes
3. Mezclar en condiciones asépticas (cabina FL)
4. Llenar en recipientes previamente esterilizados
5. Cerrar

ETAPAS de la PREPARACIÓN de COLIRIOS



Material de los envases de colirios

- **Vidrio tipo I**
 - Mayor protección frente O_2
 - Fotoprotección (ámbar)
- **Plásticos** : polietileno o polipropileno
 - No se rompe
 - Más ligero
 - Flexible
 - Menor protección frente agentes externos
 - Pérdida de conservantes
- Tapones: elastómeros

Volumen de los envases

- **Envases unidosis:** envases de plástico (4-5 gotas)
- **Generalmente:** 5 mL
- **Para tratamiento del glaucoma o cataratas:** 10-15 mL



Colirios monodosis



Colirio multidosis

Esterilización

- Envases de vidrio: 160 °C, 1-2 h (estufa)
- Envases de plástico: 121 °C, 20 min (autoclave)

Controles de colirios

1. Valoración del p.a.

2. Esterilidad (F.E. 2.6.1)

■ Filtración por membrana o inoculación directa

Los aplicadores también satisfacen el ensayo de esterilidad:

- Sacar el aplicador de su envase en condiciones asépticas y transferirlo a un tubo con medio de cultivo de forma que quede totalmente sumergido
- Incubar e interpretar los resultados según se describe en el ensayo de esterilidad
- Si no se observa crecimiento microbiano, el producto cumple el control de esterilidad

3. Masa o volumen extraíble (F.E. 2.9.28)

- Vaciar al máximo posible el contenido de un envase y calcular el peso o el volumen del contenido.
- Las emulsiones y suspensiones → agitar el envase antes de realizar el ensayo.

Resultado:

- El peso o el volumen no es menor que la cantidad indicada en la etiqueta.

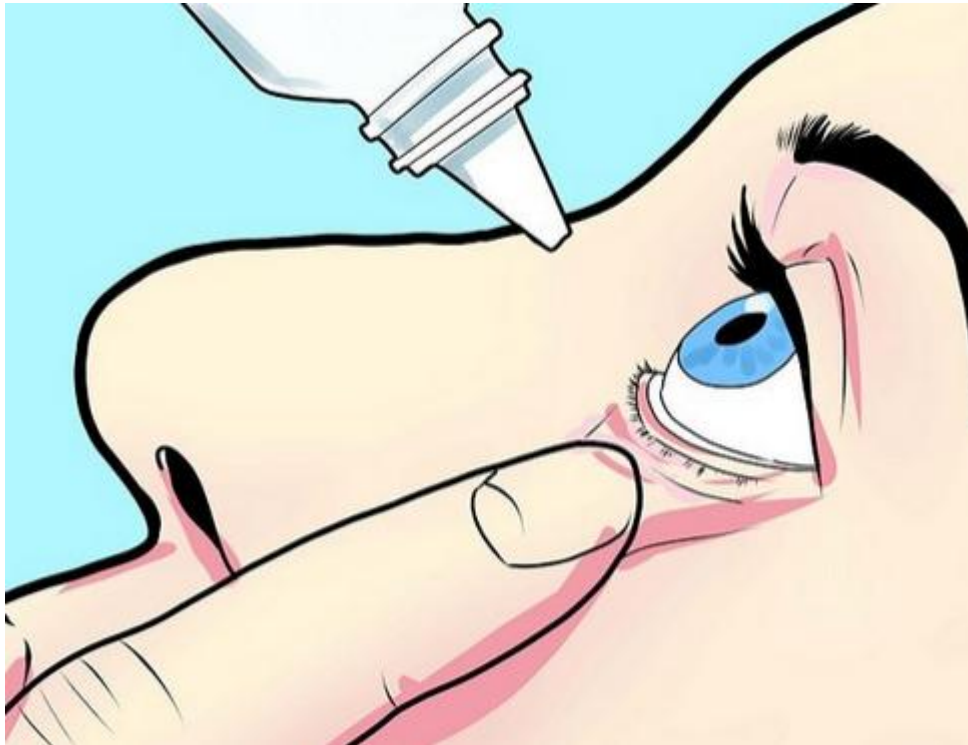
4. Medida del pH y del poder de tamponamiento

5. Tonicidad

6. Viscosidad

7. Tamaño de partícula (para suspensiones y preparados semisólidos)

- Los colirios suspensión se analizan en un coulter o se observan en microscopio
- Por cada 10 μg de p.a.:
 - No más de 20 partículas $> 25\mu\text{m}$ y no más de 2 $> 50 \mu\text{m}$
 - Ninguna partícula $> 90\mu\text{m}$



1. Lavarse las manos
2. Quitar el tapón
3. Evitar contacto de la cánula con el ojo
4. Inclinar la cabeza hacia atrás y estirar hacia abajo el párpado inferior
5. Aplicar el número necesario de gotas dentro del párpado
6. Cerrar el ojo durante 1-2 min
7. Colocar el tapón, no lavar la cánula

[Imagen de dominio público.
http://es.wikihow.com/aplicarte-las-gotas-para-
los-ojos](http://es.wikihow.com/aplicarte-las-gotas-para-los-ojos) (consultada el 10-05-15).

Video sobre aplicación de colirios.

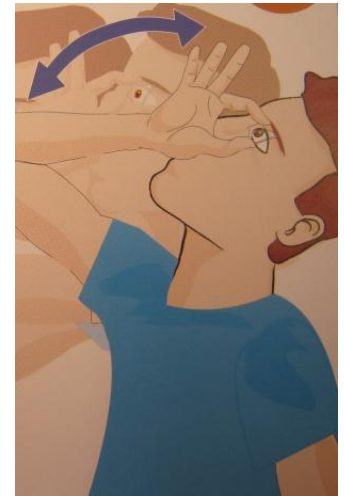
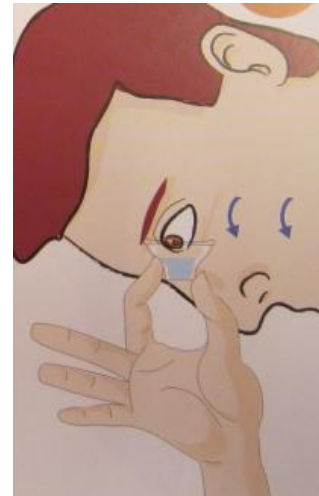
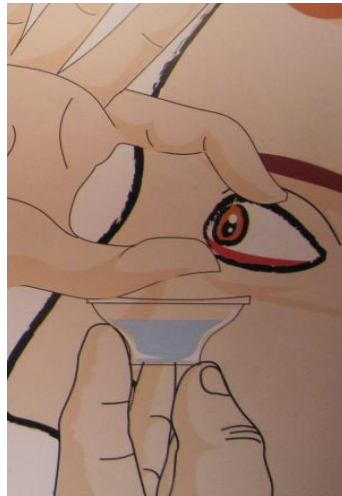
<https://www.youtube.com/watch?v=KbtymNSJjtW>

Lociones oftálmicas

Soluciones acuosas estériles destinadas al lavado , baño del ojo o para impregnar apósitos oculares

- **excipientes:** para facilitar la disolución o dispersión, evitar cementación, isotonzar, ajustar el pH o estabilizar la preparación
- Los envases multidosis deben llevar conservantes
- Similares a los colirios

Baños oculares



García de Bikuña, B. Medicamentos Complejos.
Ed. Centro Formación Farmacéuticos, S.L. 2008.

Polvos para colirios y lociones oftálmicas

Polvos para la preparación de colirios y lociones oftálmicas, son productos secos y estériles para disolver o resuspender en un vehículo adecuado en el momento de su administración

excipientes: para facilitar la disolución o dispersión, evitar cementación, isotonizar, ajustar el pH o estabilizar la preparación

- floculantes, isotonizantes, ...

Controles de polvos para colirios

1. Uniformidad de contenido (2.9.6)

- Para polvos con un contenido en p.a. **inferior a 2 mg**
 - Mediante una técnica analítica adecuada, calcular el contenido individual de p.a. de 10 envases tomados al azar
 - Analizar simultáneamente una solución patrón del p.a.

Resultado (test B):

Cumple el ensayo

- Como máximo uno de los contenidos está fuera del 85-115% del contenido medio
- Ninguno está fuera del 75-125%

No cumple

- Más de 3 contenidos individuales están fuera del límite 85-115%
- Uno o más está fuera del 75-125%

1. Uniformidad de contenido (2.9.6) (cont.)

Resultado (test B):

Si **2 or 3** contenidos individuales están fuera del 85-115% pero dentro del 75-125%

- ❑ Analizar el contenido de otras 20 unidades

Cumple

- No más de 3 contenidos individuales de las 30 unidades están fuera del 85-115%
- Ninguna está fuera del 75-125%

2. Uniformidad de peso (2.9.5)

- Pesar el contenido individual de 20 unidades
- Calcular el peso medio

Resultados:

- No más de 2 pesos individuales se desvian del peso medio más del porcentaje indicado en la tabla y ninguno se desvia más del doble de dicho valor

Peso medio	% Desviación
Menos de 300 mg	10
300 mg o más	7,5

Preparados oculares semisólidos

Pomadas estériles, cremas o geles destinados a su aplicación en la conjuntiva

- Se utilizan para conseguir una liberación sostenida
- Se utiliza PEG y emulsiones W/O o O/W (bases no irritantes)
- Envasados en pequeños tubos flexibles (contenido máx 5 g), esterilizados y provistos con una cánula

Fármacos:

- antibióticos (gentamicina, canamicina), antisépticos, antivirales (aciclovir), corticoides, anestésicos locales, ...

Características de preparados oculares semisólidos

- Tratamientos locales de infecciones y procesos inflamatorios
- Deben extenderse fácilmente en la conjuntiva y la córnea (depende de los excipientes)
- Bien tolerados
- partículas < 50 μm
- Fáciles de esterilizar

Clasificación de preparados oculares semisólidos

- pomadas: para conseguir un efecto sostenido
- emulsiones O/W : efecto rápido
- emulsiones W/O: efecto sostenido y absorción lenta
- cremas solubles o hidrogeles

Formulación de preparados oculares semisólidos

- **Excipientes grasos**
 - vaselina: (+), esterilización por calor
 - parafina líquida: junto con vaselina
 - colesterol: tensioactivo, facilita la mezcla con las lágrimas
 - lanolina: forma emulsiones O/W
 - estearato de aluminio: oleogel con parafina líquida
- **Excipientes hidrófilos**
 - Carbopol 934P, 940P
 - NaCMC, HEC

Formulación de preparados oculares semisólidos (cont)

- **Otros excipientes**
 - isotonzantes: sorbitol, manitol
 - ajuste de pH: NaOH
 - conservantes: se utilizan poco si hay vaselina en la formulación
 - antioxidantes y quelantes



1. Lavarse las manos
2. Quitar el tapón
3. Evitar contacto de la cánula con el ojo
4. Inclinar la cabeza hacia atrás y estirar hacia abajo el párpado inferior
5. Aplicar la cantidad necesaria del preparado dentro del párpado
6. Cerrar el ojo durante 1-2 min
7. Colocar el tapón, no lavar la cánula

García de Bikuña, B. Medicamentos Complejos.
Ed. Centro Formación Farmacéuticos, S.L. 2008.

Vancomicina 50 mg/mL

Vancomicina	500 mg
Lágrimas artificiales	c.s. 10 ml
Agua para inyección	2 mL

Modus operandi

1. Disolver la vancomicina en un vial con 2 mL de agua
2. Extraer parte del contenido del envase de las lágrimas hasta dejar 8 mL del contenido
3. Añadir la solución de vancomicina, filtrar y envasar

Validez: 7 días

Pomada de dexametasona 0,05%

Dexametasona	50 mg
Vaselina y aceite de parafina	c.s.p. 10 g

Modus operandi

1. Colocar la dexametasona, la vaselina y el aceite de vaselina estériles en la cabina
 2. Mezclar en el mortero y envasar en un tubo esterilizado previamente
- **Validez** : 30 días

Insertos oftálmicos

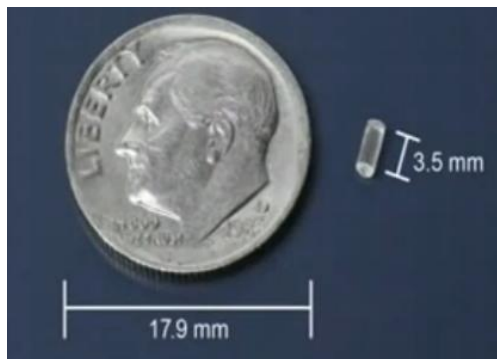
Preparados estériles, sólidos o semisólidos de tamaño y forma adecuados, para ser insertados en el saco conjuntival, con el fin de producir un efecto ocular

- Reservorio de p.a. distribuido en una matriz o rodeado por una membrana que controla la velocidad de liberación (reservorio)
- Envasados de forma individual en envases estériles

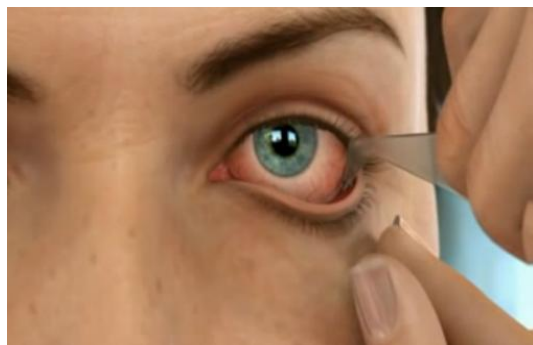
La etiqueta indica:

- La cantidad total de p.a. en cada inserto , si es aplicable
- La dosis liberada por unidad de tiempo, si es aplicable

LACRISERT® (5 mg, 1.27 x 3.5 mm), HPC, 8-24 h, para la sequedad ocular

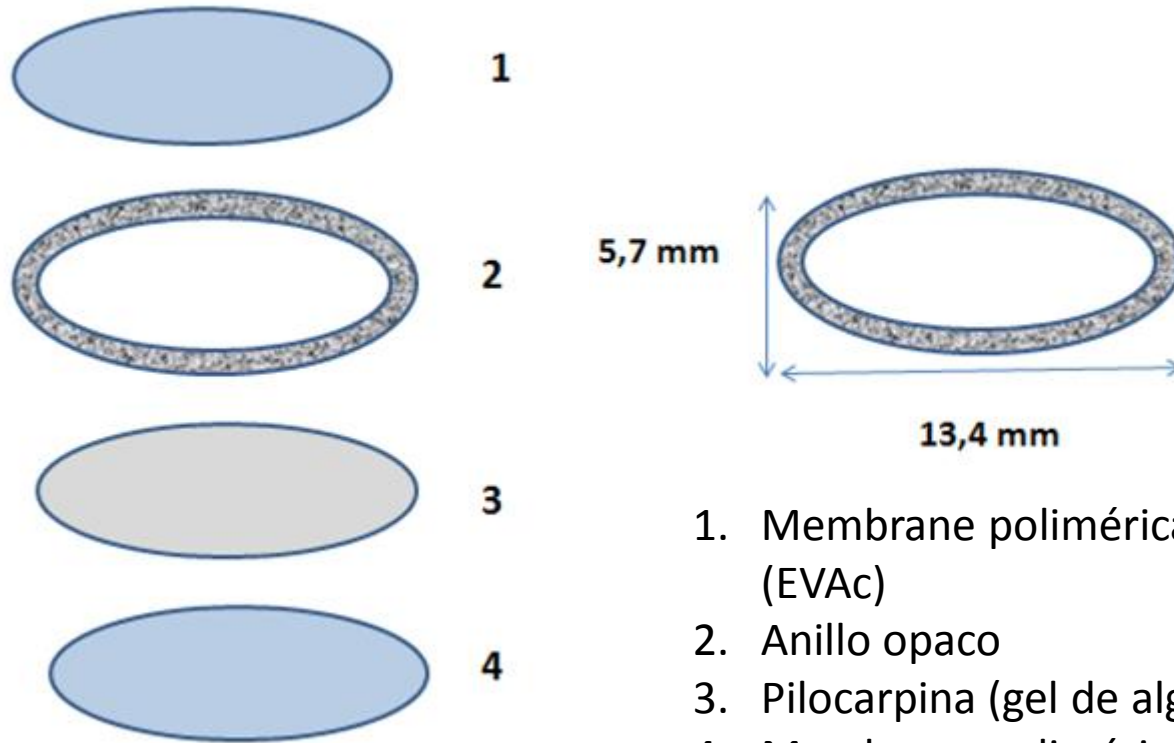


Inserto estéril, translúcido, con forma de bastoncillo, hidrosoluble



<https://www.youtube.com/watch?v=xUfDbBzan34>

OCUSERT[®] (pilocarpina)



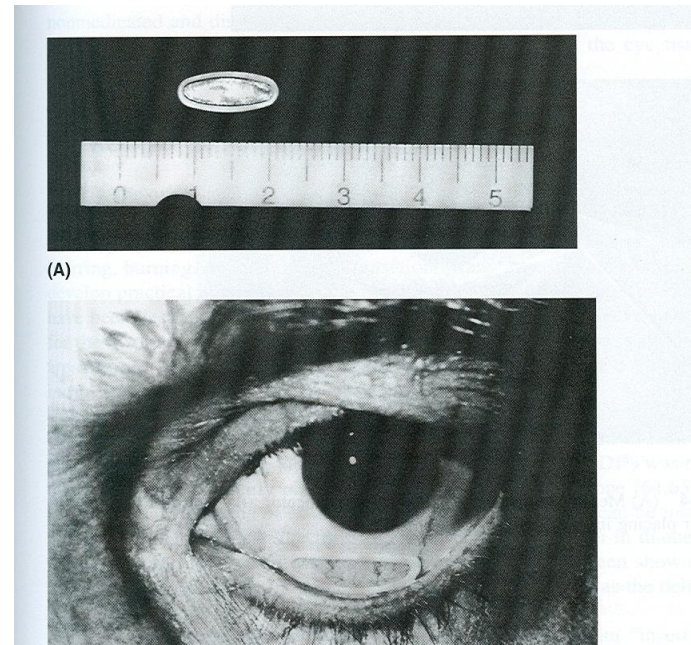
1. Membrane polimérica transparente (EVAc)
2. Anillo opaco
3. Pilocarpina (gel de alginato)
4. Membrana polimérica transparente (EVAc)

Figura: Calvo Hernández B.

OCUSERT®



Con permiso de Akorn
<http://www.akorn.com>



(A) Alza Ocusert (B) Alza Ocusert en el
saco conjuntival

Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS. Modified Release Drug Delivery Technology . Ed. Marcel Dekker, 2002.

Ventajas de los insertos oculares

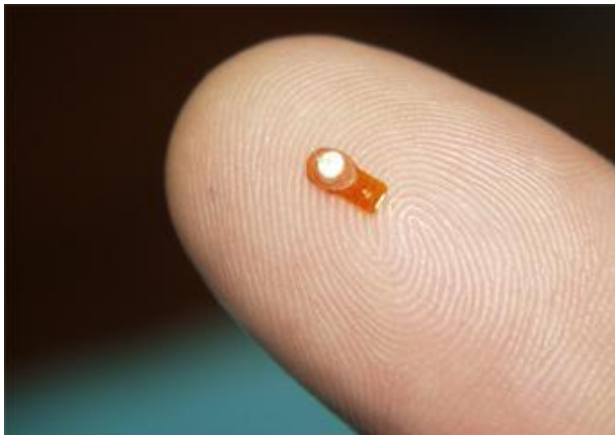
- Aumentan la biodisponibilidad de los medicamentos administrados por vía ocular
 - Mayor tiempo de contacto
 - Prolongan la liberación del fármaco
- Se colocan en el segmento posterior del ojo para conseguir niveles adecuados del p.a. de forma prolongada
- Reducen el número de administraciones
- Mejoran el cumplimiento del paciente

Desventajas

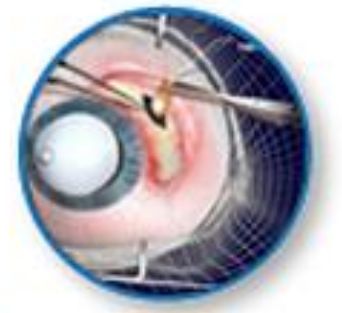
- Riesgo de endoftalmitis, cataratas, pérdida de humor vítreo, uveítis, ...

RETISERT® (acetónido de fluocinolona)

- Comprimido conteniendo el p.a., recubierto con capa de silicona/PVA
- Liberación durante 3 años
- Tratamiento de uveítis crónica (no infecciosa) del segmento posterior del ojo
- Se coloca y se retira mediante cirugía
- Efectos secundarios: cataratas, aumento de presión intraocular



Procedimiento quirúrgico de inserción de Retisert



Con permiso de Bausch & Lomb y Psvida.

<http://www.psvida.com/products-retisert.html>

<http://www.retisert.com/surgical-procedure> videos

MEDIDUR® (acetónido de fluocinolona)



- Cilindro no biodegradable (3 x 0,37 mm)
- Liberación durante 18 – 36 meses
- Tratamiento de edema macular asociado a la diabetes
- Se coloca mediante inyección
- No es necesario retirarlo (a menos que existan complicaciones)
- Ensayos clínicos en fase III

Bethke W. Rev Ophthalmol online 2006, vol 6

http://www.reviewofophthalmology.com/content/d/cover_focus/i/1302/c/25064

POSURDEX® (dexametasona)



- Pellet biodegradable (PLGA)
- Liberación durante 1 mes
- Tratamiento de edema macular edema y uveitis
- Se coloca mediante inyección
- Ensayos clínicos en fase III

Sistema para inyección intraocular

Bethke W. Rev Ophthalmol online 2006, vol 6
http://www.reviewofophthalmology.com/content/d/cover_focus/i/1302/c/25064

Controles de insertos oftálmicos

- **Esterilidad (2.6.1)**
- **Uniformidad de contenido (2.9.6)**
 - Calcular el contenido individual de p.a. de 10 unidades seleccionadas al azar
 - Analizar al mismo tiempo una solución patrón de p.a.

Resultado (test A):

Cumple el ensayo

- Cada uno de los contenidos está dentro del 85-115% del contenido medio

No cumple

- Más de 1 contenido está fuera del 85-115%
- Uno está fuera del 75-125%

- **Uniformidad de contenido (2.9.6) (cont.)**

Resultado (test A):

Si **1** contenido individual está fuera del 85-115% pero dentro del 75-125%

- Calcular el contenido de otras 20 unidades

Cumple

- No más de un contenido de las 30 unidades está fuera del 85-115%
- Ninguno está fuera del 75-125%