



Nº Ref.: MT808299/16

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 20310/16

GZR/RBSA/shl

Santiago, 30 de septiembre de 2016

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. María Isabel Massú Alamo, Responsable Técnico y D. Sergio Cedano Rivera, Representante Legal de Pharma Investi De Chile S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT808299, de fecha de 26 de agosto de 2016, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico ACRYLARM GEL OFTÁLMICO 0,2% (CARBÓMERO 940), Registro Sanitario Nº F-14033/14;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 26 de agosto de 2016, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-14033/14 del producto farmacéutico ACRYLARM GEL OFTÁLMICO 0,2% (CARBÓMERO 940).

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2016082636527946, emitido por Tesorería General de la República con fecha 26 de agosto de 2016; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **ACRYLARM GEL OFTÁLMICO 0,2% (CARBÓMERO 940)**, registro sanitario Nº F-14033/14, concedido a Pharma Investi De Chile S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE
JEFA SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ
JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
UCD

Av. Marathon 1.000, Ñuñoa, Santiago
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7780050
Mesa Central: (56) 22575 51 01
Informaciones: (56) 22575 52 01
www.ispch.cl



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACRYLARM GEL OFTÁLMICO 0,2%



INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA MODIFICACIONES

30 SEP 2016

N° Ref.: MT808299/16
N° Registro: F-14033/14
Firma Profesional: [Firma]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRYLARM® GEL OFTÁLMICO 0,2%**CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA**

ACRYLARM® gel oftálmico es una especialidad farmacéutica a base de carbómero 940 al 0,2%, y que tiene una estructura química con características de hidrogeles oftálmicos, especialmente diseñado como agente lubricante y viscosante de uso oftálmico.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada 1 g de gel oftálmico contiene:

~~Carbómero 940 (Ácido poliacrílico) 2,0 mg~~

~~Excipientes: Cetrimida, Sorbitol, Edetato disódico dihidrato, Hidróxido de sodio c.s.p. pH~~

~~7, Agua purificada c.s.~~ **De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.**

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Lubricante del ojo externo en casos de insuficiente secreción lagrimal o daño corneal. El Carbopol 940 0,2% es un gel líquido claro y transparente con elevada viscosidad y un tiempo prolongado de retención ocular (8 veces mayor que el del polivinil alcohol al 1,4%). Clasificación ATC: S01XA20, lágrimas artificiales de uso tópico oftálmico.

ESTRUCTURA Y PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE LOS CARBÓMEROS

Los carbómeros representan el nombre y el beneficio de la evolución constante de la tecnología desde la década del 50 o 60 que coincidió con la aparición de toda una nueva generación de carbómero tipo carbopol® Ultrez 10.

Las otras denominaciones de los carbómeros son: Ácido Poliacrílico, Polímero Carboxivinílicos o Carboxipolietilenos.

Carbopol corresponde al nombre de marca. Su clasificación se ajusta a una codificación que identifica al carbómero. La letra P indica la calidad de tipo farmacéutico.

Síntesis de los carbómeros

Son polímeros del ácido acrílico obtenidos por un procedimiento específico mediado por los ésteres. Esta polimerización se efectúa en un solvente orgánico. Los solventes pueden ser benceno, acetato de etilo o una mezcla de acetato de etilo con ciclohexano.

Estructura y clasificación de los carbómeros

Los carbómeros son las macromoléculas hidrofílicas donde la masa molar es importante entre los 700.000 y 4.000.000.

Ellos se clasifican en función del solvente en el cual son sintetizados (Tabla 1)

Los diferentes tipos de carbómeros útiles en Oftalmología son:

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF.: MT808299/16

REG. ISP N° F-14033/14

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACRYLARM GEL OFTÁLMICO 0,2%

Carbómero	Viscosidad	Solventes residuales
934 P	29.400 – 39.400	Benceno < 100 ppm
940	40.000 – 60.000	Benceno < 0,2%
974 P	29.400 – 39.400	Acetato de etilo < 0,7%
980 NF	40.000 – 60.000	Co-solvente < 0,45%

Co-solvente: mezcla de acetato de etilo más ciclohexano

Aunque, se hace la diferencia entre los carbómeros de primera generación sintetizados en benceno y los de segunda generación sintetizados en otros solventes. Sin embargo, se debe hacer notar que el benceno es un cancerígeno dosis dependiente, por lo que, está fuertemente regulado por una normativa estricta. La monografía "carbómero", de la Farmacopea Europea, acota los límites de benceno residual a 2 ppm (desde el primero de Enero de 1999). Actualmente, los laboratorios farmacéuticos deben reemplazar los carbómeros que contienen mayor cantidad de benceno. Esta obligación se ajusta más, a un tema de cumplir con la normativa vigente, más que al problema real. Efectivamente las cantidades de solventes residuales liberados durante el tratamiento con los geles son insignificantes.

Propiedades de los carbómeros

Propiedad gelificante: Por repulsión electrostática, las diferentes macromoléculas de carbómeros se asocian para formar una red tridimensional. Esta red es capaz de atrapar moléculas de agua en cantidades importantes entre sus puntas.

En la práctica, esta propiedad se traduce en la obtención de un gel acuoso, estable, transparente, incoloro y no presenta aspecto pegajoso.

Propiedades reológicas – Consecuencias sobre la cinética en la superficie ocular

Los geles de carbómeros son los fluidos no newtonianos reofluidificantes (o pseudoplásticos), no poseen propiedades tixotrópicas. En términos muy técnicos sólo vale decir que los geles de carbómeros disminuyen la viscosidad con la velocidad de corte y regresa rápidamente a su valor original cuando las coacciones desaparecen (situación común para los fluidos tixotrópicos). En la práctica, el film del carbómero en la superficie del ojo ofrece la resistencia suficiente durante el cierre del párpado, la viscosidad disminuye aún más según la oclusión. El que retorna en forma instantánea sus propiedades reológicas al momento de abrir el ojo.

El índice de déficit (salida) es otro factor importante a considerar: éste es el valor umbral mínimo para que las fuerzas de coacción (contrarias) puedan ejercer sobre el gel para poder movilizarlo. En la práctica, esta propiedad del carbómero es fácil de demostrar y comprobar. La gota del carbómero que se deposita sobre un plano inclinado no produce efecto alguno. Este efecto no corredizo (no deslizable) significa que el carbómero se queda en la zona donde se ha aplicado sin la tendencia al drenaje. Esto ilustra las propiedades de curvatura que poseen los carbómeros particularmente interesantes para los ojos donde la superficie expuesta está en posición vertical. Esto explica también porque un gel de carbómero no requiere ser sacudido de su empleo.

En resumen, estas propiedades rinden cuenta del comportamiento de los carbómeros: los polímeros formados de los geles homogéneos que permiten lograr una curvatura durante el reposo, facilita su adherencia sobre el párpado superior durante el cierre palpebral. En

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACRYLARM GEL OFTÁLMICO 0,2%**

consecuencia, esto significa que la viscosidad de los carbómeros instilados en el ojo disminuye rápidamente por la interacción con los iones presentes en el fluido lagrimal.

OTRAS PROPIEDADES ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE OJO SECO**Hidrofilia:**

Durante la gelificación, los puntos de la red de carbómero incorporan más de 1000 veces el volumen original en agua. Esta propiedad explica las bajas concentraciones de carbómeros necesarias para formar un gel. Esta es la noción de *reservorio*.

En otros, los iones contenidos en las lágrimas atraen el agua contenida en la red del carbómero, apenas se produce la disminución de la viscosidad. Este es el efecto de "Dispensación" de los carbómeros.

Propiedades mucomiméticas:

El film lacrimal actualmente está considerado como un gel hídrico, protegido por una fina fase lipídica.

Este gel tiene una concentración en el mucus que aumenta a medida que los iones se acercan a la superficie ocular. Las mucinas constitutivas de este mucus son las glicoproteínas que forman una compleja red entre ellas.

La estructura macromolecular de los carbómeros explica las interacciones que se establecen entre las redes de mucinas y de carbómeros. Se han mencionado cuatro mecanismos de acción para este proceso: a) Interacción electrostática entre los grupos cargados de ambas redes, b) puentes de hidrógeno, c) interacciones hidrófobas, d) interdifusión e interpenetración de los dos tipos de macromoléculas.

Existen diferentes tipos de pruebas experimentales, que permiten demostrar sus propiedades. "In vitro", los carbómeros aumentan la viscosidad del mucus y muestran sus propiedades mucoadhesivas. La bioadhesividad de los carbómeros sobre los tejidos oculares fue demostrada experimentalmente para la conjuntiva y para la córnea. Después de revisar la literatura, Buri et al, indican que, después de intentar clasificar los hidrogeles en función de sus propiedades mucoadhesivas, CARBOPOL® ha demostrado estar a la cabeza de los listados. Rossi et al, en 1999, demostró, después de contactarse con diferentes concentraciones de mucinas, una eliminación más lenta y una interacción más importante con el carbómero que el informado para la carboxietilcelulosa. Latour et al, en 1999, después de un estudio en conejos, concluye que el tiempo de contacto ocular no está directamente relacionado con la función de la viscosidad, sino más bien que surge de otra propiedad de los carbómeros que es la bioadhesividad. Estas conclusiones, hacen tener presente que los carbómeros son más importantes que la Hidroxietilcelulosa.

CONCEPTOS FISIOPATOLÓGICOS IMPORTANTES QUE JUSTIFICAN LAS INDICACIONES Y USOS DE ACRYLARM® GEL OFTÁLMICO AL 0,2%

Las lágrimas naturales sirven para 3 objetivos principales:

a.- Mantener el metabolismo de la superficie ocular, especialmente de la córnea.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF.: MT808299/16

REG. ISP N° F-14033/14

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRYLARM GEL OFTÁLMICO 0,2%

- b.- Suministrar una superficie lisa que permita la refracción de la luz, y
- c.- Lubricar la superficie ocular para facilitar el parpadeo.

También tiene otras funciones, como una acción antimicrobiana específica y no específica, acción limpiadora y acción tampón.

La lágrima natural tiene una compleja composición, siendo el agua el principal componente (98,3%), seguido de sales (1%), proteínas y glucoproteínas (0,7%), y fracciones menores de hidrocarbonados, lípidos y otros componentes. Cada uno de estos grupos se divide a su vez en sub-fracciones, cuyas funciones pueden agruparse en estructurales y activas. La fracción estructural es cuantitativamente muy abundante, y sirve para mantener la estructura laminar de la película lacrimal mediante sus características bioquímicas y biofísicas. La fracción activa es cuantitativamente muy escasa y consta de nutrientes, enzimas, mensajeros, inhibidores, bacteriostáticos, antibióticos, etc. Algunos componentes cubren ambas funciones.

Por todo lo señalado, se puede decir que ningún producto oftálmico destinado a lubricar e hidratar la mucosa ocular, puede reproducir exactamente las funciones de la lágrima natural, porque los componentes estructurales y activos se degradan rápidamente y porque no son perfectamente conocidos. Además, la producción de lágrima natural es virtualmente constante, con sus fluctuaciones nictemerales y circunstanciales, mientras que las lágrimas artificiales y lubricantes y/o viscosantes se suministran intermitentemente. Todo ello implica que estos preparados deben durar más tiempo en la cuenca lacrimal que la lágrima natural y si es necesario de acuerdo al diagnóstico del oftalmólogo debe incluir en su composición fármacos y principios que reparen las lesiones primarias y secundarias al ojo seco que pueda haber en la superficie ocular.

De forma contraria a lo que sucede en la mucosa intestinal, la superficie del ojo no es un lugar favorable a la absorción de principios activos. Los fármacos, administrados por vía tópica ocular, se depositan sobre la superficie de la córnea o se introducen en el saco conjuntival realizándose la penetración a través de la conjuntiva o de la córnea, considerándose esta última como la barrera efectiva para la administración de fármacos por esta vía. El fármaco, una vez administrado, debe atravesar el epitelio, estroma y endotelio para llegar al humor acuoso, distribuyéndose, a partir de este punto, hacia las distintas zonas.

En el momento de la administración se desencadenan distintos fenómenos, todos ellos encaminados a la eliminación de la formulación de la zona corneal. Se estima que menos de un 5% de la dosis de fármaco es capaz de atravesar la córnea después de su instilación.

Desde hace años uno de los objetivos principales de las investigaciones relacionadas con esta área ha sido la optimización de las formulaciones por vía tópica mediante el desarrollo de sistemas encaminados a aumentar el tiempo de contacto de la formulación con la superficie ocular o bien favorecer, de algún modo, la penetración del fármaco a través de la córnea, disminuyendo su eliminación.

El sistema "ideal", por tanto, sería aquel que administrado en forma gota a gota generara el efecto farmacológico deseado sin producir efectos secundarios. El aumento de penetración de los fármacos se ha llevado a cabo mediante modificaciones químicas de los principios activos y/o mediante el desarrollo de nuevos vehículos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACRYLARM GEL OFTÁLMICO 0,2%

Los pros fármacos se obtienen, generalmente, mediante esterilización del principio activo, modificando así sus características físico-químicas y aumentando su permeabilidad. El éster penetra con mayor facilidad y sufre una hidrólisis en cámara anterior liberando el fármaco original.

Si el objetivo es aumentar el tiempo de contacto de la formulación con la superficie ocular se puede acudir a la asociación del fármaco a un vehículo compatible y ausente de toxicidad que favorezca, de alguna forma, la penetración del fármaco a través de la córnea. La asociación fármaco-vehículo debe ser reversible ya que, en caso contrario, quedaría retenido en la película lagrimal sin encontrarse disponible en la zona de penetración.

Los sistemas de cesión de fármacos por vía tópica se pueden englobar en cuatro categorías: 1) **Sistemas Bioadhesivos**, 2) **Sistemas coloidales**, 3) **Insertos** e 4) **iontoforesis**.

1) **Los sistemas bioadhesivos** son formulaciones que contienen polímeros que gozan de unas propiedades determinadas que les permiten interaccionar con los restos siálicos de la mucina de la película precorneal y por tanto aumentar el tiempo de contacto de la formulación con la superficie de la córnea. Dentro de este tipo de polímeros cabe destacar, por sus características bioadhesivas idóneas, la carboximetilcelulosa, el carbómero y, en general, los ácidos poliacrílicos. Aunque en un primer momento parecía que un incremento en la mucoadhesión iba asociado a un aumento en la biodisponibilidad del fármaco, estudios recientes apuntan hacia la importancia, en este punto, de la semejanza estructural de las cadenas poliméricas del vehículo con las cadenas de la mucina. Este hecho explica que polímeros como el ácido hialurónico, con características de menor bioadhesión que los ácidos poliacrílicos, aumenten la biodisponibilidad de determinados fármacos por encima del obtenido para otros vehículos que contienen polímeros más bioadhesivos. En virtud que el componente principal de **ACRYLARM®** gel oftálmico 0,2% constituye un polímero sintético, debemos mencionar que algunos polímeros sintéticos hidrosolubles comenzaron a ser usados para productos oftálmicos en la década del 60. Su estructura base derivados del vinilo o del polietilenglicol, que fueron variando según el grupo funcional los que le conferían las propiedades mucomiméticas deseadas, es decir, hidrosolubilidad, buena presión oncótica, buena tensión superficial, buena adsorción a la superficie epitelial (haciéndola hidrofílica), y en general, buenas propiedades estabilizadoras de la película lagrimal. El ácido carboxivinílico polimerizado (ácido poliacrílico) es el carbómero. Los hidrogeles oftálmicos más ampliamente usados son el Carbopol 934 P y el Carbopol 940. El ácido acrílico del carbómero está cruzado con éteres polialquénlicos de azúcares o polialcoholes. Tiene 56 – 68% de grupos carboxílicos (-COOH). Los carbómeros son agentes viscosantes usados ampliamente en diversos productos oftálmicos, actualmente comercializados en todo el mundo.

Los carbómeros han revolucionado las formulaciones farmacéuticas. Sus propiedades comunes [aumento del tiempo de liberación y contacto, bioadhesividad, y capacidad

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRYLARM GEL OFTÁLMICO 0,2%

hidratante] los han hecho muy conocidos. Ellos han ayudado a mejorar las características de las formas farmacéuticas como son geles cosméticos, comprimidos de liberación prolongada, de suspensiones orales por sus propiedades mucoadhesivas. Su transparencia, su bioadhesividad le confieren un lugar de privilegio en oftalmología debido a sus actuales consideraciones y aportes a los preparados oftálmicos como son reconstituir las fases mucosas y acuosas del film lagrimal.

Es más, cierto número de sus propiedades son comunes: inhibición de la degradación enzimática de los péptidos, la propiedad de formar complejos, importantes por ejemplo para formular algunos antibióticos en forma de gotas. Es difícil de relacionar tales propiedades con la patología denominada síndrome del ojo seco. Pero sí se sabe que existe un efecto protector de la vista respecto a los componentes de degradación natural del film lagrimal (factores de crecimiento, iones, etc.), debido a la disminución o falta de tales mecanismos producidos en el curso del síndrome de ojo seco. La formación de complejos con los conservantes podría explicar el mecanismo de toxicidad de los amonios cuaternarios con los geles oftálmicos de carbómeros. Se ha sugerido investigar en mayor profundidad este fenómeno y sobre todo aprovechando el desarrollo de nuevos geles sobre la base del conocimiento de la compleja anatomofisiológica de las lágrimas.

Entre las propiedades biofísicas y bioquímicas que deben cumplir y considerar las formulaciones oftalmológicas, sean estas lágrimas artificiales, geles, ungüentos o cremas, siempre deberán tener presente los parámetros de:

a) Presión osmótica, b) Tensión superficial, c) Lubricidad/viscosidad, y c) Evaporación

a) **Presión osmótica:** cuando se refiere fenómenos oculares adopta la denominación coloidosmótica u oncótica, este fenómeno da cuenta de la presencia a uno o a ambos lados de la membrana de macromoléculas, cuando la membrana es permeable a las pequeñas moléculas, pero no a dichas macromoléculas. En la lágrima natural sólo una pequeña parte de la presión osmótica se debe a la presión oncótica. La presión oncótica de la lágrima natural es aproximadamente 2 mmHg, es decir, mayor que la del humor acuoso (0,1 mmHg), pero menor que la del plasma (25 mmHg).

Este parámetro está directamente relacionado con el concepto de osmolaridad, que para el caso de la osmolaridad del suero humano es de 290 mOsm/l. La osmolaridad de la lágrima humana normal es de alrededor de 300 mOsm/l, cuando está recién producida, y de 305 – 310 mOsm/l en la película lacrimal.

Muchos preparados oftálmicos son ligeramente hiperosmolares (algunos colirios), tanto los usados para el ojo seco, como de los empleados para otras enfermedades oculares. Pero los más frecuentes son de carácter isoosmolar, que desde hace mucho tiempo son ampliamente empleados, entre estos se encuentran colirios acuosos formulados con suero-isotónico (Tears naturale (290 mOsm/Kg), Tears Naturale II (290 mOsm/Kg), etc.

Aquellos productos que son Hipoosmolares reducen la osmolaridad del mar lacrimal al mezclarse con él. Desde Matman et al, 1961 publicaron sus estudios se sabe que la lágrima del paciente de ojo seco es hiperosmolar, y que en general, cuanto más severa es la enfermedad mayor es la presión osmótica de la lágrima. Sin embargo, esto juega un papel deletéreo en el ojo seco pues atrae agua de las células del epitelio corneal y altera su metabolismo, disminuye su vitalidad y reduce los microvilli, el glicocalix y la capa mucínica. Estudios posteriores, realizados por

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACRYLARM GEL OFTÁLMICO 0,2%**

Gilberta et al, 1978, Farris et al 1983, Vergés et al 1984, 1985, insistieron en la importancia clínica de la hipoosmolaridad lacrimal del ojo seco.

Con la finalidad de diluir el mar lacrimal hiperosmolar del paciente con ojo seco y retornarlo a la norma osmolaridad fisiológica de la lágrima sana, se han fabricado diverso tipo de productos oftálmicos, entre ellos lágrimas artificiales tipo osmolares que presentan osmolaridad de 210 – 230 mOsm/l, o 140 – 160 mOsm/l. Se ha visto que una hipo osmolaridad de 150 mOsm/l es subjetivamente bien aceptada por los pacientes, pero una hipo osmolaridad de 75 mOsm/l irrita el ojo y produce edema del epitelio. El efecto diluyente de las lágrimas artificiales hipotónicas dura solamente unos 20 segundos en un ojo normal (Holly et al 1981) y su efecto mejorando la superficie ocular no es significativo (Mauricio et al 1985).

Una aspecto técnico importante que valida la original formulación de **ACRYLARM®** gel oftálmico 0,2%, es el hecho de que la fracción colidosmótica de las lágrimas artificiales tradicionales debe ser mayor que las lágrimas naturales, porque cuando el epitelio se daña (cosa frecuente en el ojo seco) permite el paso de muchos electrolitos, pero no de las macromoléculas complejas. Por ello, algunas lágrimas artificiales alcanzan la presión osmótica deseada disminuyendo las sales y añadiendo dextrosa o sorbitol.

Otras formas farmacéuticas oftálmicas como son lágrimas artificiales, geles, etc., alcanzan una presión oncótica de 40 mmHg o más incluyendo altas concentraciones de compuestos de alto peso molecular. Cuando esto se hace con éteres de celulosa o con polímeros sintéticos, las concentraciones oncóticamente útiles resultan ser demasiado viscosas. Por ejemplo, el dextrano de algunas lágrimas artificiales consigue una alta presión oncótica (65 mmHg) manteniendo una baja viscosidad (27 mp).

b) Tensión superficial:

Cuando dos fases (por ejemplo, líquido - sólido, líquido - aire) están en contacto entre sí, hay una región de transición llamada interfase. Las moléculas localizadas en la masa de cada fase están en general sometidas a iguales fuerzas de atracción en todas direcciones, mientras que aquellas localizadas en la interfase reciben obviamente fuerzas atractivas desequilibradas. Estas fuerzas intermoleculares, que incluyen fuerzas de van der Waals (en particular fuerzas de dispersión de London) y que pueden incluir enlaces de hidrógeno, son responsables de la tensión superficial/interracial.

La tensión superficial del agua a 32°C (que es la temperatura de la superficie corneal) es 70 – 85 dinas/cm; la de la lágrima natural "in vitro" es de 40 – 45 dinas/cm; y la de la lágrima natural in situ, 38 dinas/cm.

Cuando un líquido se extiende sobre un sólido, podemos distinguir dos situaciones una de mojado parcial, en la que el líquido permanece como una gota con un determinado ángulo de contacto con respecto a la superficie sólida. Y otra, de mojado total, en la que el líquido se extiende, tendiendo a cubrir completamente el sólido. A fin de medir la mojabilidad de las superficies sólidas, un parámetro útil es la tensión superficial crítica (Zisman 1964): los líquidos con una tensión superficial inferior a la tensión superficial crítica del sólido se extienden totalmente sobre el sólido. Como la tensión superficial del agua es 70 – 85 dinas/cm y la tensión superficial crítica del epitelio corneal es 28 dinas/cm (Holly 1971), el agua adoptará sobre la superficie del epitelio FORMA GUTELAR. La lágrima natural contiene

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACRYLARM GEL OFTÁLMICO 0,2%

glicoproteínas y otras moléculas surfactantes que rebajan su tensión superficial a aproximadamente 38 dinas/cm. Por otra parte, la superficie corneal se cubre de mucinas, que aumentan su tensión superficial crítica a alrededor de 38 dinas/cm. El sistema córnea-lágrima está así muy próximo a una situación de mojado total. También contribuye a la estabilidad de la película lacrimal la capa lipídica de la película lacrimal, que aplica una presión de película sobre la capa acuosa, evitando la formación de islotes de desecación. Esta presión de película es de 10 – 12 dinas/cm cuando la capa lipídica tiene unos 160 nm de espesor (Holly et al 1971). De acuerdo a lo anterior se puede ver como en las lágrimas artificiales se incluyen surfactantes sintéticos no iónicos, como el polivinil alcohol, polivinilpirrolidona, macrogol, poloxámeros y tiloxapol. Otros surfactantes no iónicos son la lecitina y el polisorbato. Los surfactantes iónicos aunque muy atractivos, tienden a dispersar la capa lipídica de la película lacrimal. Algunos antisépticos del grupo de los amonios cuaternarios se usan como surfactantes catiónicos, como el cloruro de benzalconio, el cloruro de cetrimonio y la cetrimida. Los alcoholes de bajo peso molecular, como el glicerol y ciertos azúcares, como la sucrosa, se usan como humectantes.

Esto permite hacer la siguiente afirmación

La apropiada relación entre la tensión superficial de la lágrima y la tensión superficial crítica de la superficie epitelial corneal puede modificarse por determinados fenómenos de bioadhesividad y adsorción/desorción de las moléculas sobre la córnea. Algunos ejemplos de adsorción molecular son la mucina lacrimal adsorbida a la mucina epitelial (glicocalix) y los polímeros macromoleculares de las lágrimas artificiales adsorbidos al epitelio corneal. Por último debemos decir que, existe un óptimo contenido de agua para conseguir un máximo de bioadhesión (Chen et al 1970). Los polímeros aniónicos, como los del ácido acrílico, tiene mejor bioadhesividad que los cationes y neutrones: la máxima bioadhesividad se observa a pH 5 – 6. La adhesividad crece al aumentar la densidad de carga y una simplificación de la estructura de los polímeros.

c) Lubricidad / viscosidad

Lubricidad y viscosidad no son conceptos sinónimos, pero a efectos prácticos pueden ser incluidos en el mismo parágrafo. Lubricación es la creación de una capa de baja viscosidad entre dos superficies sólidas para ayudarlas a deslizarse una sobre otra. Las lágrimas y ungüentos lubricantes intentan disminuir la fricción del parpadeo. Cualquier tipo de fluido tiene un efecto lubricante, pero los viscosantes débiles y moderados son los que cumplen mejor este objetivo porque impiden la remoción mecánica de la película lacrimal debido a la viscosidad. La viscosidad está en relación con la fricción de un fluido, es decir, la fuerza de fricción entre diferentes capas de un fluido moviéndose con diferentes direcciones. La viscosidad se mide en poises (P). La viscosidad del agua a 32 – 33°C (la temperatura normal de la superficie anterior de la córnea y de la película lacrimal) es 7-6 mP. La viscosidad sobre estos valores puede ser considerado un preparado (colirio) hiperviscoso por su mayor resistencia a la eliminación por el parpadeo con respecto a la lágrima natural. Los preparados oftálmicos como colirios isoviscosos, y los hiperviscosos ligeros y moderados son los mejores lubricantes oculares. Los colirios fuertemente hiperviscosos, aunque permanecen en la cuenca lagrimal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACRYLARM GEL OFTÁLMICO 0,2%

durante mucho tiempo, no son buenos lubricantes porque dificultan el parpadeo y forman grumos que dificultan la visión. Los medicamentos tópicos con viscosidad sobre 1000 mP no se mezclan con la lágrima natural.

Muchos preparados oftálmicos usados para enfrentar enfermedades oculares distintas a la del ojo seco, tales como colirios antibióticos, descongestionantes, etc., tienen una viscosidad de n10 a 15 mP a 32°C, es decir, de n5 a 6 mP más que la lágrima natural. Por tanto son hiperviscosantes que no llegan a afectar la lubricación del parpadeo. Algunos componentes de las lágrimas artificiales son deliberadamente viscosantes, tales como lípidos y soluciones de mucílago. Otros componentes hiperviscosos se usan no por sus propiedades viscosantes, sino por sus propiedades surfactantes, adsorbentes, nutrientes, etc. En estos casos, se evita que la viscosidad sea muy alta para que su efecto lubricante no sea muy bajo. Algunos ejemplos son los polímeros sintéticos polivinilos, **Carbómero 940** [ACRYLARM® gel oftálmico 0,2%, especificación de viscosidad entre 5.000 – 15.000 cps], polietilenglicoles, macrogoles, alginatos, xantanos, galactomananos, dexpantenol, etc. Últimamente se han aplicado experimentalmente en colirios algunos protectores gastroduodenales como el sucralfato (Van Hemel et al 1993).

d) Evaporación

La evaporación de la película lacrimal normal es de alrededor de 0,1 ml/min, es decir, el 8% de la producción lagrimal normal (1,2 ml/min). La evaporación de la película lacrimal de un paciente de ojo seco es dos veces más rápida que en ojos normales (Rolando et al, 1983).

La capa lipídica no se evapora a temperaturas biológicas, debido a su baja presión de vapor. Por ello, se mantiene una capa lipídica continua sobre la capa acuosa disminuyendo la evaporación del agua. Se ha comprobado que las anomalías de la capa lipídica es una de las más importantes causas del ojo seco (Shimazaki et al, 1995).

Diversos lípidos se han usado tópicamente desde tiempos antiguos como agentes lubricantes en el xeroftalmos. Ahora, el petrolatum y la lanolina se utilizan con igual propósito, pero también para contribuir a la formación de la capa lipídica de la película lacrimal.

A modo de ejemplo, se puede mencionar que existen algunos antecedentes con el empleo de componentes como colesterol y lecitina que ayudan a disminuir el proceso de evaporación. Pero aparentemente su efectividad no es total.

ADITIVOS

Los preparados oftálmicos deben incorporar un aditivo según sea necesario y adecuado a la forma farmacéutica respectiva (colirio, suspensión, gel, ungüento, etc.) con los siguientes objetivos:

a.- Tampones:

El pH de la lágrima natural normal es de 7,4. En esta lágrima, el sistema tampón depende mayoritariamente de los bicarbonatos, pero también contribuyen al el proteínas, fosfatos, amoníaco y otros.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF.: MT808299/16

REG. ISP N° F-14033/14

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACRYLARM GEL OFTÁLMICO 0,2%

El pH de las lágrimas artificiales debe reproducir el pH de la lágrima normal no sólo para igualar esta propiedad fisiológica, sino porque ciertas características de sus componentes (adsorbancia, viscosidad, surfactancia) están calculadas para su pH determinado, y cambiaría con otro pH.

Si el pH de una solución está lejos del deseado, puede ajustarse con HCl o NaOH y el oportuno tampón. Por ejemplo, los carbómeros son soluciones ácidas, por lo que se les añade NaOH para llevar la solución a un pH fisiológico.

Un pH ligeramente alcalino es más compatible con un buen funcionamiento del epitelio corneal que uno neutro o ligeramente ácido. Según Jones et al 1965, el pH cercano a 8,5 es el más confortable para el paciente de ojo seco.

Los tampones usados más frecuentemente para mantener un pH apropiado en las lágrimas artificiales son: Bicarbonato Fosfato, Fosfato/acetato, Fosfato/citrato, Fosfato/citrato/bicarbonato, citrato, Borato, Acetato/borato/citrato, Hidróxido de sodio.

b.- Preservantes:

Los preservantes son ingredientes que se incluyen en la formulación de los preparados para destruir o inhibir el crecimiento de microorganismos que inadvertidamente alcancen los medicamentos durante su uso.

Entre estos podemos mencionar algunos:

Cloruro de benzalconio (BAC), surfactante catiónico que se emplea como preservante, este destruye la capa lipídica de la película lacrimal en concentraciones sobre 0,01% (Ubeles et al 1994). Incluso al 0,001 – 0,0001% destruye las zónulas ocludentes (tight junctions) y por ello, la capacidad del epitelio por mucinas y lecitinas.

Cloruro de cetrimonio, Cetrimida, Thomersal, Borato fenilmercúrico, Alcoholes, Clorbutanol, ésteres del ácido parahidroxibenzoico, metilparabeno y propilparabeno.

Otros compuestos como:

Edetato sódico (EDTA), por sí sólo no tiene suficiente fuerza antimicrobiana, pero potencia la actividad de los amonios cuaternario. Quelata el calcio necesario para formar las uniones celulares, y por ello puede resultar citotóxico cuando se usa prolongadamente. Se emplea como preservante en muchos preparados oftálmicos actualmente comercializados.

c.- Nutrientes:

Los productos oftálmicos incorporan en sus formulaciones los nutrientes que son necesarios para proveer el epitelio corneal y conjuntival de productos que sirven para su metabolismo, mejoran su resistencia, facilitan la síntesis de glicocalix y de mucina calciforme y facilitan la estabilidad de la película lacrimal.

Por ejemplo, en las lágrimas artificiales, el más importante nutriente es el AGUA. Pero desde fines de la década de los 80 (Holly 1990) también incluye Dextrosa, Lactato sódico, Citrato sódico, Glutación.

ACRYLARM® gel oftálmico 0,2% es una especialidad farmacéutica a base de carbómero 940 al 0,2%, con características de hidrogeles oftálmicos, especialmente diseñado como un agente lubricante y viscosante de uso oftálmico, cuya indicación y usos se detallan a continuación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACRYLARM GEL OFTÁLMICO 0,2%****INDICACIÓN:**

Lubricante en el alivio de los síntomas de sequedad ocular.

INDICACIONES:**USOS:**

- Cuadros inflamatorios oculares externos debidos a insuficiente secreción lagrimal o desecación excesiva, exposición al viento, al sol o a sustancias irritantes.
- Síndrome de ojo seco.
- Queratoconjuntivitis sicca.
- Queratoconjuntivitis crónica.
- Afecciones conjuntivales debidas a factores térmicos, químicos o a radiaciones.
- Queratitis lagofálmica.
- Queratitis neuromuscular.
- Sequedad de la córnea de tipo senil o postmenopáusica.
- Parpadeo poco frecuente (e.g. durante la anestesia, coma, etc.).
- Síndrome de Sjögren.
- Queratoconjuntivitis sicca post blefaroplastia cosmética.

ACRYLARM® es para uso exclusivo del ojo externo. No se debe inyectar en forma intraocular.

Características farmacológicas / Propiedades:**Acción farmacológica:**

ACRYLARM® es un gel viscoso y claro que después de su aplicación se distribuye rápida y uniformemente por la conjuntiva y la córnea formando una película protectora de alta adherencia y larga permanencia. Esta se manifiesta por un tiempo de ruptura de la película lagrimal prolongado al cabo de varias horas después de la aplicación. La formulación de este producto con Carbopol 940 0,2% está desarrollada para actuar como lubricante ocular y constituir la primera generación de geles oftálmicos.

El Carbopol 940 es un polímero que estructuralmente se describe como macromoléculas hidrofílicas de alto peso molecular (700.000 a 4.000.000), tamaño que imposibilita su absorción a través de las membranas de tal forma que sus efectos son totalmente locales. Las propiedades hidrofílicas de ACRYLARM® radican en su capacidad de generar reservorios de agua; ya que las macromoléculas son tridimensionales, capaces de absorber agua en su matriz más de cien veces su volumen original; asimismo, se comportan como liberadores de agua, debido a que los iones presentes en las lágrimas promueven la liberación progresiva de agua depositada en dicha matriz. Otra propiedad fisicoquímica útil del Carbopol 940, es la relacionada con la viscosidad, permitiendo un tiempo de contacto más prolongado del medicamento en la superficie ocular. Esta propiedad no impide una buena dinámica palpebral. La mucoadhesividad del Carbopol 940 se manifiesta reforzando la bioadherencia a la superficie ocular del principio activo.

Posología y Modo de administración:

La frecuencia de aplicación se decidirá según la necesidad de cada paciente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF.: MT808299/16

REG. ISP N° F-14033/14

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRYLARM GEL OFTÁLMICO 0,2%

Como posología orientativa se recomienda una o dos gotas, tres o cuatro veces por día. En algunos casos el producto puede aplicarse con más frecuencia. Las gotas deben instilarse en el saco conjuntival. Durante la aplicación el pomo debe mantenerse en posición vertical. Al comprimir el pomo se origina una gota que se separa fácilmente de su pico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a algunos de los componentes de la fórmula.
No aplicar el producto con las lentes de contacto puestas.
No deberá utilizarse en forma intraocular.

Advertencias:

No inyectar. No ingerir.
En caso de presentarse dolor en el(los) ojo(s) tratado(s), irritación o cambios en la visión, o si la condición empeora o persiste más de 72 horas, suspender el uso del producto y consultar con un profesional.
El inadecuado uso de ACRYLARM® como sustancia viscoelástica intraocular puede producir daños irreparables en la visión.

Precauciones:

Para evitar la contaminación del contenido del pomo no poner en contacto el pico con cualquier otra superficie. Cerrar el pomo inmediatamente después del uso. Usar al producto sólo si el envase se halla intacto. No poner en contacto al pico del pomo con el ojo.

A partir de la apertura el producto no debe ser usado por un período mayor a un mes. Pasado este tiempo desechar el producto. No utilizar el medicamento después de la fecha de vencimiento indicada.

Carcinogénesis - Mutagénesis - Trastornos de la fertilidad

No existen evidencias hasta el momento.

Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, ya que los estudios efectuados en reproducción animal no siempre predicen las respuestas en los seres humanos. ACRYLARM® sólo debe usarse en el embarazo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

No se ha establecido si el Carbopol 940 es excretado en la leche humana, se debe actuar con precaución cuando ACRYLARM® es administrado en una mujer que amamanta.

Empleo en pediatría:

La seguridad y efectividad de ACRYLARM® en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Empleo en geriatría:

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRYLARM GEL OFTÁLMICO 0,2%

No se han observado diferencias clínicas en la seguridad y efectividad de ACRYLARM® entre la población de edad avanzada y otros pacientes adultos.

Interacciones medicamentosas:

No existen evidencias de la interacción con otros medicamentos. En caso de administrarse simultáneamente con otros colirios, deberán efectuarse las instilaciones con un intervalo de 15 minutos entre una y otra aplicación.

Reacciones adversas:

En forma general ACRYLARM® gel oftálmico es bien tolerado por los pacientes. En pacientes sensibles raramente puede observarse ardor, enrojecimiento y dolor ocular, efectos que suelen desaparecer rápidamente. Episodios de visión borrosa seguida de la administración del medicamento constituyen el más común de los efectos adversos, lo cual parece estar relacionado a la acción prolongada y viscosidad del gel. No requiere de tratamiento alguno, es leve y transitoria en todos los casos y no es causa para suspender el tratamiento. Ningún efecto sistémico se ha presentado con el uso de ACRYLARM® gel oftálmico.

Sobredosificación:

No se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada. Ante la eventualidad de una ingestión accidental, solicitar asistencia profesional y concurrir al Hospital más cercano o Centros de Toxicología.

Información para el paciente:

Para evitar la contaminación del contenido del pomo, no poner en contacto el pico con cualquier otra superficie. El manipuleo incorrecto puede contaminarlo provocando infecciones oculares. La utilización de productos contaminados puede causar serios daños oculares, con la subsecuente disminución de la visión. Cerrar el pomo inmediatamente después del uso.

Usar el producto sólo si su envase se halla intacto.

A partir de la apertura el producto no debe ser usado por un periodo mayor a un mes.

Pasado este tiempo desechar el producto.

No utilizar el medicamento después de la fecha de vencimiento indicada.

Presentación:

Pomo con 10 g de gel oftálmico estéril.

Condiciones de conservación:

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Una vez abierto el envase por primera vez, utilizarlo dentro de las 4 semanas.

Se debe consultar a un oftalmólogo cuando se está tratando una queratoconjuntivitis seca, ya que normalmente se convierte en una terapia a largo plazo o permanente. Si los síntomas de ojo seco persisten o empeoran deje de usar este medicamento y consulte a su médico.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF.: MT808299/16

REG. ISP N° F-14033/14

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACRYLARM GEL OFTÁLMICO 0,2%

BIBLIOGRAFÍA

- Managing dry eye with liquid gels
by Peter D'Arienzo, M.D. July 2006
www.eyeworld.org/article.php?sid=3251
- <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1441341123473.pdf>. Summary of product characteristics. Liposic® Eye Gel, 2mg/g, eye gel.
- Review of artificial tears and ocular lubricants for the treatment of dry eye. Corby Clinical Commissioning Group Kettering General Hospital NHS Trust Nene Clinical Commissioning Group Northampton General Hospital NHS Trust Northamptonshire Healthcare Foundation Trust.
- www.dryeyesmedical.com
- <http://www.dryeyesmedical.com/research.aspx>
- The Ocular Surface, 2007, pp.77. 2007 Report of the International Dry Eye Workshop (DEWS). [Online] Tear
- Film and Ocular Surface Society. Available at: www.tearfilm.org/dewsreport
- MIMS July 2013
- www.cmu.nhs.uk
- Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust Corneal, External Diseases, A&E and Primary Care Service
- Prescribing Guidelines for Ocular Lubricants, Date of review June 2014
- agence-prd.ansm.sante.fr/.../20110930_fr430_lakrimont_pl.pdf
- Geroski DH, Edelhauser HF. Drug delivery for posterior segment eye disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41: 961-964.
- Burlais CL, Acar L, Zia H, Safdo PA, Needham T, Leverge R. Ophthalmic drug delivery system-recent advances. Prog Retin Eye Res 1998; 17: 35 – 38
- Robinson JR, Mlynek GM. Bioadhesive and phase-change polymers for ocular drug delivery. Adv Drug Delivery Rev 1995; 216: 41-50.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACRYLARM GEL OFTÁLMICO 0,2%

- Herrero-Vanrell R, Fernández-Carballido A, Frutos G, Cadorniga R. Enhancement of the mydriatic response to tropicamide by bioadhesive polymers. J Ocul Pharmacol Ther 2000; 16: 419-418.
- A.J. Bron, P. Daubas, R. Siou-Mennet, C. Triquad. Comparison of the efficacy and safety of two eye gels in the treatment of dry eyes: Lacrinorm and Viscotears Eye (1998); 12: 839-847.
- L.J. Sullivan, F. McCurrash, S. Lee et al. Efficacy and safety of 0.3% Carbomer Gel compared to placebo in patients with moderate to severe dry eye syndrome. Ophthalmology 1997; 104: 1402-1408.
- P. Pouliquen. Les gels de carboimère dans le traitement de l'œil sec. J. Fr. Ophtalmol., 1990; 22,8,903-913.
- C.G. Wilson, Ya P. Zhu, M. Frier et al. Ocular contact time of carbomer gel (Gel Tears) in humans. Br. J. Ophthalmol 1998; 82: 1131-1134.
- Juan Marube. Tratamiento substitutivo del ojo seco. Lágrimas artificiales. [<http://www.ofthalmored.com/ojoseco/cap39.htm>].
- S. Sedó, J. Torras. La superficie ocular (2ª parte). Annals of ophthalmology 2001; 9(4): 199-219.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL