

# GENERALIDADES DE LOS CONSERVANTES EN LAS FORMULACIONES OFTÁLMICAS

## PRESERVATIVES IN OPHTHALMIC FORMULATIONS: AN OVERVIEW

HERRERO VANRELL R<sup>1</sup>

En determinadas patologías oculares las formulaciones oftálmicas necesitan su administración, de forma crónica, para garantizar su eficacia. Ejemplos típicos de este tipo de enfermedades son el ojo seco y el glaucoma. Sin embargo, aunque los conservantes se han empleado de forma habitual en los colirios, su uso frecuente se ha asociado con alteraciones de la película precorneal observándose, en los pacientes de ojo seco, una tendencia a agravar el problema ya existente. Por otra parte, en pacientes de glaucoma el uso prolongado de colirios con conservantes se ha asociado con cambios en la superficie ocular que van acompañadas de inflamación. De hecho, en biopsias conjuntivales de pacientes de glaucoma se ha apreciado un aumento en el número de células inmunes y fibroblastos (1,2).

Con la experiencia adquirida hasta el momento, se puede concluir que la administración sucesiva de formulaciones con conservantes genera un efecto tóxico sobre la superficie ocular y, particularmente, en aquellos pacientes cuya superficie está comprometida. Sin embargo, tal y como se recoge en la Real Farmacopea Española (RFE) el uso de conservantes es obligado en el caso de las formulaciones multidosis, ya que la contaminación bacteriana aparece con el empleo del envase durante dos semanas dos veces al día. En la RFE (3) se cita: *Las preparaciones acuosas que se presenten en envases multidosis contienen un conservante antimicrobiano apropiado y a la concentración adecuada, con el fin de evitar la contaminación de la preparación durante el tiempo de utilización, excepto cuando la preparación tenga por sí misma suficientes propiedades antimicrobianas.*

Existe un gran número de conservantes empleados en la formulación de colirios dentro de los cua-

les se encuentran los cloruros de benzalconio, benzetonio y cetilpiridinio, bromuro de benzodectinio, EDTA, nitrato de fenilmercurio, acetato de fenilmercurio, timerosal, mertiolato, acetato y borato de fenil mercurio, sulfato de polimixina B, clorhexidina, metil y propilparabenos, alcohol feniletílico, cloruro amónico policuaternario, benzoato sódico, propionato sódico y ácido sórbico.

Los avances en el tratamiento del ojo seco han ido ligados a la aparición en el mercado de nuevos conservantes basados en complejos estabilizados de cloro y oxígeno (Purite<sup>®</sup>) así como el perborato sódico (4). Estos agentes han suscitado un gran interés ya que resultan efectivos sin producir, aparentemente, el daño epitelial de los convencionales. En cualquier caso, uno de los avances más importantes en el tratamiento del ojo seco ha sido el desarrollo de lágrimas artificiales sin conservantes en envases monodosis o bien la incorporación de un filtro esterilizante en los envases multidosis (Sistema Abak<sup>®</sup>).

El mecanismo de acción de los conservantes se puede dividir en dos categorías principales: tensioactivos y oxidantes (1,2).

Los tensioactivos actúan sobre los microorganismos alterando la membrana celular y produciendo lisis del contenido del citoplasma. Las células de los mamíferos no pueden neutralizar los conservantes químicos así que el conservante se incorpora en la célula y da lugar al efecto tóxico. El ejemplo clásico de este tipo de agentes es el cloruro de benzalconio.

Los conservantes de acción oxidante son generalmente moléculas más pequeñas que interfieren con la función celular. Pueden desestabilizar las membranas aunque en menor grado que los químicos. Resultan menos tóxicos para las células de los mamíferos equipadas con enzimas capaces de cata-

<sup>1</sup> Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. 28040 Madrid.  
E-mail: rociohv@farm.ucm.es

lizar la descomposición del peróxido de hidrógeno siempre y cuando el conservante se encuentre en concentraciones bajas. Los complejos de cloro y oxígeno estabilizados y el perborato sódico son ejemplos de conservantes oxidantes.

Teniendo en cuenta su acción sobre el epitelio corneal es evidente que los conservantes no pueden ser empleados cuando aparece algún trauma o en aquellos pacientes que hayan sufrido una intervención quirúrgica, en este último caso por el riesgo de producir irritación en la cámara anterior. Se debe tener en cuenta que estos agentes se destinan única y exclusivamente a evitar la posible contaminación del preparado por microorganismos durante la utilización del medicamento y no para ser incluidos en formulaciones de uso intraocular.

Otro aspecto importante a tener en cuenta es que el uso intermitente de formulaciones con conservantes no tiene por qué asociarse, en principio, con efectos adversos. Sin embargo, el empleo de varios colirios a la vez aumenta la exposición a los conservantes ya que la concentración a la que está expuesta la superficie ocular aumenta con el número de

aplicaciones. Además, las dosis repetidas pueden tener un efecto de acumulación de conservantes.

Es evidente que el uso de conservantes en las formulaciones oftálmicas es necesario y no se puede prescindir de su empleo. Sin embargo, habría que determinar cuáles son los conservantes que inducen menos toxicidad en las células epiteliales y conjuntivales. El desarrollo de líneas celulares y los ensayos de viabilidad celular son una herramienta eficaz para llevar a cabo estos estudios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Noecker R. *Ophthalmic preservatives: considerations for long-term use in patients with dry eye or glaucoma*. *Rev Ophthalmol* 2001; 8: 73-79.
2. Noecker R. *Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health*. *Adv Ther* 2001; 18: 205-215.
3. *Real Farmacopea Española*. III ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
4. Bartlett JD. *Ophthalmic Drug Facts*. St. Louis: Wolters Kluwer Health Inc; 2006.
5. *United States Pharmacopeia Convention*. USP 30. NF 25. *The United States Pharmacopeial. The National Formulary*. Rockville: 2007.