



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Nuevos sistemas de liberación de fármacos a nivel ocular

New ophthalmic drug delivery systems

Ana Castro-Balado^{1,2,3}, Cristina Mondelo-García^{1,2}, Irene Zarra-Ferro^{1,2}, Anxo Fernández-Ferreiro^{1,2}

¹Servicio de Farmacia, Área Sanitaria de Santiago de Compostela e Barbanza (SERGAS), Santiago de Compostela, España. ²Grupo de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, España. ³Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

Autor para correspondencia

Anxo Fernández Ferreiro
Servicio de Farmacia
Hospital Clínico Universitario
Santiago de Compostela
Travesía Choupana, s/n.
15706 Santiago de Compostela, España.

Correo electrónico:
anxordes@gmail.com

Recibido el 13 de diciembre de 2019;
aceptado el 12 de marzo de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11388

Cómo citar este trabajo

Castro-Balado A, Mondelo-García C, Zarra-Ferro I, Fernández-Ferreiro A. Nuevos sistemas de liberación de fármacos a nivel ocular. Farm Hosp. 2020;44(4):149-57.

Resumen

Desde hace décadas, la administración tópica oftálmica de fármacos mediante el empleo de colirios ha sido la técnica más empleada para el tratamiento de patologías oculares. El desarrollo de la galénica ha permitido el uso y comercialización de nuevas formulaciones que incrementan el tiempo de residencia en el lugar de acción, como es el caso de las suspensiones, emulsiones y pomadas oftálmicas. Recientemente se han desarrollado nuevos sistemas de administración, como es el caso de dispositivos e insertos que proporcionan una cesión sostenida de principio activo. Algunos de estos sistemas ya se encuentran disponibles en el mercado, mientras que otros todavía están en fase de ensayo clínico, como es el caso también de los prometedores sistemas basados en nanoestructuras (nanocápsulas, ciclodextrinas, nanoemulsiones, etc.). De la misma forma, diversas formulaciones y dispositivos han sido desarrollados en el campo de la administración intravítrea, estando disponibles en el mercado europeo diversos implantes para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), el edema macular diabético o infecciones que afectan al segmento posterior. En esta revisión se recogen los desarrollos actualmente implementados y en fase de investigación asociados a las vías de administración oftálmica de fármacos tópicos e intravítreos.

Abstract

For decades, topical ophthalmic drug administration through the use of eye drops has been the most widely used technique for the treatment of eye diseases. The development of galenic formulation has led to the use and commercialization of new formulations, such as suspensions, emulsions, and ophthalmic ointments that increase residence time in the site of action. Recently, new administration systems have been developed, such as devices and inserts that provide the sustained release of active substance. Some of these systems are already available on the market, whereas others are still undergoing clinical trials, such as promising systems based on nanostructures (nanocapsules, cyclodextrins, nanoemulsions, etc.). Similarly, various formulations and devices have been developed in the field of intravitreal administration, with different implants available on the European market for the treatment of age-related macular degeneration (AMD), diabetic macular edema, or infections that affect the posterior segment. This review includes current developments in ophthalmic topical and intravitreal drug administration routes as well as those under investigation.

PALABRAS CLAVE

Soluciones oftálmicas; Inyecciones intravítreas; Insertos oculares; Sistemas de liberación oftálmica.

KEYWORDS

Ophthalmic solutions; Intravitreal injections; Ocular inserts; Drug delivery systems.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introducción

El ojo es responsable de la visión y constituye uno de los órganos de los sentidos más complejos y sofisticados. Posee una estructura anatómica y una fisiología especialmente diseñadas para permitir el paso de la luz y proporcionar protección frente a agentes externos¹. A nivel anatómico, se divide en segmento anterior y segmento posterior, los cuales constituyen un tercio y dos tercios de la dimensión total del ojo, respectivamente. El segmento anterior incluye aparato lagrimal, córnea, conjuntiva, cámara anterior y posterior, iris, cuerpos ciliares, cristalino y humor acuoso, mientras que el segmento posterior está formado por esclera, coroides, retina, membrana de Bruch, humor vítreo, nervio óptico y vasos sanguíneos de la retina². Las distintas partes que lo componen hacen que este se comporte como un complejo sistema con numerosas barreras que se oponen a la penetración de fármacos en su interior³.

La administración oftálmica de fármacos representa un papel importante en el tratamiento de patologías oculares frecuentes como son el glaucoma, la degeneración macular, la retinopatía diabética, las infecciones (conjuntivitis, queratitis, endoftalmiis, etc.) y los trastornos autoinmunes (síndrome de Sjögren, uveítis, etc.). Cada una de las vías de administración oftálmicas (tópica, intravítrea y periocular) cuenta con ventajas e inconvenientes; no obstante, la baja biodisponibilidad del fármaco en el lugar de acción es, sin duda, un aspecto crítico común en todas ellas^{4,5}. Por ello, sigue siendo necesario el desarrollo de nuevos sistemas de administración ocular con el fin de lograr que el fármaco esté disponible en el lugar adecuado, en una concentración suficiente y durante el tiempo preciso para producir el efecto deseado.

Este artículo tiene como objetivo hacer una revisión de los sistemas de liberación de fármacos, disponibles y en vías de desarrollo, para cada una de las vías de administración de fármacos empleadas en el tratamiento de patologías oculares.

Se realizó una búsqueda inicial en PubMed, Medline, Cochrane Database y Google Scholar, incluyendo publicaciones en inglés y en castellano. Se realizaron varias estrategias de búsqueda de la literatura combinando algunos términos clave y Medical Subject Headings (MeSH) para asegurar la localización de todos los trabajos relevantes: "ocular drug delivery", "ophthalmic drug delivery", "intraocular drug delivery", "intraocular delivery", "ocular inserts", "intraocular devices". Entre los artículos seleccionados se incluyeron trabajos originales y artículos de revisión. También se consultó la base de datos ClinicalTrials para obtener información adicional sobre ensayos clínicos relacionados con nuevas formas de administración oftálmica (<https://clinicaltrials.gov>).

Barreras fisiológicas

Película lagrimal

La capa lagrimal es una fina película líquida (3 μm) que recubre las superficies corneal y conjuntival. Tiene distintas funciones, entre las que destacan su acción lubricante, nutritiva y antibacteriana. Su volumen en condiciones normales oscila entre 8 y 10 μl , aunque puede verse excedido en determinadas situaciones fisiológicas y patológicas. Consta de tres capas: lipídica, acuosa y de mucina². La capa lipídica es la más externa y su principal función es disminuir la evaporación de la capa acuosa⁶, la capa intermedia es la capa acuosa, que constituye alrededor del 90% del volumen total de la lágrima y, finalmente, la mucina es la capa más interna y está constituida por glucoproteínas que, debido a su hidrofilia, contribuyen a la adecuada humectación de la córnea y la conjuntiva⁷. Además, están presentes diferentes compuestos de naturaleza proteica, entre los que destaca la lisozima, con actividad antimicrobiana⁸.

La lágrima es la barrera más importante para la absorción de fármacos administrados por vía tópica. Su drenaje a través del conducto nasolagrimal, la unión de sus proteínas con la molécula del fármaco y el recambio lagrimal continuo (1 ml/min) reducen drásticamente la concentración efectiva del fármaco en el lugar de acción^{9,10}.

Córnea

La córnea es un tejido conectivo avascular y transparente que actúa como la primera barrera estructural del ojo. Junto con la película lagrimal, proporciona una superficie refractiva adecuada para ser ópticamente funcional¹¹. Constituye la principal vía de absorción de fármacos por vía tópica ocular y se compone de seis capas diferentes (epitelio, membrana

de Bowman, estroma, capa de Dua, membrana de Descemet y endotelio); la sección exterior va a limitar la absorción especialmente de sustancias hidrofílicas; a continuación el estroma, formado por queratocitos y tejido conectivo, ocupa el 90% del espesor de la córnea y constituye el mayor reservorio para las sustancias hidrofílicas^{9,12}; y, por último, la sección más interna permite el paso de sustancias con relativa facilidad, incluso de aquellas proteínas con elevados pesos moleculares. Debido a la naturaleza de las diferentes capas, la absorción corneal de los fármacos a nivel corneal va a estar fundamentalmente condicionada por su balance hidrofilia/lipofilia. No obstante, es necesario tener en cuenta que la presencia de erosiones y úlceras implica una mayor penetración de los fármacos¹³.

Barreras hematooculares

Las barreras hematooculares protegen al ojo de las sustancias circulantes en la sangre y, por tanto, impiden el acceso de muchos fármacos administrados por vía sistémica hacia el interior del ojo. Se distinguen dos tipos de barreras hematooculares: la barrera hematoacuosa, que está formada por el epitelio de los cuerpos ciliares y protege el segmento anterior, y la barrera hematorretiniana, que protege el segmento posterior y controla la entrada de los fármacos en la cavidad vítrea desde la circulación sistémica^{4,15}.

Estas barreras limitan el acceso de fármacos a nivel intraocular, aunque existen algunos factores como la inflamación o el edema que pueden alterarlas y hacer que las concentraciones de los fármacos a nivel intraocular sean superiores a las esperadas^{16,17}.

Vías de administración y sistemas de liberación de fármacos

En todas las terapias oculares, la ruta de administración de fármacos juega un papel muy importante, siendo la vía tópica la más frecuentemente empleada¹⁸. Los fármacos administrados por esta vía deben cumplir una serie de requisitos. El pH del fluido lagrimal se encuentra comprendido entre 7,4 y 7,7, pudiendo verse modificado según las diferentes patologías que afectan al ojo. Es preciso adaptar el pH de los colirios a este rango con el fin de evitar sensaciones como dolor, irritación y lagrimeo, aunque en ocasiones también se emplean soluciones de pH distinto al fisiológico con la finalidad de optimizar la estabilidad, la solubilidad y el grado de disociación del principio activo. El poder tampón del ácido carbónico, los ácidos orgánicos débiles y las proteínas presentes en el fluido lagrimal neutralizan con relativa rapidez soluciones con un amplio margen de pH (3,5-10,5) siempre que no se encuentren tamponadas. Cuanto más se aleje el pH de la solución administrada del valor fisiológico de las lágrimas, más tardará en alcanzarse la neutralización¹⁹.

La esterilidad es uno de los requisitos más importantes, ya que el uso de preparados contaminados se asocia con distintos tipos de infecciones oculares²⁰. La limpidez, por su parte, es fundamental debido a que las partículas en suspensión pueden ser causantes de abrasiones corneales, siendo el tamaño medio de partícula en la mayoría de las suspensiones oftálmicas menor de 10 μm ²¹. Por último, la osmolaridad debe ser similar a la del fluido lagrimal (300,5 \pm 7,2 mOsm/kg), aunque el ojo permite un determinado rango de presión osmótica sin que se produzca irritación (osmolaridad equivalente a soluciones de cloruro sódico entre 0,5-1,8%). Generalmente son mejor toleradas las mezclas ligeramente hipertónicas que las hipotónicas, pero tienen como inconveniente que provocan el movimiento osmótico de agua hacia el saco conjuntival, provocando la dilución del fármaco instilado^{19,20,22}.

Sistemas de administración de fármacos destinados al segmento anterior

La absorción tras la administración tópica de fármacos se produce a través de dos posibles rutas: corneal o no corneal. Aquellas con alta permeabilidad corneal, como es el caso de moléculas pequeñas (con pesos moleculares menores de 100 Da²³) e hidrosolubles, siguen la ruta corneal^{15,24}. El fármaco atraviesa el epitelio, el estroma y el endotelio mediante difusión pasiva hacia la cámara anterior, donde ejercerá su función farmacológica^{25,27}, o bien se une a la melanina (iris y cuerpo ciliar)¹³ o a las proteínas plasmáticas²⁸. El resto de fármacos y metabolitos se eliminan a

través de la malla trabecular por el canal de Schlemm hacia la circulación sanguínea sistémica (vía convencional), o a través del iris hacia el tejido uveoescleral (vía no convencional) y posteriormente hacia la circulación sanguínea sistémica^{29,32}. Una menor proporción de fármaco alcanza la cámara posterior a través del iris mediante la difusión a través del flujo de humor acuoso. Como resultado, las concentraciones de fármaco en el vítreo son entre 10-100 veces menores que en el humor acuoso y córnea, respectivamente¹⁵. Toda esta dinámica puede verse alterada en función de los movimientos oculares^{33,34} y con la presencia de patologías oftálmicas^{25,35,36}.

Los fármacos con baja permeabilidad corneal (moléculas de elevado peso molecular) penetrarán en el ojo a través de la conjuntiva y/o la esclerótica siguiendo la ruta no corneal^{30,37,40}. Tiene un papel importante en moléculas pequeñas, moderadamente lipofílicas, como es el caso del timolol⁴¹, a pesar de que esta ruta juega un papel menor, y puede favorecerse artificialmente con el empleo de la iontoforesis⁴². Mediante difusión pasiva y mecanismos de transporte activo, los fármacos alcanzan el humor vítreo. Una vez dentro de la cámara vítrea, el flujo de humor acuoso transporta el fármaco hacia la cámara anterior o se elimina mediante difusión pasiva por el epitelio pigmentario de la retina y las células endoteliales capilares retinianas (barrera hematorretiniana) a través de la circulación coroidea hacia el flujo sanguíneo sistémico^{15,30,43}. Esta ruta proporciona una concentración de fármaco 20 veces menor en la cámara anterior en comparación con la ruta de absorción corneal⁴⁴.

Administración tópica

Los colirios y pomadas son los sistemas de administración oftálmica de fármacos más empleados (aproximadamente el 90%)¹⁸ debido a su bajo coste de producción y fácil administración (Figura 1). A pesar de esto, las soluciones presentan una muy baja biodisponibilidad ocular, como consecuencia de la importante pérdida precorneal de fármaco (lagrimeo, parpadeo, eliminación sistémica y renovación lacrimal)¹⁸. Para mantener unas concentraciones efectivas son necesarias administraciones frecuentes, lo cual se traduce en una baja adherencia terapéutica del paciente y en el consecuente fracaso terapéutico.

Una de las técnicas más frecuentemente empleadas para incrementar el tiempo de contacto sobre la superficie ocular es el empleo de agentes viscosantes tradicionales como la hidroximetilcelulosa, el alcohol polivinílico, la hidroxipropilmetilcelulosa, los polietilenglicoles y la polivinilpirrolidona. También se emplean polímeros naturales como el ácido hialurónico, Veegum®, alginatos, goma de xantano, gelatina, acacia y tragacanto^{21,45}.

Las emulsiones oftálmicas ofrecen ventajas en la mejora de la solubilidad y biodisponibilidad de fármacos previamente insolubles en agua, proporcionando una liberación sostenida, mejorando la absorción corneal y prolongando el tiempo de residencia de la formulación en la cavidad precorneal. En oftalmología se emplean preferentemente las emulsiones o/w sobre una emulsión de agua en aceite por razones de tolerabilidad y por una menor irritación en relación con la fase acuosa externa⁴⁶. Otra de las alternativas para la formulación de fármacos con solubilidad limitada es el empleo de suspensiones, con las cuales se favorece la retención de parte de las partículas del fármaco en suspensión, incrementando también el tiempo de contacto. En la tabla 1 se muestran ejemplos de emulsiones y suspensiones oftálmicas actualmente disponibles en el mercado.

Después de las soluciones y suspensiones, las pomadas oftálmicas son las formas de dosificación más populares. El vehículo/base empleado para uso oftálmico no debe causar molestias en los ojos y debe ser compatible con el resto de los componentes de la formulación. Existe una amplia variedad de pomadas oftálmicas disponibles en el mercado, generalmente con propiedades antiinfecciosas, antiedema o antiinflamatorias (Tabla 1). El uso de bases solubles en agua llamadas geles ha aumentado recientemente debido a sus ventajas sobre las bases de vaselina, como una mejor capacidad de esparcimiento, y a sus características de pH, lubricidad, estabilidad y baja irritabilidad. Los polímeros utilizados para la preparación de geles generalmente incluyen PEG 200, PEG 400, carboximetilcelulosa, carbopol, polimetacrilato de metilo y Lutrol FC-127. Estos polímeros también presentan propiedades mucoadhesivas que mejoran el tiempo de contacto del fármaco²¹. Recientemente se están incorporando este tipo de compuestos a la formulación magistral a nivel hospitalario, como es el caso del empleo como vehículo de lágrimas artificiales con

Tabla 1. Presentaciones comercializadas para administración oftálmica tópica de fármacos de liberación sostenida

Tipo de formulación	Presentación	Principio activo	Indicación
Emulsiones	Restasis®	Ciclosporina	Ojo seco
	Ikervis 1 mg/ml®	Ciclosporina	Ojo seco
	AzaSite®	Azitromicina	Infecciones oculares sensibles a azitromicina
	Refresh Endura®	No medicada	Ojo seco
	Durezol®	Difluprednato	Uveítis ocular anterior
Suspensiones	Azopt®	Brinzolamida	Glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular
	Maxidex®	Dexametasona	Inflamación ocular no infecciosa
	TobraDex®	Tobramicina y dexametasona	Infecciones oculares bacterianas sensibles
Pomadas	Oftacilox 3 mg/g®	Ciprofloxacino	Conjuntivitis bacteriana purulenta y blefaritis sensibles
	Oftalmolosa Cusí Antiedema 50 mg/g®	Cloruro sódico	Reducción del edema corneal
	Oftalmolosa Cusi Dexametasona 0,5 mg/g®	Dexametasona	Inflamación ocular no infecciosa
	Tobrex Ungüento Oftálmico 3 mg/g®	Tobramicina	Infecciones bacterianas sensibles superficiales del ojo y sus anexos
	Pomada Oculos Epitelizante® 3 mg/g + 5,5 mg/g + 5 mg/g	Retinol Metionina Gentamicina	Profilaxis y tratamiento de infecciones bacterianas
Profármacos	Lumigan 0,3 mg/ml®	Bimatoprost	Glaucoma
	Travatan 40 µg/ml®	Travaprost	Glaucoma
	Xalatan 50 µg/ml®	Latanoprost	Glaucoma

ácido hialurónico y carboximetilcelulosa en la elaboración de colirios de vancomicina y cisteamina⁴⁷.

Otra de las estrategias desarrolladas es el empleo de profármacos, como es el caso de los análogos de prostaglandina F2α como bimatoprost (Lumigan®), travaprost (Travatan®) y latanoprost (Xalatan®), empleados para reducir la presión intraocular en el glaucoma. Por otra parte, el etabonato de loteprednol (Lotemax®), un corticosteroide tópico derivado de la estructura química de la prednisolona, está autorizado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de alergias e inflamaciones oculares, aunque no está disponible en el mercado europeo⁴⁸.

En el ámbito de la investigación se han alcanzado importantes avances en el campo de los nanotransportadores. Estos sistemas ofrecen la ventaja de permitir administrar una amplia variedad de principios activos (incluidas macromoléculas), proporcionando condiciones de estabilidad para compuestos lábiles y un mejor control de la cesión de fármacos, incrementando de esta forma la biodisponibilidad ocular. Dentro de este grupo se encuentran diversos componentes: nanopartículas poliméricas, nanopartículas lipídicas, ciclodextrinas, liposomas, niosomas, dendrímeros, nanosuspensiones y emulsiones^{21,42,49}, todas ellas en fase de investigación en el momento actual. Este tipo de sistemas podrían emplearse en el campo de la formulación magistral, como es el caso de las ciclodextrinas^{50,51}, que permiten reducir la toxicidad de principios activos⁵² y favorecen la solubilidad de moléculas muy difícilmente solubles en los vehículos empleados para administración oftálmica.

Las lentes de contacto son un producto sanitario que permite la incorporación de principios activos, ya que actúan como sistemas liberadores de fármacos no invasivos y proporcionan una cesión sostenida en el fluido lagrimal localizado entre la córnea y la lente⁵⁴. Generalmente, la afinidad entre los fármacos y los polímeros que conforman las lentes suele ser baja, de forma que, para lograr la cesión controlada y sostenida, es preciso recurrir a una serie de modificaciones, como la incorporación de nanopartículas poliméricas, microemulsiones, micelas, liposomas, barreras de difusión (vitamina E), etc., o bien emplear técnicas de carga sofisticadas como la impresión molecular, películas cargadas de fármaco, sistemas poliméricos de ligando iónico, tecnología de fluidos supercríticos, etc.^{55,56}. Resulta imprescindible que aspectos como el contenido de agua, las propiedades mecánicas, la permeabilidad iónica, la transparencia y la permeabilidad al oxígeno se mantengan inalteradas al introducir este tipo de modificaciones. Cuestiones como la estabilidad del fármaco durante el procesamiento/fabricación, conseguir cinéticas de liberación de orden cero, evitar la liberación del fármaco durante la etapa de extracción de monómero posterior a la fabricación, la adherencia a las proteínas, la liberación del fármaco durante el almacenamiento, el costo-beneficio, etc., han supuesto hasta el momento un obstáculo para su comercialización⁴⁶. Sin embargo, presentan una potencial aplicabilidad en el campo de la formulación magistral oftálmica, puesto que permiten la incorporación de fármacos y excipientes de forma sencilla, bajo condiciones de esterilidad, siendo un proceso de formulación relativamente sencillo y de bajo coste. De esta forma, se podría disponer de un sistema de liberación de fármacos oftálmico de fácil y

cómoda administración para el paciente, con una posología más fácil de cumplir que la instilación frecuente de gotas oftálmicas, lo cual resultaría de interés en infecciones oculares graves o en patologías raras como es el caso de la cistinosis ocular.

Insertos e implantes en el segmento anterior

El objetivo de los insertos e implantes oculares es mejorar la biodisponibilidad y lograr una cesión sostenida de fármacos. Estos sistemas se pueden colocar debajo del párpado, en el fondo de saco conjuntival, en la cámara anterior, el espacio subconjuntival o la región episcleral para administrar medicamentos al segmento anterior del ojo (Figura 2). Sin embargo, resulta difícil desarrollar un implante para la cámara anterior, ya que existe la posibilidad de que se desplace debido a la baja viscosidad del humor acuoso, causando un daño irreversible en las células endoteliales.

Los dispositivos pueden presentar una naturaleza biodegradable o no biodegradable (Tabla 2). Los biodegradables o reabsorbibles son no invasivos y no necesitan ser retirados. Sin embargo, la mayoría de estos dispositivos tienen un tiempo de acción limitado y, por lo tanto, pueden requerir una administración frecuente. Además, el material completo y sus metabolitos no deben ser tóxicos. Otros desafíos son la prevención de la pérdida accidental del dispositivo y el aumento de la producción de lágrimas después de la colocación, lo que incrementa el riesgo de liberación masiva de fármaco⁵⁷. Ocuser® fue el primer inserto ocular comercializado para el tratamiento del glaucoma, con un efecto terapéutico prolongado durante una semana con una baja cantidad de pilocarpina, compuesto por dos membranas de copolímero de etileno-acetato de vinilo que proporcionan una cinética de orden cero⁵⁸. Este inserto fue retirado del mercado en 1998 como consecuencia de los efectos secundarios de la pilocarpina, como el dolor de cejas y la miosis¹⁸.

El único dispositivo conjuntival reabsorbible que está en el mercado es Lacrisert®, una tableta pequeña de hidroxipropilcelulosa que debe colocarse en el fórnix conjuntival inferior. Se disuelve lentamente y crea una película lagrimal artificial para tratar el ojo seco⁵⁹. Sin embargo, puede provocar una visión borrosa que justifica la extracción del dispositivo en el 8,7% de

Figura 1. Rutas oculares para sistemas de administración de fármacos⁵³.

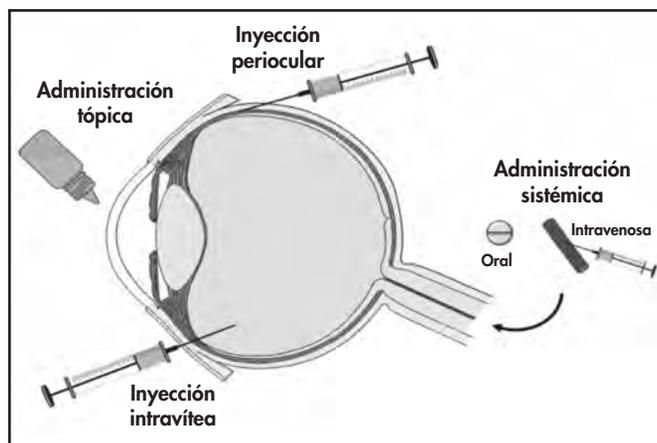


Figura 2. Descripción general de los dispositivos de administración de medicamentos. a) Gotas oftálmicas. b) Lentes de contacto medicadas. c) Inserto conjuntival como Ocuser®. d) El inserto conjuntival OphthaCoil® es un dispositivo colocado detrás del párpado inferior en el fórnix de la conjuntiva. e) Tableta conjuntival, Lacrisert® o Mydriser®. Ambas tabletas se colocan en el fórnix conjuntival inferior. f) Inserto intravítrea Retrisert®, que se implanta en la cámara vítrea y se cose a la esclerótica. g) Punctal plug, como Dextenza® o Evolute®. h) Inserto intravítrea, como Illuven® o Surodex®, que se implantan o inyectan en la cámara vítrea. i) Inyección intravítrea.

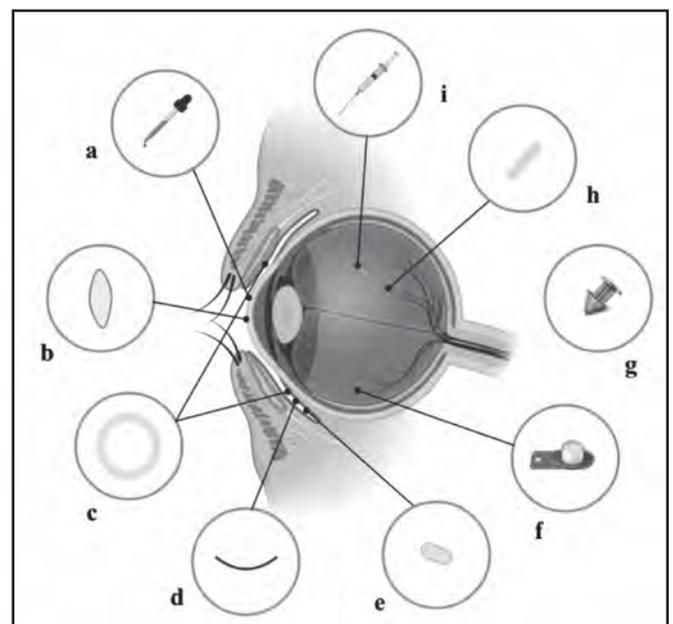


Tabla 2. Implantes para el tratamiento de patologías en el segmento anterior

Implante	Tipo de sistema	Fármaco	Duración	Indicación
Ocusert® 5 mg	Dispositivo oval (no biodegradable)	Pilocarpina	1 semana	Glaucoma
Lacrisert® 5 mg	Tableta conjuntival (biodegradable)	Hidroxipropil celulosa	1 día	Ojo seco
Surodex® 60 µg	Implante para cámara anterior (biodegradable)	Dexametasona	10 días	Inflamación postcirugía cataratas
Dextenza® 0,4 mg	Punctal plug PEG (no biodegradable)	Dexametasona	30 días	Inflamación y dolor postquirúrgico
Evolute®	Punctal plug (no biodegradable)	Latanoprost	14 semanas	Glaucoma
Mydrisert® 0,28 mg/5,4 mg	Varilla (no biodegradable)	Tropicamida/fenilefrina	2 horas	Conseguir midriasis preoperatoria

los pacientes⁶⁰. Otro implante de fondo de saco es DSP-Visulex, que actualmente ha completado un ensayo clínico de fase II para el tratamiento de la uveítis anterior con dexametasona (NCT02309385)⁶¹.

Otro grupo son los dispositivos no reabsorbibles, y dentro de estos se engloban los dispositivos en forma de varilla, que se colocan en el fórnix conjuntival superior o inferior para administrar los fármacos a través de la vía de absorción no corneal. Desde 2004 se encuentra disponible en el mercado europeo Mydrisert®, una tableta de etilcelulosa cargada con clorhidrato de tropicamida y fenilefrina para conseguir midriasis dos horas antes de la cirugía. Sin embargo, en comparación con las gotas oculares midriáticas tópicas, no hubo diferencias significativas en la dilatación de la pupila, aunque su velocidad de dilatación es más lenta⁶². Otro formato sería el OphthaCoil®, un alambre de acero inoxidable en espiral, que se coloca en el saco conjuntival inferior y puede contener medicamentos dentro de su lumen (cargado en microesferas o filamentos) o en el exterior en el revestimiento SlipSkin®. Han sido testados con pradofloxacin y agentes midriáticos (fenilefrina hidrocloreuro y tropicamida) en perros Beagle⁶³ y caballos⁶⁴.

El dispositivo Helios™ consiste en un inserto de polipropileno en forma de anillo recubierto con silicona cargada con bimatoprost. Los resultados de los ensayos clínicos mostraron que su colocación alrededor del ojo permitió reducir la presión intraocular en pacientes con glaucoma durante un período de seis meses. Sin embargo, esta reducción no fue significativamente diferente cuando se comparó con la solución oftálmica regular de timolol sin conservantes al 0,5%, siendo la tasa de abandono mayor en el grupo de pacientes con el dispositivo Helios™, y la principal reacción adversa, la secreción de mucosidad⁶⁵.

Otro tipo de dispositivos oculares que muestran potencial para ser utilizados como sistemas de administración de fármacos son los *punctal plugs*, pequeños implantes biocompatibles utilizados inicialmente para el tratamiento del ojo seco mediante la inserción del tapón en los conductos lagrimales o para bloquear el drenaje lagrimal. Ofrecen ventajas como ser no invasivo y la capacidad de mantener una liberación sostenida de fármaco mediante difusión, pero presentan como contrapartida el mayor riesgo de complicaciones asociadas, como es el caso de la conjuntivitis, la abrasión corneal, el bloqueo del sistema lacrimal, el lagrimeo excesivo y la extrusión del tapón⁴². La silicona, el metacrilato de hidroxietilo y la policaprolactona son algunos de los materiales utilizados, pero requieren su extracción tras la cesión completa de principio activo. Actualmente se encuentran activos ensayos clínicos para la administración de latanoprost, bimatoprost, olopatadina, moxifloxacin y ciclosporina A¹⁸. La FDA aprobó a finales de 2018 la comercialización de Dextenza®, que contiene 0,4 mg de dexametasona para el tratamiento de la inflamación y dolor postcirugía ocular, mientras que en Europa no se encuentra comercializada ninguna presentación en este formato.

La traslación de este tipo de dispositivos e implantes a la formulación magistral oftálmica resulta de escasa aplicabilidad, debido a la complejidad en su elaboración y esterilización, para las cuales sería necesario contar con equipamientos actualmente no disponibles en los servicios de farmacia hospitalaria.

Sistemas de administración destinados al segmento posterior

La administración intravítrea se ha convertido en uno de los procedimientos más ampliamente realizados en oftalmología, concretamente para la administración de anticuerpos anti-factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept) en pacientes con degeneración vascular asociada a la edad (DMAE)⁶⁶.

Inyecciones intravítreas

En la administración intravítrea, la aguja se inserta de forma perpendicular a la esclera, entre los músculos rectos horizontal y vertical, para proceder a la liberación del fármaco en la cámara vítrea, donde se distribuye y accede a diferentes dianas del segmento posterior del ojo⁶⁷ (Figura 1). En función de la naturaleza del fármaco y de la formulación empleada, el humor vítreo puede actuar como una importante barrera frente a la liberación del fármaco o apenas tener influencia sobre ella¹⁵.

La concentración de fármaco a nivel de las barreras hematooculares tras su administración por vía intravítrea es claramente superior con respecto a la alcanzada tras la administración tópica o sistémica. A este nivel, la eliminación del fármaco puede producirse a través de la vía anterior o de la vía posterior. La vía anterior puede ser utilizada por cualquier fármaco y se basa en la difusión a través del humor vítreo hasta la cámara posterior, donde se encuentra el humor acuoso que se eliminará a través de la malla trabecular. Por su parte, la vía posterior está disponible solo para aquellos fármacos que son capaces de cruzar el endotelio y el epitelio de las barreras hematooculares. Estas barreras hematooculares no permiten el paso de proteínas y grandes moléculas, pero sí el de moléculas de pequeño tamaño¹⁵. Como consecuencia, el aclaramiento de pequeñas moléculas desde el vítreo es mucho más rápido que para aquellas con elevados pesos moleculares^{15,53,68}.

Disminuir el número de visitas al oftalmólogo y el número de inyecciones intravítreas administradas es una de las prioridades en investigación en DMAE⁶⁹. En este sentido, la necesidad de desarrollar nuevos sistemas de liberación a nivel intravítrea se basa en que, al disminuir la frecuencia de administración se reduce el riesgo de efectos adversos asociados y se optimiza el gasto sanitario⁵. Debido a esto, la gran mayoría de los sistemas de liberación de fármacos creados para su administración a nivel intravítrea se han estudiado con fármacos anti-VEGF.

Insertos oculares en el segmento posterior

El diseño de nuevos sistemas de liberación de fármacos a nivel intravítrea presenta diversas dificultades. Por un lado, los sistemas deben tener un tamaño del orden de micrómetros o nanómetros para poder caber en el interior de la cámara vítrea, pero, al mismo tiempo, debe poder contener la dosis adecuada para obtener concentraciones efectivas durante largos períodos de tiempo. Por otro lado, las formulaciones de liberación de anticuerpos deben mantener la estabilidad y la bioactividad del anticuerpo durante el almacenamiento y la liberación *in vivo*, lo que constituye una importante dificultad añadida durante su desarrollo⁷⁰. Por todo ello, a pesar

Tabla 3. Implantes intravítreos comercializados en Europa

Implante	Tipo de sistema	Fármaco	Duración (meses)	Indicación
Ozurdex® 700 µg	Matricial (biodegradable)	Dexametasona	4	Edema macular diabético
Iluvien® 190 µg	Reservorio (no biodegradable)	Fluorcinolona	36	Edema macular diabético
Vitraser® 4,5 mg	Polimérico (no biodegradable)	Ganciclovir	3	Retinitis por citomegalovirus

de que numerosos sistemas de liberación intravítrea están en investigación, la mayoría de ellos están en fases muy tempranas y solo unos pocos han llegado a ser testados en ensayos clínicos⁵. Entre los sistemas de liberación de fármacos a nivel intravítreo de anti-VEGF en desarrollo destacan: hidrogeles, liposomas, micropartículas, nanopartículas, implantes y sistemas compuestos (combinación de dos sistemas de los previamente expuestos)⁷¹.

A nivel clínico, los implantes son los únicos sistemas de liberación que han llegado a comercializarse para su administración intravítrea. Son pequeños dispositivos sólidos que se implantan quirúrgicamente o se inyectan en el humor vítreo⁴⁶. En la actualidad, en Europa existen implantes comercializados para prolongar la liberación de dexametasona (Ozurdex®), fluocinolona (Iluvien®) y ganciclovir (Vitraser® 4,5 mg, no comercializado en España) (Tabla 3). Sin embargo, ningún implante con anticuerpos anti-VEGF ha llegado al mercado⁷¹.

Con respecto a los implantes para el tratamiento de la DMAE que están en investigación, la línea celular NT-503 es un sistema de liberación celular encapsulado que se implanta en la cavidad vítreo cada 12 semanas y produce antagonistas de VEGF que se liberan en la retina. Este dispositivo se evaluó en ensayos clínicos fase I y II pero, aunque el procedimiento parecía bien tolerado, el ensayo en fase II fue interrumpido por falta de eficacia reproducible a largo plazo⁷². Asimismo, destaca el *port delivery system*, un reservorio medicamentoso permanente y reutilizable que se implanta quirúrgicamente a través de una incisión en la esclera; tiene capacidad para 20 µl de solución de ranibizumab (100 mg/ml), que se libera al vítreo a través de una membrana semipermeable por difusión pasiva. El dispositivo se rellena con una aguja especial que lo limpia y vuelve a introducir ranibizumab en su interior. En la actualidad, este dispositivo está siendo testado en ARCHWAY, un ensayo clínico en fase III (NCT03677934)⁷³.

Administración periocular: subconjuntival, supracoroidea y transescleral

Estas vías de administración introducen fármacos en los tejidos perioculares, los cuales pueden producir efectos locales o acceder a los tejidos intraoculares. La administración periocular incluye las rutas peribulbar, yuxtaescleral posterior y retrobulbar, que se utilizan generalmente para administrar anestésicos; y las vías subtenon, subconjuntival, supracoroidea y transescleral, que se suelen emplear para administrar fármacos al segmento posterior² (Figura 1).

La ruta subconjuntival implica la administración de una inyección o un implante debajo de la conjuntiva. En el caso de la inyección, se forma un acúmulo inicial de fármaco que actúa como un depósito que se agota lentamente. En esta ruta el fármaco evita la eliminación por la sangre conjuntival y el sistema linfático y debe atravesar la esclera y la coroides para alcanzar la retina⁷⁴. Los implantes subconjuntivales/epiesclerales requieren una pequeña incisión en la conjuntiva. Surodex™ es un inserto biodegradable para la cámara anterior aprobado en Singapur y China, entre otros países⁷⁵, y hecho de ácido poli(láctico-coglicólico) (PLGA) que proporciona dexametasona de forma sostenida durante aproximadamente 10 días para el tratamiento de la inflamación tras cirugía de cataratas⁴².

En la administración de fármacos a través de la ruta supracoroidea, estos difunden lentamente desde el espacio supracoroideo a la coroides y la retina, minimizando tanto los posibles efectos secundarios sistémicos como los relacionados con la ruta intravítrea (endofalmitis, desprendimiento de retina y formación de cataratas). Esta administración tan cercana a la retina y a la coroides permite obtener una mayor biodisponibilidad respecto a la inyección subconjuntival¹⁵, sin interferir con la ruta óptica y siendo me-

nos invasiva que la ruta transescleral^{2,76}. La prolongación de la acción es necesaria para que la administración mediante esta vía sea atractiva en un entorno clínico. Las formulaciones de liberación controlada de fármacos se han probado para la administración supracoroidea fundamentalmente en forma de implantes, microagujas⁷⁷ y micro/nano formulaciones para proporcionar una liberación sostenida, estando todos ellos todavía en fases preclínicas y clínicas⁷⁸. Entre éstos destaca el Micropump®, un implante recargable y no biodegradable que consiste en un sistema microelectromecánico capaz de liberar volúmenes del orden de nanolitros de forma constante⁷⁶. Actualmente, se está investigando la inyección supracoroidea de acetónido de triamcinolona junto con diversos agentes anti-VEGF en varios ensayos clínicos de fase III para el tratamiento de DMAE y uveítis posterior (NCT03203447, NCT02980874 y NCT01789320)⁴⁶.

La ruta transescleral permite superar la barrera del segmento anterior. El fármaco administrado a través de esta vía cuenta con las barreras de la esclera, el flujo sanguíneo coroideo y el epitelio pigmentario de la retina. La vía transescleral es menos invasiva y más segura que la ruta intravítrea, pero tiene una menor biodisponibilidad intraocular. Esto es debido a que la vía de eliminación de la cámara vítreo se mueve hacia afuera, mientras que el fármaco se mueve hacia adentro (contra el flujo natural). Estas deficiencias pueden paliarse mediante modificaciones de formulación^{2,79}. Fundamentalmente se están desarrollando implantes y dispositivos iontoforéticos. La iontoforesis transescleral es un método menos invasivo, bien tolerado y que permite administrar el fármaco de forma activa a través de la esclera, en la cual se emplea una pequeña corriente eléctrica para permitir la difusión del principio activo desde el reservorio al lugar de acción (retina/coroides). Concretamente, destaca el dispositivo iontoforético Visulex®, que puede liberar distintos corticoides mediante pequeñas corrientes eléctricas y que ha sido objeto de un ensayo clínico de fase I/II (NCT02309385) para el tratamiento de la uveítis anterior. El éxito del suministro de fármacos mediado por iontoforesis depende de varios factores, como la densidad de carga de la molécula deseada, la corriente eléctrica aplicada, la duración de la aplicación del tratamiento y la posición de la colocación del electrodo⁴⁶.

Administración sistémica

Los fármacos administrados por vía sistémica se distribuyen a nivel ocular fundamentalmente en la coroides, el iris, el cuerpo ciliar y la retina. Concretamente, la coroides recibe en torno al 85% del flujo sanguíneo ocular y tiene vasos sanguíneos fenestrados, lo que permite una buena distribución extravascular de los fármacos a este nivel. Sin embargo, el paso de fármacos desde la coroides hasta la retina está limitado por la barrera del epitelio pigmentario⁸⁰. Por otro lado, las paredes de los vasos sanguíneos del iris y la retina tienen uniones muy estrechas entre las células endoteliales, lo cual va a ralentizar la penetración del fármaco. En consecuencia, los compuestos pequeños y lipofílicos administrados por vía sistémica pueden atravesar las barreras hematooculares, alcanzando los tejidos oculares y distribuyéndose en ellos, mientras que la penetración de compuestos hidrofílicos y moléculas grandes está muy restringida⁸¹.

De este modo, en determinadas situaciones se puede recurrir a la administración sistémica de fármacos con el fin de tratar ciertas patologías oculares. En este sentido, destaca la administración de antimicrobianos para el tratamiento de endofalmitis. Concretamente levofloxacin, moxifloxacin, linezolid y meropenem son los agentes cuyo grado de penetración en el vítreo está mejor documentado, asegurando la consecución

de niveles terapéuticos en el lugar de acción^{53,82}. Asimismo, también se administra acetazolamida oral para el tratamiento del glaucoma, corticosteroides sistémicos y anticuerpos antifactor de necrosis tumoral en el tratamiento de la uveítis e infusiones intravenosas de manitol para la hipertensión ocular. A menudo es necesario administrar elevadas dosis de estos fármacos para que lleguen a los tejidos oculares en concentración suficiente para ejercer el efecto farmacológico deseado y, como consecuencia, pueden aparecer efectos adversos sistémicos⁸¹.

En el caso del tratamiento de la DMAE exudativa o húmeda o la miopía patológica por vía sistémica, actualmente se comercializa la verteporfina (Visudyne®), que se administra en perfusión intravenosa y requiere la posterior activación lumínica del medicamento⁸³.

El paso de sustancias del torrente sanguíneo a los tejidos oculares también implica que, en ocasiones, estos tejidos se vean expuestos a fármacos administrados de forma sistémica que no se usan para el tratamiento de patologías oculares. Esto va a originar efectos adversos a nivel ocular, especialmente en pacientes de edad avanzada altamente polimedicados. Entre los fármacos que generan toxicidad a nivel de la retina tras su administración sistémica destacan la cloroquina, el sildenafilo, la clorpromazina, la carmustina y la vigabatrina. La mayoría de dichos efectos adversos son relativamente raros y transitorios cuando estos fármacos se administran de forma aguda, pero pueden volverse más graves y frecuentes cuando el uso es crónico o a largo plazo^{81,84}.

Conclusiones

Hoy en día, la administración oftálmica de fármacos sigue siendo un gran reto para la oftalmología. Las formulaciones tradicionales ofrecen un escaso tiempo de residencia del fármaco en su lugar de acción, dando lugar a un elevado número de administraciones necesarias, lo cual repercute directamente en la adherencia terapéutica y, como consecuencia, en el éxito del tratamiento. Desde hace unas décadas se han introducido li-

geras mejoras disponibles en el mercado, como es el caso del empleo de emulsiones, suspensiones y pomadas, aunque sin conseguir tiempos de residencia suficientemente elevados. Recientemente se han estudiado nuevas técnicas de formulación, como es el caso de nanoestructuras, lentes de contacto medicadas y dispositivos de tipo implante/inserto. Con todo esto, únicamente un escaso número de estos sistemas de administración se encuentra disponible en el mercado, tanto para el tratamiento de patologías que afectan a la cámara anterior como para la cámara posterior. Por ello, sigue siendo importante la inversión en investigación para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que permitan mejorar el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes, así como su empleo en la práctica clínica habitual.

Financiación-Agradecimientos

A la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria (AISEFH 2019) y a la Fundación Mutua Madrileña (XVI Convocatoria de Ayudas a la Investigación en Salud) por su apuesta y financiación de proyectos de investigación-innovación centrados en nuevos desarrollos de formulación magistral oftálmica para el tratamiento de enfermedades raras.

Al Instituto de Salud Carlos III por su apoyo a la investigación biosanitaria y financiación de las *research grants* (AF-FJuan Rodés JR18/0004; CM-G-Río Hortega CM18/00090) y al proyecto P117/00940, junto con la red temática RETICS (Ofared, RD16/0008/0003 y RD12/0034/0017) cofinanciada por FEDER.

Al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España por la financiación del proyecto RTI2018-099597-B-I00 para el desarrollo de nuevos dispositivos de liberación intravítreos de anti-VEGF.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

Bibliografía

- Cabrera FJ, Wang DC, Reddy K, Acharya G, Shin CS. Challenges and opportunities for drug delivery to the posterior of the eye. *Drug Discov Today*. 2019;24(8):1679-84.
- Nayak K, Misra M. A review on recent drug delivery systems for posterior segment of eye. *Biomed Pharmacother*. 2018;107:1564-82. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.08.138
- Agrahari V, Agrahari V, Mandal A, Pal D, Mitra AK. How are we improving the delivery to back of the eye? Advances and challenges of novel therapeutic approaches. *Expert Opin Drug Deliv*. 2017;14(10):1145-62. DOI: 10.1080/17425247.2017.1272569
- Ranta VP, Mannerman E, Lumppuro K, Subrizi A, Laukkanen A, Antopol'sky M, *et al*. Barrier analysis of periocular drug delivery to the posterior segment. *J Control Release*. 2010;148(1):42-8. DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.08.028
- Subrizi A, del Amo EM, Korzhikov-Vlakh V, Tennikova T, Ruponen M, Urtti A. Design principles of ocular drug delivery systems: importance of drug payload, release rate, and material properties. *Drug Discov Today*. 2019;24(8):1446-57. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.02.001
- Millar TJ, Schuett BS. The real reason for having a meibomian lipid layer covering the outer surface of the tear film – A review. *Exp Eye Res*. 2015;137:125-38. DOI: 10.1016/j.exer.2015.05.002
- Wang J, Fonn D, Simpson TL, Jones L. Precorneal and pre- and postlens tear film thickness measured indirectly with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(6):2524. DOI: 10.1167/iovs.02-0731
- Ragland SA, Criss AK. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. *PLoS Pathog*. 2017;13(9):e1006512. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006512
- Prausnitz MR, Noonan JS. Permeability of cornea, sclera, and conjunctiva: A literature analysis for drug delivery to the eye. *J Pharm Sci*. 1998;87(12):1479-88. DOI: 10.1021/js9802594
- Fernández-Ferreiro A, Barcia M, Gil-Martínez M, Méndez J, Luaces-Rodríguez A, Tomé V, *et al*. Critical factors involved in the determination of the optimal concentration of ocular anti-infective compounded drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016;1. DOI: 10.15344/2456-3501/2016/122
- Del Monte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(3):588-98. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.12.037
- Moiseev RV, Morrison PWJ, Steele F, Khutoryanskiy VV. Penetration enhancers in ocular drug delivery. *Pharmaceutics*. 2019;11(7):321. DOI: 10.3390/pharmaceutics11070321
- Agrahari V, Mandal A, Agrahari V, Trinh HM, Joseph M, Ray A, *et al*. A comprehensive insight on ocular pharmacokinetics. *Drug Deliv Transl Res*. 2016;6(6):735-54. DOI: 10.1007/s13346-016-0339-2
- González Barcia M, Esteban Cartelle H. Formulación magistral en oftalmología. En: Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un Servicio de Farmacia. Madrid: Master Line & Prodigio; 2011. p. 245-74.
- Del Amo EM, Rimpelä AK, Heikkinen E, Kari OK, Ramsay E, Lajunen T, *et al*. Pharmacokinetic aspects of retinal drug delivery. *Prog Retin Eye Res*. 2017;57:134-85. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.12.001
- Miyamoto N, de Kozak Y, Normand N, Courtois Y, Jeanny JC, BenEzra D, *et al*. PlGF-1 and VEGFR-1 Pathway Regulation of the External Epithelial Hemato-Ocular Barrier. *Ophthalmic Res*. 2008;40(3-4):203-7. DOI: 10.1159/000119877
- Reimondez-Troitino S, Csaba N, Alonso MJ, de la Fuente M. Nanotherapies for the treatment of ocular diseases. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;95(Pt B):279-93. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.02.019
- Bertens CJF, Gijs M, van den Biggelaar FJHM, Nuijts RMMA. Topical drug delivery devices: A review. *Exp Eye Res*. 2018;168:149-60. DOI: 10.1016/j.exer.2018.01.010
- Castro-Balado A, González-López J, Blanco-Méndez J. Requerimientos básicos para la elaboración de colirios. En: Fernández-Ferreiro A. Formulación Magistral Oftálmica Antiinfecciosa. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2019. p. 63-70.
- Mehta S, Armstrong BK, Kim SJ, Toma H, West JN, Yin H, *et al*. Long-term potency, sterility, and stability of vancomycin, ceftazidime, and moxifloxacin for treatment of bacterial endophthalmitis. *Retina*. 2011;31(7):1316-22. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31820039af
- Yellepeddi VK, Palakurthi S. Recent advances in topical ocular drug delivery. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2016;32(2):67-82. DOI: 10.1089/jop.2015.0047

22. Awwad S, Mohamed Ahmed AHA, Sharma G, Heng JS, Khaw PT, Brocchini S, et al. Principles of pharmacology in the eye. *Br J Pharmacol*. 2017;174(23):4205-23. DOI: 10.1111/bph.14024
23. Fernández-Ferreiro A, Luaces-Rodríguez A, Lamas-Díaz MJ. La formulación magistral de antiinfecciosos tópicos en oftalmología. En: *Formulación Magistral Oftálmica Antiinfecciosa*. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2019. p. 21-32.
24. Edwards A, Prausnitz MR. Predicted permeability of the cornea to topical drugs. *Pharm Res*. 2001;18(11):1497-508. DOI: 10.1023/a:1013061926851
25. Ho LC, Conner IP, Do CW, Kim SG, Wu EX, Wollstein G, et al. In vivo assessment of aqueous humor dynamics upon chronic ocular hypertension and hypotensive drug treatment using gadolinium-enhanced MRI. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(6):3747-57. DOI: 10.1167/iov.14-14263
26. Shikamura Y, Yamazaki Y, Matsunaga T, Sato T, Ohtori A, Tojo K. Hydrogel ring for topical drug delivery to the ocular posterior segment. *Curr Eye Res*. 2016;41(5):653-61. DOI: 10.3109/02713683.2015.1050738
27. Zhang W, Prausnitz MR, Edwards A. Model of transient drug diffusion across cornea. *J Control Release*. 2004;99(2):241-58. DOI: 10.1016/j.jconrel.2004.07.001
28. Pelkonen L, Tengvall-Unadike U, Ruponen M, Kidron H, del Amo EM, Reinisalo M, et al. Melanin binding study of clinical drugs with cassette dosing and rapid equilibrium dialysis inserts. *Eur J Pharm Sci*. 2017;109:162-8. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.07.027
29. Carreon TA, Edwards G, Wang H, Bhattacharya SK. Segmental outflow of aqueous humor in mouse and human. *Exp Eye Res*. 2017;158:59-66. DOI: 10.1016/j.exer.2016.08.001
30. Del Amo EM, Urtti A. Rabbit as an animal model for intravitreal pharmacokinetics: Clinical predictability and quality of the published data. *Exp Eye Res*. 2015;137:111-24. DOI: 10.1016/j.exer.2015.05.003
31. Goel M, Picciani RG, Lee RK, Bhattacharya SK. Aqueous humor dynamics: A review. *Open Ophthalmol J*. 2010;4:52-9. DOI: 10.2174/1874364101004010052
32. Loewen RT, Brown EN, Roy P, Schuman JS, Sigal IA, Loewen NA. Regionally discrete aqueous humor outflow quantification using fluorescein analogograms. *PLOS ONE*. 2016;11(3):e0151754. DOI: 10.1371/journal.pone.0151754
33. Bonfiglio A, Lagazzo A, Repetto R, Stocchino A. An experimental model of vitreous motion induced by eye rotations. *Eye Vis*. 2015;2(1):10. DOI: 10.1186/s40662-015-0020-8
34. Stocchino A, Repetto R, Cafferata C. Eye rotation induced dynamics of a Newtonian fluid within the vitreous cavity: the effect of the chamber shape. *Phys Med Biol*. 2007;52(7):2021-34. DOI: 10.1088/0031-9155/52/7/016
35. Guo T, Sampathkumar S, Fan S, Morris N, Wang F, Toris CB. Aqueous humor dynamics and biomechanics in the ageing Chinese eye. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(9):1290-6. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309883
36. Li J, Lan B, Li X, Sun S, Lu P, Cheng L. Effect of intraocular pressure (IOP) and choroidal circulation on controlled episcleral drug delivery to retina/vitreous. *J Control Release*. 2016;243:78-85. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.10.001
37. Ambati J, Canakis CS, Miller JW, Gragoudas ES, Edwards A, Weissgold DJ, et al. Diffusion of high molecular weight compounds through sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(5):1181-5.
38. Bauer NJ, Motamedi M, Wicksted JP, March WF, Webers CA, Hendrikse F. Non-invasive assessment of ocular pharmacokinetics using confocal raman spectroscopy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1999;15(2):123-34. DOI: 10.1089/jop.1999.15.123
39. Hughes PM, Olejnik O, Chang-Lin JE, Wilson CG. Topical and systemic drug delivery to the posterior segments. *Adv Drug Delivery Reviews*. 2005;57(14):2010-32. DOI: 10.1016/j.addr.2005.09.004
40. Lee SJ, Kim SJ, Kim ES, Geroski DH, McCarey BE, Edelhauser HF. Trans-scleral permeability of Oregon Green 488®. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2008;24(6):579-86. DOI: 10.1089/jop.2008.0050
41. Järvinen K, Järvinen T, Urtti A. Ocular absorption following topical delivery. *Adv Drug Delivery Reviews*. 1995;16(1):3-19. DOI: 10.1016/0169-409X(95)00010-5
42. Yavuz B, Kompella UB. Ocular Drug Delivery. En: *Whitcup SM, Azar DT, editors. Pharmacologic therapy of ocular disease. Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 242. Springer International Cham; 2017; p. 57-93. DOI: 10.1007/164_2016_84
43. Kidron H, Del Amo EM, Vellonen KS, Urtti A. Prediction of the vitreal half-life of small molecular drug-like compounds. *Pharm Res*. 2012;29(12):3302-11. DOI: 10.1007/s11095-012-0822-5
44. Ahmed I, Patton TF. Importance of the noncorneal absorption route in topical ocular drug delivery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26(4):584-7.
45. Fernández-Ferreiro A, González Barcia M, Gil-Martínez M, Vieites-Prado A, Lema I, Argibay B, et al. In vitro and in vivo ocular safety and eye surface permeance determination by direct and magnetic resonance imaging of ion-sensitive hydrogels based on gellan gum and kappa-carrageenan. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;94:342-51. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.06.003
46. Gote V, Sikder S, Scotte J, Pal D. Ocular drug delivery: Present innovations and future challenges. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;ijpet.119.256933. DOI: 10.1124/jpet.119.256933
47. Luaces-Rodríguez A, Díaz-Tomé V, González-Barcia M, Silva-Rodríguez J, Herranz M, Gil-Martínez M, et al. Cysteamine polysaccharide hydrogels: Study of extended ocular delivery and biopermanence time by PET imaging. *Int J Pharm*. 2017;528(1):714-22. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.06.060
48. Yellepeddi VK, Palakurthi S. Recent advances in topical ocular drug delivery. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2016;32(2):67-82. DOI: 10.1089/jop.2015.0047
49. Souto EB, Dias-Ferreira J, López-Machado A, Etcheto M, Cano A, Camins Espuny A, et al. Advanced formulation approaches for ocular drug delivery: State-of-the-art and recent patents. *Pharmaceutics*. 2019;11(9):460. DOI: 10.3390/pharmaceutics11090460
50. Fernández-Ferreiro A, Bargiela NF, Varela MS, Martínez MG, Pardo M, Ces AP, et al. Cyclodextrin-polysaccharide-based, in situ-gelled system for ocular antifungal delivery. *Beilstein J Org Chem*. 2014;10(1):2903-11. DOI: 10.3762/bjoc.10.308
51. Díaz-Tomé V, Luaces-Rodríguez A, Silva-Rodríguez J, Blanco-Dorado S, García-Quintanilla L, Llovo-Taboada J, et al. Ophthalmic econazole hydrogels for the treatment of fungal keratitis. *J Pharm Sci*. 2018;107(5):1342-51. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.12.028
52. Fernández-Ferreiro A, González-Barcia M, Gil-Martínez M, Santiago-Varela M, Pardo M, Blanco-Méndez J, et al. Evaluation of the in vitro ocular toxicity of the fortified antibiotic eye drops prepared at the Hospital Pharmacy Departments. *Farm Hosp*. 2016;40(5):352-70. DOI: 10.7399/fh.2016.40.5.10416
53. Luaces-Rodríguez A, González-Barcia M, Blanco-Teijeiro MJ, Gil-Martínez M, González F, Gómez-Ulla F, et al. Review of intraocular pharmacokinetics of anti-infectives commonly used in the treatment of infectious endophthalmitis. *Pharmaceutics*. 2018;10(2):66. DOI: 10.3390/pharmaceutics10020066
54. García-Millán E, Castro-Balado A, Fernández-Ferreiro A, Otero-Espinar FJ. Contact lenses as drug delivery systems. En: *Arno F, Rein E. Recent progress in eye research*. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2017. p. 91-154.
55. Maulvi FA, Soni TG, Shah DO. A review on therapeutic contact lenses for ocular drug delivery. *Drug Delivery*. 2016;23(8):3017-26. DOI: 10.3109/10717544.2016.1138342
56. Álvarez-Lorenzo C, Anguiano-Igea S, Varela-García A, Vivero-López M, Concheiro A. Bioinspired hydrogels for drug-eluting contact lenses. *Acta Biomater*. 2018;5:84:49-62. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.11.020
57. Calles JA, Bermúdez J, Vallés E, Allemandi D, Palma S. Polymers in ophthalmology. En: *Pucci F, editor. Advanced polymers in medicine [Internet]*. Cham: Springer International Publishing; 2015 [consultado 25/10/2019]; p. 147-76. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-12478-0_6
58. Ghatge D, Edelhauser HF. Ocular drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2006;3(2):275-87. DOI: 10.1517/17425247.3.2.275
59. Rajasekaran A, Kumaran K, Preetha JP, Karthika K. A comparative review on conventional and advanced ocular drug delivery formulations. *International Journal of PharmTech Research*. 2010;2(1):668-74.
60. Luchs JL, Nelinson DS, Macy JI; Group L-0701 S. Efficacy of hydroxypropyl cellulose ophthalmic inserts (LACRISERT) in subsets of patients with dry eye syndrome: findings from a patient registry. *Cornea*. 2010;29(12):1417-27. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181e3f05b
61. Papangkorn K, Truett KR, Vitale AT, Jhaveri C, Scales DK, Foster CS, et al. Novel dexamethasone sodium phosphate treatment (DSP-Visulex) for noninfectious anterior uveitis: A randomized phase I/II clinical trial. *Curr Eye Res*. 2019;44(2):185-93. DOI: 10.1080/02713683.2018.1540707
62. Cagini C, Caricato A, Tosi G, Pascale A, Cesari C, Fiore T. Evaluation of the efficacy and safety of the ophthalmic insert mydriaser in patients undergoing retinal angiography. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24(5):728-34. DOI: 10.5301/jeo.5000444
63. Pijs RT, Sonderkamp T, Daube GW, Krebber R, Hanssen HHL, Nuijts RMMA, et al. Studies on a new device for drug delivery to the eye. *Eur J Pharm Biopharm*. 2005;59(2):283-8. DOI: 10.1016/j.ejpb.2004.08.011
64. Pijs RT. The OphthaCoil: a new vehicle for the delivery of drugs to the eye. *Maas-tricht: Maastricht University*; 2007.
65. Brandt JD, Sall K, DuBiner H, Benza R, Alster Y, Walker G, et al. Six-month intraocular pressure reduction with a topical bimatoprost ocular insert: Results of a phase II randomized controlled study. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1685-94. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.04.026
66. García-Quintanilla L, Luaces-Rodríguez A, Gil-Martínez M, Mandelo-García C, Mardoñas O, Mangas-Sanjuan V, et al. Pharmacokinetics of intravitreal anti-VEGF drugs in age-related macular degeneration. *Pharmaceutics*. 2019;11(8):365. DOI: 10.3390/pharmaceutics11080365

67. Rezaei KA, Wen JC. Intravitreal injection technique. *MedEdPORTAL*. 2016;12:10502. DOI: 10.15766/mep_2374-8265.10502
68. Castro-Balado A, Mondelo-García C, González-Barcia M, Zarra-Ferro I, Otero-Espinar FJ, Ruibal-Morell Á, *et al*. Ocular biodistribution studies using molecular imaging. *Pharmaceutics*. 2019;11(5):237. DOI: 10.3390/pharmaceutics11050237
69. Okada M, Kandasamy R, Chong EW, McGuinness M, Guymier RH. The treat-and-extend injection regimen versus alternate dosing strategies in age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2018;192:184-97. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.05.026
70. Delplace V, Payne S, Shoichet M. Delivery strategies for treatment of age-related ocular diseases: From a biological understanding to biomaterial solutions. *J Control Release*. 2015;219:652-68. DOI: doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.09.065
71. Luaces-Rodríguez A, Mondelo-García C, Zarra-Ferro I, González-Barcia M, Aguiar P, Fernández-Ferreiro A, *et al*. Intravitreal anti-VEGF drug delivery systems for age-related macular degeneration. *Int J Pharm*. 2020;573:118767. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118767
72. Adamson P, Wilde T, Dobrzynski E, Sychterz C, Polsky R, Kurali E, *et al*. Single ocular injection of a sustained-release anti-VEGF delivers 6 months pharmacokinetics and efficacy in a primate laser CNV model. *J Control Release*. 2016;244:1-13. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.10.026
73. Campochiaro PA, Marcus DM, Awh CC, Regillo C, Adamis AP, Bantseev V, *et al*. The port delivery system with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: Results from the randomized phase 2 ladder clinical trial. *Ophthalmology*. 2019;126(8):1141-54. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.03.036
74. Gaudana R, Ananthula HK, Parenky A, Mitra AK. Ocular drug delivery. *AAPS J*. 2010;12(3):348-60. DOI: 10.1208/s12248-010-9183-3
75. Shah TJ, Conway MD, Peyman GA. Intracameral dexamethasone injection in the treatment of cataract surgery induced inflammation: design, development, and place in therapy. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:2223-35. DOI: 10.2147/OPTH.S165722
76. Gutiérrez-Hernández JC, Caffey S, Abdallah W, Calvillo P, González R, Shih J, *et al*. One-year feasibility study of replenish micropump for intravitreal drug delivery: A pilot study. *Transl Vis Sci Technol*. 2014;3(4):8. DOI: 10.1167/tvst.3.4.1
77. Patel SR, Berezovsky DE, McCarey BE, Zarnitsyn V, Edelhauser HF, Prausnitz MR. Targeted administration into the suprachoroidal space using a microneedle for drug delivery to the posterior segment of the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(8):4433-41. DOI: 10.1167/iovs.12-9872
78. Rai UDJP, Young SA, Thrimawithana TR, Abdelkader H, Alani AWG, Pierscionek B, *et al*. The suprachoroidal pathway: a new drug delivery route to the back of the eye. *Drug Discov Today*. 2015;20(4):491-5. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.10.010
79. Eljarrat-Binstock E, Pe'er J, Domb AJ. New techniques for drug delivery to the posterior eye segment. *Pharm Res*. 2010;27(4):530-43. DOI: 10.1007/s11095-009-0042-9
80. Cunha-Vaz J. The blood-ocular barriers. *Surv Ophthalmol*. 1979;23(5):279-96. DOI: 10.1016/0039-6257(79)90158-9
81. Vellonen KS, Soini EM, del Amo EM, Urtti A. Prediction of ocular drug distribution from systemic blood circulation. *Mol Pharm*. 2016;13(9):2906-11. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00729
82. Brockhaus L, Goldblum D, Eggenschwiler L, Zimmerli S, Marzolini C. Revisiting systemic treatment of bacterial endophthalmitis: a review of intravitreal penetration of systemic antibiotics. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(11):1364-9. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.01.017
83. Battaglia Parodi M, La Spina C, Berchicci L, Petrucci G, Bandello F. Photosensitizers and photodynamic therapy: Verteporfin. *Dev Ophthalmol*. 2016;55:330-6. DOI: 10.1159/000434704
84. Miguel A, Henriques F, Azevedo LF, Pereira AC. Ophthalmic adverse drug reactions to systemic drugs: a systematic review. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2014;23(3):221-33. DOI: 10.1002/pds.3566