

# **AVANCES EN LA ADMINISTRACIÓN OFTÁLMICA DE MOLÉCULAS ACTIVAS**

## **DISCURS**

llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmic Corresponent  
**Il·lustre Sr. Dr. Antonio María Rabasco Álvarez**  
Celebrat el dia 31 de Maig de 2021

## **PRESENTACIÓ**

a càrrec de l'Acadèmica Numerària  
**Excel·lentíssima Sra. Dra. Rosaura Farré Rovira**

Barcelona  
2021

*L'Acadèmia no es fa solidària de  
les opinions que s'exposen en les publicacions,  
de les quals és responsable l'autor.*



Generalitat de Catalunya  
**Departament de Justícia**

Amb la col·laboració del Departament de  
Justícia de la Generalitat de Catalunya

Dipòsit legal: B- 9589-2021  
TIRO Y RETIRO

## PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmica Numerària

**Excel·lentíssima Sra. Dra. Rosaura Farré Rovira**



**Excel·lentíssim Senyor President,  
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,  
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,  
Estimats familiars, amics i companys,  
Senyores i Senyors,**

Constitueix per mi un gran honor i satisfacció presentar al Dr. Antonio M Rabasco Álvarez en l'acte del seu ingrés com a acadèmic corresponent de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. Em complau agrair a la Junta de Govern d'aquesta corporació per la distinció que se'm fa i per la confiança que això representa.

El Dr. Rabasco va néixer a Alcázar de San Juan (Ciudad Real). Els seus pares, professors d'institut, es varen conèixer en aquesta població on varen arribar procedents la mare d'Astúries i el pare d'Oriola. A començaments dels anys 60 en obtindre el pare una plaça a l'Institut de La Ràbita es varen traslladar a Huelva. El jove Rabasco va anar a Sevilla l'any 1973 per estudiar Farmàcia, amb la primera promoció a la Facultat. Va ser en aquesta Facultat on ens varem conèixer, ell com a delegat de curs, mostrant ja les seves dots de lideratge i jo com a professora interina de Bromatologia.

En el espacio limitado de tiempo que ofrece la presentación de un académico correspondiente de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, es imposible mencionar las múltiples y notorias actividades desarrolladas por el Dr. Rabasco, motivo por el cual sólo voy a destacar algunos de los aspectos más relevantes de su currícul.

Finalizados los estudios de licenciatura el académico electo se doctoro en la Universidad de Sevilla, donde ha desarrollado su labor docente e investigadora. A destacar que es catedrático de Farmacia y Tecnología Farmacéutica desde el año 1993, siendo nombrado director del

departamento del mismo nombre en el año 1997.

Un aspecto que merece la pena destacar es el inicio de la labor investigadora del profesor Rabasco en un Facultad nueva, con las dificultades, que algunos conocemos por experiencia propia que ello comporta. Según el mismo comenta “empezamos de cero. Cuando se creó la Facultad de Farmacia, no teníamos absolutamente nada. Ni siquiera hice prácticas durante la carrera porque no había equipamiento. Ni moldes para hacer supositorios. El profesor Claudio Faulí los consiguió y nos enseñó, fuimos los primeros y aún tengo guardados en mi despacho los primeros supositorios que se hicieron en nuestra facultad”.

Estos inicios descorazonadores no fueron óbice para que el Dr. Rabasco crease un potente grupo de investigación “Sistemas de Liberación Controlada de Medicamentos” del que es el investigador principal. Su objetivo ha sido la búsqueda de formas farmacéuticas que mejoren la liberación de los principios activos y en consecuencia su eficacia. Para conseguir estos objetivos ha desarrollado proyectos para los que ha obtenido la financiación, de forma competitiva, de entidades públicas y privadas. En su curriculum vitae, consultable fácilmente en internet, constan las numerosas publicaciones, comunicaciones a congresos y solicitudes de patentes resultados de su tarea investigadora.

En su trayectoria investigadora, estimo interesante destacar la búsqueda de tratamientos en enfermedades raras como la esclerodermia o el autismo y la mejora de las características biofarmacéuticas de determinadas sustancias, desarrolladas en colaboración con empresas del sector farmacéutico.

Su experiencia en el campo de la investigación le ha llevado a ejercer de evaluador experto de proyectos en distintas agencias de evaluación entre las que cabe mencionar: la Comunidad Europea, la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT), la Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación (ANECA), de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT) de Argentina, entre otras.

Su actividad no se ha limitado a la labor docente e investigadora,

además de su gran implicación en ambas, ha participado de forma activa en las tareas de gestión de la Universidad y en todas las actividades derivadas, como por ejemplo la relación con otras Universidades para el intercambio de estudiantes y profesores en el marco de los programas vigentes en cada momento.

Además, participa de forma activa en la vida del Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla del cual es vocal de Industria, Investigación y Docencia. Y también es vocal de Industria del Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. A lo cual debe sumarse que es director de la cátedra Avenzoar, desde la fecha de su creación, a través de un acuerdo de colaboración y patrocinio entre la Universidad de Sevilla y la Fundación Avenzoar. Cabe señalar que es coordinador y evaluador editor de la Revista Española de Ciencias Farmacéuticas (RESCIFAR).

En relación, con su pertenencia a distintas Academias de Farmacia cabe mencionar que es:

- Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia
- Académico numerario de la Academia Iberoamericana de Farmacia, de la cual es secretario en la actualidad.
- Académico correspondiente Extranjero de la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Brasil
- Académico correspondiente de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica de Argentina

Y ya muy cerca de ser nombrado académico correspondiente de esta Real Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

En la cumbre de su vida profesional el Dr. Rabasco quiere compartir su experiencia humana y profesional con quiénes más lo necesitan, tarea que puede desarrollar como Presidente de Farmacéuticos sin Fronteras de España, organización de la que fue nombrado presidente el año pasado. Le deseamos mucho éxito en esta empresa.

La presentación de un académico será incompleta si no se menciona su entorno familiar y personal, si al principio ya he comentado que el

Dr. Rabasco es hijo de padre alicantino y madre asturiana y manchego de nacimiento, está casado con una extremeña y sus cinco hijos y tres nietos, de su única hija, son andaluces, todo ello constituye una excelente mezcla. Además tiene la suerte de compartir con su mujer Marisa González Rodríguez, extremeña, Catedrática de Tecnología Farmacéutica en la Universidad de Sevilla, la labor profesional, colaboración que contribuye a explicar la multitud de frentes en los que el profesor Rabasco se ha desempeñado.

A todo lo expuesto hay que sumar las aficiones particulares del académico electo, manifiesta ser coleccionista de prácticamente todo, y ser jugador de ajedrez y de tenis de mesa, deporte en el que está federado. Además le encanta viajar y conocer los lugares, las personas, sus comidas fiestas y costumbres.

El tema del discurs d'ingrés del profesor Rabasco a la Real Acadèmia "Avances en la administración oftálmica de moléculas activas" és una excel·lent mostra de la seva trajectòria de recerca de formes farmacèutiques que facilitin l'arribada dels principis actius dels medicaments als seus punts d'acció, en la concentració mínima efectiva i a més garanteixin que aquesta concentració es mantingui en el punt d'acció el temps necessari per a la seva eficàcia.

Desitjo que aquesta presentació hagi permès constatar que el Dr. Antoni M Rabasco reuneix mèrits més que suficients per ser admès com acadèmic corresponent i hagi estat una introducció adient a l'acte d'ingrés del Dr. Antonio M Rabasco a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. Estic convençuda que la presència del candidat electe a aquesta Acadèmia serà molt enriquidora, no sols per les seves qualitats personals, sinó també per la seva implicació a una altra Acadèmia de prestigi, és per això que demano que un cop hagi llegit el perceptiu discurs reglamentari, demano al president que l'imposi la medalla i l'estola i li lliuri el diploma acreditatiu de la seva pertinença a l'Acadèmia.



**AVANCES EN LA ADMINISTRACIÓN  
OFTÁLMICA DE MOLÉCULAS ACTIVAS**



**Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Farmacia de Cataluña,**  
**Excmos. e Ilmos. Académicos, señoras y señores, queridos amigos,**

Sean mis primeras palabras de agradecimiento para los académicos que aprobaron hace ya algunos meses mi nombramiento como académico correspondiente en esta insigne institución.

Formar parte de este grupo colmado de ilustres personalidades de las Ciencias Farmacéuticas y otras Ciencias afines a la Farmacia, me honra y me ilusiona tanto a nivel profesional como personal. Aunque la sede de esta Real Academia de Farmacia de Cataluña se encuentra muy distante de mi domicilio y de mi lugar de trabajo, les aseguro que llevaré con orgullo su medalla y que intentaré colaborar en todo aquello que pueda dentro de mis posibilidades.

Sin embargo, a pesar de la lejanía física, a lo largo de mi vida profesional he tenido la oportunidad de relacionarme con numerosos académicos pertenecientes a ella. Pido disculpas anticipadas por posibles omisiones. Debo comenzar citando a dos de mis profesores de la Licenciatura, la Excmo. Sra. Dña. Rosaura Farré, a quien agradezco muchísimo sus palabras de presentación, y el Excmo. Sr. D. Claudio Faulí, que además fue mi director de Tesis Doctoral junto con el Dr. D. Antonio Domínguez. Asimismo, he tenido la fortuna de compartir diversas y variadas actividades, desde hace ya algunas décadas, con compañeros del área de conocimiento de Tecnología Farmacéutica, Excmos. Sres. D. Josep María Plá, D. Josep Domenech, D. Alfonso del Pozo, padre e hijo, D. Josep María Suñé, asimismo padre e hijo, D. Ramón Salazar, D. Josep Ramón Ticó, D. Josep Cemeli, D. Tomás Adzet, Dña. Elvira Bel, Dña. Ana María Carmona y D. Joan Esteva.

Más recientemente, a través de otros cometidos, como los relacionados con actos de las Academias, con los Excmos. Sres. D. Josep María Ventura, D. Jaume Casas, D. Oriol Valls, D. Joan Xavier Permanyer y Dña. Montserrat Rivero. Asimismo, a través del Plan de Formación Continuada del Consejo General de Farmacéuticos, con los Excmos. Sres. D. Jaume Piulats y Dña. María del Àngels Calvo, a través de sendos cursos, respectivamente, de Biotecnología hace ya casi 20 años, y de medicamentos veterinarios, que se empezará a impartir a finales del presente año 2021. Termino citando a dos personas con las que he tenido el honor de trabajar y compartir bastantes reuniones de trabajo, los últimos Vocales Nacionales de Industria del Consejo General, Excmos. Sres. D. Pere Berga y D. Eugeni Sedano.

Mi agradecimiento más profundo a todos los presentes y mi homenaje y emotivo recuerdo para los ausentes. Quizás haya sido un listado demasiado amplio, pero les aseguro que cada una de las personas que he nombrado me evoca un afectuoso recuerdo de mi pasado del que no me podía ni quería sustraer en este acto.

Como es preceptivo, debo exponer algún tema de interés profesional relacionado con la Farmacia. He pensado centrar mi intervención en una temática muy cercana a mi actividad cotidiana, el medicamento, posiblemente el bien más apreciado por la Humanidad a lo largo de toda su historia. Concretamente, en algunas innovaciones de medicamentos destinados a su administración por vía oftálmica.

# AVANCES EN LA ADMINISTRACIÓN OFTÁLMICA DE MOLÉCULAS ACTIVAS

## 1. Introducción

El ojo es uno de los órganos más sofisticados del cuerpo humano. Y, además, de los más bellos añadiría yo. Los ojos pueden expresar multitud de sentimientos: bondad, odio, pasión, .... y creo que coincidirán conmigo que una mirada podría ser casi casi considerada como un medicamento, porque puede sanar, curar, aliviar o prevenir ciertas dolencias y algunos sufrimientos.

Seguramente, si tuviéramos que preguntar cuál de los 5 sentidos es más esencial para nuestra vida diaria, la mayoría de los encuestados respondería que la vista. La cantidad de información, funcionalidad e independencia que aporta la visión no lo hace ninguno de los otros 4 sentidos. Con solo una leve ojeada, los ojos envían instantáneamente información al cerebro, indicando el tamaño, forma, color y textura de un objeto. Nos ubican, nos hacen sentir y nos llenan la cabeza de sensaciones.

## 2. Descripción del ojo: anatomía y fisiología

El ojo es un órgano que posee una anatomía y fisiología muy específicas, lo que le confiere unas características distintivas (Villalonga et al., 2019).

El globo ocular posee forma esférica, con diámetro algo inferior a 25 mm, una pulgada aproximadamente, y un peso de algo menos de 8 gramos (Kim et al., 2014).

Esta esfera está formada por tres capas, que de fuera hacia dentro son:

Esclerótica o esclera, que tiene función protectora. También conocida

como “el blanco de los ojos”. Es una membrana que cubre casi por completo el ojo, protegiendo sus elementos internos y manteniendo su forma esférica. Se trata de un tejido fibroso blanquecino que envuelve al globo ocular y está unido a la córnea, formando la parte externa del ojo. Constituye la membrana transparente que permite el paso de la luz. Sobre la esclerótica se apoya la conjuntiva, una membrana transparente que se extiende hasta la superficie interna del párpado.

La coroides, que es la responsable de la distribución de oxígeno y nutrientes a la retina, además de absorber la luz gracias a la presencia de melanina.

Y finalmente, la capa más interna, la retina, que se encuentra en la parte posterior del globo ocular. Destacan en su estructura la mácula lútea, responsable de la visión central, del color y de la percepción del movimiento. Esto se debe a la presencia de unos fotorreceptores denominados conos y bastones. La fovea, en el centro de la mácula, constituye una hendidura de aproximadamente 1,5 mm de diámetro que aporta la máxima agudeza visual, debido a la mayor concentración de conos y a la ausencia de bastones. Por último, nos encontramos la papila óptica, llamada también “punto ciego”, que es la zona de la retina por la que emerge el nervio óptico, permitiendo el transporte de la información visual al cerebro (Lloyd et al., 2001).

El globo ocular se puede dividir en dos partes, el segmento anterior y el segmento posterior. El primero ocupa un tercio del globo ocular y el segundo los dos tercios restantes (Rewar et al., 2014).

En el segmento anterior se encuentran la película lagrimal, conjuntiva, córnea, cámara anterior y posterior, iris, cuerpo ciliar, lente y humor acuoso.

La conjuntiva es una membrana mucosa transparente, irrigada con vasos sanguíneos y linfáticos, que recubre la esclera y la cara interna de los párpados. Su principal función es la de proteger el globo ocular de agentes externos (Fernandes de Oliveira et al., 2020). Posee células caliciformes productoras de mucina, que son muy importantes para la estabilidad de la película lagrimal (Gipson, 2016).

La córnea es un tejido altamente diferenciado cuya principal función es permitir la refracción y la transmisión de la luz. Una de sus características más importantes es la transparencia. Por eso no tiene ni vasos sanguíneos ni linfáticos. Cualquier disminución en esta transparencia limitará el paso de la luz a las estructuras más internas, fotosensibles, empeorando la visión (Zhang et al., 2019).

Avanzando hacia el interior se encuentra el iris, tejido responsable de dar el color característico de cada ojo, debido a la presencia de melanina.

Separa la cámara anterior de la cámara posterior e interviene, a través de la pupila, en las funciones de miosis y midriasis, muy importantes en la farmacología ocular.

A continuación, se encuentra el cristalino. Es una lente con capacidad para contraerse y distenderse, permitiendo así el enfoque a diferentes distancias, es decir, la acomodación.

Entre la córnea y el cristalino, relleno la cámara anterior, se encuentra el humor acuoso, líquido transparente que aporta oxígeno y nutrientes a las estructuras adyacentes. Mantiene constante la presión intraocular, por el equilibrio entre su producción y el drenaje (Lloyd et al., 2001).

En el segmento posterior se incluyen las 3 estructuras ya descritas anteriormente: esclerótica, coroides y retina. El espacio comprendido entre la superficie interna de la retina y la cara posterior del cristalino está ocupado por el humor vítreo, líquido gelatinoso y transparente que mantiene la forma del globo ocular. Es más denso que el humor acuoso, que es el que se encuentra en el espacio existente entre el cristalino y la córnea (Cholkar et al., 2013).

Cada uno de los anteriores elementos y otros muchos, no citados, tiene una función específica. Sobre la adecuada coordinación de todos ellos se fundamentará el proceso de la visión.

Además de estas estructuras ya mencionadas, existen algunas otras que coadyuvan al funcionamiento óptimo de la visión. Nos estamos

refiriendo a los párpados, pestañas y cejas, que forman una barrera física contra el polvo, el viento, el sudor, el deslumbramiento, etc. Los párpados tienen una acción refleja que les permite cerrarse al contacto o cerca de una partícula extraña. Además, por otra parte, el parpadeo permitirá que la película lagrimal se distribuya uniformemente sobre la superficie de la conjuntiva.

### 3. Fisiopatología ocular

La funcionalidad del ojo se mantiene gracias a acciones conjuntas de naturaleza muy diversa. Por ejemplo, procesos mecánicos (movimiento muscular del globo ocular, secreción lagrimal, reflejo de la pupila), aspectos relacionados con el cerebro (básicamente la región cortical y subcortical), producción hormonal del individuo, etc.

Cualquier causa de inestabilidad en este equilibrio tan complejo puede desencadenar la aparición de múltiples patologías que, si no se perciben o no se tratan, pueden evolucionar hacia consecuencias graves, como la discapacidad visual temporal, o completa, o incluso la ceguera.

Estas situaciones internas y externas que afectan la salud ocular normal pueden ser de naturaleza muy variada: *fisiopatológicas*, como los cambios en la dinámica de la secreción ocular (secreción alta o baja de lágrimas, o de humor acuoso); *ambiental*, exposición a los rayos ultravioleta, contaminación, agresión por productos químicos nocivos; o *conductual*, lesiones en la práctica deportiva, cambios en el estilo de vida, utilización excesiva de las pantallas en ordenadores, teléfonos, televisión, o incluso el propio paso de la edad.

En la práctica habitual, estos procesos patológicos se clasifican en enfermedades que afectan al segmento anterior, como cataratas, glaucoma, pterigión, conjuntivitis, etc., o aquellas que conciernen al segmento posterior, como la degeneración macular asociada a la edad, o la retinitis por citomegalovirus, por citar algunas de ellas (<https://admiravision.es/enfermedades-oculares/>).

Casi la totalidad de estas enfermedades crónicas de mayor compleji-



dad que afectan a la mayoría de la población están relacionadas con el segmento posterior, que, como se verá posteriormente, es el que presenta una mayor dificultad de acceso.

Las perspectivas no son nada halagüeñas en este sentido ya que estudios prospectivos realizados por reconocidas instituciones, como el *National Eye Institute*, indican que muchas de ellas sufrirán un espectacular crecimiento en los años futuros, principalmente la degeneración macular asociada a la edad, las cataratas y la retinopatía diabética (<https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases>).

#### **4. Tratamientos: diferentes posibilidades**

Para instaurar el tratamiento de todas estas patologías, se cuenta con un gran arsenal de medicamentos muy diferentes: antibióticos, corticosteroides, antivirales, anti-VEGF, etc., pero en muchas ocasiones, estos medicamentos no alcanzan con facilidad los lugares donde deben actuar.

El objetivo fundamental de estos tratamientos es hacer llegar el fármaco al lugar adecuado, que alcance en este lugar una concentración mínima efectiva y que se mantenga allí durante el tiempo preciso (Patel et al., 2015).

Los tratamientos utilizados para tratar patologías del segmento anterior persiguen, básicamente, aumentar el tiempo de contacto del medicamento con el ojo y facilitar su permanencia en estas zonas. Por el contrario, cuando hay que tratar patologías del segmento posterior, las soluciones existentes no son tan fáciles y se basan en la aplicación de estrategias variadas y en el diseño de formas farmacéuticas más complejas.

La administración de medicamentos para tratar patologías oftálmicas se puede hacer a nivel sistémico, o localizado, utilizando la administración oftálmica.

A su vez, los que se administran por vía sistémica, pueden utilizar la vía oral o parenteral, i.v.

Podría pensarse, a priori, que la vía oral podría ser la mejor ya que es la más cómoda y fisiológica pero, por regla general, no cuenta con la efectividad adecuada, como después se constatará.

El ojo es un órgano muy bien irrigado, pero solamente una pequeña cantidad del fármaco que se administra por vía sistémica alcanza los lugares donde debe actuar. Además, se podrían producir posibles efectos colaterales debido a la propia toxicidad del medicamento (Nayak y Misra, 2018).

Veamos un par de ejemplos clásicos:

Ganciclovir se ha venido utilizando por vía oral, desde hace ya bastantes años, para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (Lalezari et al., 2002).

Pero tiene el inconveniente de su alta toxicidad: es mutagénico, embriotóxico y teratogénico. Además, como cabría esperar, utilizado en largos tratamientos, da lugar a resistencias (Ficha técnica de Virgan®).

Para solucionar este y otros inconvenientes se comercializó a finales del siglo XX, un implante intravítreo que llevaba 0,45 mg de ganciclovir, Vitrasert®, constituido por un polímero biocompatible. Se implantaba mediante una pequeña operación quirúrgica en la esclera, dentro de la cavidad vítrea. Pero tenía un inconveniente: no era biodegradable, por lo que se debía practicar otra pequeña operación para retirarlo. En cualquier caso, su introducción en terapéutica se consideró una gran ventaja ya que este dispositivo mantenía una duración de acción de unos 8 meses (Dhillon et al., 1998). Además, un dato importante a tener en cuenta: favorecía extraordinariamente la adherencia al tratamiento.

Unos años después, la misma compañía, Bausch & Lomb, comercializó otro implante intravítreo, Retisert®, que incluía 0,59 miligramos de fluocinolona y se utilizaba para el tratamiento de la uveítis posterior crónica no infecciosa (Mohammad et al., 2007).

Retisert® fue el primer implante intravítreo aprobado por la FDA ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/)

label/2007/021737s0071bl.pdf), en agosto de 2005, para el tratamiento de la uveítis. Es un implante estéril que libera fluocinolona en el segmento posterior del ojo, inicialmente a una velocidad de 0,6 microgramos por día y después disminuyendo hasta 0,3-0,4 microgramos por día durante aproximadamente 30 meses (Jancevski y Foster, 2010).

Sin embargo, no todos los tratamientos sistémicos han sido sustituidos por otros oftálmicos. Veamos, por ejemplo, un tratamiento sistémico por vía intravenosa que ha constituido todo un éxito.

Se trata de la terapia con verteporfina (Visudyne®), a través de lo que se conoce como terapia fotodinámica con verteporfina liposomal intravenosa, que fue el primer tratamiento para prevenir eficazmente la pérdida de agudeza visual en pacientes con neovascularización coroidea subfoveal secundaria a degeneración macular húmeda asociada a la edad, exudativa, en ciertos casos de miopías patológicas donde también hay formación de nuevos vasos, o en el síndrome de presunta histoplasmosis ocular (Keam et al., 2003).

La terapia fotodinámica es un tratamiento óptimo para eliminar las membranas neovasculares coroideas, que son nuevas estructuras vasculares dañinas que crecen debajo de la retina en la coroides. Atraviesan la barrera entre la coroides y la retina. Cuando se filtran en la retina, producen pérdida de la visión. Se asocian con muchas enfermedades oculares graves, entre las cuales las más comunes son la degeneración macular húmeda asociada a la edad, aunque también se observan en pacientes con histoplasmosis y degeneración macular miópica ([https://saeye.com/wp-content/uploads/handouts/spanish / Membranas-neovasculares-coroideas.pdf](https://saeye.com/wp-content/uploads/handouts/spanish/Membranas-neovasculares-coroideas.pdf)).

La terapia fotodinámica consiste en aplicar al paciente una perfusión intravenosa, preferiblemente en la vena antecubital, durante 10 minutos. Pasados unos 15 minutos se realiza una activación lumínica con rayo láser de 689 nm de longitud de onda.

Cuando la energía es absorbida por el fármaco se provocan lesiones en los vasos sanguíneos, lo que conduce a la oclusión vascular local, daño celular y, en determinadas condiciones, la muerte celular (Qa-

mara et al., 2020). Que es lo que se desea.

En sí misma, la dosis clínicamente recomendada de verteporfina no es citotóxica. Solamente da lugar a agentes citotóxicos cuando se activa por la luz en presencia de oxígeno.

La administración sistémica no se utiliza habitualmente en los tratamientos oftálmicos, solamente en casos muy concretos. La administración por vía oftálmica es, habitualmente, la más deseable para el tratamiento de las patologías oculares.

A su vez, existen diferentes vías: las principales de administración en farmacoterapia ocular son la tópica, la periocular y la intraocular, que a su vez puede ser intracameral o intravítrea.

La vía tópica tiene una gran ventaja: es la menos agresiva. Se basa en aplicar a través del contacto directo con la superficie ocular un medicamento líquido, semisólido o sólido. Nos estamos refiriendo a los colirios, pomadas o insertos oftálmicos.

La vía periocular consiste en la inyección del fármaco en zonas adyacentes a la esclerótica, pudiendo ser subconjuntival, retrobulbar y peribulbar. En muchas ocasiones se utiliza esta vía para inyectar anestésicos.

Por el contrario, en la vía intraocular el medicamento se aloja directamente en el humor acuoso (administración intracameral) o en la cavidad vítrea (administración intravítrea) (Nayak y Misra, 2018).

En lo referente a las formas farmacéuticas existen, básicamente, tres tipos de preparados que se administran por las vías anteriormente descritas:

Los líquidos, que son habitualmente soluciones o suspensiones. Serán administrados como colirios, instilados en forma de gotas, por vía tópica; o por vía parenteral como inyectables.

Los semisólidos se administran usualmente por vía tópica. Tal es el caso de cremas, pomadas y geles oftálmicos. También existen algu-

nos sistemas que se pueden utilizar por vía intravítrea en forma de inyectables.

Los sólidos se pueden administrar por vía parenteral, como los implantes; por vía tópica, como los insertos, en el saco palpebral; o por vía oral, como es el caso de los comprimidos y cápsulas.

Llegados a este punto, y una vez visto todo esto, nos podríamos preguntar: ¿qué tipo de medicamento y vía de administración son los más aconsejables o los más adecuados? De un modo muy general podemos indicar que dependerá del lugar donde curse la patología que debemos combatir, si es en el segmento anterior o en el segmento posterior (Nayak y Misra, 2018).

A modo de resumen destacaremos que las ventajas de la vía tópica es la autoadministración, fácil; no es invasiva, aunque tiene el inconveniente de la dificultad de acceso hacia zonas más interiores del ojo.

La vía parenteral oftálmica, periocular o intraocular, es la más agresiva. Además, se requiere personal cualificado para su administración, e incluso, muchas veces, recursos a nivel hospitalario. Puede ser utilizada esporádicamente, pero no de forma habitual. Afortunadamente, su administración no hay que hacerla con mucha frecuencia, sino que se hace en intervalos de tiempo muy amplios.

Puede parecer entonces que la vía tópica será la preferida, dada su facilidad de administración, y la mayor sencillez en el diseño y elaboración de los diferentes sistemas de administración, pero debido a la particular estructura anatómica del ojo humano y a las especiales barreras fisiológicas, los medicamentos que se administran por esta vía pueden sufrir de baja eficiencia y falta de especificidad.

Veamos alguna de las barreras que hay salvar para llevar el fármaco hasta el lugar deseado.

## **5. Limitaciones encontradas**

Las barreras principales que restringen el acceso tanto al segmento

posterior como al anterior son de naturaleza estática (epitelio corneal, estroma corneal, esclerótica, barrera hemato-acuosa, epitelio pigmentario retinal), dinámica (circulación sanguínea conjuntival, circulación linfática, drenaje lagrimal, circulación coroidea) o metabólica (Sánchez-López et al., 2017).

También se consideran como una barrera para los fármacos administrados por vía sistémica, los transportadores de eflujo presentes en la barrera hemato-retiniana, que reducen la concentración de xenobióticos intracelulares (Cholkar et al., 2013; Fernandes de Oliveira et al., 2020).

A modo de resumen se recogen cinco de las barreras más importantes que tiene que salvar el fármaco para llegar al lugar de acción. La primera de ellas es la película lagrimal, seguida de la barrera conjuntival, la corneal, así como las barreras hemato-acuosa y la hemato-retiniana (Agarwal et al., 2016). Afortunadamente, en caso de inflamación, se produce una alteración de algunas de estas barreras, favoreciendo el paso de moléculas (Peña, 2019).

La película lagrimal es la estructura más externa. Consta de tres capas: capa lipídica, acuosa y mucina, desde el exterior hacia el interior, con un grosor total de, aproximadamente, 3  $\mu\text{m}$  (<https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/healthy-vision/how-eyes-work/how-tears-work>).

Esta es la barrera más limitante en la administración tópica de medicamentos ya que cuando este se administra, rápidamente se verá diluido por el recambio continuo de las lágrimas (aproximadamente 1  $\mu\text{L}$  / min). Además, se puede producir el efecto negativo de la posible unión del fármaco a proteínas.

Por otra parte, teniendo en cuenta que, generalmente, el volumen de una gota que se deposite sobre el ojo es de 40–50  $\mu\text{L}$  y que el volumen de líquido que puede retener el ojo es solamente de unos 12-15  $\mu\text{L}$ , la mayor parte de la gota será eliminada tras su administración, cuando se produzca el primer parpadeo.

Para ser retenido o permeado a través de la superficie ocular, y que

siga progresando, el fármaco o la forma de dosificación tiene que pasar primero a través de la película de lágrimas, pero además requiere ser isotónico, no irritante, no tóxico, con pH cercano a la neutralidad y con la debida miscibilidad a lo largo de toda la película lacrimal.

Es muy importante que se mantengan estas condiciones ya que, si se administrara algún medicamento con características agresivas para el ojo, este empezará a producir lágrimas para diluir el elemento agresor y entonces se producirá la eliminación del mismo sin que haya dado tiempo a ejercer su efecto (Belin et al., 2018).

A continuación, se encuentran las barreras conjuntival y corneal, siendo más selectiva la segunda de ellas. Aproximadamente, entre el 35 y el 80% de la concentración de fármaco que llega a la conjuntiva es eliminado por la circulación sanguínea y linfática (Janagam et al., 2017). Esta barrera estática representa no solo un problema de baja eficacia del tratamiento, sino que también podría conducir a ciertos efectos secundarios sistémicos, ya que el fármaco puede alcanzar la circulación general (See et al., 2017; Fernandes de Oliveira et al., 2020).

La córnea es una parte transparente y avascular del ojo humano que desempeña un papel vital en la formación de la visión. Se compone de 5 capas de muy diferente naturaleza y estructura: epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio (del Monte y Kim, 2011).

Debido a la diferente naturaleza de las diversas capas que componen la córnea, no es fácil que un activo la atraviese, ya que tiene estructuras hidrófilas y lipófilas. De todas ellas, la que ocupa la mayor proporción es el estroma, que abarca el 90% de la masa corneal. Está compuesto mayoritariamente por agua constituyendo una barrera limitadora de la velocidad para los fármacos hidrófobos. Por otra parte, el transporte paracelular de moléculas de fármaco a través de la córnea se encuentra muy limitado debido a las uniones estrechas entre las células epiteliales de la córnea.

A pesar de estas barreras, la vía tópica es la ruta no invasiva más conveniente y eficaz. Por lo tanto, es la preferida, especialmente para la

administración de fármacos que vayan dirigidos al segmento anterior, aunque hay que resaltar que, en general, solo el 5% de la dosis instilada alcanzará la cámara anterior.

En base a ello, las tendencias en la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos suelen ir dirigidas a intentar aumentar este porcentaje. Después se detallarán algunos ejemplos.

La absorción del fármaco puede tener lugar, bien siguiendo la vía corneal o la no corneal. La primera de ellas lleva a los fármacos hasta la retina a través de la córnea, pero para ello tiene que atravesar la lágrima, córnea, cámara anterior, cristalino, cámara posterior y cámara vítrea, hasta llegar a la retina. La vía no corneal conduce al fármaco a los tejidos intraoculares a través de la conjuntiva y la esclerótica.

Los fármacos y las formas de dosificación indicadas para el segmento anterior deben tomar la vía corneal y, en el caso de aquellas destinadas al segmento posterior, tomar la vía no corneal porque esto proporciona un área de superficie más alta y la ruta más corta en comparación con la vía corneal.

La vía no corneal se considera la preponderante para la administración de fármacos al tejido intraocular y para los fármacos con mala permeabilidad corneal (Lakhani et al., 2018).

Los principales parámetros que condicionan todos estos procesos son el tamaño molecular, el peso molecular, el equilibrio lipofílico/hidrófilo y la permeabilidad corneal del fármaco (Abdelkader y Alany, 2012).

## **6. Estrategias utilizadas para administrar medicamentos**

Una vez ya conocidas las diversas formas farmacéuticas y sus vías de administración, así como la anatomía del ojo, con las diferentes barreras de acceso existentes, se describirán algunas estrategias para diseñar nuevos tratamientos, teniendo en cuenta las tres posibilidades de administración: la vía sistémica, la tópica y la parenteral oftálmica.



A priori, las mejores rutas para la administración de fármacos oculares son la tópica y la sistémica debido a su sencillez y naturaleza no invasiva. Sin embargo, son poco eficaces para administrar fármacos al segmento posterior, por lo que deben explorarse otras alternativas.

Como cuestión preliminar que no debe pasarse por alto, se debe recordar un importante argumento: habrá que mantener la inocuidad de los preparados ya que por cualquiera de las vías anteriormente mencionadas pueden existir graves limitaciones que imposibiliten el desarrollo, comercialización y utilización de un medicamento. A modo de ejemplo, en la vía oral, recordemos lo que sucedía tras la administración oral de ganciclovir: para alcanzar concentraciones adecuadas en el ojo se debían administrar altas dosis, con los consiguientes efectos colaterales perniciosos.

Y por vía tópica, se pueden producir daños importantes cuando se administren preparados que no cumplan con las especificaciones adecuadas, habiéndose descrito en la literatura numerosas referencias al respecto. Por ejemplo, rotura del epitelio corneal y la aparición de edema en el estroma, debido a la administración de preparados excesivamente alcalinos (Janagam et al., 2017).

Las estrategias utilizadas para administrar medicamentos por vía oftálmica van encaminadas básicamente a dos fines: intentar conseguir una mayor eficacia y aumentar el cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes.

### **Vía sistémica**

La vía sistémica es útil en situaciones muy concretas, pero recordemos que, debido a la existencia de defensas fisiológicas, como por ejemplo la barrera hemato-retiniana, hay que administrar, por regla general, elevadas dosis de fármaco para que llegue en concentraciones efectivas a las zonas oftálmicas que interese. Esto conlleva la aparición de efectos sistémicos colaterales indeseables. Por eso, frecuentemente, cada vez se tiende a sustituir esta alternativa por la vía parenteral oftálmica que, aunque es mucho más agresiva e invasiva, y de administración más compleja, evita muchos efectos adversos sistémicos. No debe olvidarse, además, el importante efecto que ejerce sobre el cumplimiento terapéutico, ya que no se necesitarán adminis-

tracciones continuadas.

### **Vía tópica**

Como se indicó anteriormente, la vía tópica tiene dos inconvenientes principales: si se desea que alcance el segmento posterior tiene que salvar numerosas barreras para llegar en concentraciones efectivas al lugar de acción, y si debiera actuar en el anterior, es bastante difícil mantener concentraciones adecuadas durante un tiempo prolongado.

Por lo tanto, las estrategias más interesantes pasan por elaborar formulaciones novedosas, con excipientes y sistemas de transporte modernos, muchos de ellos basados en la nanotecnología, con el fin de asegurar un mayor tiempo de retención y alcanzar una mayor concentración, ya que la mayoría de los procesos cinéticos que se producen a este nivel son de orden uno (Liu et al., 2012; Jain, 2017).

### **Vía parenteral oftálmica**

Esta vía se utiliza casi exclusivamente para el tratamiento de patologías del segmento posterior donde es mucho más difícil acceder por vía tópica.

En estos casos, las principales limitaciones se centran en el modo de administración, que es complejo, necesitando medio hospitalario en ocasiones, además de ser agresivo y molesto.

Para soslayar este problema, se debe intentar que los dispositivos o sistemas que se introduzcan en la cámara vítrea sean biodegradables. Esto hace que solamente se tenga que hacer una operación a la hora de la administración, pero no una segunda para retirar el dispositivo una vez que se haya agotado.

Por otra parte, también se busca que se tengan que administrar a intervalos de tiempo cada vez más amplios; no cabe duda de que es muchísimo mejor administrar una vez al año que una vez al mes, por citar periodos de tiempo concretos (Nayak y Misra, 2018).

En lo referente a nuevas formulaciones y dispositivos, se están investigando y ensayando tanto nuevos tipos de excipientes como sistemas nanotransportadores modernos, que aseguren una mayor eficiencia,

salvando las barreras descritas anteriormente (Campos et al., 2020).

En la próxima sección se describen algunos ejemplos.

## **7. Algunos ejemplos**

Veamos a continuación algunas de las alternativas y soluciones que se presentan para el tratamiento de diferentes patologías. Lógicamente, por cuestiones obvias, se trata tan solo de hacer una descripción de algunos ejemplos representativos de distintas alternativas o posibilidades, sin desarrollar *in extenso* cada uno de los sistemas descritos.

### **7A. Soluciones de alta viscosidad e hidrogeles**

Estos sistemas permiten un tiempo de residencia más prolongado en el área precorneal. ¿Cómo se puede conseguir? Añadiendo hidrocoloides a soluciones acuosas de fármacos. Los polímeros comúnmente usados en estas formulaciones son carbómeros, polisacáridos (Xu et al., 2013), derivados de celulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona o ácido hialurónico (Papakonstantinou et al., 2012).

Esta última molécula, también denominada hialuronano, ha sido objeto de numerosos estudios donde se ha puesto en evidencia la importancia de la longitud de su cadena, ya que determina sus propiedades físicas y fisiológicas, fundamentalmente su mucoadhesividad y su capacidad para unirse a receptores en las células epiteliales oculares.

A este respecto, en recientes estudios se propugna la utilización del ácido hialurónico de muy alto peso molecular por su conocido efecto protector de la función barrera epitelial y contra la irritación a nivel del epitelio ocular, además de actuar en la regulación de la inflamación superficial, reparación de heridas corneales y alivio de los síntomas de la queratoconjuntivitis alérgica y del dolor. Por otra parte, debido a sus propiedades viscoelásticas y mucoadhesivas, también fomenta el contacto prolongado e íntimo de los activos con la superficie ocular (Müller-Lierheim, 2020).

Por ello, muchos investigadores proponen el uso del ácido hialurónico de muy alto peso molecular como vehículo casi universal de muchos

fármacos de cara a una próxima generación de colirios con efectos secundarios minimizados (Battistini et al., 2017).

Otra alternativa interesante son las soluciones de naturaleza polimérica que pueden experimentar una transición de fase entre solución y gel promovida por un estímulo del entorno, dando lugar a un gel con características viscoelásticas. Son los denominados sistemas de formación de gel *in situ*. Los mecanismos que inducen la transición de sol a gel, una vez administrado el medicamento, se deben principalmente a cambios en el pH, en la temperatura o en el entorno iónico (Souto et al., 2019).

A modo de ejemplo se puede citar una formulación de timolol, ya comercializada, compuesta a base de goma gellan, que experimenta una transición de sol a gel al entrar en contacto con las lágrimas debido a su contenido iónico (Yu et al., 2015).

### **7B. Suspensiones oftálmicas**

Esta alternativa se utiliza cuando se pretende aumentar el tiempo de permanencia del preparado en la mucosa oftálmica. Uno de los primeros colirios de liberación controlada para aplicación ocular se fundamentó en una resina de intercambio iónico, concretamente Amberlita IRP-69, ácido poli (estireno-divinil benceno) sulfónico. El activo era betaxolol, unido a esta resina. Este colirio también incluía en su formulación Carbopol 974P, que actúa como potenciador de la viscosidad, ayudando a aumentar el tiempo de residencia del producto en el ojo. Esto provoca un aumento de la biodisponibilidad, reduce la frecuencia de las dosis y, por lo tanto, mejora el cumplimiento del paciente (Ficha técnica de Betoptic® suspensión; Guo et al., 2009).

### **7C. Nanopartículas**

Las nanopartículas son transportadores coloidales con tamaño comprendido entre los 10 y los 500 nm. Mediante la selección de su tamaño, de las características de su superficie y del material utilizado, las nanopartículas pueden comportarse como sistemas inteligentes, que pueden englobar tanto agentes terapéuticos como de diagnóstico.

Además, estos sistemas pueden vehiculizar activos a tejidos específicos y proporcionar una terapia de liberación controlada. Esta admi-

nistración dirigida y sostenida disminuye la toxicidad relacionada con el fármaco y hace aumentar el cumplimiento del paciente (Rizvia et al., 2018).

Su pequeño tamaño las hace muy adecuadas para prevenir la irritación tisular y para mantener el fármaco durante más tiempo en el lugar de acción, con lo que se evitan administraciones múltiples, mejorando la adherencia terapéutica.

Transportan el fármaco, dispersado, encapsulado o absorbido, y se pueden administrar tanto en el segmento anterior, como en el posterior (Janagam et al., 2017).

Las primeras nanopartículas poliméricas utilizadas para aplicación ocular fueron elaboradas a partir de poli alquil cianoacrilatos (Wood et al., 1985). Otros componentes formadores del sistema transportador, que deben ser biodegradables, son los lípidos (Mäder y Mehnert, 2001; Luo et al., 2015), las proteínas (Luo y Wang, 2014), polisacáridos (Yu et al., 2020) así como otros compuestos de diversas fuentes, sintéticas o naturales, como quitosano, alginato de sodio, ácido poliláctico (PLA), poliláctico glicólico (PLGA) o policaprolactona.

Se pueden utilizar por todas las vías de administración, tanto en colirios como en inyectables. Cuando se administran por vía tópica, para evitar su rápida eliminación del compartimento precorneal, en muchas ocasiones se suelen preparar con componentes mucoadhesivos, lo que les otorga un contacto íntimo con las mucosas oculares, aumentando el tiempo de retención de los activos que incluyen y mejorando también el tiempo de residencia y la penetración corneal (Herrero-Vanrell et al., 2013).

Uno de los más utilizados es el quitosano. Como este compuesto tiene carga positiva, es retenido por la superficie corneal, que posee carga negativa, mejorando el tiempo de residencia y disminuyendo el aclaramiento de la formulación (Gupta et al., 2013; Al-Halafi, 2014).

Por vía parenteral, se pueden administrar por cualquiera de las opciones existentes, tanto en el segmento anterior (Janagam et al., 2017) como el posterior (Nayak y Misra, 2018) manteniendo una liberación

gradual del fármaco durante largos periodos de tiempo.

Y en lo referente a su estructura, es muy variada, pudiendo ser también incluidos en este grupo otros sistemas transportadores como los dendrímeros, liposomas, micelas, niosomas, etc. (Janagam et al., 2017), si bien algunos de ellos se estudian y se clasifican de forma separada. Tal es el caso de los liposomas y de las nanopartículas sólidas lipídicas que se expondrán independientemente.

#### **7D. Nanopartículas sólidas lipídicas (SLN) y compuestos nanoestructurados lipídicos (NLC)**

Las nanopartículas sólidas lipídicas se desarrollaron a principios de los años 90 del siglo pasado como una alternativa a los sistemas coloidales de administración de fármacos (emulsiones lipídicas, liposomas y nanopartículas poliméricas). Su estructura consta de una matriz lipídica, sólida a temperatura ambiente y corporal, rodeada de un tensioactivo anfifílico como capa exterior. La presencia de estos compuestos permite la incorporación de principios activos lipófilos e hidrófilos (Formica et al., 2020). Como todas las nanopartículas, poseen un diámetro inferior a 1  $\mu\text{m}$ , utilizándose mayoritariamente para optimizar la administración y conseguir una liberación específica (Okur y Gökçe, 2017).

Los lípidos utilizados son biocompatibles y biodegradables, pudiendo citarse entre ellos los ácidos grasos, triglicéridos, glicéridos, esteroides y ceras. También incluyen diferentes emulgentes, solos o combinados (Sánchez-López et al., 2017).

Dado que los lípidos producen partículas extremadamente cristalinas, esto podría conducir a la salida del fármaco durante el tiempo de conservación, especialmente cuando figura en altas concentraciones. Por ello, es factor crítico desarrollar adecuadamente la formulación, tanto de los lípidos y tensioactivos como de sus proporciones en conjunto (Severino et al., 2012).

Para soslayar esta y otras limitaciones observadas con las SLN, surgieron posteriormente los compuestos nanoestructurados lipídicos, NLC, una nueva generación de SLN (Fernandes de Oliveira et al., 2020).

Los NLC son sistemas de administración de fármacos compuestos tanto por lípidos sólidos como líquidos (Araújo et al., 2011). Esto aporta algunas ventajas sobre las SLN, ya que aumentan la capacidad de solubilización de algunos activos y mejoran la eficacia de encapsulación, estabilidad de almacenamiento, permeabilidad y biodisponibilidad. Por otra parte, se ha observado una menor incidencia de efectos adversos (Fanga et al., 2013).

Entre los compuestos usados, se encuentran ácidos grasos, tales como el oleico, linoleico y decanoico, y otros como el aceite de parafina, miristato de isopropilo o escualeno. Asimismo, marcas comerciales bien conocidas como Gelucire<sup>®</sup>, Labrafac<sup>®</sup>, Compritol<sup>®</sup>, etc. Los activos utilizados se caracterizan por su baja solubilidad acuosa, como ciclosporina, diclofenac, triamcinolona, ofloxacina, voriconazol, etc. (Okur y Gökçe, 2017).

### **7E. Liposomas**

Son sistemas vesiculares de naturaleza lipídica estructurados en una o más bicapas de fosfolípidos, con núcleo hidrófilo.

Este tipo de nanopartículas permite encapsular activos hidrófilos en el núcleo o bien lipófilos en la bicapa de los fosfolípidos. Muchos fármacos lipófilos utilizan precisamente esta alternativa para poder ser administrados por vía oftálmica (Mishra et al., 2011).

Entre otras, las ventajas potenciales que ofrecen los liposomas para su administración por vía oftálmica consisten en su capacidad para controlar y direccionar la cantidad de fármaco liberado, y proteger el activo de las enzimas metabólicas presentes en la interfase del epitelio corneal lagrimal (Peña, 2019). Además, los componentes que forman la bicapa son similares a los que forman las membranas biológicas, lo cual les da una compatibilidad máxima.

Los liposomas se pueden formar espontáneamente cuando se agita una matriz de fosfolípidos en un medio acuoso para dispersar las dos fases. Los fosfolípidos más comúnmente utilizados son fosfatidilcolina, fosfatidilserina, esfingomiélinas de ácido fosfatídico y cardiolipinas. Pueden ser vesículas multilaminares o unilaminares dependiendo del número de capas alternas concéntricas de fosfolípidos y fases

acuosas (Meisner y Mezei, 1995; Herrero-Vanrell et al., 2013).

Pueden prepararse mediante diferentes técnicas, algunas de ellas de reciente implantación, como las que emplean fluidos supercríticos (Bigazzi et al., 2020; Maja et al., 2020).

No obstante, los inconvenientes asociados con los liposomas en la administración de fármacos por vía oftálmica se deben fundamentalmente a la corta vida útil o la capacidad de carga limitada.

Las formulaciones de liposomas son válidas para liberar eficientemente su contenido tanto en el segmento anterior como en el posterior (Bochot y Fattal, 2012; Malakouti-Nejad et al., 2020) por lo que se pueden aplicar tanto por vía parenteral, intravítrea o periocular, como por vía tópica (Mishra et al., 2011; Agarwal et al., 2016).

Por citar algunos ejemplos, podemos referir algunos experimentos realizados con latanoprost administrado por inyección subconjuntival en forma de dispersión liposomal, que demostró una capacidad para reducir la presión intraocular en conejos, durante un intervalo de tiempo de 50 días (Natarajan et al., 2012).

Y otro, realizado por nuestro equipo de investigación, donde conseguimos la misma respuesta terapéutica utilizando formulaciones oftálmicas de liposomas de timolol, aplicando por vía tópica una cantidad 10 veces menor en comparación con preparaciones comerciales (Arroyo et al., 2017).

Con el fin de lograr una mayor efectividad de los liposomas, es posible modificar su superficie mediante la introducción de compuestos aniónicos o catiónicos. La inclusión de quitosano en la superficie aporta carga positiva y mejora la efectividad de los liposomas debido a la interacción entre la carga negativa de la córnea y la carga positiva que aporta el polímero. A este efecto hay que añadir también sus excelentes propiedades de mucoadhesividad (Khalil et al., 2020).

Otras formulaciones, en cambio, incrementan su estabilidad y capacidad de carga cuando se aporta carga superficial negativa. Tal es el caso de la solución liposomal de verteporfina, que incorpora fosfati-



dilglicerol en su composición (Ficha técnica de Visudyne®).

### **7F. Microagujas**

Estos sistemas terapéuticos se basan en aplicar, habitualmente en la esclerótica, diminutas agujas microscópicas que penetran en la misma tan solo unos cientos de micrómetros. De este modo, se evitan posibles daños a estructuras más profundas del ojo.

El activo quedará alojado específicamente en la esclerótica o en otros espacios intermedios como el espacio supracoroideo (Patel et al., 2012).

Se caracterizan por presentar una mínima invasividad, lo que constituye una ventaja con respecto a las inyecciones intravítreas que poseen muchas consecuencias negativas, como la aparición de cataratas, endoftalmitis, hemorragia o desprendimiento de retina (Thakur Singh et al., 2017; Belin et al., 2018).

También se ha observado que pueden constituir una alternativa a otras ya existentes, en ciertas patologías como retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad, glaucoma, uveítis o retinitis pigmentosa. Además, esta estrategia posee la capacidad de superar la barrera hemato-retiniana y, por tanto, de administrar mayores cantidades de fármaco a las porciones internas del ojo, evitando también la distribución a los tejidos no deseados (Gupta y Yadav, 2019).

Muy recientemente, hace algunas semanas, se ha publicado un estudio en el que se propone y valida un nuevo diseño de microagujas con novedosas características de fijación, a través de la utilización de un gel hidrófilo, que sirve para mejorar la autoadhesión. El leve incremento de volumen producido tras su humectación ayuda, además, a asegurar el sistema en el lugar prefijado. Otro interesante aspecto y, además, innovador, es que estos sistemas se fabrican a través de impresión 3D, lo que permite realizar cambios en su diseño, con rapidez y facilidad (Amer y Chen, 2020).

### **7G. Insertos oftálmicos**

Son sólidos o semisólidos, estériles, de tamaño y forma adecuados

para insertarse en el saco conjuntival, con el fin de lograr el efecto terapéutico deseado. Actúan como un reservorio desde el cual, por diferentes mecanismos, se van liberando determinadas concentraciones de activo que se incorpora al fluido lacrimal en forma de solución o dispersión (Devhadrao y Siddhaia, 2018).

Deben estar diseñados para facilitar su manipulación e inserción, así como para impedir su expulsión durante su uso, obtener cinéticas de liberación reproducibles y evitar interferencias con la visión y el suministro de oxígeno (Baleato, 2019).

Los insertos oftálmicos se suelen clasificar, de acuerdo con su solubilidad, en insertos conjuntivales solubles e insolubles (Rathore et al., 2010a).

Los solubles fueron los primeros en ser desarrollados y están elaborados a base de polímeros naturales como el colágeno o mezclas de polímeros semisintéticos que sean solubles en el líquido lagrimal. También han sido denominados por algunos autores como bioerosionables (Bawa, 1993), si bien otros establecen diferencias entre la bioerosión y la solubilidad (Saettone, 1993).

Si se utilizaran polímeros hidrófobos, la cantidad de lágrima que ingresa al inserto será menor, reduciendo la solubilización del ingrediente activo, ralentizando por tanto su liberación.

Un ejemplo clásico de insertos solubles podrían ser las finas películas de maleato de timolol, desarrolladas por algunos autores, que se depositan en el saco conjuntival con fines antiglaucomatosos (Rathore et al., 2010b).

Los insertos insolubles pueden ser de diferentes tipos: sistemas de difusión, lentillas osmóticas y lentillas hidrofílicas. Los dos primeros incluyen un depósito que contiene el fármaco, mientras que en las lentes hidrofílicas el ingrediente activo se encuentra adsorbido a su superficie. Al ser insolubles, deben eliminarse una vez se haya liberado el fármaco que contienen (Karthikeyan et al., 2008).

El único inserto oftálmico comercializado en España en estos mo-

mentos es Mydriaser<sup>®</sup>, medicamento de diagnóstico hospitalario que requiere receta médica. Consiste en un pequeño dispositivo blanco alargado de 4,3 por 2,3 mm, que contiene 0,28 mg de tropicamida y 5,4 mg de clorhidrato de fenilefrina, destinado a midriasis preoperatoria o diagnóstica en pacientes adultos (Ficha técnica de Mydriaser<sup>®</sup>).

Se trata de una matriz cilíndrica rodeada por una membrana semipermeable de espesor variable. Los fluidos lacrimales penetran en el dispositivo y una vez que se alcanza el equilibrio osmótico, el componente activo sale atravesando la membrana semipermeable difundiendo en el saco conjuntival a velocidad constante (Saenz de Viteri et al., 2013).

### **7H. Implantes oftálmicos**

Son sistemas biocompatibles que se insertan en la región intravítrea mediante una técnica mínimamente invasiva, lo que garantiza su eficacia en el tratamiento de las enfermedades vitreoretinianas, alcanzando concentraciones máximas de activo en la biofase y minimizando los efectos secundarios sistémicos.

Estos implantes oftálmicos constituyen la única alternativa para el tratamiento eficaz de muchas patologías oculares, ya sea por la imposibilidad de que otras formas farmacéuticas lleguen al lugar de acción o para prolongar la duración de su efecto, reduciendo la frecuencia de administración y mejorando así la calidad de vida del paciente.

La administración intraocular de los implantes siempre requiere cirugía menor. En general, se colocan intravítreamente, en la *pars plana* del ojo (posterior al cristalino y anterior a la retina) (Belin et al., 2018).

Los implantes oftálmicos se clasifican en dos grandes grupos: no biodegradables y biodegradables. Los primeros suelen proporcionar un control más preciso de la liberación del fármaco, así como una mayor duración de acción, pero tienen el inconveniente de que requieren la extracción quirúrgica del implante con los riesgos asociados y molestias que conlleva.

Los no biodegradables presentan un depósito en el que está ubicado

el activo, que se encuentra rodeado por una membrana polimérica porosa, permitiendo que el fármaco pase a través de la misma por la acción de los fluidos oculares. Una vez agotado el reservorio, se deben retirar, lo que obliga al paciente a pasar dos veces por el quirófano.

Los biodegradables pueden tener forma de película, disco o cilindro. Contienen 1-3 mg de fármaco y no deben superar los 15 mg de peso. Son matrices hidrófilas, que están generalmente elaboradas con derivados de celulosa, alginatos, colágeno, etc., por citar algunos ejemplos. La interacción química entre el fármaco y el agente que forma la matriz se aprovecha para retardar y controlar la liberación del fármaco (Choonara et al., 2010).

En España, en la actualidad sólo se comercializan dos implantes oftálmicos: Ozurdex<sup>®</sup>, implante biodegradable de dexametasona, e Iluvien<sup>®</sup>, sistema que contiene acetónido de fluocinolona. Ambos están indicados para el tratamiento del mismo tipo de afecciones: el edema macular diabético y la uveítis no infecciosa.

Ozurdex<sup>®</sup> se presenta como una varilla de 0,46 mm de diámetro y 6 mm de longitud compuesta por un copolímero biodegradable de ácido láctico y ácido glicólico que contiene 700 µg de dexametasona micronizada. Tiene una duración de acción de unos seis meses (Ficha técnica de Ozurdex<sup>®</sup>).

Iluvien<sup>®</sup> es un sistema intravítreo inyectable de 3,5 mm de largo y 0,37 mm de diámetro, lo que lo convierte en el implante de corticoides más pequeño del mercado actual (Ficha técnica de Iluvien<sup>®</sup>; Soubrane y Behar-Cohen, 2015).

Está elaborado con materiales inertes, aunque no biodegradables. Contiene 190 µg de acetónido de fluocinolona que se libera en una cantidad constante de aproximadamente 0,2 µg / día, durante un período de hasta unos 3 años (Syed, 2017; Massa et al., 2019).

## **7I. Sistemas microelectromecánicos implantables no biodegradables (MEMS)**

Se denominan genéricamente sistemas microelectromecánicos implantables no biodegradables (MEMS). Están constituidos por una

microbomba rellenable, que se implanta por vía periocular, colocándose en el espacio supracoroidal para dispensar dosis prefijadas, del orden de nanolitros, a una velocidad prefijada, durante muy largos periodos de tiempo (Belin et al., 2018).

El desarrollo de los microsensores y la tecnología inalámbrica ha supuesto un importante avance en estos dispositivos a través de la creación de diminutos sistemas microelectromecánicos de radiofrecuencia. De este modo, se permite la transmisión inalámbrica de datos y energía entre los dispositivos implantados y las unidades externas en pacientes crónicos que llevan implantes (Li, 2013).

A este respecto, existen numerosas investigaciones relacionadas con el tratamiento del glaucoma e implantación de prótesis retinianas artificiales para la restauración de la visión en ciertos casos asociados a la degeneración macular asociada a la edad o la retinitis pigmentosa (Li, 2012).

### **7J. Células madre conjuntivales en geles hidrófilos**

En los últimos años, ciertas terapias biológicas basadas en células madre conjuntivales se han convertido en una solución potencial para el tratamiento de enfermedades de la superficie ocular, incluidos los trastornos conjuntivales, que son afecciones progresivas multifactoriales que pueden afectar gravemente la visión y la calidad de vida.

Sin embargo, no se ha conseguido por el momento ningún cultivo eficiente de células madre conjuntivales, ni el desarrollo de una terapia de trasplante de estas células.

Este trabajo integra nuevas estrategias de cultivo celular para obtener una biotinta con células madre conjuntivales, con la que después, por bioimpresión, se elaboran micro construcciones de hidrogel cargadas con dichas células, con el fin de ser administradas por vía parenteral en la conjuntiva bulbar a través de una inyección subconjuntival, técnica mínimamente invasiva (Zhong et al., 2021).

### **7K. Terapia génica oftálmica**

En las últimas tres décadas, la terapia génica ha logrado un tremendo aumento en la aceptación del medio académico y de los centros clí-

nicos de todo el mundo, ya que la introducción de genes terapéuticos en el tejido diana se considera una alternativa prometedora para el tratamiento de numerosas patologías oculares (Behar-Cohen, 2019). A este respecto, se está trabajando, por parte de diferentes grupos, en patologías tan variadas como glaucoma, distrofias corneales, ojo seco, neovascularización corneal, alergia ocular, retinosis pigmentaria y neuritis óptica (Vicente-Pascual et al., 2020).

Esta técnica utiliza sistemas transportadores que llevan material de naturaleza genética para ser liberado específicamente en las células deseadas. A pesar de esto, el proceso en general adolece de ciertos inconvenientes y al haberse presentado algunos episodios desagradables no se ha avanzado al ritmo que se preveía (Uthra y Kumaramanickavel, 2009; Liu et al., 2011; Campbell et al., 2016).

Estos sistemas se basan en la utilización de nanotransportadores, que pueden ser vectores virales o nanoportadores sintéticos, con sus correspondientes ventajas e inconvenientes cada uno de ellos. Concretamente, en el área específica de la terapia génica ocular, las nanopartículas son particularmente atractivas debido a su conocida capacidad de interactuar íntimamente con la superficie ocular. Más específicamente, existen numerosos grupos de investigadores que promueven el uso de nanopartículas poliméricas a base de hialuronano y quitosano, biomateriales que son capaces de adherirse a la superficie ocular y penetrar a través del epitelio corneal y conjuntival, logrando así un adecuado direccionamiento de los fármacos (de la Fuente et al., 2008).

De hecho, el hialuronano es un polisacárido que se puede encontrar naturalmente en los tejidos oculares y se usa ampliamente en oftalmología debido a su biocompatibilidad, biodegradabilidad y carácter mucoadhesivo (Fagerholm, 1996).

Recientemente, en 2017, la FDA ha aprobado el primer producto de terapia génica para el tratamiento de la retinitis pigmentosa asociada con la mutación en el gen RPE65. Meses después lo ha hecho la EMA. Se trata de voretigen neparvovec, Luxturna<sup>®</sup>, de Novartis, que utiliza un vector viral y se administra por inyección subretiniana, en un volumen total de 0,3 mL (Ficha técnica de Luxturna<sup>®</sup>).

Está indicado para el tratamiento de adultos y niños con pérdida de visión debido a una distrofia retiniana hereditaria asociada a la mutación RPE65 bialélica confirmada y que tienen suficientes células retinianas viables. Los resultados parecen mostrar que el tratamiento puede ser capaz de detener la progresión de la enfermedad, aunque solo en un subconjunto de pacientes.

A pesar de suponer un gran avance en este campo, el coste, demasiado alto, de esta primera terapia génica puede ser una limitación importante (Darrow, 2019; Zimmermann et al., 2019).

Este tratamiento no solo ha cambiado la vida de las personas previamente destinadas a vivir con su ceguera, sino que ha alimentado el interés por el desarrollo de otras investigaciones de terapia génica dirigidas a ciertas patologías genéticas de enfermedad retiniana hereditaria (Maguire et al., 2020).

## **8. Conclusiones**

A lo largo de las últimas décadas, la investigación de medicamentos dirigidos específicamente a las patologías oculares ha sido un importante desafío en investigación. Se ha pasado en unos pocos años de los clásicos colirios a la implementación de numerosas tecnologías a través de novedosos sistemas y nanotransportadores de naturaleza muy variada, buscando tasas más altas de eficiencia, reducción de los efectos secundarios, un mejor cumplimiento por parte de los pacientes, así como la utilización de procedimientos de administración menos invasivos.

Al día de la fecha no existen todavía comercializados muchos de estos sistemas, pero sí que se ha demostrado ya en bastantes ocasiones su seguridad clínica en numerosos estudios.

Deseo terminar mi intervención agradeciendo la colaboración de muchos compañeros con los que he compartido tareas de gestión, docencia e investigación. Por razones obvias no puedo nombrarlos a todos, pero ellos ya saben lo que valoro su cooperación y amistad. Muchos trabajan en diferentes Universidades, otros ocupan puestos en diver-

sos campos profesionales. Me consta que algunos están siguiendo este acto, incluso unos pocos desde la otra orilla del Atlántico. Gracias, amigos. Vuestra ayuda ha tenido un valor inestimable. Espero haberos sabido corresponder. Ha sido, verdaderamente, un tesoro de valor incalculable sentirnos cercanos, independientemente de vuestra ubicación geográfica.

En el plano familiar, mis padres y hermana han sido siempre una guía y un punto de referencia. Gracias por vuestra formación, apoyo y vuestro cariño. Al igual que mi esposa y mis hijos. Disculpadme si en algunos momentos os he quitado más tiempo del que fuera necesario.

Finalizo mi intervención agradeciéndoles, de nuevo, la deferencia que han tenido con mi persona y les aseguro que cumpliré con fidelidad todas las obligaciones inherentes a mi posición como académico correspondiente e intentaré colaborar con todas las actividades que me sean encomendadas.

Muchas gracias por su atención.



## Referencias bibliográficas

Abdelkader H, Alany RG. Controlled and continuous release ocular drug delivery systems: pros and cons. *Curr Drug Deliv.* 2012;9(4):421–30. <https://doi.org/10.2174/156720112801323125>

Admiravisión [Internet]. Enfermedades oculares; [consultado 28 dic 2020]. Disponible en <https://admiravision.es/enfermedades-oculares/>

Agarwal R, Iezhitsu I, Agarwal P, Nasir NAA, Razali N, Alyautdin R, Ismail NM. Liposomes in topical ophthalmic drug delivery: an update. *Drug Deliv.* 2016;23(4):1075–91. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.943336>

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información del Medicamento [Internet]. Ficha técnica de Betoptic® suspensión; [consultado 21 dic 2020]. Disponible en [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61015/61015\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61015/61015_ft.pdf)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información del Medicamento [Internet]. Ficha técnica de Iluvien®; [consultado 21 dic 2020]. Disponible en [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/76832/FT\\_76832.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/76832/FT_76832.pdf)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información del Medicamento [Internet]. Ficha técnica de Luxturna®; [consultado 21 dic 2020]. Disponible en [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181331001/FT\\_1181331001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181331001/FT_1181331001.pdf)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información del Medicamento [Internet]. Ficha técnica de Mydrisart®; [consultado 21 dic 2020]. Disponible en [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70710/FT\\_70710.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70710/FT_70710.pdf)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información del Medicamento [Internet]. Ficha técnica de Ozurdex®; [consultado 21 dic 2020]. Disponible en [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/10638001/FT\\_10638001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/10638001/FT_10638001.pdf)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información del Medicamento [Internet]. Ficha técnica de Virgan®; [consultado 21 dic 2020]. Disponible en <https://cima.aemps.es/cima/>

pdfs/es/ft/67075/FT\_67075.pdf

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información del Medicamento [Internet]. Ficha técnica de Visudyne®; [consultado 21 dic 2020]. Disponible en [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/00140001/FT\\_00140001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/00140001/FT_00140001.pdf)

Al-Halafi, AM. Nanocarriers of nanotechnology in retinal diseases. *Saudi J. Ophthalmol.* 2014;28(4):304–9. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2014.02.009>

Amer M, Chen RK. Self-adhesive microneedles with interlocking features for sustained ocular drug delivery. *Macromol. Biosci.* 2020;20:2000089. <https://doi.org/10.1002/mabi.202000089>

American Academy of Ophthalmology [Internet]. Membranas neovasculares coroideas; [consultado 29 dic 2020]. Disponible en <https://saeye.com/wp-content/uploads/handouts/spanish/Membranas-neovasculares-coroideas.pdf>

Araújo J, Nikolic S, Egea MA, Souto EB, García ML. Nanostructured lipid carriers for triamcinolone acetonide delivery to the posterior segment of the eye. *Colloids Surf B.* 2011;88(1):150-7. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.06.025>

Arroyo CM, Quinteros D, Cózar-Bernal MJ, Palma SD, Rabasco AM, González-Rodríguez ML. Ophthalmic administration of a 10-fold-lower dose of conventional nanoliposome formulations caused levels of intraocular pressure similar to those induced by marketed eye drops. *Eur J Pharm Sci.* 2017;111:186-94. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.09.024>

Baleato V. Insertos e implantes: una alternativa para la administración oftálmica de fármacos [trabajo fin de grado]. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2019. 40 p.

Battistini FD, Tártara LI, Boiero C, Guzmán ML, Luciani-Giacobbe LC, Palma SD, Allemandi DA, Manzo RH, Olivera ME. The role of hyaluronan as a drug carrier to enhance the bioavailability of extended-release ophthalmic formulations. Hyaluronan-timolol ionic complexes as a model case. *Eur J Pharm Sci.* 2017;105:188-94. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.05.020>

- Bawa R. Ocular inserts. En: Mitra AK, editor. *Ophthalmic Drug Delivery Systems*. New York: Marcel Dekker; 1993. p. 223-59.
- Behar-Cohen F. Recent advances in slow and sustained drug release for retina drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2019;16(7):679-86. <https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1618829>
- Belin P, Khalili A, Ginsburg R, Lieberman RM. Recent innovations in drug delivery for retinal diseases. *Adv Ophthalmol Optom*. 2018;3(1):155-83. <https://doi.org/10.1016/j.yaoo.2018.04.009>
- Bigazzi W, Penoy N, Evrard B, Piel G. Supercritical fluid methods: an alternative to conventional methods to prepare liposomes. *Chem Eng J*. 2020;383:123106. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.123106>
- Bochot A, Fattal E. Liposomes for intravitreal drug delivery: a state of the art. *J Control Release*. 2012;161(2):628-34. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.01.019>
- Campbell JP, McFarland TJ, Stout JT. Ocular gene therapy. *Dev Ophthalmol*. 2016;55:317–21. <https://doi.org/10.1159/000434698>
- Cholkar K, Dasari SR, Pal D, Mitra AK. Eye: anatomy, physiology and barriers to drug delivery. En: Mitra AK, editor. *Biomedicine, Ocular Transporters and Receptors*. New York: Woodhead Publishing; 2013, p. 1-36. <https://doi.org/10.1533/9781908818317.1>
- Choonara YE, Pillay V, Danckwerts MP, Carmichael TR, du Toit LC. A review of implantable intravitreal drug delivery technologies for the treatment of posterior segment eye diseases. *J Pharm Sci*. 2010;99(5):2219-39. <https://doi.org/10.1002/jps.21987>
- Darrow JJ. Luxturna: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy. *Drug Discov Today*. 2019;24(4):949-54. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.01.019>
- de la Fuente M, Seijo B, Alonso MJ. Bioadhesive hyaluronan-chitosan nanoparticles can transport genes across the ocular mucosa and transfect ocular tissue. *Gene Ther*. 2008;15(9):668-76. <https://doi.org/10.1038/gt.2008.16>
- del Monte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(3):588-98. <https://doi.org/10.1016/j.j>

jcrs.2010.12.037

Devhadrao NV, Siddhaia M. Review on ocular insert drug delivery system. *J. Drug Deliv. Ther.* 2018;8(5):115-21. <https://doi.org/10.22270/jddt.v8i5-s.1991>

Dhillon B, Kamal A, Leen C. Intravitreal sustained-release ganciclovir implantation to control cytomegalovirus retinitis in AIDS. *Int J STD AIDS.* 1998;9(4):227-30. <https://doi.org/10.1258/0956462981922098>

Fagerholm P. Endogenous hyaluronan in the anterior segment of the eye. *Prog Retin Eye Res.* 1996;15:281-96. [https://doi.org/10.1016/1350-9462\(96\)00004-3](https://doi.org/10.1016/1350-9462(96)00004-3)

Fanga CL, Al-Suwayehb SA, Fang JY. Nanostructured lipid carriers (NLCs) for drug delivery and targeting. *Recent Pat Nanotechnol.* 2013;7:41-55. <https://doi.org/10.2174/1872210511307010041>

FDA [Internet]. RETISERT®; [consultado 30 dic 2020]. Disponible en [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/021737s0071b1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/021737s0071b1.pdf)

Fernandes de Oliveira I, Barbosa EJ, Peters MCC, Henostroza MAB, Yukuyama MN, dos Santos E, Löbenberg R, Bou-Chacra N. Cutting-edge advances in therapy for the posterior segment of the eye: solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers. *Int J Pharm.* 2020;589:119831. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119831>

Formica ML, Gamboa GVU, Tártara LI, Luna JD, Benoit JP, Palma SD. Triamcinolone acetate-loaded lipid nanocapsules for ophthalmic applications. *Int J Pharm.* 2020;573:118795. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118795>

Gipson IK. Goblet cells of the conjunctiva: a review of recent findings. *Prog Retin Eye Res.* 2016;54:49-63. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.04.005>

Guo X, Chang RK, Hussain MA. Ion-exchange resins as drug delivery carriers. *J Pharm Sci.* 2009;98(11):3886-902. <https://doi.org/10.1002/jps.21706>

Gupta H, Aqil M, Khar R, Ali A, Bhatnagar A, Mittal G. Nanoparticles laden in situ gel for sustained ocular drug delivery. *J Pharm Bioallied*

Sci. 2013;5(2):162-5. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.111824>

Gupta P, Yadav KS. Applications of microneedles in delivering drugs for various ocular diseases. *Life Sci.* 2019;237:116907. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116907>

Herrero-Vanrell R, Vicario de la Torre M, Andrés-Guerrero V, Barbosa-Alfaro D, Molina-Martínez IT, Bravo-Osuna I. Nano and microtechnologies for ophthalmic administration, an overview. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2013;23(2):75-102. [https://doi.org/10.1016/S1773-2247\(13\)50016-5](https://doi.org/10.1016/S1773-2247(13)50016-5)

Jain KK. Nanoophthalmology. En: *The Handbook of Nanomedicine*. Jain KK, editor. New York: Humana Press, 2017, p. 501-10. [http://doi-org-443.webvpn.fjmu.edu.cn/10.1007/978-1-4939-6966-1\\_13](http://doi-org-443.webvpn.fjmu.edu.cn/10.1007/978-1-4939-6966-1_13)

Janagam DR, Wu L, Lowe TL. Nanoparticles for drug delivery to the anterior segment of the eye. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;122:31-64. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.04.001>

Jancevski M, Foster CS. The Retisert Experience. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:5852.

Karthikeyan D, Bhowmick M, Pandey VP, Nandhakumar J, Sengottuvelu S, Sonkar S, Sivakumar T. The concept of ocular inserts as drug delivery systems: an overview. *Asian J Pharm.* 2008;2(4):192-200.

Keam SJ, Scott LJ, Curran MP. Verteporfin: a review of its use in the management of subfoveal choroidal neovascularisation. *Drugs.* 2003;63(22):2521-54. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363220-00016>

Khalil M, Hashmi U, Riaz R, Abbas SR. Chitosan coated liposomes (CCL) containing triamcinolone acetonide for sustained delivery: a potential topical treatment for posterior segment diseases. *Int J Biol Macromol.* 2020;143:483-91. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.10.256>

Kim YC, Chiang B, Wu X, Prausnitz MR. Ocular delivery of macromolecules. *J Control Release.* 2014;190:172-81. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.06.043>

Lakhani P, Patil A, Majumdar S. Recent advances in topical nano

drug-delivery systems for the anterior ocular segment. *Ther Deliv.* 2018;9:137–53. <https://doi.org/10.4155/tde-2017-0088>

Lalezari JP, Friedberg DN, Bissett J, Giordano MF, Hardy WD, Drew WL, Hubbard LD, Buhles WC, Stempien MJ, Georgiou P, Jung DT, Robinson CA. High dose oral ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinitis. *J Clin Virol.* 2002;24(1–2):67-77. [https://doi.org/10.1016/S1386-6532\(01\)00229-3](https://doi.org/10.1016/S1386-6532(01)00229-3)

Liu MM, Tuo J, Chan CC. Republished review: gene therapy for ocular diseases. *Postgrad Med J.* 2011;87:487–95. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2009.174912rep>

Li W. MEMS as ocular implants. En: *MEMS for Biomedical Applications.* Bhansali S, Vasudev A, editores. Sawston: Woodhead Publishing, 2012, p. 396-431. <https://doi.org/10.1533/9780857096272.4.396>

Li W. Wireless considerations in ocular implants based on microsystems. En: *Handbook of MEMS for wireless and mobile applications.* Uttamchandani D, editor. Sawston: Woodhead Publishing, 2013, p. 424-62. <https://doi.org/10.1533/9780857098610.2.424>

Liu S, Jones LW, Gu FX. Nanomaterials for ocular drug delivery. *Macromol. Biosci.* 2012;12:608–20. <https://doi.org/10.1002/mabi.201100419>

Lloyd AW, Faragher RGA, Denyer SP. Ocular biomaterials and implants. *Biomaterials.* 2001;22(8):769-85. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00237-4](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00237-4)

Luo Y, Teng Z, Li Y, Wang Q. Solid lipid nanoparticles for oral drug delivery: chitosan coating improves stability, controlled delivery, mucoadhesion and cellular uptake. *Carbohydr Polym.* 2015;122: 221-9. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.12.084>

Luo Y, Wang Q. Zein-based micro and nano-particles for drug and nutrient delivery: a review. *J Appl Polym Sci.* 2014;131(16):1-12. <https://doi.org/10.1002/app.40696>

Mäder K, Mehnert W. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001; 47(2-3):165-96. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.021>

Maguire AM, Bennett J, Alemán EM, Leroy BP, Alemán TS. Clinical perspective: treating RPE65-associated retinal dystrophy. *Mol Ther.* 2020; en prensa. Disponible online 3 dic 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.11.029>

Maja L, Željko K, Mateja P. Sustainable technologies for liposome preparation *J Supercrit Fluids.* 2020;165:104984. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2020.104984>

Malakouti-Nejad M, Bardania H, Aliakbari F, Baradaran-Rafii A, Elahi E, Monti D, Morshedi D. Formulation of nanoliposome-encapsulated bevacizumab (Avastin): statistical optimization for enhanced drug encapsulation and properties evaluation. *Int J Pharm.* 2020;590:119895. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119895>

Massa H, Nagar AM, Vergados A, Dadoukis P, Patra S, Panos GD. Intravitreal fluocinolone acetonide implant (ILUVIEN®) for diabetic macular oedema: a literature review. *J Int Med Res.* 2019;47(1):31-43. <https://doi.org/10.1177/0300060518816884>

Meisner D, Mezei M. Liposome ocular delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev.* 1995;16(1):75-93. [https://doi.org/10.1016/0169-409X\(95\)00016-Z.2](https://doi.org/10.1016/0169-409X(95)00016-Z.2)

Mishra GP, Bagui M, Tamboli V, Mitra AK. Recent applications of liposomes in ophthalmic drug delivery. *J Drug Deliv.* 2011; ID 863734:14. <https://doi.org/10.1155/2011/863734>

Mohammad DA, Sweet BV, Elnor SG. Retisert: is the new advance in treatment of uveitis a good one? *Ann Pharmacother.* 2007;41(3):449-54. <https://doi.org/10.1345/aph.1H540>

Müller-Lierheim WGK. Why chain length of hyaluronan in eye drops matters. *Diagnostics.* 2020;10;511. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10080511>

Natarajan JV, Ang M, Darwitan A, Chattopadhyay S, Wong TT, Venkatraman SS. Nanomedicine for glaucoma: liposomes provide sustained release of latanoprost in the eye. *Int J Nanomedicine.* 2012;7:123–31. <https://doi.org/10.2147/IJN.S25468>

National Eye Institute [Internet]. How Tears Work; [consultado 28 dic 2020]. Disponible en <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye->

health/healthy-vision/how-eyes-work/how-tears-work

Nayak K, Misra M. A review on recent drug delivery systems for posterior segment of eye. *Biomed. Pharmacother.* 2018;107:1564-82. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.138>

Okur NÜ, Gökçe EH. Ophthalmic applications of SLN and NLC. *Curr Pharm Des.* 2017;23:6676-83. <https://doi.org/10.2174/1381612823666171115113101>

Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid: a key molecule in skin aging. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(3):253-8. <https://doi.org/10.4161/derm.21923>

Patel A, Cholkar K, Agrahari V, Mitra AK. Ocular drug delivery systems: an overview. *World J Pharmacol.* 2015;2(2):47-64. <https://doi.org/10.5497/wjp.v2.i2.47>

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. *Inv Ophth Vis Sci.* 2012;53:4433-41. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-9872>

Peña R. Formulaciones de liposomas en la terapia oftálmica [trabajo fin de grado]. Madrid: Universidad Complutense; 2019. 20 p.

Qamara Z, Bamousac B, AlSheikh R, Alie S, Baeshenf HA, Noushadg M, Niazih FH. A bibliometric review of top 50 cited articles published in the Photodiagnosis Photodyn Ther from 2004 to 2019. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020;31:101927. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101927>

Rathore KS, Nema RK, Sisodia SS. Timolol maleate a gold standard drug in glaucoma used as ocular films and inserts: an overview. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2010a;3(1):23-9.

Rathore KS, Nema RK, Sisodia SS. Preparation and characterization of timolol maleate ocular films. *Int J Pharm Tech Res.* 2010b;2(3)1995-2000.

Rewar S, Bansal BK, Singh CJ. Review on intraocular drug delivery system. *Int J Res Dev Pharm Life Sci.* 2014;3(6):1217-24.



Rizvia SAA, Salehb AM. Applications of nanoparticle systems in drug delivery technology. *Saudi Pharm J.* 2018;26(1):64–70. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.10.012>

Saenz de Viteri M, Fernández-Robredo P, de Nova E, Bonet-Farriol E, Sabater AL, Zarranz-Ventura J, Caire J, Sádaba LM, Salinas-Alamán A, García-Layana A. Comparative study measuring the dilatory effect of a mydriatic device (Mydriaser<sup>®</sup>) versus topical drops. *Int J Ophthalmol.* 2013;6(6):801-4. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2013.06.11>

Saettone MF. Solid polymeric inserts/disks as ocular drug delivery systems. En: *Biopharmaceutics of ocular drug delivery*. Edman P, editor. Boca Raton: CRC Press; 1993. p. 61-79.

Sánchez-López E, Espina M, Doktorovova S, Souto EB, García ML. Lipid nanoparticles SLN, NLC: overcoming the anatomical and physiological barriers of the eye - Part 1 - Barriers and determining factors in ocular delivery. *Eur J Pharm Biopharm.* 2017;110:70-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.10.009>

Sánchez-López E, Espina M, Doktorovova S, Souto EB, García ML. Lipid nanoparticles SLN, NLC: overcoming the anatomical and physiological barriers of the eye – Part II – ocular drug-loaded lipid nanoparticles. *Eur J Pharm Biopharm.* 2017;110:58–69. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.10.013>

See GL, Sagesaka A, Sugawara S, Todo H, Sugibayashi K. Eyelid skin as a potential site for drug delivery to conjunctiva and ocular tissues. *Int J Pharm.* 2017;533:198–205. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.070>

Severino P, Andreani T, Macedo AS, Fangueiro JF, Santana MH, Silva AM, Souto EB. Current state-of-art and new trends on lipid nanoparticles SLN and NLC for oral drug delivery. *J Drug Deliv.* 2012;2012:750891. <https://doi.org/10.1155/2012/750891>

Soubrane G, Behar-Cohen F. Micro-implant d'acétonide de fluocinolone (ILUVIEN<sup>®</sup>) pour l'œdème maculaire diabétique chronique. *J Fr Ophtalmol.* 2015;38(2):159-67. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2014.09.007>

Souto EB, Dias-Ferreira J, López-Machado A, Ettcheto M, Cano A, Camins A, Espina M, García ML, Sánchez-López E. Advanced formulation approaches for ocular drug delivery: state-of-the-art and recent patents. *Pharmaceutics*. 2019;11(9):460. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11090460>

Syed YY. Fluocinolone acetonide intravitreal implant 0.19 mg (ILUVIEN®): a review in diabetic macular edema. *Drugs*. 2017;77(5):575-83. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0722-4>

Thakur Singh RR, Tekko I, McAvoy K, McMillan H, Jones D, Donnelly RF. Minimally invasive microneedles for ocular drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2017;14(4):525-37. <https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1218460>

Uthra S, Kumaramanickavel G. Gene therapy in ophthalmology. *Oman J Ophthalmol*. 2009;2:108–10. <https://doi.org/10.4103/0974-620X.57308>

Vicente-Pascual M, Gómez-Aguado I, Rodríguez-Castejón J, Rodríguez-Gascón A, Muntoni E, Battaglia L, del Pozo-Rodríguez A, Solinís MÁ. Topical administration of SLN-based gene therapy for the treatment of corneal inflammation by de novo IL-10 production. *Pharmaceutics*. 2020;12(6):584. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12060584>

Villalonga JF, Sáenz A, Revuelta JM, Calandri I, Campero A. Anatomía quirúrgica de la órbita. Un estudio sistematizado y claro de una estructura compleja. *Neurocirugía*. 2019;30(6):259–67. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2019.04.003>

Wood RW, Li VHK, Kreuter J, Robinson JR. Ocular disposition of poly-hexyl-2-cyano[3-14C]acrylate nanoparticles in the albino rabbit. *Int J Pharm*. 1985;23(2):175-83. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(85\)90007-9](https://doi.org/10.1016/0378-5173(85)90007-9)

Xu X, Weng Y, Xu L, Chen H. Sustained release of avastin® from polysaccharides cross-linked hydrogels for ocular drug delivery. *Int J Biol Macromol*. 2013;60:272-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.05.034>

Yu H, Wu W, Lin X, Feng Y. Polysaccharide-based nanomaterials

for ocular drug delivery: a perspective. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:1365. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.601246>

Yu S, Wang QM, Wang X, Liu D, Zhang W, Ye T, Yang X, Pan W. Liposome incorporated ion sensitive in situ gels for ophthalmic delivery of timolol maleate. *Int J Pharm.* 2015;480(1-2):128-36. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.01.032>

Zhang B, Xue Q, Li J, Ma L, Yao Y, Ye H, Cui Z, Yang H. 3D bioprinting for artificial cornea: challenges and perspectives. *Med Eng Phys.* 2019;71:68-78. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2019.05.002>

Zhong Z, Deng X, Wang P, Yu C, Kiratitanaporn W, Wu X, Schimelman J, Tang M, Balayan A, Yao E, Tian J, Chen L, Zhang K, Chen S. Rapid bioprinting of conjunctival stem cell micro-constructs for subconjunctival ocular injection. *Biomaterials.* 2021;267:120462. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120462>

Zimmermann M, Lubinga SJ, Banken R, Rind D, Cramer G, Synnott PG, Chapman RH, Khan S, Carlson J. Cost utility of voretigene neparvovec for biallelic RPE65-mediated inherited retinal disease. *Value Health.* 2019;22(2):161-7. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.09.2841>

