



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA

¿EXISTEN EN ESPAÑA EQUIVALENTES TERAPÉUTICOS, PARA LOS
INSERTOS E IMPLANTES OFTÁLMICOS QUE SE COMERCIALIZAN EN
ESTADOS UNIDOS?

Alejandro Martínez Escudero



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Doble Grado en Farmacia y en Óptica y Optometría

**¿EXISTEN EN ESPAÑA EQUIVALENTES TERAPÉUTICOS, PARA LOS INSERTOS E IMPLANTES
OFTÁLMICOS QUE SE COMERCIALIZAN EN ESTADOS UNIDOS?**

Proyecto de revisión bibliográfica

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

TUTOR

Juan Manuel Ginés Dorado

ALUMNO

Alejandro Martínez Escudero

LUGAR Y FECHA DE PRESENTACIÓN

Facultad de Farmacia a julio de 2020

Índice

Resumen.....	2
Abstract	3
Glosario de términos.....	4
Índice de figuras	5
1. Introducción	6
1.1. Fisiología ocular.....	6
1.2. Farmacocinética ocular	7
1.3. Formas farmacéuticas oftálmicas	10
1.3.1. Colirios.....	10
1.3.2. Baños oculares	10
1.3.3. Preparaciones oftálmicas semisólidas	10
1.3.4. Insertos oculares	11
1.3.5. Implantes oftálmicos.....	11
1.4. Clasificación de los insertos y los implantes oftálmicos.....	12
1.4.1. Según su solubilidad	12
1.4.2. Según su mecanismo de liberación.....	13
2. Objetivos	15
3. Metodología	16
4. Resultados y discusión	17
4.1. Estudio de los polímeros utilizados a nivel oftálmico	17
4.2. Métodos de elaboración de los insertos e implantes oftálmicos	19
4.3. Insertos oftálmicos.....	20
4.3.1. Lacrisert®	20
4.3.2. Dextenza®	22
4.4. Implantes oftálmicos	25
4.4.1. Retisert®	25
4.4.2. Yutiq®	29
4.5. Insertos e implantes que se encuentran en ensayos clínicos	32
5. Conclusiones.....	33
6. Bibliografía	36

Resumen

El tratamiento de las patologías oculares sigue suponiendo un reto para la Tecnología Farmacéutica, la baja biodisponibilidad que tienen las fórmulas farmacéuticas convencionales y el gran fracaso terapéutico que presentan, suponen la necesidad de elaborar nuevos dispositivos que solucionen dichos problemas.

Estos sistemas presentan una liberación prolongada del principio activo, consiguiendo mantener una concentración óptima del fármaco en la diana terapéutica durante un largo periodo de tiempo, lo que provoca una disminución de la pauta posológica, mejorando así la adherencia por parte del paciente y una mayor relación eficacia-seguridad del tratamiento.

El principal componente de su formulación es el polímero responsable del control del proceso de liberación que, unido a su diseño tecnológico, determinan el tiempo de liberación del principio activo. La utilización de polímeros biodegradables evita en el caso de los implantes, la necesidad de una nueva intervención quirúrgica para su retirada.

El número de insertos e implantes oftálmicos que se encuentran comercializados hoy en día es muy pequeño, y pueden estar o no disponibles dependiendo del país, por eso sería interesante conocer si en España, existen equivalentes terapéuticos para los insertos e implantes comercializados Estados Unidos, país de referencia mundial en temas farmacéuticos.

Actualmente, se encuentran aprobados por la Food and Drugs Administration dos insertos oftálmicos Dextenza® y Lacrisert® y dos implantes oculares, Retisert® y Yutiq®, que no lo están en nuestro país. Se ha estudiado su estructura, formulación, modo de administración, ventajas e inconvenientes, y profundizando cuando ha sido posible, en su proceso de elaboración.

Palabras Clave: inserto oftálmico, implante oftálmico, Dextenza®, Lacrisert®, Retisert®, Yutiq®.

Abstract

The treatment of ocular pathologies continues to be a challenge for Pharmaceutical Technology, the low bioavailability of conventional pharmaceutical formulas and the great therapeutic failure they present, mean that new devices must be developed to solve these problems.

These systems present a prolonged release of the active ingredient, managing to maintain an optimal concentration of the drug in the therapeutic target for a long period of time, which causes a decrease in the dosage pattern, thus improving adherence by the patient and a greater relationship between efficacy and safety of treatment.

The main component of its formulation is the polymer responsible for controlling the release process which, together with its technological design, determines the release time of the active ingredient. The use of biodegradable polymers avoids, in the case of implants, the need for a new surgical intervention for their removal.

The number of ophthalmic inserts and implants that are marketed today is very small, and may or may not be available depending on the country, so it would be interesting to know if in Spain, there are therapeutic equivalents for inserts and implants marketed in the United States, country world reference in pharmaceutical issues.

Two ophthalmic inserts, Dextenza® and Lacrisert®, and two eye implants, Retisert® and Yutiq®, which are not approved in our country, are currently approved by the Food and Drugs Administration. We have studied their structure, formulation, method of administration, advantages and disadvantages, and, when possible, we have studied their manufacturing process in depth.

Key words: Ophthalmic inserts and implant, Dextenza®, Lacrisert®, Retisert®, Yutiq®.

Glosario de términos

<i>Abreviaturas</i>	<i>Significado</i>
<i>p.a.</i>	Principio activo
<i>PLGA</i>	Ácido poliláctico-co-glicólico
<i>EMA</i>	Agencia Europea del Medicamento
<i>FDA</i>	Food and Drugs Administration
<i>EE. UU.</i>	Estados Unidos
<i>AEMPS</i>	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
<i>PVA</i>	Alcohol polivinílico
<i>PEG</i>	Polietilenglicol
<i>T_g</i>	Temperatura de transición vítrea
<i>HPC</i>	Hidroxipropilcelulosa

Índice de figuras

- ❖ Figura 1.- Diferentes estructuras de la anatomía ocular.
- ❖ Figura 2.- Diferentes vías de absorción ocular por administración tópica. Las flechas rojas indican la vía corneal y las azules la vía conjuntival.
- ❖ Figura 3.- Esquema de un sistema osmótico monocompartimental.
- ❖ Figura 4.- Esquema de un sistema osmótico bicompartimental.
- ❖ Figura 5.- Esquema del mecanismo de liberación de una matriz hidrófila adaptado a una liberación oftálmica.
- ❖ Figura 6.- Esquema del mecanismo de liberación de un sistema matricial inerte.
- ❖ Figura 7.- Proceso de degradación del PLGA.
- ❖ Figura 8.- Hidrolisis del acetato de polivinilo para formar el alcohol polivinílico.
- ❖ Figura 9.- Polímero de PEG y succinimidil glutarato.
- ❖ Figura 10.- Cartonaje y contenido de *Lacrisert*[®].
- ❖ Figura 11.- Fórmula química de la HPC.
- ❖ Figura 12.- Colocación de *Lacrisert*[®] en el fondo del saco conjuntival.
- ❖ Figura 13.- Cartonaje y contenido de *Dextenza*[®].
- ❖ Figura 14.- Fórmula química de la Dexametasona.
- ❖ Figura 15.- Lugar de inserción de *Dextenza*[®].
- ❖ Figura 16.- Cartonaje y contenido de *Retisert*[®].
- ❖ Figura 17.- Fórmula química del acetónido de fluocinolona.
- ❖ Figura 18.- Cartonaje y estructura de *Yutiq*[®].
- ❖ Figura 19.- Mecanismo de liberación de *Iluvien*[®] (similar a *Yutiq*[®]).
- ❖ Figura 20.- Ejemplos de implantes que se encuentran en ensayo clínico.

1. Introducción

1.1. Fisiología ocular

El ojo es el órgano encargado del sentido de la vista, cuya función principal es transformar los rayos provenientes de los diferentes cuerpos y convertirlos en señales nerviosas que puedan ser procesadas por el cerebro. Este órgano se encuentra situado en la cavidad orbitaria y presenta un peso aproximado de 7 a 7,5 g.

El ojo está conformado por tres capas principalmente, que de fuera a dentro son las siguientes:

- La esclerótica es la capa protectora de este órgano. Está formada por la esclera en la zona posterior y la córnea en la anterior. La primera de ellas, la componen fibras elásticas y colágeno, siendo esta la estructura donde se insertan los músculos extraoculares. La córnea, por su parte, es transparente y permite la entrada de luz al interior del globo ocular. Cubriendo parte de la esclera y la zona interna de los párpados encontramos la conjuntiva, que es una mucosa transparente muy inervada y cuya función principal es protectora.
- La coroides o úvea es la capa vascular del ojo. Está formada por los cuerpos ciliares, el iris y la propia coroides. Esta estructura es la encargada de nutrir y aportar oxígeno a la retina.
- La retina es la capa más interna del globo ocular, es la encargada de la visión, ya que en ella se encuentran los fotorreceptores. Se puede destacar la mácula lútea o mancha amarilla, que es una estructura de unos 5 mm de diámetro y que es responsable de la visión central. Dentro de esta, se encuentra la fóvea que es la zona de mayor agudeza visual, una estructura de unos 3-4 mm y donde únicamente hay conos. Lo último a destacar, es la papila óptica o punto ciego que es la región por donde el nervio óptico abandona la retina y que, por tanto, carece de fotorreceptores, lo que provoca que no haya visión en ese punto.

Por otro lado, el interior del globo ocular se puede dividir en tres partes, la cámara anterior, que es el espacio delimitado entre la cara posterior de la córnea y la cara anterior del iris, la cámara posterior, que se encuentra entre la cara posterior del iris y la cara anterior del cristalino; ambas cámaras se encuentran comunicadas por la pupila, que es una apertura en la zona central del iris. Las dos estructuras están rellenas por un líquido conocido como humor acuoso, que es el encargado de la nutrición de la córnea y del cristalino y es el responsable de la presión intraocular. Separando la cámara posterior de la cámara vítrea, se encuentra el cristalino que es una lente transparente, avascular y biconvexa capaz de aumentar su potencia dióptrica, lo que

permite enfocar a diferentes distancias. Por último, está la cámara vítrea, que se encuentra ocupada por el humor vítreo, que un líquido transparente, viscoso y que se encarga de dar rigidez al globo ocular. Todas estas estructuras se pueden observar en la *Figura 1* (Drake et al., 2015; Villar, 2000).

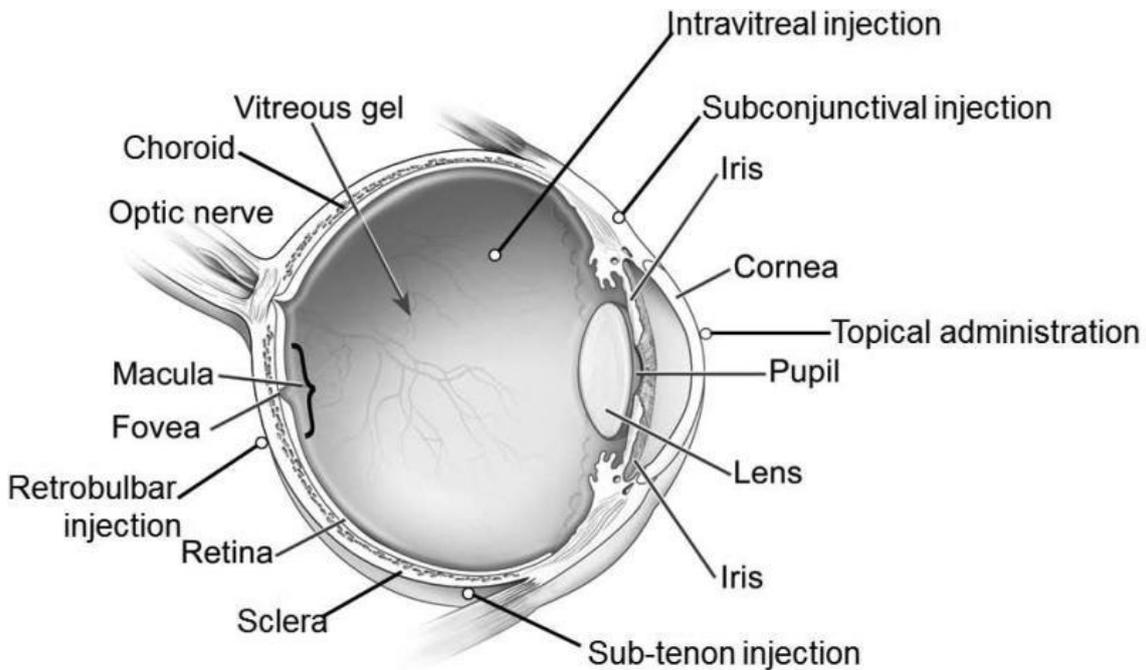


Figura 1.- Diferentes estructuras de la anatomía ocular (Adam Moser and Darrin M. York, 2008).

1.2. Farmacocinética ocular

La vía tópica es la principal vía de administración de fármacos para las diferentes patologías oculares. Las formas farmacéuticas más utilizadas son los colirios y las pomadas, ambas llegan a suponer el 90% de los medicamentos que se comercializan para las diferentes enfermedades oftálmicas. Esto se debe a su facilidad de uso, su administración no invasiva y su bajo coste, pero tienen una gran desventaja, la baja biodisponibilidad que presentan a causa del recambio lagrimal, el parpadeo, la eliminación conjuntival y su baja penetración corneal. La pérdida es tal, que se estima que menos del 5% del volumen instilado se llega a absorber (Bertens et al., 2018; Urtti, 2006). Por lo tanto, se puede afirmar que las dos principales barreras para la absorción de fármacos a nivel ocular son, el corto periodo de tiempo que permanecen en contacto con la córnea y la baja permeabilidad de esta a los diferentes compuestos (Calles et al., 2015).

Un aumento de la absorción del fármaco va a depender de la concentración, la lipofilia del principio activo (p.a.), el tiempo de contacto con la córnea y la conjuntiva, cuanto mayor sea, mayor será la absorción del fármaco y de un peso molecular relativamente bajo. Hay que tener

en cuenta que una alta concentración puede provocar reacciones adversas como son la irritación ocular o la hiperemia.

Cuando un medicamento se administra vía tópica oftálmica, hay dos vías fundamentales en su absorción, que son las siguientes: vía transcorneal, que se produce a través de la córnea y la vía conjuntival/escleral, que se lleva a cabo en la conjuntiva y la esclera (*Figura 2*). La mayoría de los p.a. se absorben por la primera de ellas mediante difusión pasiva de sustancias lipófilas y de pequeño peso molecular (vía transcelular). Aquellas sustancias que sean hidrófilas pueden difundir a través de los espacios que hay entre las células (vía paracelular). También se puede llevar a cabo por difusión facilitada y transporte activo. Se ha comprobado que unos valores de coeficiente de partición de 2-3 son los más adecuados para la difusión pasiva del fármaco, un coeficiente mayor frena la absorción de sustancias al llegar al estroma corneal, el cual es hidrofílico (Mannermaa et al., 2006). El paso a través de la conjuntiva también se puede llevar a cabo por la vía transcelular y paracelular. Para aumentar la absorción de sustancias a través de esta estructura ocular se utilizan profármacos lipófilos o diferentes análogos que aumenten la absorción por la vía transcelular y promotores que aumenten la apertura de las uniones intercelulares (Andrés-Guerrero and Herrero-Vanrell, 2008; Psimadas et al., 2012).

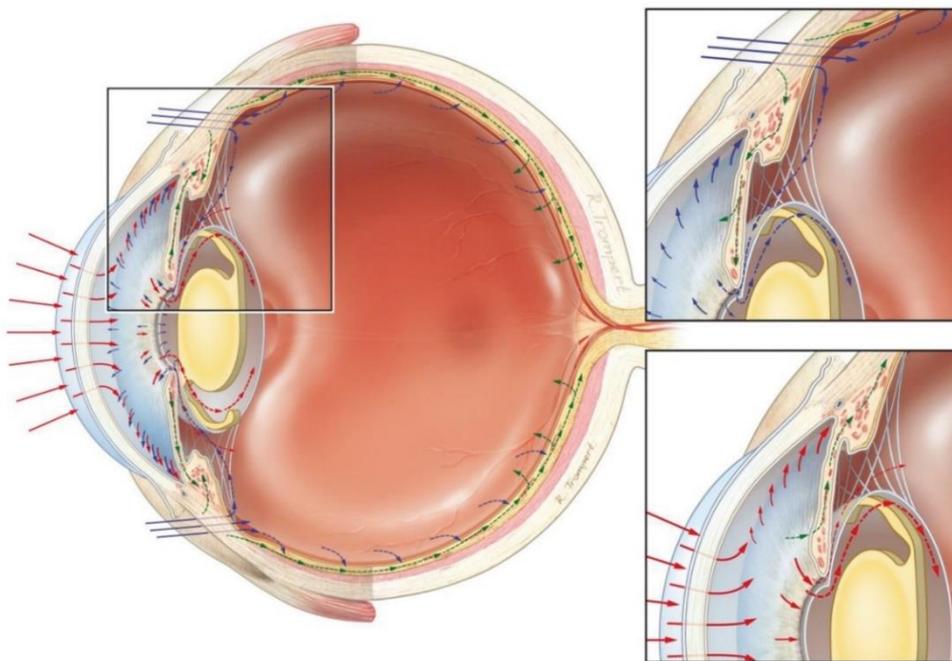


Figura 2.- Diferentes vías de absorción ocular por administración tópica. Las flechas rojas indican la vía corneal y las azules la vía conjuntival (Bertens et al., 2018).

El ojo está protegido de los xenobióticos de la sangre por la barrera hemato-retiniana, la cual consta de dos partes, la primera que está compuesta por las células endoteliales de la úvea, que limita el paso de los medicamentos hidrófilos desde el plasma al humor acuoso. Esta barrera

puede ser alterada a causa de una inflamación, provocando una distribución no controlada del fármaco en la cámara anterior. La segunda barrera es la formada por el epitelio pigmentario de la retina, que impide el paso de los xenobióticos. Estas barreras hacen que la vía oral o parenteral no sean una opción óptima de tratamiento, ya que solo un porcentaje muy pequeño de fármaco llegará a la retina o la coroides (Urtti, 2006). Para que un p.a. pueda atravesarla debe de ser sustrato de algún transportador activo presente en el epitelio pigmentario de la retina, en el endotelio de los vasos sanguíneos, o presentar un coeficiente de partición adecuado que le permita atravesar las diferentes membranas (Hughes et al., 2005).

Otro factor a tener en cuenta es el lagrimeo reflejo que se produce cuando hay alguna irritación ocular, el cual provoca un lavado acelerado de la gota instilada sobre la superficie ocular, por lo que la pérdida será aún mayor (Calles et al., 2015).

Por otro lado, una vez que el fármaco llega al humor acuoso se produce su eliminación por dos mecanismos diferentes, uno de ellos es la renovación de este a través del canal de Schlemm y el otro es el paso al flujo sanguíneo venoso de la úvea. El primer mecanismo es independiente del fármaco, pero el segundo, en cambio, va a depender de la capacidad de estos de atravesar el endotelio vascular, por ello la eliminación de los p.a. lipófilos en la cámara anterior es mayor que la de los hidrófilos (Urtti, 2006).

El fracaso terapéutico de muchos tratamientos oculares se debe al incumplimiento por parte del paciente de la pauta posológica que se ha de seguir con los colirios y pomadas oftálmicas, ya que estos necesitan una administración más continuada. A lo hay que añadir la dificultad que presentan algunos pacientes con patologías neurológicas o esqueléticas para su administración (Calles et al., 2015).

Para diseñar un sistema adecuado para la vía oftálmica debe de haber un equilibrio entre las limitaciones fisicoquímicas del fármaco, las limitaciones anatómicas del globo ocular y la dosis terapéutica necesaria para el tratamiento de la enfermedad.

Las nuevas formas farmacéuticas que se desarrollan deben de cumplir con los requisitos biofarmacéuticos, como ser capaces de suministrar concentraciones necesarias de p.a. durante un tiempo prolongado, fácil uso y carecer de efectos secundarios que disminuyan la calidad visual del paciente como pueden ser la visión borrosa, irritación o sensación de cuerpo extraño (Calles et al., 2015).

1.3. Formas farmacéuticas oftálmicas

A continuación, se comentarán brevemente las cinco formas farmacéuticas que existen hoy en día para la vía oftálmica, las cuales pueden ser líquidas, semisólidas o sólidas (Real Farmacopea Española, 2015). Todas ellas deben de ser estériles, aunque no hay necesidad de que sean apirógenas como es el caso de las preparaciones parenterales.

1.3.1. Colirios

Los colirios son soluciones, emulsiones o suspensiones acuosas u oleosas, estériles, de uno o más p.a., destinado a su instilación en el ojo. Son la forma farmacéutica más utilizada debido a su gran facilidad de uso y su menor coste, pero su principal problema es su bajo tiempo de permanencia en el ojo. Por ello, suelen contener en su formulación excipientes viscosizantes, generalmente derivados celulósicos o poliacrilatos, que aumentan el tiempo de contacto con la superficie ocular y facilitando así la absorción del fármaco. Además, en las preparaciones acuosas multidosis es necesario incluir conservantes antimicrobianos, siendo el más habitual el cloruro de benzalconio. Si el preparado es tipo solución se puede envasar en los llamados sistemas ABAK, que al incorporar un pequeño filtro de 0,2 μm se garantiza su esterilidad durante hasta 12 semanas (LaboratoriosThea, 2016.; Ministerio de Sanidad, 2015).

1.3.2. Baños oculares

Los baños oculares son disoluciones acuosas estériles, destinadas a enjuagar, lavar el ojo o a impregnar compresas que se apliquen a este. Para su aplicación, es necesario un dispositivo auxiliar llamado lavaojos donde permanece la solución en contacto con la superficie ocular. Esta forma farmacéutica fue una de las primeras en utilizarse en la vía oftálmica, principalmente como antiséptico (Real Farmacopea Española, 2015).

1.3.3. Preparaciones oftálmicas semisólidas

Las preparaciones oftálmicas semisólidas son pomadas, cremas o geles estériles, destinadas a ser aplicadas en la conjuntiva o en la parte interna de los párpados. Contienen uno o más p.a. disueltos o dispersos en una base adecuada y deben de presentar un aspecto homogéneo. Además la base utilizada para su formulación debe de carecer de propiedades irritativas para el ojo. Es muy importante que presenten una fluidez y extensibilidad adecuada para que los párpados puedan distribuirlo por toda la superficie ocular. Dado que provocan visión borrosa, es aconsejable su administración nocturna (Real Farmacopea Española, 2015).

1.3.4. Insertos oculares

Los insertos oculares son preparaciones sólidas o semisólidas, estériles, de tamaño y forma adecuados, diseñados para permitir su inserción en el saco conjuntival inferior, principalmente, aunque también se pueden colocar en el superior, con objeto de producir un efecto en el ojo. Suelen estar fabricados por polímeros que contienen el fármaco y lo van liberando durante un periodo de tiempo determinado. El p.a. puede estar embebido en una matriz polimérica o que sea una membrana la que controle su liberación.

Históricamente los insertos son una de las formulaciones oftálmicas más antigua. Durante el S.XIX, ya fueron descritos pequeños cuadros de papel de filtro impregnado en soluciones de diferentes sustancias y estos se colocaban bajo el párpado para que fueran liberando el p.a. pero, nunca llegaron a considerarse una opción útil para el tratamiento de patologías oculares, debido a la sensación de cuerpo extraño que generaban en el paciente y la dificultad de controlar la liberación del fármaco. Por lo tanto, la mayor parte de las investigaciones se han centrado en diseñar un sistema de fácil colocación, que produzca las mínimas molestias posibles y que permita un control adecuado de la velocidad de liberación del p.a. (Calles et al., 2015).

Estos sistemas, presentan una serie de ventajas frente a otras opciones de tratamiento, como son: un incremento del tiempo de contacto con la superficie ocular y, por tanto, una mejor biodisponibilidad, la posibilidad de proporcionar una liberación prolongada del fármaco consiguiendo una mayor eficacia, una reducción de los efectos secundarios sistémicos, una disminución del número de administraciones aumentando así la adherencia terapéutica y la administración de una dosis exacta en el ojo, mejorando así la farmacoterapia.

También presentan una serie de desventajas, que se deben principalmente a su lugar de administración y su naturaleza sólida. Como ya se ha comentado, la más importante es la sensación de cuerpo extraño por parte del paciente, que unida al movimiento que pueden presentar en la superficie ocular o a la posible pérdida involuntaria de estos al frotarse los ojos o durante el sueño, supone una gran limitación en su empleo (Saettone and Salminen, 1995).

1.3.5. Implantes oftálmicos

Los implantes oftálmicos son una forma farmacéutica de administración intraocular, destinada a ser implantada en la cámara anterior del ojo o directamente en el vítreo. Se crearon para poder tratar enfermedades del segmento posterior del globo ocular, como pueden ser la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), retinitis por citomegalovirus, edema macular diabético o glaucoma. La principal limitación para su administración es la necesidad de realizar una pequeña intervención quirúrgica para la implantación del dispositivo y en el caso de que este no fuese

biodegradable, sería necesario repetirla para su extracción. Resulta imprescindible valorar las posibles complicaciones derivadas de todo proceso quirúrgico a nivel ocular como el desprendimiento de retina, una infección ocular, hemorragia vítrea o cataratas, a la hora de prescribir su utilización.

1.4. Clasificación de los insertos y los implantes oftálmicos

Existen dos posibles criterios de clasificación, uno basado en su solubilidad y otro en su mecanismo de liberación.

1.4.1. Según su solubilidad

Según este criterio, los insertos o implantes se pueden clasificar en solubles, insolubles o biodegradables (Bourges et al., 2006; Calles et al., 2015).

Los **insertos o implantes solubles** fueron los primeros en desarrollarse debido a la gran ventaja que suponen ser solubles en la lágrima, por lo que no es necesaria su extracción tras la liberación del fármaco. Sin embargo, presentan dos limitaciones importantes, una relacionada con la rápida liberación del p.a., dado que la entrada de lágrima en él es inmediata, y la otra es que es posible que el paciente pueda experimentar una visión borrosa debido, a la solubilización de los componentes.

En función de los polímeros que lo componen, los podemos dividir en dos grupos; los formados por polímeros naturales como el colágeno, estos fueron los primeros en desarrollarse y los formados por polímeros semisintéticos o sintéticos como los polietilenglicoles (PEG). Al incorporar polímeros menos hidrófilos, se consigue disminuir la solubilidad y con ello la penetración de la lágrima en el dispositivo, retardando así la liberación del fármaco.

En el caso de este tipo de implantes, suelen tener un tamaño máximo de 10 mm y un peso no superior a 15 mg, siendo la cantidad del fármaco de 1 a 3 mg (Calles et al., 2015; Negre, 2000; Pandhare et al., 2018).

Los **insolubles** están formados por polímeros inertes, generalmente derivados de las siliconas o las poliimidas, con ellos se consiguen formas de liberación más prolongada pero como ya se ha señalado deben de ser extraídos una vez finalizado dicho proceso (Negre, 2000).

Por último, existen los sistemas **biodegradables**, formados por una matriz polimérica compuesta principalmente por poliésteres o policarbonatos, como es el ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA), donde se encuentra disperso el fármaco. Al entrar en contacto con el fluido lagrimal se produce la hidrólisis del polímero y, por tanto, la liberación del p.a. de forma gradual (Gurtler and Gurny, 1995; Karthikeyan et al., 2008).

1.4. Según su mecanismo de liberación

Según este criterio, los diferentes dispositivos se pueden clasificar en dos grandes grupos, sistemas osmóticos y sistemas matriciales.

Los **sistemas osmóticos** consiguen una liberación constante del p.a. gracias a la diferencia de presión formada entre el interior del dispositivo y el medio externo. Según su naturaleza podemos distinguir entre monocompartimentales y bicompartimentales:

En los **monocompartimentales**, donde el p.a. y si fuera necesarios el resto de los excipientes de la formulación, se encuentra en el interior de un compartimento acompañado de solutos osmóticos, rodeado de una membrana polimérica semipermeable (*Figura 3*). Cuando el sistema entra en contacto con la superficie ocular se produce la entrada del fluido al interior del dispositivo, produciendo la disolución del p.a. y solutos, aumentando la presión osmótica en el interior del sistema. Este incremento provoca la salida del fármaco a través del orificio central que presenta. Hay varios factores que controlan la velocidad de liberación, entre los que se puede citar la solubilidad y concentración del p.a., naturaleza de la membrana, diámetro del poro de salida, o la concentración de los solutos osmóticos (Gurtler and Gurny, 1995; Valero, 2016).

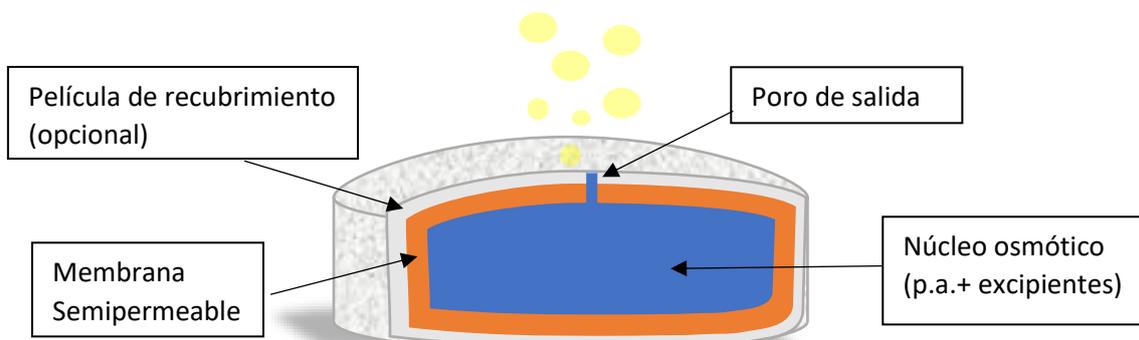


Figura 3.- Esquema de un sistema osmótico monocompartimental.

El esquema de los **sistemas bicompartimentales** (*Figura 4*), muestra que el núcleo del comprimido está dividido en dos zonas separadas por una membrana flexible impermeable. Un compartimento similar al de los sistemas monocompartimentales, pero en este caso rodeado por una membrana impermeable, y otro, que actúa como compartimento de empuje o bomba osmótica, suele contener un hidrogel, y en este caso está rodeado por una membrana semipermeable, que permite la entrada del fluido externo (Karthikeyan et al., 2008).

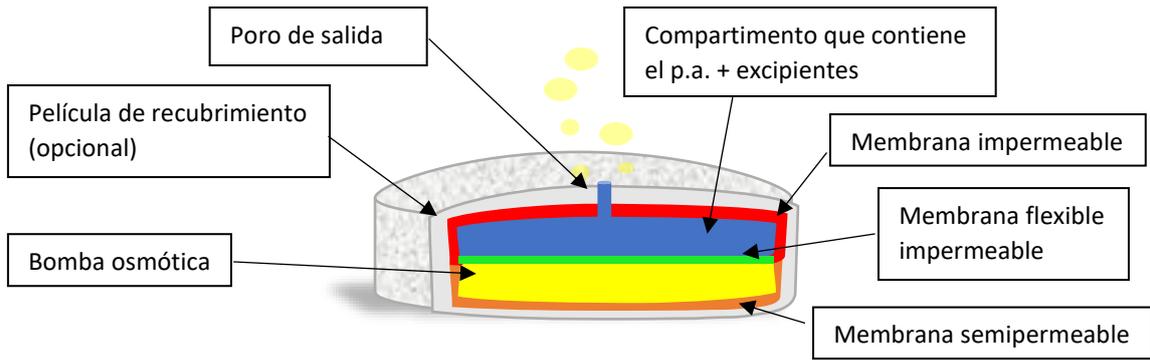


Figura 4.-Esquema de un sistema osmótico bicompartimental.

Además, tenemos los **sistemas matriciales**, que se pueden dividir en solubles o insolubles (inertes), en función de su comportamiento al ponerlo en contacto con el globo ocular.

Los **sistemas matriciales solubles**, son aquellos sistemas donde el p.a. difunde al exterior a la vez que la propia matriz se va erosionando y solubilizando en el fluido ocular. Al ponerse en contacto con el medio, se produce un proceso de gelificación (Figura 5), los p.a. solubles, se liberan por difusión y erosión de la matriz y los poco solubles sólo este último (Vila-Jato, 2001).

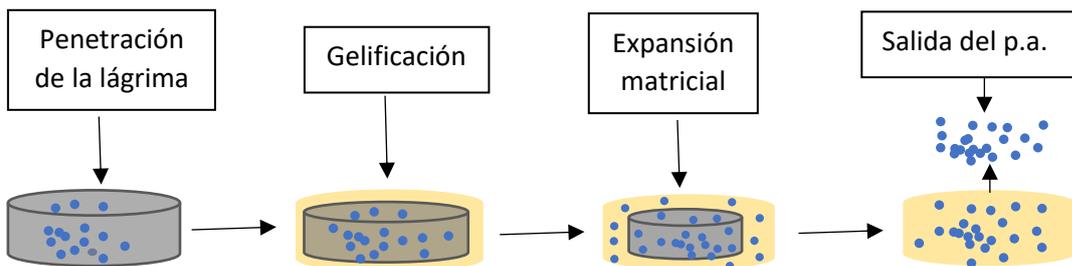


Figura 5.- Esquema del mecanismo de liberación de una matriz hidrófila adaptado a una liberación oftálmica.

Los **sistemas matriciales inertes** se caracterizan por tener el p.a. disperso en una malla reticulada polimérica que es insoluble. El fármaco irá difundiendo desde la matriz hacia el exterior (Figura 6). Dado que esta no se verá alterada en el proceso, una vez que haya difundido todo el p.a., habrá que retirarla (Costa et al., 2004).

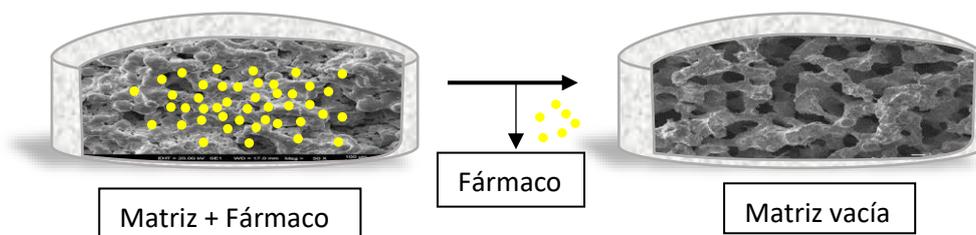


Figura 6.- Esquema del mecanismo de liberación de un sistema matricial inerte.

2. Objetivos

Como indica su título, el objetivo principal de este trabajo de revisión es conocer si en el mercado español se encuentra actualizado respecto a los EE.UU., en lo referente a la disponibilidad de insertos e implantes de administración oftálmica.

Para ello, hemos desarrollado tres objetivos específicos:

- Recopilar los aspectos generales más interesantes de estos sistemas, centrándonos sobre todo en sus ventajas e inconvenientes, mecanismos de liberación y procedimientos de elaboración.
- Identificar los sistemas que, estando comercializados en EE. UU., no lo están en nuestro país, realizando un pequeño estudio monográfico de sus formulaciones, mecanismo de liberación, procedimiento de administración, indicaciones terapéuticas, etc., tras lo cual procedimos a comprobar si existía o no su equivalente terapéutico recogido en el centro de información del medicamento (CIMA).
- Por último, con el fin de valorar las perspectivas de estos sistemas, hemos recopilado algunos aspectos de los insertos e implantes oftálmicos que se encuentran en fase de desarrollo.

3. Metodología

Para llevar a cabo la presente memoria se ha realizado una recopilación de la información de forma genérica, fundamentalmente a través de fuentes secundarias de información como son bases de datos científicas en formato digital, como PubMed, ScienceDirect, MedlinePlus, Google Scholar, Scopus o el catálogo digital de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla, empleando en todas ellas palabras claves como “ocular insert”, “Drugs delivery system”, “ocular implants” y “review”.

Como criterios de inclusión se han considerado artículos de los últimos diez años, salvo aquellos de una mayor antigüedad debido a su trascendencia en el tema. Se han utilizado un total de 58 artículos, aproximadamente el 80% en lengua inglesa. Los criterios de exclusión usados se han basado principalmente en el idioma, se ha descartado toda aquella información procedente de fuentes no fiables, obsoletas o revocadas, así como procedente de artículos a los que no se pudiese acceder con las credenciales aportadas por la universidad.

Para identificar y recabar información sobre los medicamentos que serán objeto de nuestro estudio, hemos consultado la base de datos que dispone la Food and Drugs Administration (FDA), accediendo a su “Orange book”, donde se pueden consultar todos los medicamentos que están aprobados en EE.UU.. En nuestro país, hicimos lo mismo a través de CIMA.

Para el estudio monográfico de los excipientes, se utilizó la Real Farmacopea Española y en el Hand Book of Pharmaceutical Excipients, aunque en el caso de algunos excipientes como los polímeros, fue necesario profundizar utilizando las fuentes de información secundarias anteriormente citadas.

Las fuentes primarias como el Florez o el Vila-Jato, se han utilizado para completar aspectos sobre los p.a. y formas farmacéuticas.

Finalmente, para obtención de estructuras moleculares se ha empleado el programa informático ChemDraw, el cual permite dibujar y obtener la representación molecular de los diferentes compuestos que componen nuestros insertos e implantes.

4. Resultados y discusión

La comercialización de algunos insertos o implantes está muy restringida debido a que su compleja elaboración condiciona un precio muy elevado, un ejemplo de ello son los 18.000 \$ que cuesta el implante oftálmico Retisert®, y al alto porcentaje de rechazo terapéutico que aun genera. Por ello, los diferentes laboratorios invierten gran parte de sus recursos en mejorar estos aspectos y llegar a conseguir un medicamento que sea eficaz, seguro y con un precio asequible.

En España, únicamente se encuentra comercializado un inserto ocular, Mydriaser®[®], se trata de un inserto oftálmico de fenilefrina, el cual es utilizado para conseguir una midriasis preoperatoria. Además, hay dos implantes oftálmicos aprobados por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), Ozurdex® e Iluvien®, el primero es un implante que contiene dexametasona para controlar el edema macular diabético y el segundo acetónido de fluocinolona, igualmente indicado para esta patología (CIMA, 2017). Fuera de España, en concreto EE. UU., aprobados por la FDA, se pueden encontrar diferentes alternativas que son el objeto del presente trabajo.

Como ya se ha comentado, los insertos e implantes oftálmicos intentan mejorar los problemas de absorción mediante una liberación prolongada del p.a., a la vez que aumentan la adherencia terapéutica por parte del paciente al no tener que administrar el fármaco hasta pasado un largo periodo de tiempo. Dado que los componentes de la formulación y el método de elaboración ejercen una gran influencia en el control del proceso de liberación, antes del estudio monográfico de los medicamentos, nos ocuparemos de estos aspectos.

4.1. Estudio de los polímeros utilizados a nivel oftálmico

Para la fabricación de los diferentes dispositivos se utilizan tanto polímeros insolubles, solubles como biodegradables, los más utilizados son el PLGA, el alcohol polivinílico (PVA) o derivados de los polietilenglicoles, que pasaremos a describir a continuación.

El **PLGA** es un copolímero biodegradable del ácido poliláctico y poliglicólico, que en medio acuoso sufre un proceso de hidrólisis (*Figura 7*), que está condicionado por su naturaleza, especialmente su peso molecular, temperatura de transición vítrea (T_g), contenido en humedad, y sobre todo su proporción relativa de sus unidades monoméricas.

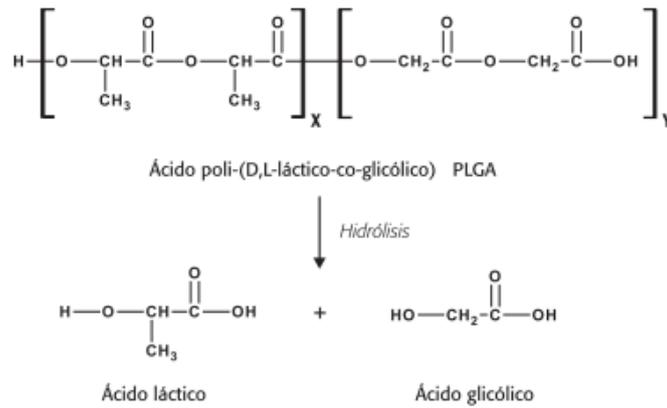


Figura 7.- Proceso de degradación del PLGA (Rosas and Pedraz, 2007).

En efecto, se ha comprobado que, a mayor concentración de ácido glicólico, más rápida es la degradación del polímero, esto se debe a que presenta mayor carácter hidrófilo que el ácido láctico, por lo que la matriz absorbería agua más rápidamente y se degradaría con mayor velocidad, con lo cual aumentaría la velocidad de liberación del fármaco.

Otro factor que afecta a la velocidad de degradación del compuesto es el grado de cristalinidad del polímero, de manera que cuanto más amorfo sea esta, mayor tasa de hidratación e hidrólisis presenta. Por norma general, la Tg del polímero se encuentra por encima de la temperatura corporal, lo que provoca que sea una estructura muy rígida, aunque esta puede disminuir al reducir el contenido de lactato en la composición y al disminuir el peso molecular (Costa et al., 2004; Jain, 2000).

Otro de los polímeros más utilizados en los medicamentos oftálmicos es el **PVA**, polímero sintético, hidrófilo, biodegradable y biocompatible. Este compuesto se obtiene de la hidrólisis en medio básico del acetato de polivinilo, donde se eliminan los grupos acetatos (*Figura 8*). Dado que el PVA es un polímero muy soluble en agua, es necesario la reticulación del compuesto para disminuir su hidrofilia. En este proceso, se forman enlaces intra- e inter- moleculares que estabilizan su estructura. El grado de reticulación determina la capacidad de absorción de agua y por consecuencia las propiedades físicas, químicas y difusivas del polímero (Baker et al., 2012; Jiang et al., 2011).

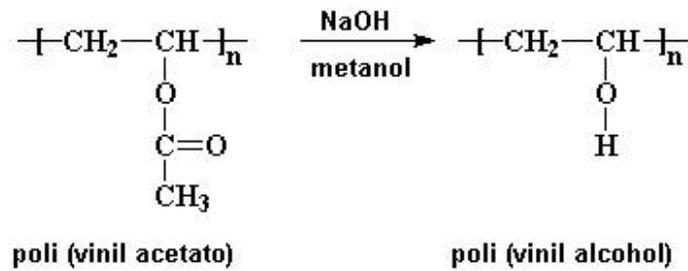


Figura 8.- Hidrolisis del acetato de polivinilo para formar el alcohol polivinílico. Disponible en: <https://tecnologiadelosplasticos.blogspot.com/2012/03/alcohol-de-polivinilo.html>

Este proceso se puede llevar a cabo por diferentes métodos, uno de los más utilizados consiste en someter el polímero a ciclos sucesivos de congelación y descongelación, el número de ciclos determina las características del producto obtenido (HENNINK and Van Nostrum, 2002; Martínez, 2013). Otra forma de conseguir su reticulación es por disolución en disolvente orgánico y posterior evaporación de este, uno de los más utilizados es el ácido maleico (Carlo and Habert, 2018).

Por último, tenemos derivados de los **PEG**, polímeros muy ampliamente utilizados en la industria farmacéutica, obtenidos mediante polimerización del óxido de etileno en presencia de un catalizador. Los de elevado peso molecular se utilizan para obtener matrices hidrófilas, capaces de llevar a cabo una liberación prolongada de fármacos. Dado que estructuralmente son alcoholes, se pueden conjugar con otros compuestos (formando éteres o ésteres), modificando así sus propiedades. En la bibliografía aparece recogido la aplicación oftálmica de su conjugado con succinimidil glutarato, cuya estructura se recoge en la *Figura 9* (Melgarejo Diaz, 2015; Rowe et al., 2009).

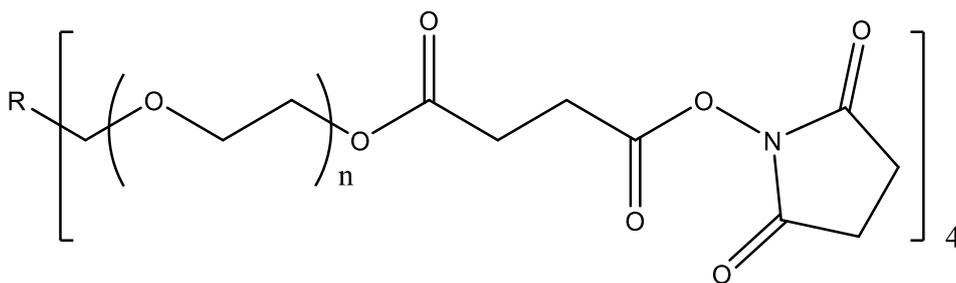


Figura 9.- Polímero de PEG y succinimidil glutarato.

4.2. Métodos de elaboración de los insertos e implantes oftálmicos

Básicamente hay tres procedimientos para su obtención, mediante compresión, extrusión o inyección.

En la técnica de **compresión** se utilizan matrices especiales, que permiten obtener comprimidos, de tamaño muy pequeño (entre 0,5 mm y 1,5 mm de grosor) y sin aristas. Aunque teóricamente

se podrían emplear las tres vías más habituales, compresión vía seca, previa granulación vía húmeda o directa, esta última es la más habitual. El producto obtenido tiene por tanto la forma física de un comprimido.

El proceso de **extrusión** consiste en fundir el material polimérico y mezclarlo con los demás componentes de la formulación, posteriormente con ayuda de un tornillo sin fin, la masa fundida se hace pasar sobre un tamiz y los cilindros obtenidos serán cortados según las dimensiones requeridas.

El método de **inyección o moldeo** consiste básicamente en introducir en un molde la formulación en estado líquido e inducir posteriormente la reticulación del polímero. Se obtiene un producto sólido con la forma del molde elegido (HARWOOD, 1983).

4.3. Insertos oftálmicos

4.3.1. Lacrisert®

Bajo el nombre de *Lacrisert® (hidroxipropilcelulosa inserto oftálmico)* se comercializa un inserto oftálmico estéril, soluble, de forma cilíndrica, de diámetro 1,27 mm y 3,5 mm de longitud (*Figura 10*), que contiene 5 mg de hidroxipropilcelulosa (HPC) y está indicado para el tratamiento del síndrome del ojo seco severo. Se trata de una matriz hidrófila, que se coloca en el saco conjuntival inferior en el lado temporal que se irá erosionando con el tiempo. Este medicamento no presenta ningún equivalente terapéutico en el mercado español, para el tratamiento de esta patología se utilizan colirios o pomadas como alternativa.



Figura 10.- Cartonaje y contenido de *Lacrisert®* (Romacho et al., 2018).).

4.3.1.1. Formulación

Está compuesto por una única sustancia, la HPC, polímero derivado de la celulosa cuya estructura se recoge en la *Figura 11*, responsable de la acción farmacológica. Se obtiene haciendo reaccionar la celulosa purificada con óxido de propileno a presión y temperatura elevada en medio básico (Rowe et al., 2009).

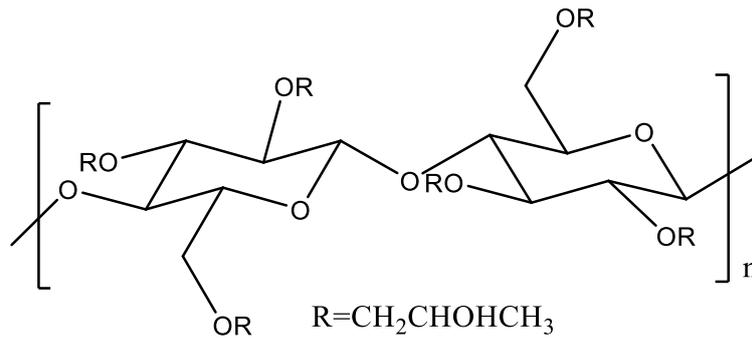


Figura 11.- Fórmula química de la HPC.

La HPC estabiliza la película lagrimal, aumentando el tiempo de rotura, lo que provoca que coincida con la frecuencia de parpadeo evitando los problemas que derivan del ojo seco, además, aporta lubricación al ojo y lo protege de los agentes externos. Se utiliza para el tratamiento del síndrome del ojo seco severo reduciendo su sintomatología como la hiperemia conjuntival, queratitis corneal, picor, sensación de cuerpo extraño o visión borrosa (Romacho et al., 2018; Rowe et al., 2009; Wander and Koffler, 2009).

4.3.1.2. Mecanismo de liberación y forma de administración

Como ya se ha indicado, Lacrisert® es un inserto soluble formado únicamente por HPC, que se solubiliza poco a poco al entrar en contacto con el fluido lagrimal, provocando una duración del efecto entre 14-18 horas. Al ser un derivado de la celulosa, metabólicamente se comporta igual que esta, es decir, no se metaboliza (Food and Drugs Administration, n.d).

En cuanto a su forma de administración, al ser un producto estéril, es muy importante guardar en todo momento unas condiciones de asepsia. Al abrir el blíster donde se encuentra el inserto, el paciente se debe de lavar las manos con agua y jabón, para evitar cualquier tipo de contaminación, y posteriormente depositarlo en el saco conjuntival inferior, en el lado temporal, con la ayuda de un aplicador suministrado junto con el medicamento (*Figura 12*). Su adecuada colocación es muy importante, ya que se debe de evitar el contacto con la córnea o con el limbo esclerocorneal, si esto ocurre se producirá unas molestias que pueden provocar su expulsión. Una vez colocado el sistema, el paciente debe de mirar hacia abajo, mientras sujeta su párpado inferior y posteriormente soltarlo, para que el inserto quede depositado en el fondo del saco conjuntival y no en el borde del párpado (Food and Drugs Administration, n.d).



Figura 12.- Colocación de Lacrisert® en el fondo del saco conjuntival. Disponible en:

<https://orlandoeyeinstitute.com/medical-treatments>

4.3.1.3. Ventajas e inconvenientes

La principal ventaja en el uso de Lacrisert®, es la reducción de la posología que presenta este medicamento frente a su equivalente terapéutico convencional, que serían las lágrimas artificiales. Estas últimas necesitan una instilación cada 3-4 h en los pacientes con patologías más severas, como el síndrome del ojo seco severo. Además, se ha comprobado que algunos pacientes presentan una gran dificultad al administrarse un colirio, debido a su edad o patologías físicas que puedan presentar, como es el caso del Parkinson. Este problema desaparece con el inserto, ya que este permanecerá durante 14 h, sin que haya necesidad de otra administración.

4.3.1.4. Método de elaboración

Dado que la HPC es un compuesto con propiedades termoplásticas y que Lacrisert® presenta una forma cilíndrica, su elaboración podría ser mediante extrusión o inyección, obteniéndose un cilindro, que posteriormente es cortado para obtener las dimensiones requeridas (HARWOOD, 1983).

4.3.2. Dextenza®

Este medicamento se comercializa bajo el nombre de *Dextenza® (inserto oftálmico de dexametasona) 0,4 mg para uso intracanalicular*. Se trata de un inserto oftálmico reabsorbible, estéril, de forma cilíndrica de 3 mm de tamaño, de color amarillo fluorescente y que contiene 0,4 mg de p.a. (Figura 13). Está constituido por una matriz hidrófila, que se inserta en el canalículo lagrimal inferior y que se irá erosionando poco a poco. Este medicamento está indicado para reducir la inflamación provocada por una operación intraocular. Se debe conservar en el frigorífico entre 2 y 8 °C, evitando que se congele y protegiéndolo de la luz (Food and Drugs Administration, nd). Dado que no existe ningún inserto similar en el mercado español, también es necesario recurrir a la utilización de colirios, para el tratamiento de esta enfermedad.



Figura 13.- Cartonaje y contenido de Dextenza®. Disponible en:

<https://www.dextenza.com/insertion-and-storage/>

4.3.2.1. Formulación

Seguidamente comentaremos brevemente algunas de las características de los componentes de su formulación (Food and Drugs Administration, n.d).

- **Dexametasona:** corticoesteroide de gran potencia antiinflamatoria, cuya estructura se muestra en la *Figura 14*. En este medicamento, su mecanismo de acción es inhibir el acceso de los leucocitos a la zona inflamada, suprimiendo los efectos o la producción de mediadores de la inflamación como son las citoquinas. A parte de su gran efecto antiinflamatorio, también presenta un efecto inmunosupresor que hay que tener en cuenta a la hora de prescribir dicho fármaco (Flórez, 2014).

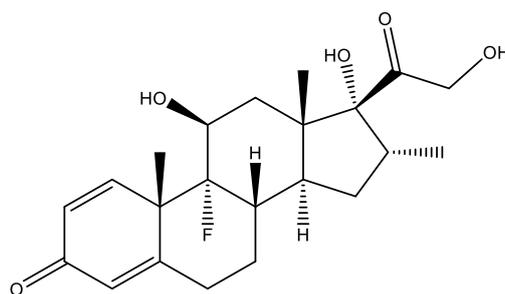


Figura 14.- Fórmula química de la Dexametasona.

- **Polímero de PEG y succinimidil glutarato:** constituyente de la matriz hidrófila donde se dispersa el p.a., que tras su contacto con el fluido lagrimal dará lugar al hidrogel que controla la liberación del fármaco. Se trata de un polímero erosionable, que se irá degradando, por lo que no será necesario retirarlo una vez haya liberado todo el p.a. (Zhao and Harris, 1997).

- **Acetato de trilisina:** agente reticulante, que al ser adicionado al polímero hidrófilo anteriormente descrito forma la matriz o malla reticulada (Bennett; et al., 2017).
- **Fluoresceína:** colorante muy utilizado en oftalmología por su capacidad de producir la tinción de la lágrima (Sawhney A, 2013).
- **Fosfato de sodio monobásico y dibásico:** mezcla tampón.
- **Agua para inyectables:** vehículo necesario para que se pueda producir la polimerización del PEG y succinimidil glutarato, y que permanece en forma de trazas como constituyente del polímero (Melgarejo Diaz, 2015).

4.3.2.2. Mecanismo de liberación y forma de administración

Como ya se ha comentado, Dextenza® es un medicamento de liberación prolongada tipo matriz hidrófila y por tanto erosionable. La liberación del fármaco permite un efecto antiinflamatorio prolongado tras una operación intraocular, como es la de cataratas, además de disminuir el dolor que provoca dicha intervención (Brooks et al., 2020).

Su colocación en el canalículo lagrimal inferior (*Figura 15*), se llevará a cabo por personal sanitario cualificado, ya que puede que sea necesario la dilatación del punto lagrimal para poder introducir el inserto con ayuda de un dilatador. Una vez colocado, entra en contacto con la lágrima, lo que provoca el hinchamiento del dispositivo, aumentado su volumen, y quedando retenido en el canalículo. El oftalmólogo podrá comprobar que el inserto permanece ahí, observándolo con la lampara de hendidura y utilizando un filtro azul, debido a que se teñirá gracias a la acción de la fluoresceína (Brooks et al., 2020).

A medida que transcurre el tiempo, el inserto se va erosionando y va liberando el p.a. durante unos 30 días, tras los cuales ha perdido gran parte de su volumen debido a la hidrolisis de sus enlaces, por lo que se desprende por el conducto nasolagrimal, siendo eliminado sin que sea necesaria su extracción (Walters and Bafna, 2016).

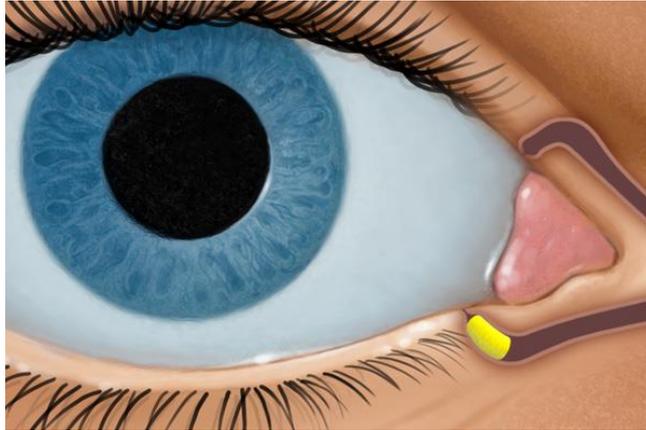


Figura 15.- Lugar de inserción de Dextenza®. Disponible en:

<https://www.ocutx.com/products/dextenza/>

4.3.2.3. Ventajas e inconvenientes

Se ha comprobado en diferentes ensayos clínicos la mayor seguridad que presenta la utilización de este medicamento frente a las gotas oftálmicas, que presentan como efecto adverso picos de presión intraocular elevados, lo cual no se produce con el uso de Dextenza®. Esto se debe a que con las gotas se administra una concentración mayor, debido a que gran parte de la instilación se perderá. En cambio, la liberación sostenida del inserto permite que la concentración liberada sea inferior, pero mantenida en el tiempo, evitándose estos picos de presión elevada, además de asegurar el cumplimiento de la posología por parte del paciente. Otra consecuencia es la disminución de la irritación ocular que provocan los conservantes, como el cloruro de benzalconio, que suelen contener las gotas oftálmicas, ya que los insertos al ser productos estériles de una única utilización, no los contienen (Brooks et al., 2020; Walters and Bafna, 2016).

4.3.2.4. Método de elaboración

Dada su forma cilíndrica y la presencia de un agente reticulante en su formulación, pensamos que el procedimiento de elaboración más lógico sería por inyección en un molde, donde se produciría el proceso de reticulación, de forma similar a como se fabrican algunos anillos vaginales. Pero debido que no se ha encontrado información al respecto, ni consultar su patente de fabricación, esta información no deja de ser una mera hipótesis.

4.4. Implantes oftálmicos

4.4.1. Retisert®

Bajo el nombre comercial de *Retisert® (implante intravítreo de acetónido de fluocinolona) 0,59 mg*, se comercializa en EE. UU. este medicamento para el tratamiento de la uveítis posterior crónica no inflamatoria. Se trata de un implante oftálmico que se inserta en el segmento

posterior del globo ocular, concretamente en la pars-plana de la retina, donde liberará durante aproximadamente 30 meses. Tampoco existe equivalente terapéutico, dado que, aunque en España se comercializa Iluvien®, con el mismo p.a. pero con una diferente dosis y para tratar el edema macular diabético, en lugar de la uveítis posterior crónica no infecciosa.

Según indica la ficha técnica, el implante tiene un tamaño aproximado de un grano de arroz (3x2x5 mm), encontrándose todos sus componentes dentro de un compartimento de silicona que presenta un orificio central recubierto por una membrana de PVA. Además, presenta una lengüeta que permite su anclaje a través de un punto de sutura a la pars-plana (Figura 16).



Figura 16.- Cartonaje y estructura de Retisert®. Disponible en:

<https://www.bauschretinarx.com/retisert/why>

La FDA aprobó su comercialización en 2005 por la vía rápida al tratarse de un medicamento huérfano para la uveítis crónica no inflamatoria, lo mismo ocurrió en Europa, siendo aprobado por la EMA en la misma fecha. Sin embargo, Bausch & Lomb, empresa encargada de su comercialización, notifica su decisión de retirar Retisert® del mercado europeo el día 16 de julio de 2007 (Haghjou et al., 2011).

4.4.1.1. Formulación

A continuación, se comenta brevemente los componentes de la formulación de Retisert®.

- **Acetónido de flucinolona:** corticoesteroide artificial (Figura 17), con un gran poder antiinflamatorio, de uso exclusivamente tópico o inhalatorio. En cuanto a su mecanismo de acción, presenta el mismo que se ha descrito con anterioridad para la dexametasona. Por otro lado, hay que tener en cuenta sus posibles reacciones adversas, como el aumento de la presión intraocular, que puede provocar glaucoma cuando se trata de una administración a largo plazo o la aparición de cataratas por el uso prolongado de corticoides. (Flórez, 2014; Jaffe et al., 2006).

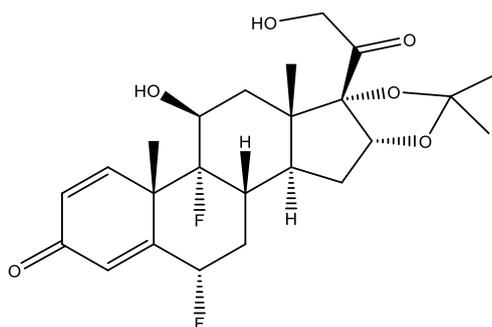


Figura 17.- Fórmula química del acetónido de fluocinolona.

- **Celulosa microcristalina:** excipiente inerte derivado de la celulosa que no se metaboliza en el organismo y no genera ningún tipo de efecto adverso, por lo que es uno de los excipientes más usados en la industria farmacéutica. Se obtiene a partir de una hidrólisis controlada en medio ácido de la α -celulosa, y posterior filtración y secado. Presenta una gran capacidad de deformación plástica, de ahí sus excelentes propiedades aglutinantes. En formas sólidas obtenidas por compresión, se suele emplearse como diluyente y excipiente de compresión directa (Robles, 2011; Rowe et al., 2009).
- **Estearato magnésico:** lubricante insoluble ampliamente utilizado en formas sólidas. Presenta un tamaño de partícula muy pequeño que unido a sus características lipófilas son responsables de sus propiedades lubricantes. Dado que es un compuesto hidrófobo que puede influir en la velocidad de liberación del p.a., se suelen utilizar a muy baja concentración (Real Farmacopea Española, 2015; Rowe et al., 2009).
- **PVA:** polímero sintético del alcohol vinílico, capaz de formar una membrana que posibilita la liberación prolongada de nuestro fármaco (Haghjou et al., 2011; Hernández et al., 2007).
- **Silicona:** polímero inerte e insoluble, que recubre todo el implante aportando flexibilidad para facilitar su colocación y disminuye la superficie de contacto del dispositivo con el medio acuoso.

4.4.1.2. Mecanismo de liberación

Según lo descrito en la ficha técnica del medicamento, la liberación prolongada del p.a. se produce gracias a la membrana semipermeable de PVA que se encuentra en el orificio de salida del medicamento.

Tras su implantación, el humor vitreo penetrará en el interior del dispositivo solubilizando al p.a. contenido en el comprimido, provocando su salida de forma controlada a través una de la membrana de PVA existente en el poro. Consideramos que el término semipermeable recogido en la ficha técnica no se puede interpretar en un sentido riguroso, ya que evidentemente,

además de dejar pasar las moléculas de agua, la membrana debe ser permeable a las del fármaco (Food and Drugs Administration, n.d.; Jaffe et al., 2006).

Son numerosos los factores que pueden controlar la velocidad de liberación del p.a., entre los que se pueden citar están el tamaño de poro, el espesor y permeabilidad de la membrana de PVA y las características de compresión del núcleo.

El sistema está diseñado para una liberación inicial de 0,6 µg de p.a. al día, y va disminuyendo durante el primer mes hasta estabilizarse entre 0,3-0,4 µg, así durante aproximadamente 30 meses. Durante la liberación, Retisert® muestra una farmacocinética lineal, evitando una liberación en forma de bolus como en las inyecciones intravítreas, así como altas concentraciones de p.a. que pudieran generar efectos adversos (Haghjou et al., 2011).

4.4.1.3. Ventajas e inconvenientes

Antes de empezar el tratamiento con Retisert®, es necesario asegurarse de que la uveítis no está provocada por un agente infeccioso, para ello se recomienda la administración oral de un corticoide hasta que se confirme la etiología de la uveítis y a partir de ahí implantar el medicamento (Haghjou et al., 2011).

La utilización del implante, además de asegurar el cumplimiento por parte del paciente, ha puesto en evidencia que no existe paso del fármaco a nivel sistémico. Esto se ha determinado mediante un análisis de sangre en las semanas 1, 4 y 34 tras la implantación del dispositivo, obteniendo siempre resultados por debajo de los niveles de detención (0,2 ng/ml) (Food and Drugs Administration, n.d).

Los corticoesteroides, como el acetónido de fluocinolona, presentan un gran número de reacciones adversas. Dado que este medicamento permanece liberando el p.a. durante aproximadamente 3 años, puede provocar la aparición de algunos efectos secundarios. Así, se ha observado que muchos pacientes que se encuentran en tratamiento con Retisert® han requerido un tratamiento adicional al desarrollar glaucoma por el aumento de la presión intraocular que generan los corticoides. También se ha detectado la aparición de cataratas a consecuencia del tratamiento (Haghjou et al., 2011).

Otro inconveniente del implante es que al ser de tipo no erosionable es necesario una segunda intervención quirúrgica para su extracción, por lo que aumenta la probabilidad de alguna complicación, como puede ser el desprendimiento de retina. La retirada del dispositivo se llevará a cabo una vez se haya liberado todo el fármaco, es decir, cuando vuelva a aparecer la inflamación recurrente característica de la uveítis crónica no infecciosa.

4.4.1.4. Método de elaboración

A continuación, planteamos su posible proceso de elaboración, basándonos en su aspecto externo y componentes de su formulación, dado que no hemos encontrado información específica al respecto. Como ya se ha comentado, se trata de un comprimido probablemente elaborado por compresión directa, recubierto con una membrana de PVA aplicada, presumiblemente, mediante un equipo de lecho fluido, y un recubrimiento externo de silicona, que dado su grosor podemos suponer que se ha aplicado por inmersión en un molde. El comprimido presenta en su parte central un orificio de bordes redondeados a modo de poro, realizado posiblemente mediante láser. Su finalidad es eliminar el recubrimiento externo de silicona dejando al descubierto la membrana de PVA y, por tanto, permitiendo el acceso del medio acuoso al interior del comprimido y la posterior salida del p.a. una vez solubilizado. De nuevo el tamaño del poro, y el espesor y permeabilidad de la membrana son factores que controlarían la velocidad de liberación del fármaco.

4.4.2. Yutiq®

En EE. UU. se comercializa bajo el nombre *Yutiq® (implante intravítreo de acetónido de fluocinolona) 0,18 mg*, un medicamento que contiene 0,18 mg de p.a., indicado como el anterior para el tratamiento de la uveítis crónica no infecciosa, que afecta principalmente al segmento posterior del globo ocular. Es un dispositivo de color marrón claro que presenta unas dimensiones de 3,5 mm de longitud y 0,37 mm de diámetro, y está constituido por un cilindro de poliimida que contiene una matriz polimérica inerte de PVA en la cual se encuentra disperso el fármaco. Dicho tubo se encuentra sellado en uno de sus extremos por una tapa de silicona y en el otro presenta una membrana permeable de PVA (*Figura 18*). El implante viene precargado en un aplicador que será necesario para su administración (Food and Drugs Administration, n.d).

Yutiq® fue aprobado por la FDA en diciembre de 2018, mientras que todavía no ha sido aprobado por la EMA. Se le considera un equivalente terapéutico a Retisert®, ya que ambos son implantes intravítreos, contienen el mismo p.a. y están indicados para la misma patología. En cambio, su forma farmacéutica, formulación, elaboración y mecanismo de liberación del fármaco son muy diferentes.

Tampoco existe equivalente terapéutico en España, dado que, aunque se comercializa Iluvien®, de similar estructura, composición y mecanismo de liberación, lo hace a diferente dosis de p.a., y por tanto como hemos comentado en el medicamento anterior, ambos se emplean en el tratamiento de enfermedades diferentes.



Figura 18.- Cartonaje y estructura de Yutiq®. Disponible en: <https://yutiq.com/>

4.4.2.1. Formulación

Como ya ha comentado, este medicamento contiene acetónido de fluocinolona como p.a. y cuatro excipientes cuyas principales características comentamos a continuación.

- **PVA:** compuesto polimérico sintético, constituyente de la matriz polimérica donde se encuentra disperso el fármaco. Además, controla la liberación del p.a. ya que forma una membrana permeable en el extremo del soporte de poliimida por donde se produce la liberación.
- **Poliimida:** polímero formado por unidades repetidas de imidas, material inerte, que presenta gran resistencia térmica, química y buenas propiedades mecánicas, por lo que es cada vez más utilizado por la industria farmacéutica (Cerrón-infantes and Unterlass, 2016). En este medicamento, su función específica como ya se ha comentado, sería constituir el soporte inerte de forma cilíndrica dentro del cual se aloja la matriz polimérica de PVA que contiene disperso el fármaco.
- **Silicona:** polímero inerte con gran estabilidad fisicoquímica e insoluble que es utilizado como tapón de unos de los extremos del tubo de poliimida.
- **Agua para inyectables:** vehículo necesario para el proceso de formación de la matriz polimérica.

4.4.2.2. Mecanismo de liberación y forma de administración

Aunque Yutiq® es un medicamento relativamente nuevo, como hemos indicado utiliza un mecanismo de liberación similar a Iluvien®, implante oftálmico de acetónido de fluocinolona comercializado tanto en EE. UU. como en España para el tratamiento del Edema Macular Diabético desde 2013 (Banker et al., 2018).

Yutiq®, consigue una liberación prolongada de fármaco de 0,25 µg/día durante un tiempo aproximado de 36 meses, a velocidad constante, si bien al principio del tratamiento la liberación del p.a. es algo mayor hasta que el sistema se estabiliza (Food and Drugs Administration, n.d).

Así, tras ser implantado en el segmento posterior del globo ocular, el dispositivo entra en contacto con el humor vitreo que penetra en el implante a través de la membrana permeable de PVA, que se encuentra en uno de los extremos del dispositivo. El fluido penetra en el implante y va hidratando la matriz de PVA, disolviendo el p.a. de tal forma que este irá difundiendo poco a poco hacia el exterior, atravesando la membrana (Figura 19). Al tener uno de los extremos sellados con silicona, se reduce la superficie de contacto del dispositivo con el medio, provocando un aumento del tiempo de liberación del fármaco (Habib, 2018).

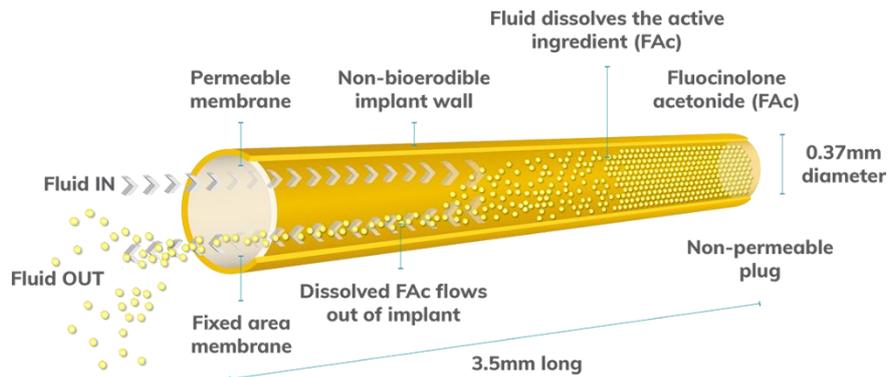


Figura 19.- Mecanismo de liberación de Iluvien® (similar a Yutiq®). Disponible en:

<https://www.iluvien.co.uk/about-iluvien/>

En cuanto a la administración, se llevará a cabo con ayuda de un aplicador, donde se encuentra contenido el implante y una aguja de calibre 25. La inserción se realizará a 4 mm del limbo esclero-corneal hacia el lado temporal-inferior (Food and Drugs Administration, n.d).

4.4.2.3. Ventajas e inconvenientes

Aunque con el empleo de este medicamento se elimina la posibilidad de que haya un fracaso terapéutico por falta de cumplimiento por parte del paciente, ya que el implante permanece liberando el p.a. durante 36 meses, su administración también puede llevar asociada diversos problemas.

Así, se han observado en los ensayos clínicos reacciones adversas a nivel oftálmico, al igual que ocurría con los pacientes que se encuentran en tratamiento con Retisert®, tales como cataratas o glaucoma, pudiendo ser necesario un tratamiento adicional (Testi and Pavesio, 2019).

Al ser un dispositivo no erosionable será necesario una segunda intervención quirúrgica para extraer el implante, lo que conlleva un aumento de la probabilidad de que aparezca alguna complicación.

4.4.2.4. Método de elaboración

La elaboración de este medicamento se puede subdividir en varias partes; primero hay que elaborar la matriz cilíndrica de PVA donde se encuentra el fármaco. Para ello, se disuelve el p.a. junto con el polímero en agua para inyectables, manteniéndola en agitación continua a 80 °C durante 3 horas aproximadamente. Esta solución es introducida en un molde cilíndrico donde se produce la formación de la matriz polimérica mediante un proceso de congelación/descongelación (Echeverri et al., 2009).

Respecto al resto del procedimiento de elaboración no hemos encontrado información, pero en base a los componentes de la formulación podemos imaginar que el cilindro matricial obtenido se puede someter a un recubrimiento pelicular con poliimida mediante un equipo de lecho fluido, mientras que la implantación del tapón de silicona en uno de los dos extremos del tubo se podría realizar por pulverización o inmersión.

El control de la velocidad de liberación del p.a. depende tanto de las características del sistema matricial y permeabilidad de la membrana, como físicas del sistema (dimensiones y superficie en contacto del cilindro con el medio de disolución).

4.5. Insertos e implantes que se encuentran en ensayos clínicos

A pesar de llevar varios años comercializándose, todavía el número de insertos e implantes oculares que se encuentran aprobados por las principales instituciones a nivel mundial es muy reducido. La industria farmacéutica sigue invirtiendo en investigación para poder desarrollar nuevos medicamentos de liberación prolongada, para el tratamiento de enfermedades corioretinianas y vitreoretinianas de carácter crónico, para solucionar los problemas farmacocinéticos y farmacodinámicos que presentan las formas farmacéuticas convencionales (colirios, pomadas o inyecciones intravítreas), en patologías del segmento posterior del globo ocular.

Hoy en día, hay un gran número de implantes oculares que se encuentran inmersos en las diferentes fases de un ensayo clínico, como los que se pueden observar en la *Figura 20*. A continuación, se describirán brevemente algunos de los medicamentos que están en fase de investigación.

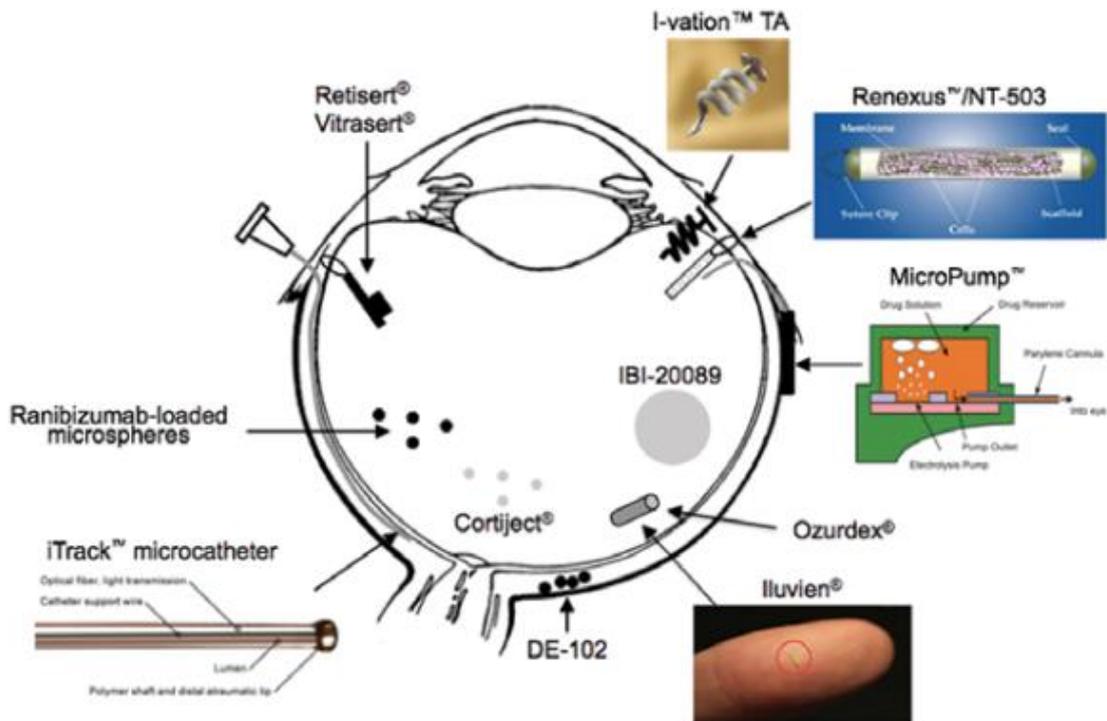


Figura 20.- Ejemplos de implantes que se encuentran en ensayo clínico (Kuno and Fujii, 2012).

- **Helios®**: se trata de un inserto oftálmico en forma de anillo de 24-29 mm de diámetro y 1 mm de grosor. Consiste en un soporte inerte de polipropileno recubierto con una matriz polimérica de silicona la que se encuentra disperso y/o disuelto bimatoprost. Se coloca alrededor del ojo y consigue liberar el p.a. durante 6 meses aproximadamente. Está indicado para el tratamiento del glaucoma y hoy en día, se encuentra en Fase III de estudio (Bertens et al., 2018; Brandt et al., 2017; Chen, 2015).
- **TODDD® (Topical Ophthalmic Drug Delivery Device)**: es un inserto oftálmico insoluble, de forma cilíndrica (20 mm de longitud, 8 mm de ancho y 1 mm de grosor) que contiene Timolol disperso en un elastómero. Debe ser colocado debajo del párpado superior en contacto con la esclerótica, está indicado para el tratamiento del glaucoma y actualmente se encuentra en Fase II (Bertens et al., 2018).
- **NT-501 o Renexus®**: es un implante intravítreo no biodegradable basado en la Tecnología de Encapsulación Celular, que consiste en la elaboración de microcápsulas con un polímero semipermeable (en nuestro caso un copolímero poliacrilonitrilo), que permite el paso de nutrientes para las células y la difusión de las proteínas formadas. Se trata de microcápsulas cargadas con células del epitelio pigmentario de la retina modificadas genéticamente para que segreguen el Factor Neutrónico Ciliar (CNFT), el cual previene la degeneración de las células fotorreceptoras, con una vida media de 90 días. Este medicamento, que actualmente, se encuentra en Fase II (Chen, 2015; Nayak

and Misra, 2018), estaría indicado para el tratamiento de la retinitis pigmentaria, entre otras enfermedades.

- **NT-503**: se trata de un implante intravítreo no biodegradable similar al anterior donde las células están modificadas para que liberen el antagonista del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF), el cual está indicado en el tratamiento de la neovascularización coroidea. Actualmente, se encuentra en Fase I del ensayo clínico (Yasin et al., 2014).
- **Novadur®**: es un implante intravítreo erosionable, que contiene tartrato de brimonidina, agonista α -2 adrenérgico, el cual puede liberar diferentes neurotrofinas, que previenen la apoptosis de fotorreceptores o del epitelio pigmentario de la retina. Se trata un cilindro formado por PLGA donde se encuentra disperso el p.a. en forma de éster, que se encuentra en Fase II para el tratamiento de la DMAE y en Fase II/III para el tratamiento de la retinosis pigmentaria (Kuno and Fujii, 2010).
- **I-Vation®**: se trata de un implante intravítreo consistente en un soporte helicoidal, de naturaleza metálica (principalmente titanio), recubierto de un polímero no biodegradable (mezcla de EVA con polibutil metacrilato), en el que se encuentra disperso y/o disuelto el fármaco (acetónido de triamcinolona). Consta de dos partes, una plana, la cual se utiliza para su anclaje y una con forma helicoidal, que consigue aumentar la superficie de contacto entre el implante y el medio a la altura de la pars-plana. Actualmente, este medicamento acaba de terminar la Fase II del ensayo clínico para el tratamiento del edema macular diabético, consiguiéndose una liberación por un periodo de aproximadamente dos años (Barnett, 2009; Thrimawithana et al., 2011).
- **ProDex®**: son liposomas formulados con dexametasona, los cuales son inyectados en el vítreo donde se libera el p.a. durante 6 meses. Está indicado para el tratamiento de las diferentes patologías oculares y se encuentra en Fase II (Nayak and Misra, 2018).

5. Conclusiones

1.- Aunque los colirios y las pomadas siguen siendo la forma farmacéutica de referencia a nivel oftálmico, para ciertas patologías oculares, los insertos e implantes oftálmicos son las formas farmacéuticas de primera elección.

2.- El mercado español presenta una cierta limitación respecto al estadounidense a la hora de la utilización de estos sistemas, dado que no existen equivalentes terapéuticos para ninguna de los medicamentos estudiados: Dextenza[®], Lacrisert[®], Retisert[®] y Yutiq[®].

3.- Aunque la retirada de los insertos oftálmicos no supone una gran dificultad, la tendencia en los medicamentos estudiados es emplear polímeros solubles o biodegradables en su formulación, para evitar la necesidad de extracción.

4.- En los implantes oftálmicos, el PVA es el polímero de elección para lograr la liberación prolongada requerida por dichos sistemas, por su biocompatibilidad, biodegradabilidad y características hidrofílicas.

5.- Es evidente el interés que despiertan estos medicamentos en la industria farmacéutica, ya que son numerosos los medicamentos que se encuentran en distintas fases de desarrollo, ya sea en forma de inserto o implante, o bien como liposomas o micropartículas para administración en forma de inyección intravítrea.

6. Bibliografía

Adam Moser and Darrin M. York KR. Controlled Ocular Drug Delivery with Nanomicelles. *Bone* 2008;23:1–7.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos. [en línea]. [Consultado en febrero 2020]. Disponible en <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

Andrés-Guerrero V, Herrero-Vanrell R. Absorción de fármacos por vía tópica. Papel de la conjuntiva. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008;83:683–6.

Baker MI, Walsh SP, Schwartz Z, Boyan BD. A review of polyvinyl alcohol and its uses in cartilage and orthopedic applications. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater* 2012;100 B:1451–7.

Banker AS, Pavesio C, Merrill P. Emerging Treatments for Non-infectious Uveitis. *US Ophthalmic Rev*. 2018;11-81.

Barnett PJ. Mathematical modeling of triamcinolone acetonide drug release from the I-vation™ intravitreal implant (a controlled release platform). *Proc 31st Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc Eng Futur Biomed EMBC*. 2009; 3087–90.

Bennett S, Blaskovich P, Driscoll A, Kennedy J, Ohri R. Métodos para preparar polímeros reticulados unidos a agentes terapéuticos. ES; 2,635,004. 2017.

Bertens CJF, Gijs M, van den Biggelaar FJHM, Nuijts RMMA. Topical drug delivery devices: A review. *Exp Eye Res* 2018;168:149–60.

Bourges JL, Bloquel C, Thomas A, Froussart F, Bochot A, Azan F, et al. Intraocular implants for extended drug delivery: Therapeutic applications. *Adv Drug Deliv Rev*. 2006.

Brandt JD, DuBiner HB, Benza R, Sall KN, Walker GA, Semba CP. Long-term Safety and Efficacy of a Sustained-Release Bimatoprost Ocular Ring. *Ophthalmology* 2017;124:1565–6.

Brooks CC, Jabbehdari S, Gupta PK. Dexamethasone 0.4mg sustained-release intracanalicular insert in the management of ocular inflammation and pain following ophthalmic surgery: Design, development and place in therapy. *Clin Ophthalmol* 2020;14:89–94.

Calles JA, Bermúdez J, Vallés E. *Advanced Polymers in Medicine*. 1º ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2015.

Carlo BV Di, Habert AC. *Membranas Compuestas: propiedades superficiales y estabilidad*

térmica. Matéria (Rio Janeiro) 2018;23.

Cerrón-infantes A, Unterlass MM. Alto Rendimiento 2016;3946:3–6.

Chen H. Recent developments in ocular drug delivery. J Drug Target 2015;23:597–604.

Costa E, Arancibia A, Aïache JM. Sistemas matriciales. Acta Farm Bonaer 2004;23:259–65.

Drake RL, Vogl, Wayne A. C, Mitchell, Adam W. M. C, Gray, Henry C. Cabeza y Cuello. In: Elsevier, editor. Anat. para Estud., 2015, p. 835–1135.

Echeverri CE, Vallejo C, Londoño ME. Synthesis and Characterization of Polyvinyl Alcohol Hydrogels By Freezing/Thawing Technique for Medical Applications. Rev EIA. 2009:59–66.

Flórez J. Esteroides corticales y antiinflamatorios eteroideos. In: Masson E, editor. Farmacol. humana. 6º Edición, 2014, p. 824–36.

Food and Drugs Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. [en línea]. [Consultado en febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

García Gutiérrez S. SISTEMASOSMÓTICOS PARA LA LIBERACION SOSTENIDA DE FÁRMACOS [Trabajo de Fin de Grado en Internet]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid, 2016 [citado el 17 de marzo de 2020]

Gurtler F, Gurny R. Patent literature review of ophthalmic inserts. Drug Dev Ind Pharm. 1995;21:1–18.

Habib MS. ILUVIEN® technology in the treatment of center-involving diabetic macular edema: A review of the literature. Ther Deliv. 2018;9:547–56.

Haghjou N, Soheilian M, Abdekhodaie MJ. Sustained release intraocular drug delivery devices for treatment of uveitis. J Ophthalmic Vis Res. 2011;6:317–9.

HARWOOD RJ. Stabilized hydroxypropyl cellulose ophthalmic inserts and process to sterilize the same. EP; 0,108,661,A1. 1983.

HENNINK WE, Van Nostrum CF. Novel crosslinking methods to design hydrogels. Elsevier. 2002:13–36.

Hernández E, Cruz R, Santoyo L. Caracterización del alcohol polivinílico usado en recubrimientos de base acuosa Characterization of polyvinyl alcohol apply in aqueous film coatings. 2007;38:15–25.

Hughes PM, Olejnik O, Chang-Lin JE, Wilson CG. Topical and systemic drug delivery to the

posterior segments. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005;57:2010–32.

Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, Pearson PA, Levy B, Comstock T. Fluocinolone Acetonide Implant (Retisert) for Noninfectious Posterior Uveitis. Thirty-Four-Week Results of a Multicenter Randomized Clinical Study. *Ophthalmology.* 2006;113:1020–7.

Jain RA. The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) devices. *Biomaterials.* 2000;21:2475–90.

Jiang S, Liu S, Feng W. PVA hydrogel properties for biomedical application. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2011;4:1228–33.

Karthikeyan D, Bhowmick M, Pandey V, Nandhakumar J, Sengottuvelu S, Sonkar S, et al. The concept of ocular inserts as drug delivery systems: An overview. *Asian J Pharm.* 2008;2:192.

Kuno N, Fujii S. Biodegradable intraocular therapies for retinal disorders: Progress to date. *Drugs and Aging.* 2010;27:117–34.

LaboratoriosThea. Innovación, I+D. [en línea]. [Consultado en febrero 2020]. Disponible en: <https://www.laboratoriosthea.com/innovacion/id>

Lucas Valero M. RECURSOS TECNOLÓGICOS EN COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA [Trabajo de Fin de Grado en Internet]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid, 2016 [citado el 17 de marzo de 2020]

Mannermaa E, Vellonen KS, Urtti A. Drug transport in corneal epithelium and blood-retina barrier: Emerging role of transporters in ocular pharmacokinetics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2006;58:1136-1163.

Martínez Y. Desarrollo de matrices biopoliméricas basadas en polivinil alcohol para la liberación controlada de antibióticos y biomoléculas. Universidad Nacional de La Plata, 2013.

Melgarejo Diaz M. Sistemas peguilados para administración de fármacos. Aplicación a cáncer colorrectal y enfermedad de Fabry. 2015.

Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Real Farmacopea Española. 5^o Ed. Madrid; 2015.

Nayak K, Misra M. A review on recent drug delivery systems for posterior segment of eye. *Biomed Pharmacother.* 2018;107:1564–82.

Negre JMS. Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. Ferrer Grup

Barcelona, España 2000:29–65.

Pandhare A, Bhatt P, Saluja HS. Drug Delivery for the Retina and Posterior Segment Disease. *Drug Deliv Retin Posterior Segm Dis*. 2018;273–91.

Psimadas D, Georgoulas P, Valotassiou V, Loudos G. Molecular Nanomedicine Towards Cancer : *J Pharm Sci*. 2012;101:2271–80.

Robles LV. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos; *Rev Mex Ciencias Farm*. 2011;42:18–36.

Romacho JU, Vaquero DG, Robles PA. Insertos de hidroxipropilcelulosa en pacientes afectados con síndrome de ojo seco. *PAM*. 2018;42:387–91.

Rosas J, Pedraz J. Microesferas de PLGA: un sistema para la liberación controlada de moléculas con actividad inmunogénica. *Rev Colomb Ciencias Químico – Farm*. 2007;36:134–53.

Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. 2009.

Saettone MF, Salminen L. Ocular inserts for topical delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 1995;16:95–106.

Sawhney A. DRUG DELIVERY THROUGH HYDROGEL PLUGS. US; 8,409,606,B2. 2013.

Testi I, Pavesio C. Preliminary evaluation of YUTIQ™ (fluocinolone acetonide intravitreal implant 0.18 mg) in posterior uveitis. *Ther Deliv*. 2019;10:621–5.

Thrimawithana TR, Young S, Bunt CR, Green C, Alany RG. Drug delivery to the posterior segment of the eye. *Drug Discov Today*. 2011;16:270–7.

Urtti A. Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2006.

Vila-Jato JL. Nuevas formas de administración de medicamentos. In: Vila Jato JL, editor. *Tecnol. Farm. Vol. II Formas Farm*. 1º Edición, 2001, p. 279–445.

Villar FL. *Anatomía Ocular. Cirugía IV Oftalmol.*, 2000, p. 1–9.

Walters T, Bafna S. Efficacy and Safety of Sustained Release Dexamethasone for the Treatment of Ocular Pain and Inflammation after Cataract Surgery: Results from Two Phase 3 Studies. *J Clin Exp Ophthalmol*. 2016;07.

Wander AH, Koffler BH. Extending the duration of tear film protection in dry eye syndrome: Review and retrospective case series study of the hydroxypropyl cellulose ophthalmic insert.

Ocul Surf. 2009.

Yasin MN, Svirskis D, Seyfoddin A, Rupenthal ID. Implants for drug delivery to the posterior segment of the eye: A focus on stimuli-responsive and tunable release systems. *J Control Release*. 2014;196:208–21

Zhao X, Harris JM. Novel Degradable Poly(ethylene glycol) Esters for Drug Delivery. *ACS Symp Ser*. 1997;680:458–72.