

طبقته اخرى لا يغشها بقلاها اليونا نيه ايقين قيقوترا يحيا مطلق من ارضا  
غشا يلقم حول الطبقة القرنيه ولا يغشها عما تغشها بالاطباق لثقت بعضها  
بعضها بعضا لانه لو غشاه كله لمنع البصر من ان يتفقد ه ه  
وهي على هذا المثال



# Ocular Pharmacology

$P_k$  &  $P_d$ ,  
and relevant considerations

Καγκελάρης Κωνσταντίνος

وانما يتدرى بالاخبار عزمنا فكل واحد من الرطوبات والطبقات التي وصفنا مع  
ابتدائها وكونها ومنتها وما مواضعها وقد كنت تقدمت في اخبارك

## Regular Departments

### Annual Review

## Ocular Pharmacology and Toxicology

PHILIP P. ELLIS, MD, Denver

The subject boundaries for an annual review of ocular pharmacology and toxicology are obviously limitless. An attempt has been made here to review selected articles published in 1964 on basic pharmacology as well as on clinical therapeutics and toxicology. Previous reviews have served as a guide in the preparation of this manuscript.

### Pharmacology

A review of the historical development of pharmacologic agents important in clinical ophthalmology was presented.<sup>1</sup>

*Antibiotics and Chemotherapeutic Agents.*—During the past year the effectiveness of several new antibiotics was tested. Although not yet reported for the treatment of ophthalmic disease, these agents are described briefly, since they may become important in the management of both intraocular and extraocular infections.

Cephalothin (Keflin) is a new semisynthetic antibiotic which has been shown by in vitro studies to be effective against a broad spectrum of bacteria, including penicillinase-producing staphylococci. *Pseudomonas* and some strains of *Proteus* and enterococcus are resistant to it. The antibiotic is poorly absorbed after oral administration, but excellent blood levels are obtained after intramuscular injection of 0.5 or 1.0 gm. Patients have been successfully treated with cephalothin for a variety of infections. Although the cephalothin nucleus and the penicillin nucleus show similarities, there is no evidence of cross-allergenicity in patients.

From the Division of Ophthalmology, University of Colorado Medical Center.

Reprint requests to 4200 E Ninth Ave, Denver 80220.

Toxicity to cephalothin appears to be low.<sup>2-4</sup>

Gentamicin is a new antibiotic that is effective against a broad spectrum of organisms, including *Pseudomonas*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*, and *Staphylococcus*. Absorption from the gastrointestinal tract is poor, and the drug must be given intramuscularly. This agent has been used for the treatment of uncomplicated urinary tract infections, since it is excreted almost entirely in active form by the kidney. The drug has not been particularly effective in the treatment of gram-negative bacteremias. Labyrinthine intoxication is a side effect.<sup>5</sup> Although the drug would not have much use in ophthalmology for administration by the systemic route, local application might be of value in the treatment of gram-negative infections of the eye.

Lincomycin (Lincocin) is another new antibiotic that is effective against many strains of hospital staphylococci resistant to other antibiotics. This drug has been demonstrated to be effective in vitro and in vivo. Severe staphylococcal infections have been cleared in patients by lincomycin administered orally. Side reactions have included mild diarrhea, vague aches and pains, and generalized itching.<sup>6</sup>

An interesting report indicates that massive doses of penicillin G sometimes cure severe infections caused by several common types of gram-negative bacilli. When penicillin G, 20,000,000 to 60,000,000 units per day, was administered intravenously to patients suffering from infections due to gram-negative bacilli, good results were obtained

# Ταχεία Εξέλιξη – Μεγάλες Ανάγκες – Ευρεία Δυναμική

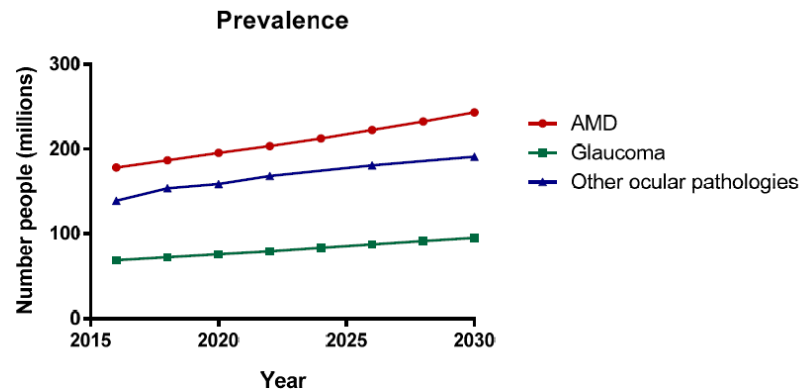


Figure 1. Prevalence of the main ocular pathologies. Data from the world report on vision published by the World Health Organization (WHO), 2019 [1].

- Η όραση θεωρείται η πιο σημαντική αίσθηση και στοιχείο κλειδί για την εξυπηρέτηση των καθημερινών αναγκών και την επιτέλεση σύνπλοκων λειτουργιών
- Η μάχη ενάντια στην απώλεια όρασης αποτελεί ορόσημο για την επίτευξη υψηλής ποιότητας διαβίωσης
- Ο **οφθαλμός** αποτελεί ένα **εξειδικευμένο όργανο** (*as unique in purpose*), με εξειδικευμένη ανατομία και περίπλοκη φυσιολογία, που προσβάλλεται από ένα τεράστιο αριθμό παθολογικών/επιβλαβών καταστάσεων
- Εκτιμάται ότι 111.8 εκατομμύρια άνθρωποι θα πάσχουν από Γλαύκωμα το 2040, 288 εκ. από ΗΕΩ
- Ειδικευμένη Pk/Pd, ιδιαίτερα απαιτητική (challenging), κυρίως λόγω των φυσικών φραγμών του οργάνου
  - Κυρίως οι οφθαλμικές φαρμακολογικές μελέτες πραγματοποιούνται διεγχειρητικά είτε σε ζωικά μοντέλα

# Εεε και, δάσκαλε?

Table 2. Providers in Eye Care

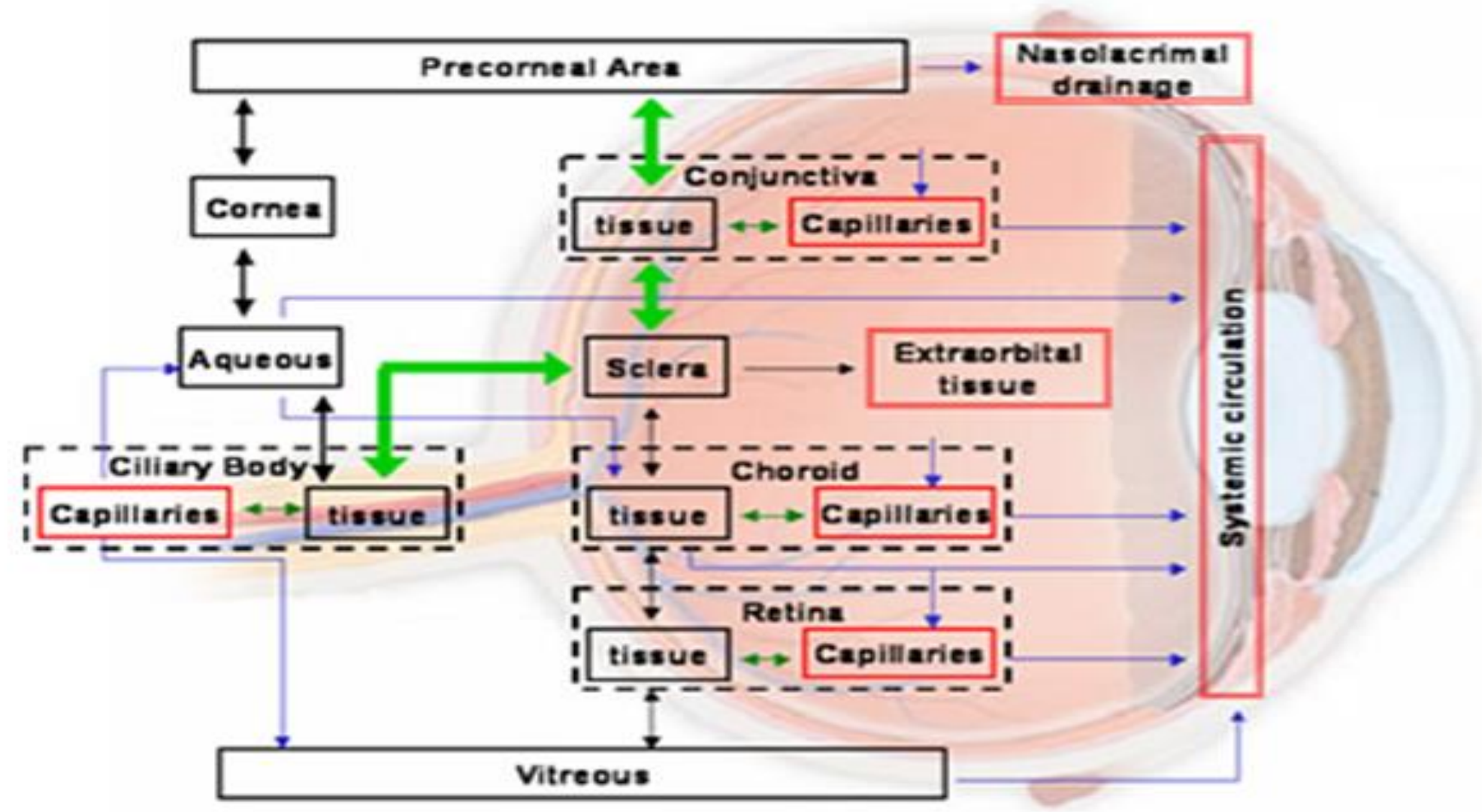
Type of Provider	Education (Minimum)				Functions			
	Bachelor's Degree	Optometry School	Medical or Osteopathic School	Residency	Prescribe Spectacles	Dispense Spectacles	Prescribe Medications	Perform Intraocular Surgery
Optician					-	X	-	-
Optometrist (OD)	X	X			X	X	X	X
Ophthalmologist (MD, DO)	X		X	X	X	X	X	X

Optometrists are allowed to perform intraocular surgery in 2 states in the United States. Other legislation is pending (eg, California SB 622). The medications that optometrists can prescribe are state dependent. There are optometric postgraduate training programs, but they are not mandatory.



# ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

# Mechanistic Description of Tissues, Connections and Mass Transport



## Barriers for ocular drug delivery

```
graph TD; A[Barriers for ocular drug delivery] --> B[Static Barriers]; A --> C[Dynamic Barriers]; A --> D[Metabolic Barriers];
```

### Static Barriers

- Cornea
- Sclera
- Bruch's membrane-choroid
- Retinal pigment epithelium

### Dynamic Barriers

- Reflex blinking
- Tear turnover
- Nasolacrimal drainage
- Conjunctival Clearance
- Episcleral Clearance
- Choroidal Clearance
- Clearance by Bulk Fluid Flow
- Uveoscleral Outflow
- Hydrostatic and Osmotic

### Metabolic Barriers

- Cytochrome P-450
- Lysosomal Enzymes

# Οι φυσικοί φραγμοί του οφθαλμού

- Ο οφθαλμός είναι ένας από τους ευκολότερα κλινικά προσβάσιμους ιστούς
- Παραταύτα, σημαντικός ο ρόλος των φυσικών προστατευτικών φραγμών (στατικοί και δυναμικοί) → ο οφθαλμός είναι το πιο δυσχερές όργανο, όσον αφορά την επίτευξη θεραπευτικών συγκεντρώσεων φαρμάκων, κυρίως στις παθήσεις του οπισθίου ημιμορίου
- **Αιματο-οφθαλμικός φραγμός**
  - Δημιουργείται από το ενδοθήλιο των τριχοειδών του αμφιβληστροειδούς και της ίριδας, του ακτινωτού επιθηλίου και του μελάγχρου επιθηλίου => διαρρηγνύεται από φλεγμονώδεις διεργασίες
  - Αποτελείται από τον αιματο-υδατικό φραγμό και τον αιματο-αμφιβληστροειδικό φραγμό => ομοιοστατικοί και προστατευτικοί μηχανισμοί
    - **Αιματο-υδατικός φραγμός:** μη μελαγχρωστικό επιθήλιο του ακτινωτού σώματος, ενδοθήλιο των αγγείων της ίριδας (στενές συνδέσεις leaky type), ενδοθήλιο του καναλιού του Schlemm
      - Η παθητική διάχυση εξαρτάται κυρίως από το ιονικό φορτίο
      - Ενεργητική μεταφορά μέσω κυστιδίων
      - Παρακυττάρια μεταφορά με τροποποίηση των στενών συνδέσεων
      - Μικρά λιπόφιλα μόρια (elimination through uveal blood circulation) > Μεγάλα περισσότερο υδρόφιλα μόρια (elimination through aqueous humour turnover)
    - **Αιματο-αμφιβληστροειδικός φραγμός:** ενδοθήλιο αμφιβληστροειδικών αγγείων (έσω αιματο-αμφιβληστροειδικός φραγμός), μελάγχρου επιθήλιο (έσω αμφιβληστροειδικός φραγμός) => προστατεύει τον αμφιβληστροειδή από μόρια της συστημικής κυκλοφορίας – στενές συνδέσεις (tight junctions)
    - Επιτρέπει επιλεκτική διαπερατότητα ουσιών – ο ρόλος της  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPase
    - Απώλεια φραγμού => οίδημα => απώλεια όρασης που οδηγεί σε τύφλωση (DR, AMD, RVO, uveitis)



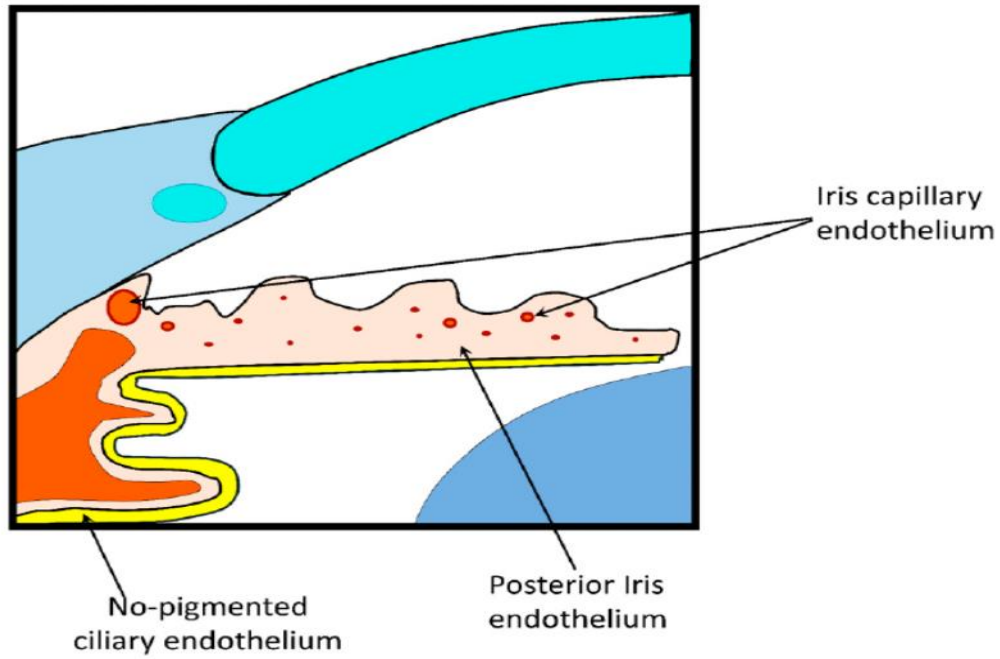
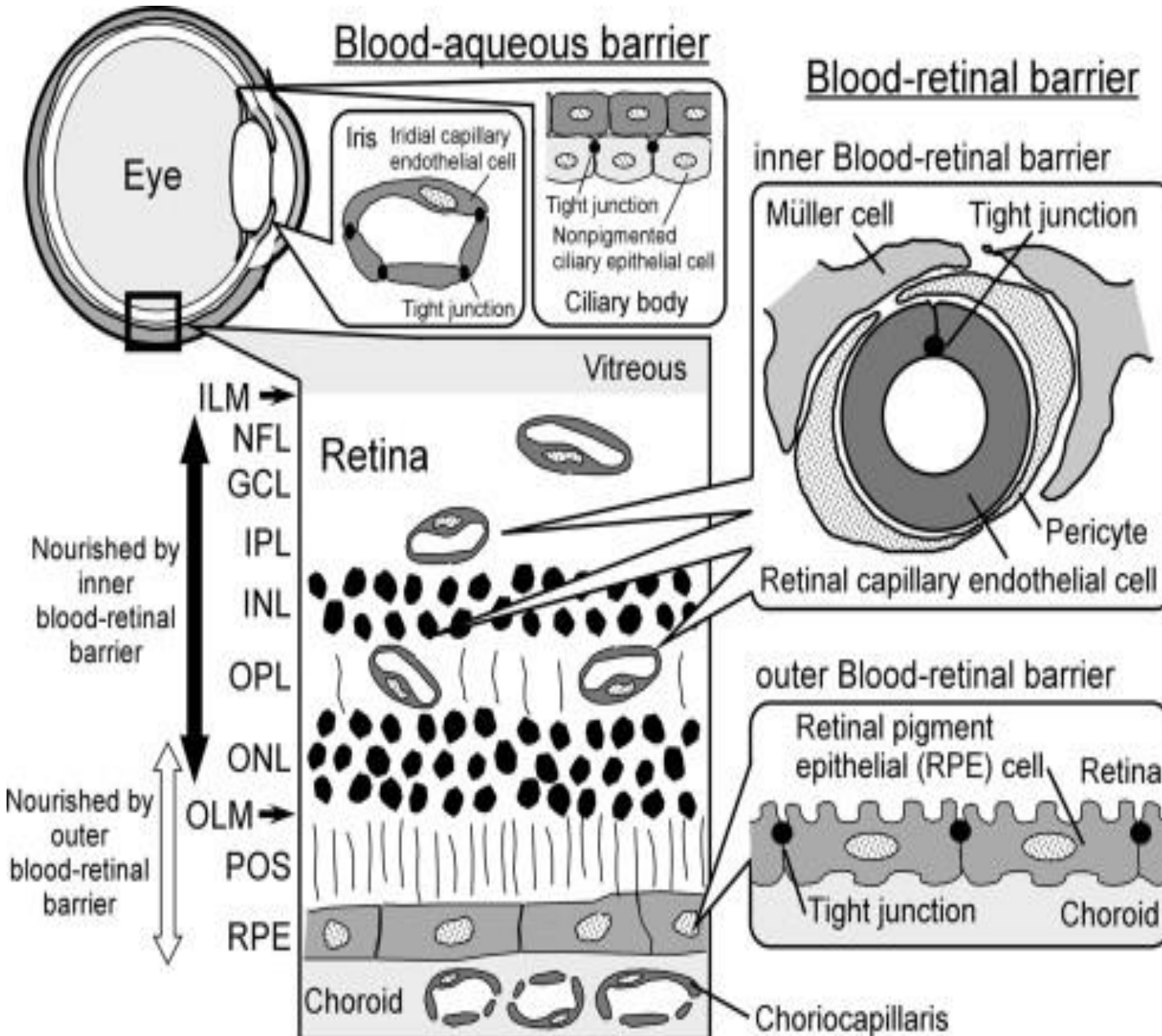
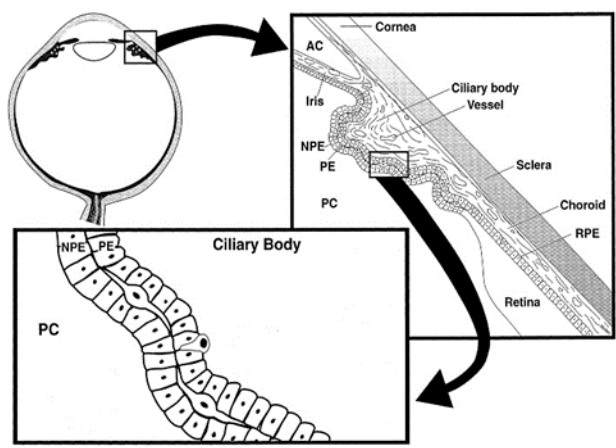
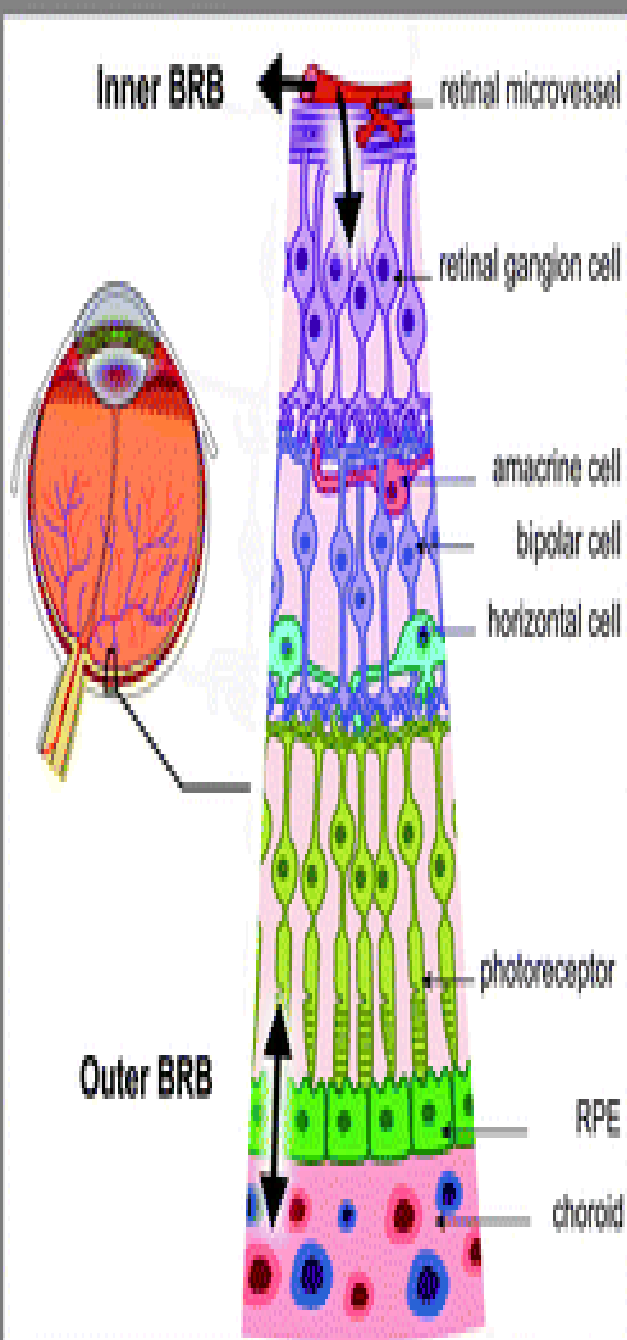


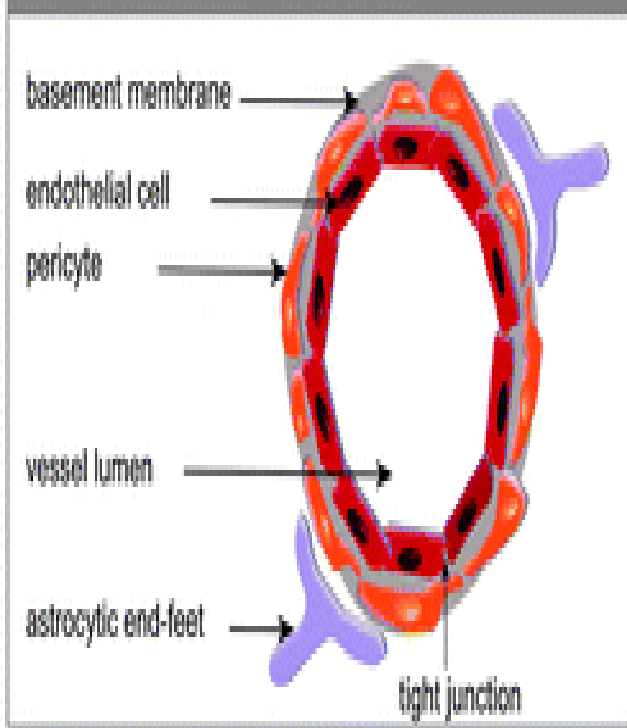
Figure 6. Blood-aqueous barrier (BAB) structure.



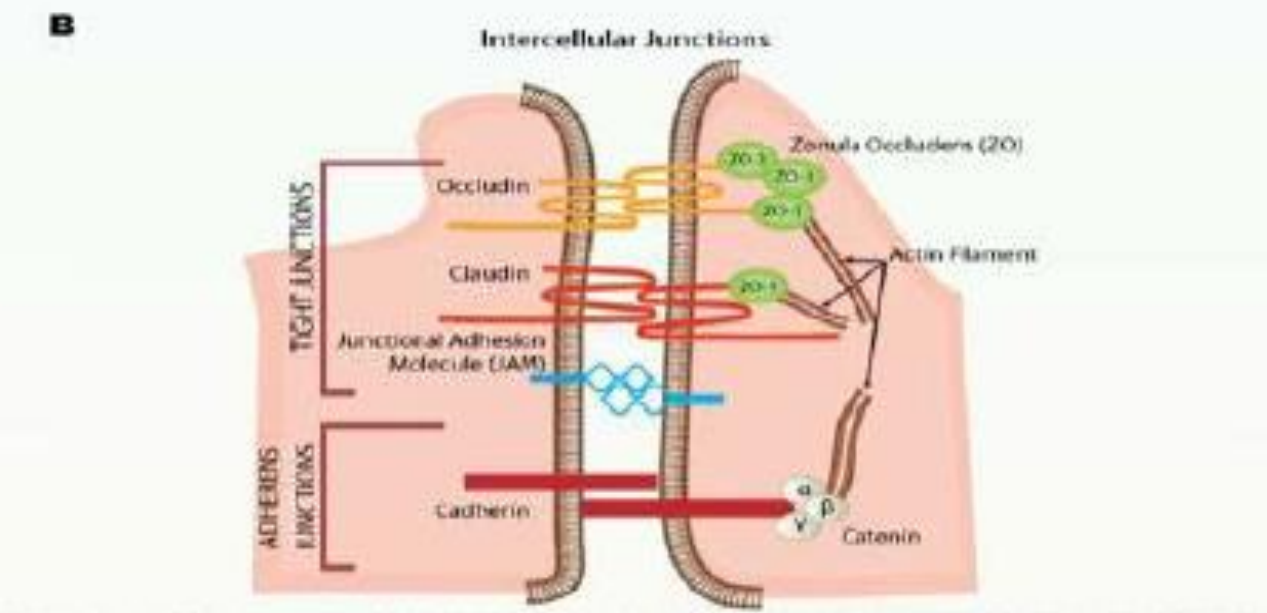
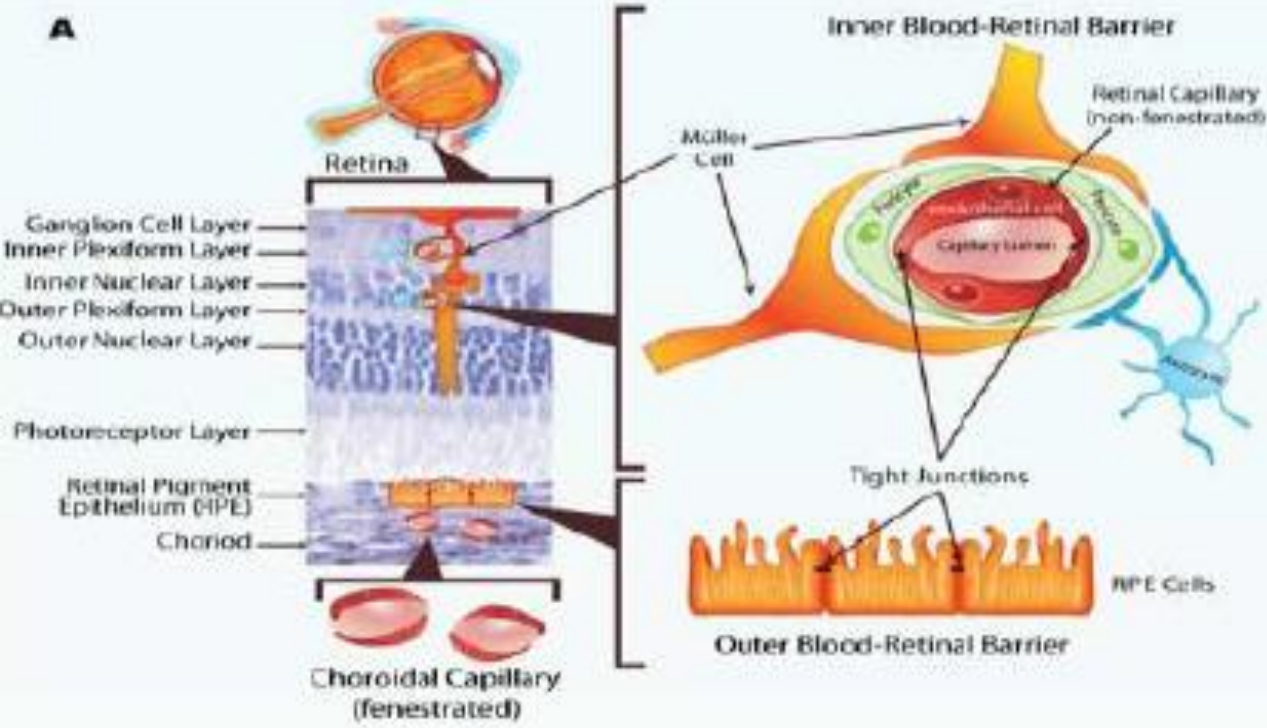
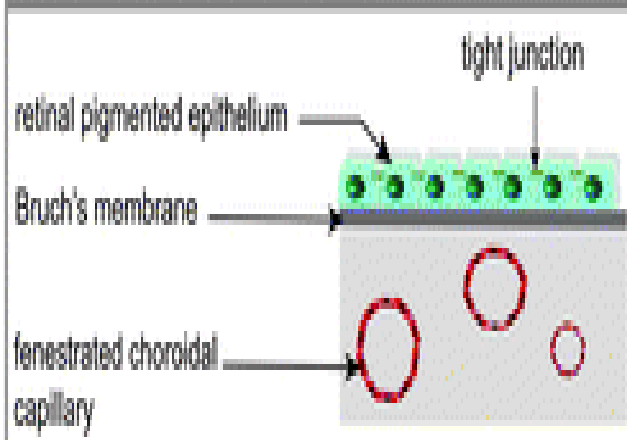
# Retina structure



# Inner BRB - endothelial barrier



# Outer BRB - epithelial barrier



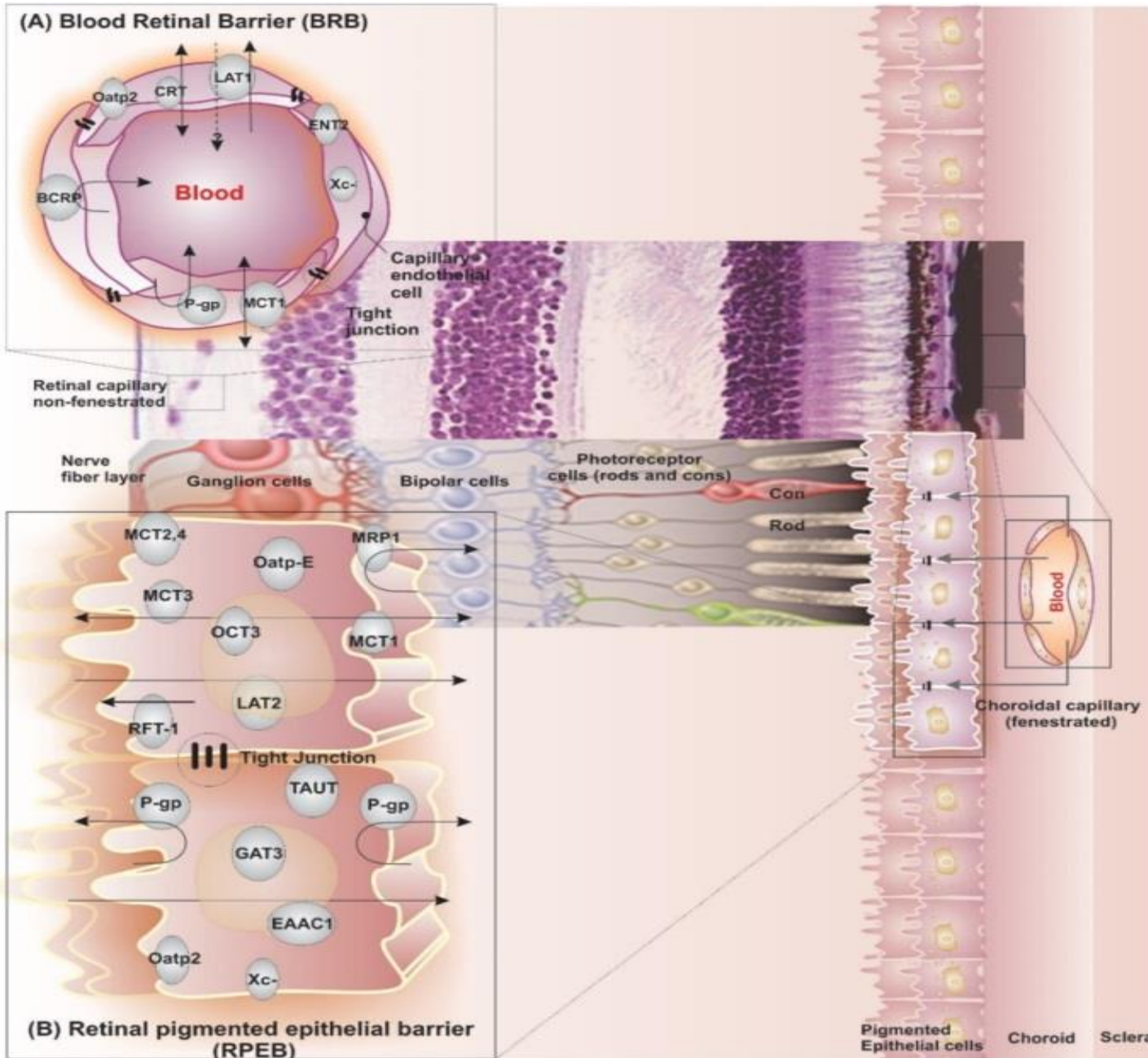
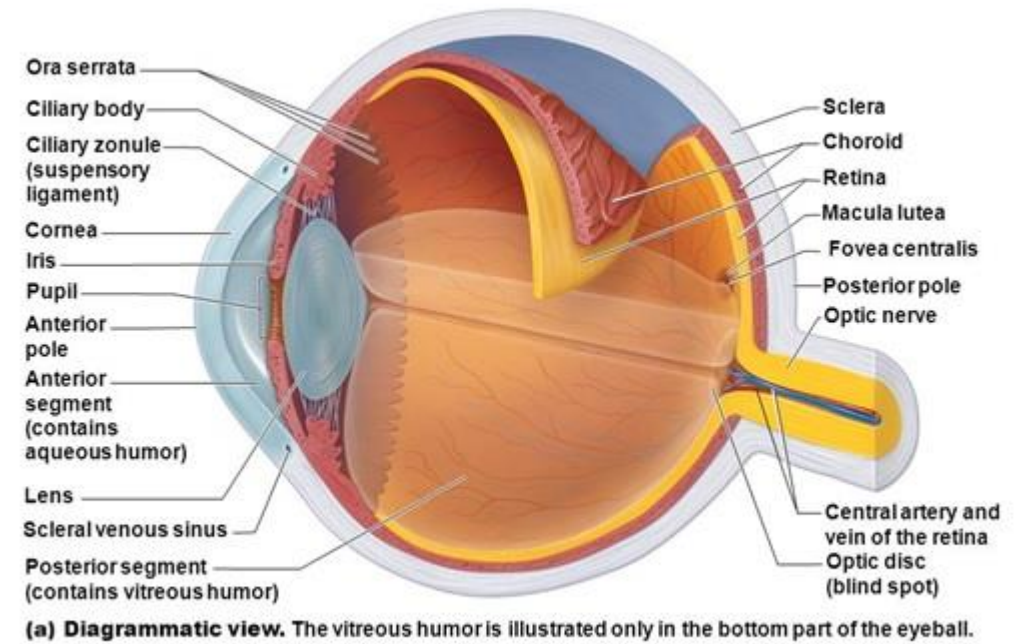
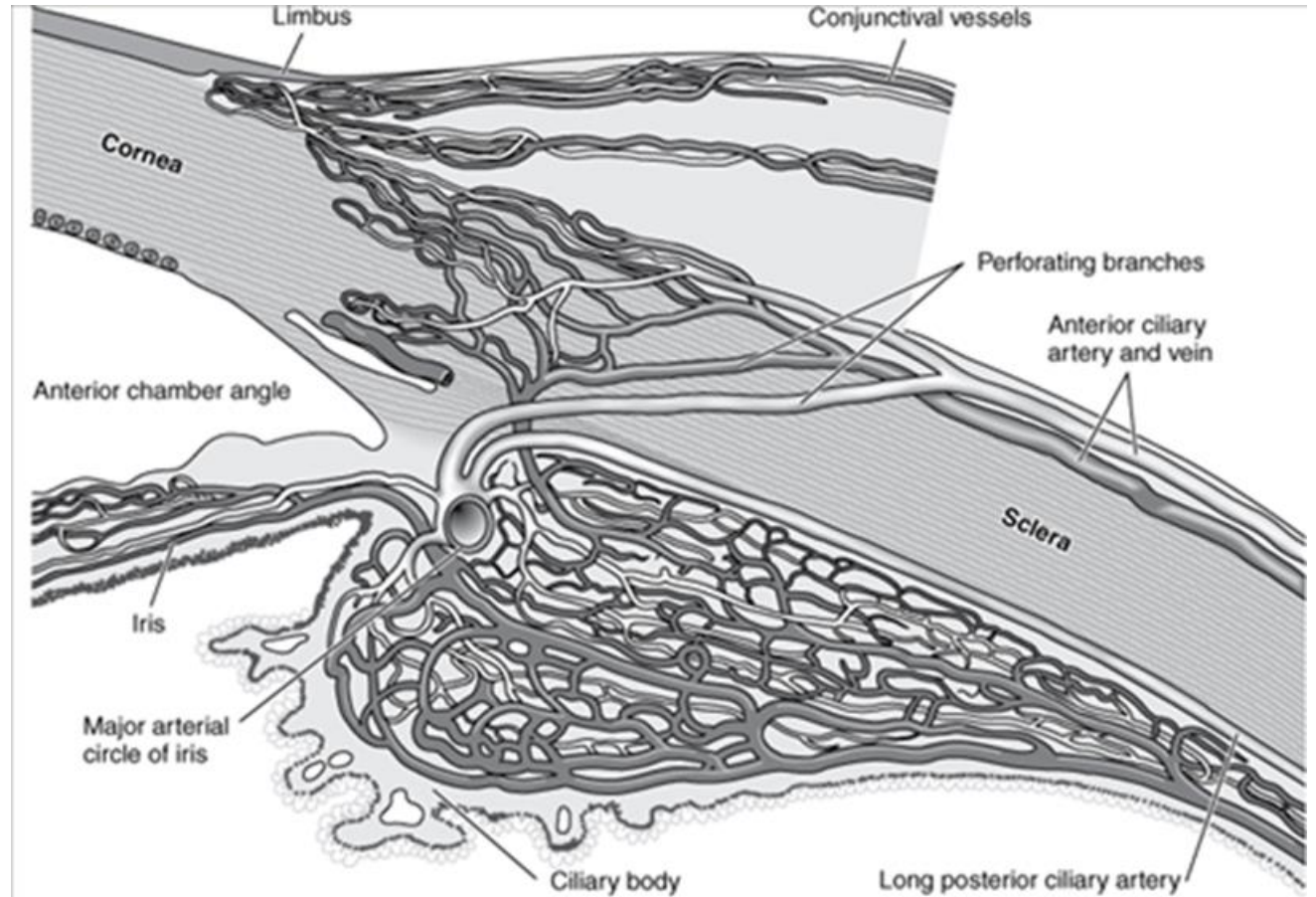
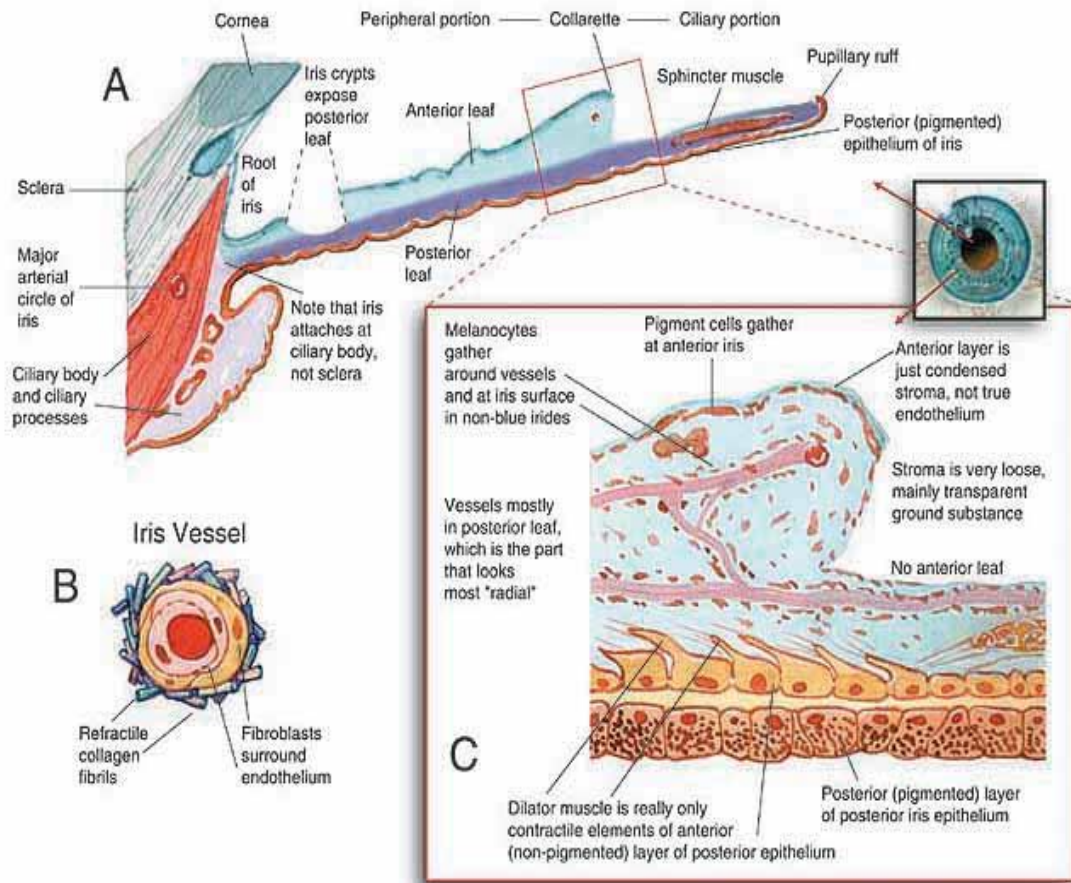


Figure 15.4a Internal structure of the eye (sagittal section).

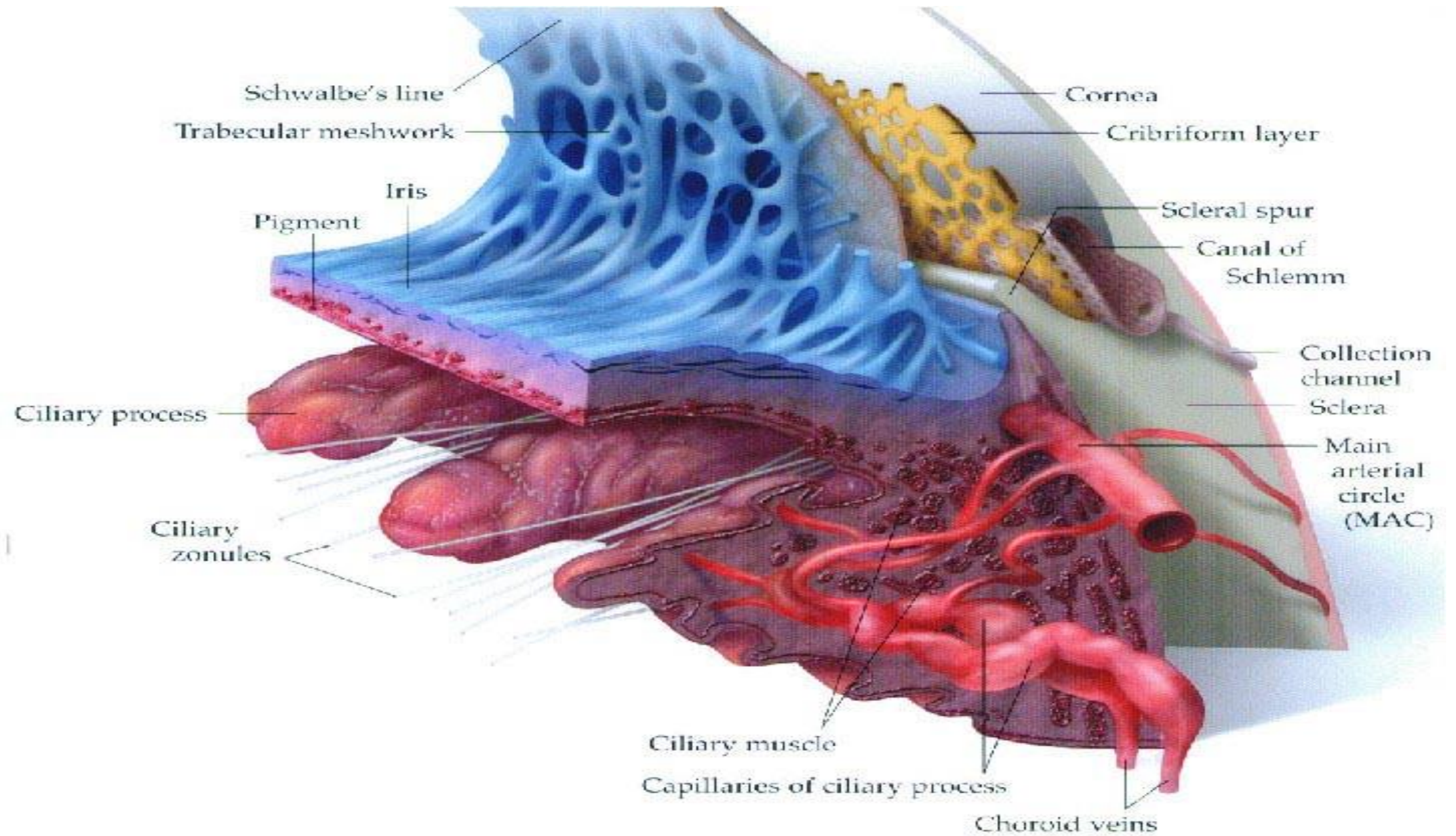


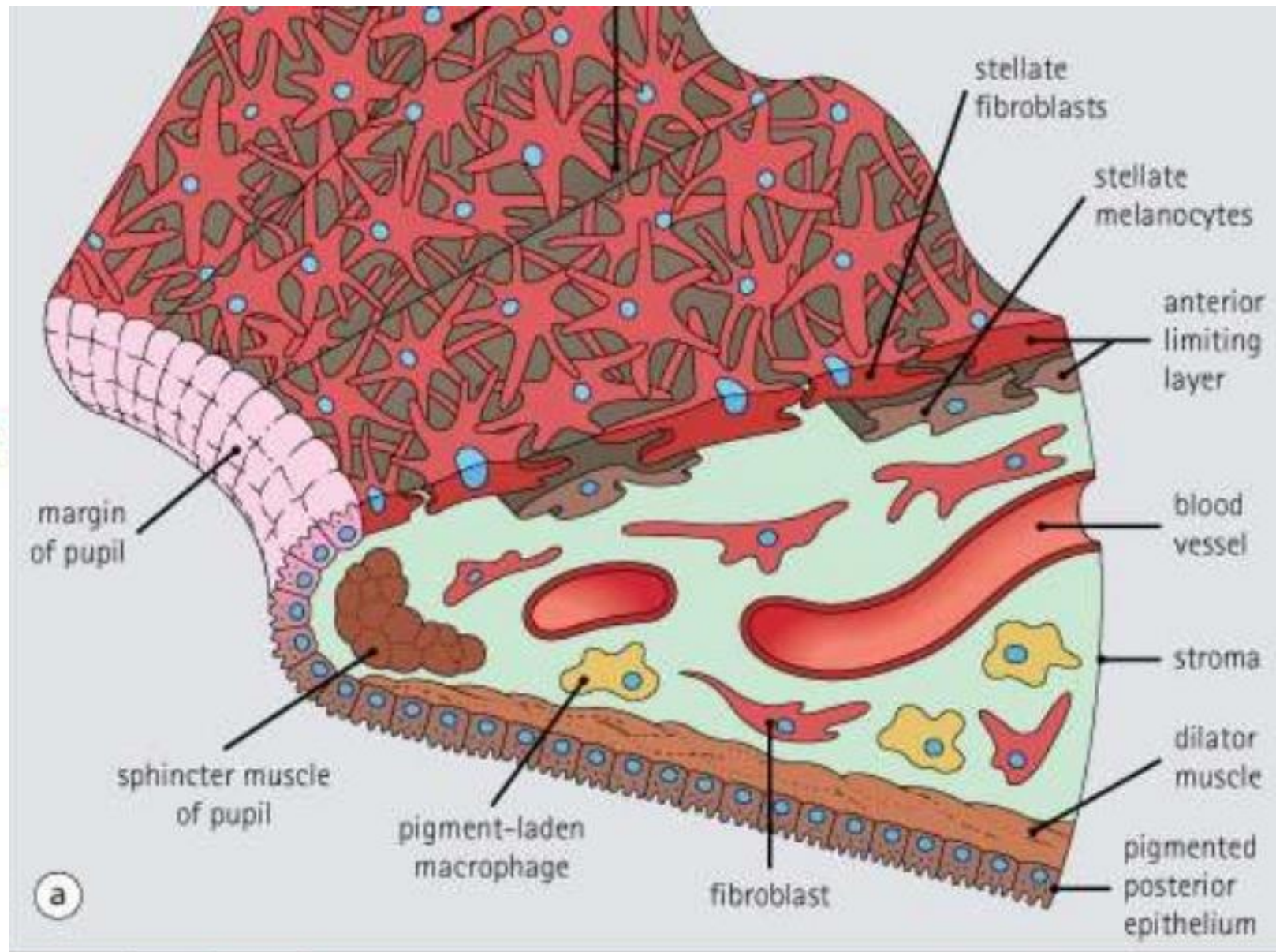
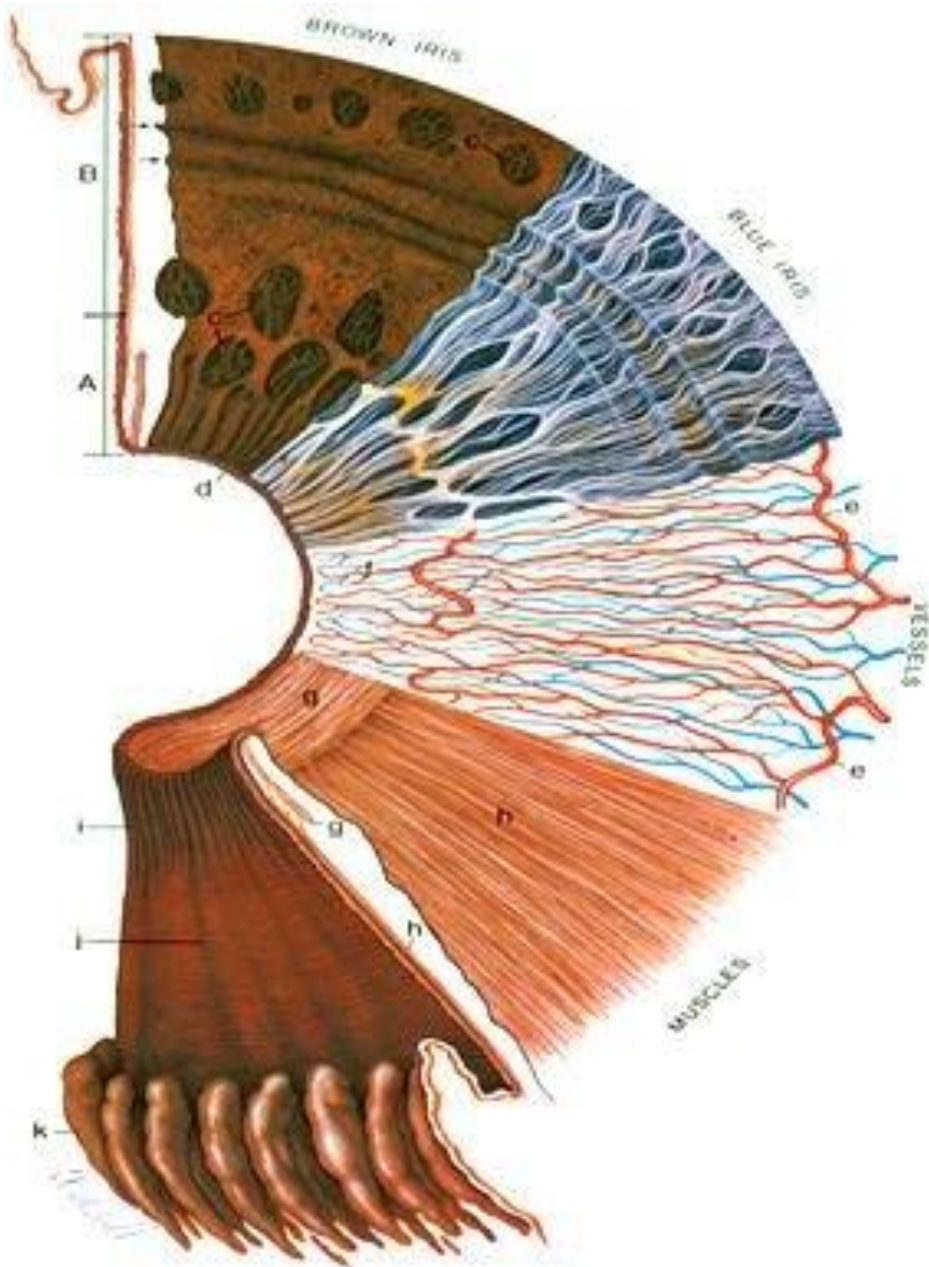
## Iris in Section



Source: Riordan-Eva P, Cunningham E: *Vaughan & Asbury's General Ophthalmology*, 18th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

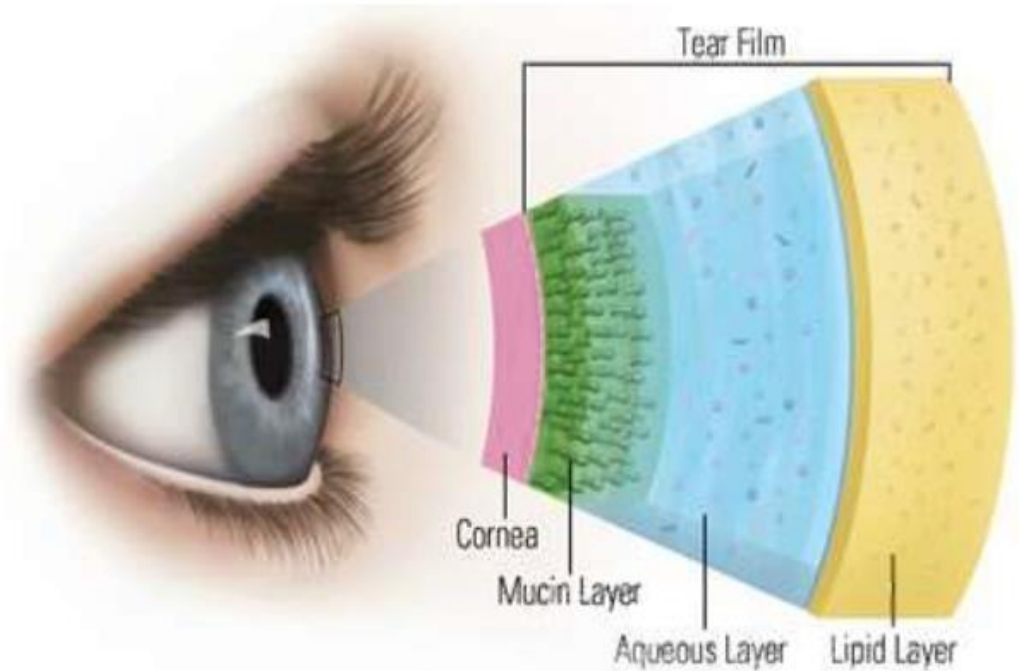
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.





## • Η δακρυϊκή στιβάδα

- Δεσμεύει και απομακρύνει ξένες ουσίες, παρέχει αντιμικροβιακή προστασία, ωσμωτική ισορροπία και θρεπτικές ουσίες
- Μειώνει την συγκέντρωση των χορηγούμενων φαρμάκων μέσω συνεχούς διάλυσης (tear turnover) και απομάκρυνσης των δακρύων (~0.5 - 1μl/min) (nasolacrimal drainage)
- Οδηγεί σε δέσμευση μερικών δραστικών ουσιών σε συστατικά του δακρυϊκού φιλμ => μείωση της συγκέντρωσης του φαρμάκου



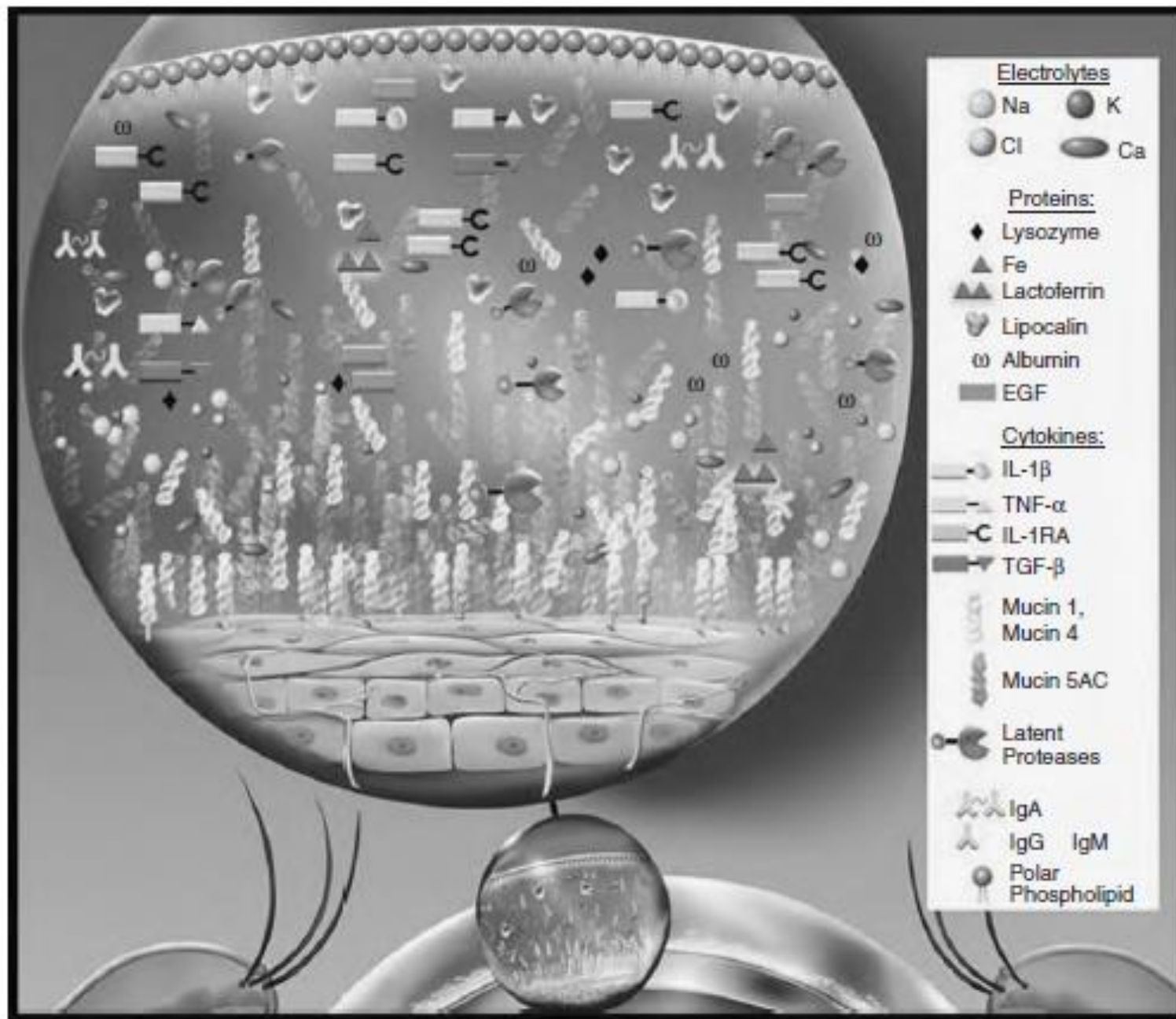


Figure 2-1 Tear film components. (Image from *Dry Eye and Ocular Surface Disorders*, 2004.)



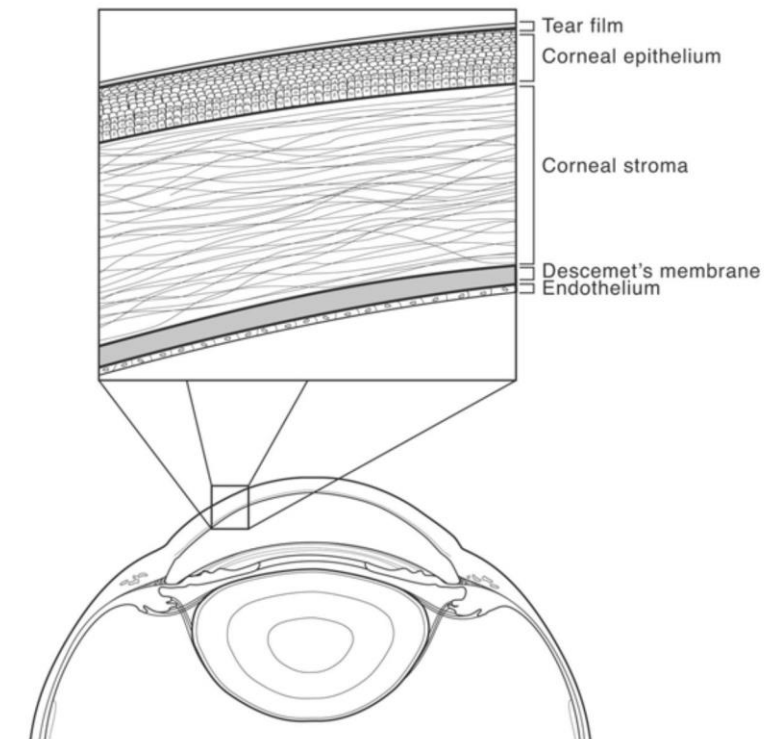
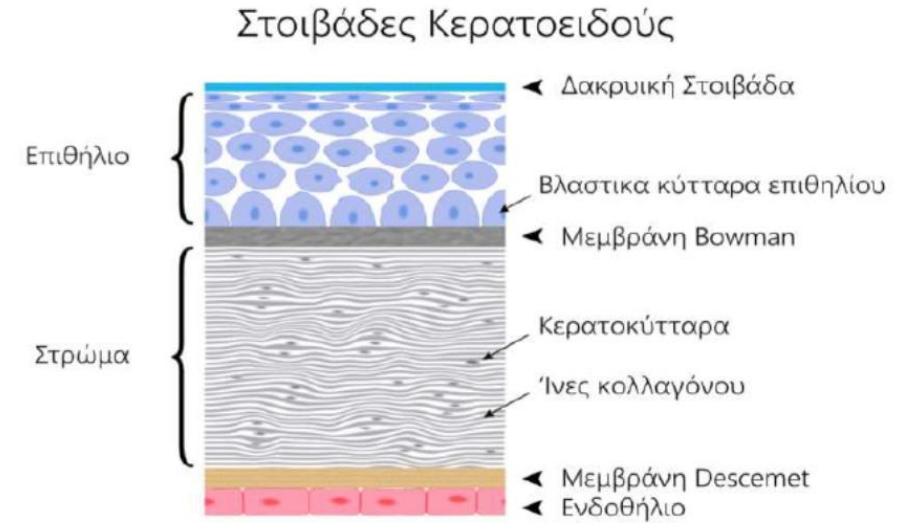
**Table 24-1**  
Composition of Tear Fluid

Component	Concentration in Tears	Component	Concentration in Tears
Protein	6-20 g/l	Lipids	
Prealbumin	Small fraction	Cholesterol	200 mg% (same as blood)
Lysozyme	1-2 g/l	Meibomian lipids:	—
Lactoferrin	—	hydrocarbons, wax esters,	
Transferrin	—	cholesterol esters, triglycerides,	
Ceruloplasmin	—	diglycerides, monoglycerides,	
Immunoglobulin A (IgA)	10-100 mg%	free fatty acids, free cholesterol,	
Immunoglobulin G (IgG)	Very low concentration	and phospholipid	
Immunoglobulin E (IgE)	26-144 ng/ml	Metabolites	
Complement	1: 4	Glucose	0.2 mmol/l
Glycoproteins	0.05-3 g/l (hexosamine concentration)	Lactate	1-5 mmol/l
Antiproteinasases	Much lower than in serum	Pyruvate	0.05-0.35 mmol/l
$\alpha_1$ -antitrypsin ( $\alpha_1$ -at)	0.1-3 mg%	Urea	Equivalent to amounts in plasma
$\alpha_1$ -antichymotrypsin ( $\alpha_1$ -ach)	1.4 mg%	Catecholamines	0-1.5 $\mu$ g/ml
inter- $\alpha$ -trypsin inhibitor	0.5 mg%	Dopamine	to 280 $\mu$ g/ml
$\alpha_2$ -macroglobulin ( $\alpha_2$ -M)	3-6 mg%	Epinephrine	—
Enzymes		Norepinephrine	—
Glycolytic and tricarboxylic cycle enzymes	Very low levels	Dopa	—
Lactate dehydrogenase	Highest in tears	Histamine	10 mg/ml
Lysosomal enzymes	2-10 times levels in serum	Prostaglandin F	75 pg/ml
Amylase	Similar to level in urine	Electrolytes	
Peroxidase	10 <sup>3</sup> U/l	Na <sup>+</sup>	80-170 mmol/l
Plasminogen activator	—	K <sup>+</sup>	6-42 mmol/l
Collagenase	Only with corneal ulceration	Ca <sup>2+</sup>	0.3-2.0 mmol/l
		Mg <sup>2+</sup>	0.3-1.1 mmol/l
		Cl <sup>-</sup>	106-138 mmol/l
		HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	26 mmol/l
		Osmotic pressure	305 mOsm/l
		pH	7.45 (7.14-7.82)

From Van Haeringen NH. Clinical biochemistry of tears. Surv Ophthalmol 26:84-96. Reprinted in Farris. Abnormalities of the tears and treatment of dry eyes. In: Kaufman, Barron, McDonald, et al., eds. The cornea. New York: Churchill Livingstone, 1988: 140.

## • Κερατοειδής

- Ανάγγειος
- Τρεις στιβάδες: επιθήλιο, στρώμα και ενδοθήλιο
- Μηχανικός φραγμός, λόγω πολικότητας και λειτουργίας ηθμού (διαφορετικά για κάθε στιβάδα)
  - Επιθήλιο: λιπόφιλο με στενές συνδέσεις (αποκλεισμός παρακυττάριας διάχυσης, περιορισμός μεγάλων μορίων,  $<60 \text{ \AA}$ ,  $350 \text{ Da}$ ), επιτρέπει διακυττάρια μεταφορά λιπόφιλων ουσιών (κατιονικά - θετικά φορτισμένα- μόρια  $>$  ανιονικά μόρια, αρνητική φόρτιση επιθηλίου στην ισοηλεκτρική του κατάσταση), μεγαλύτερη αντίσταση στην παθητική διάχυση
  - Στρώμα: φραγμός στα λιπόφιλα μόρια
  - Ενδοθήλιο: οι συνδέσεις των κυττάρων του επιτρέπουν τη διέλευση μακρομορίων στο υδατοειδές υγρό, επιτρέπει διακυττάρια μεταφορά λιπόφιλων ουσιών, υδρόφοβο
- Σημαντικός ο ρόλος του pH στην διεισδυτικότητα της δραστικής (επιδρά στον ιονισμό της δραστικής ουσίας)
- Παραβολική σχέση ανάμεσα στη διεισδυτικότητα και το συντελεστή διάχυσης (επιθήλιο, ενδοθήλιο => υδρόφοβα, στρώμα => υδρόφιλο)





Σχ. 1 Απορρόφηση φαρμάκων δια του κερατοειδούς.

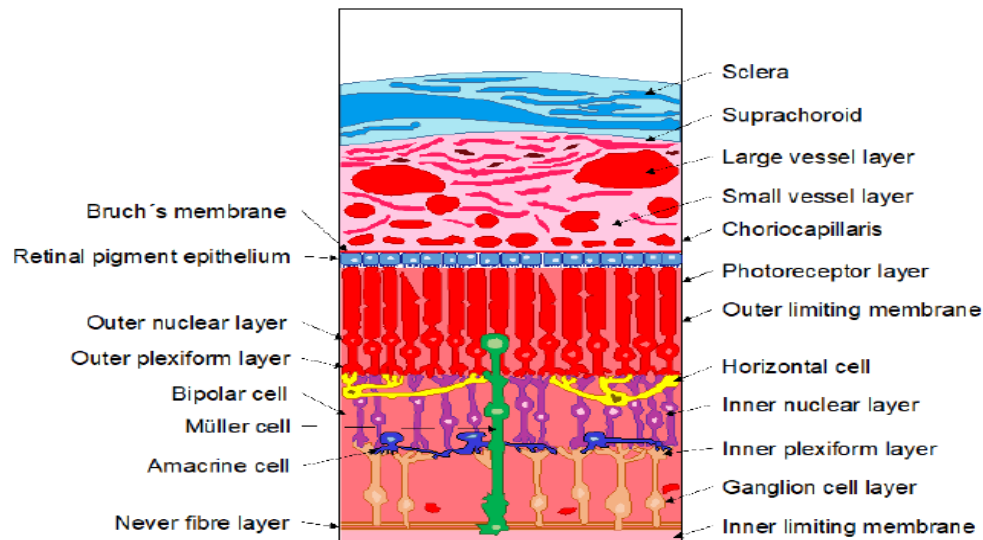


Figure 3. Schematic drawing of the sclera, choroid, and retina.

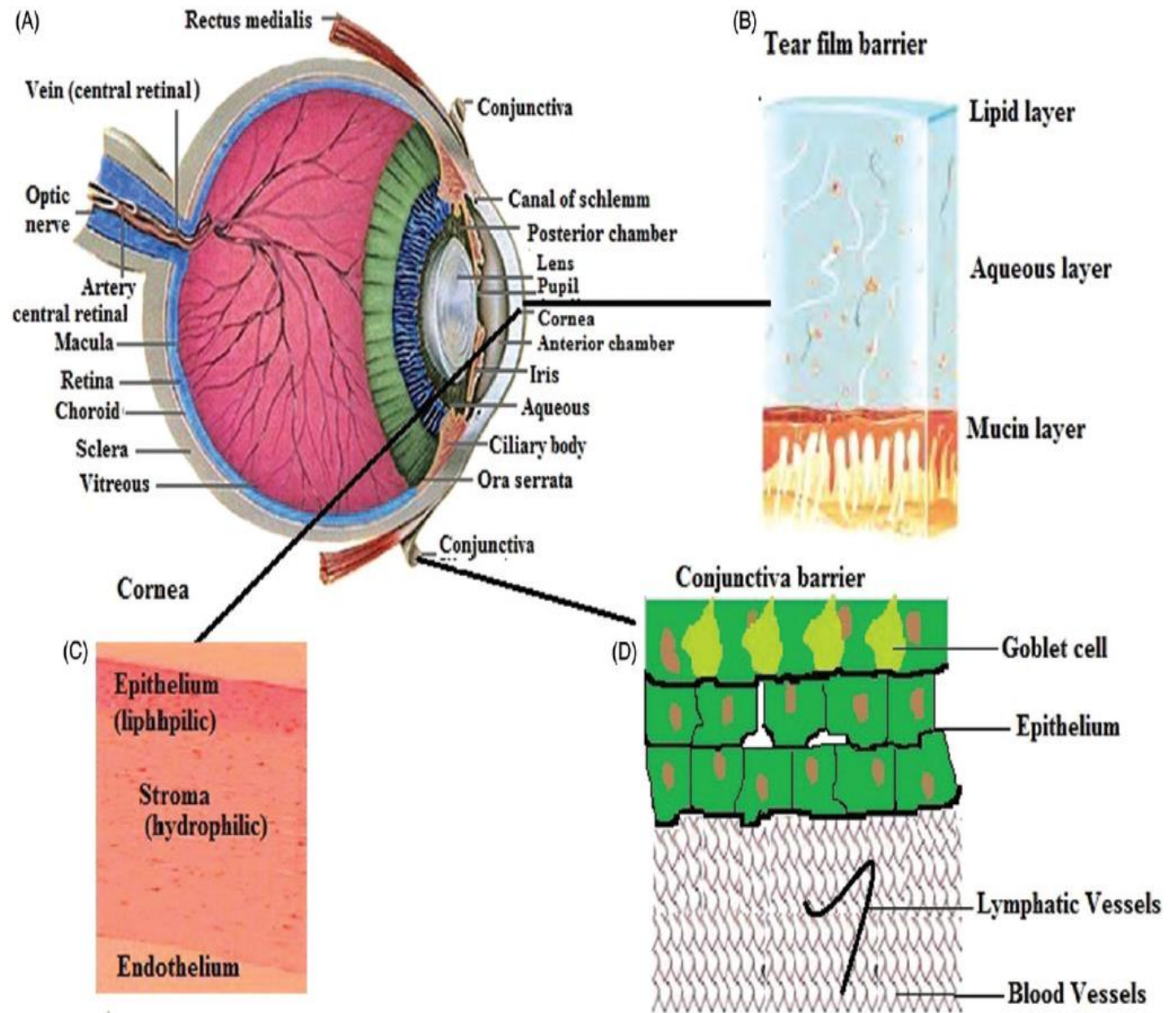
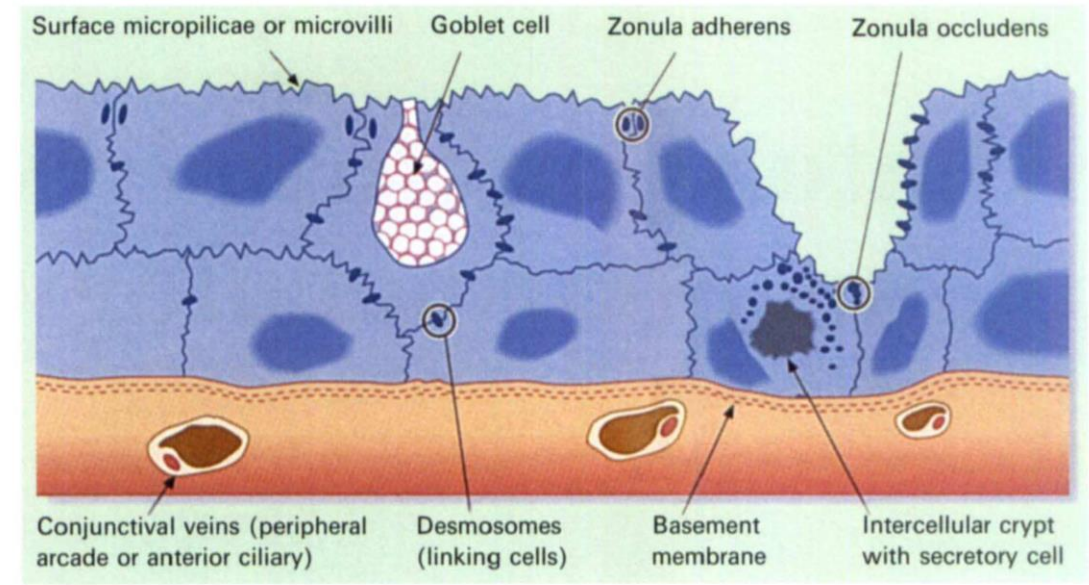
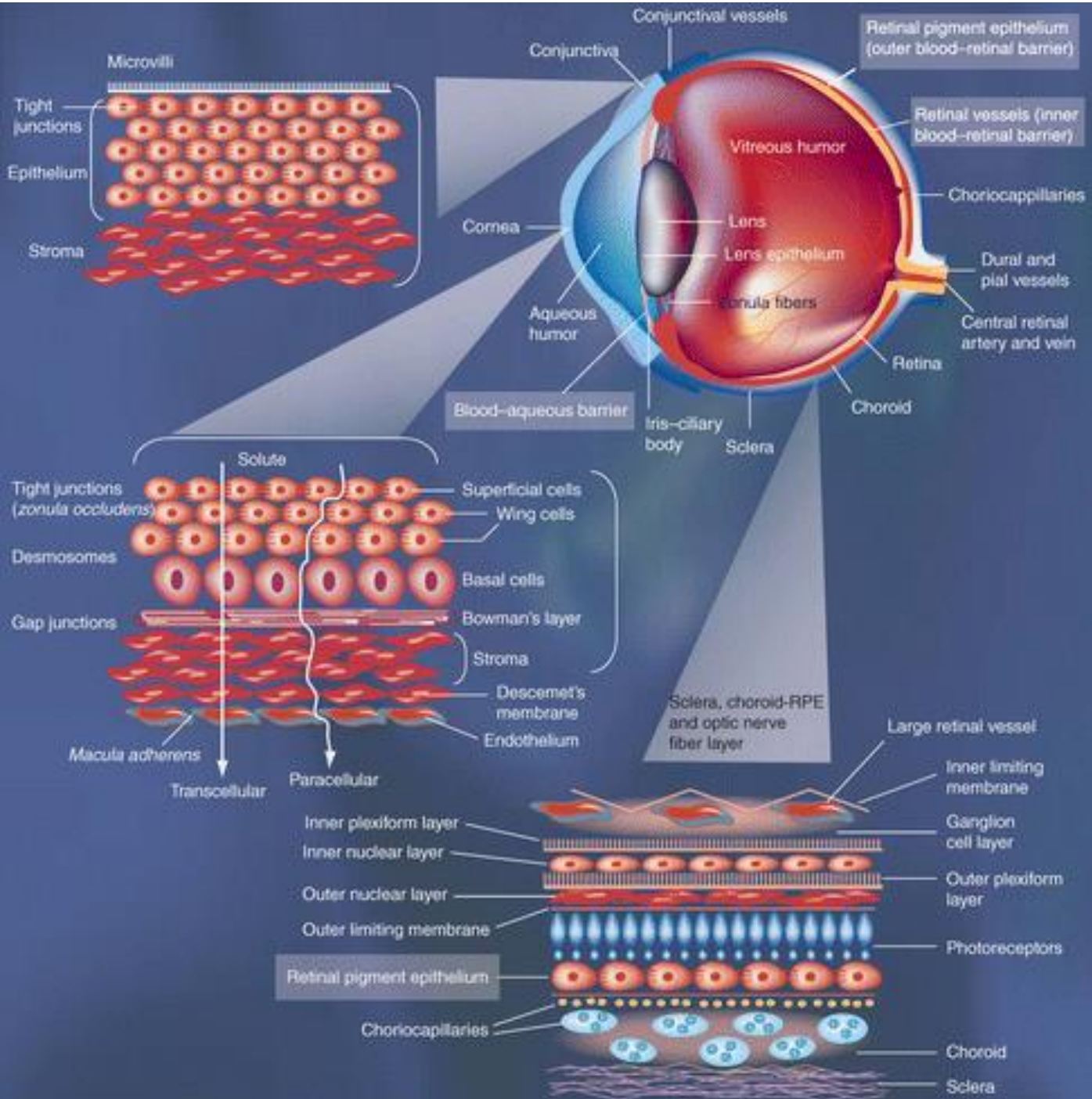


Figure 1. Different ocular barriers of topical drug delivery.

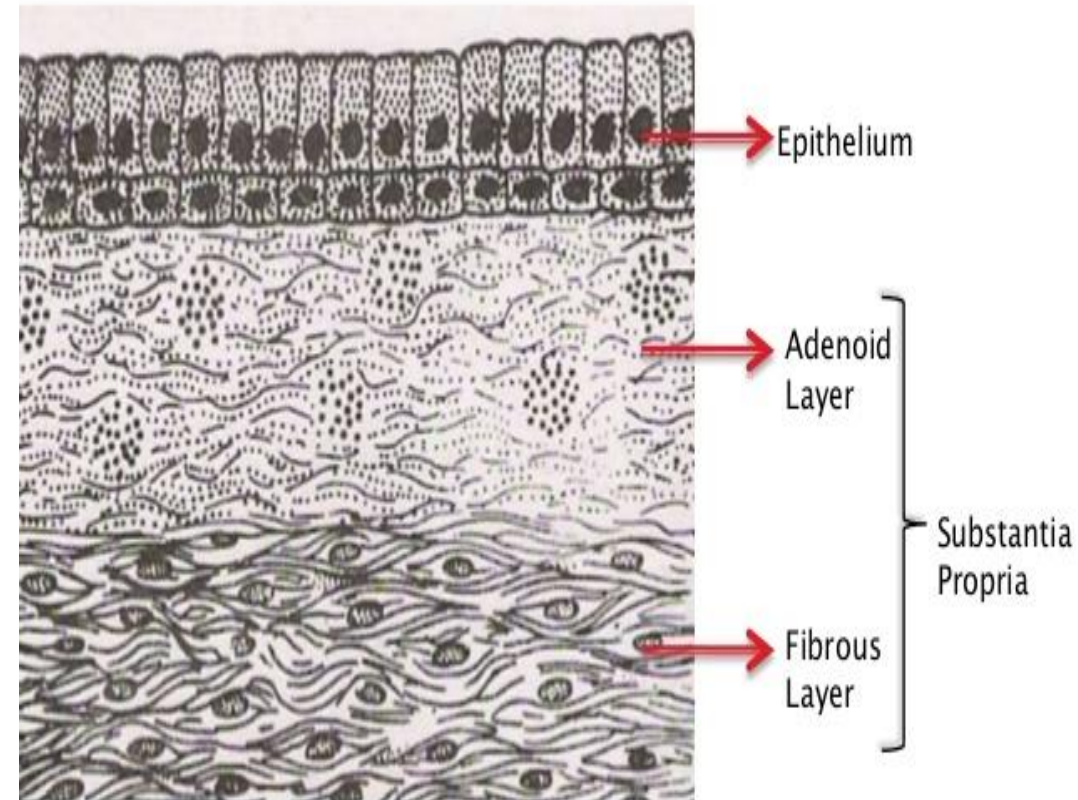


**Figure 2.2**  
*The conjunctival tissue showing the presence of zonula adherens as barriers to paracellular drug penetration.*

## • Επιπεφυκότας

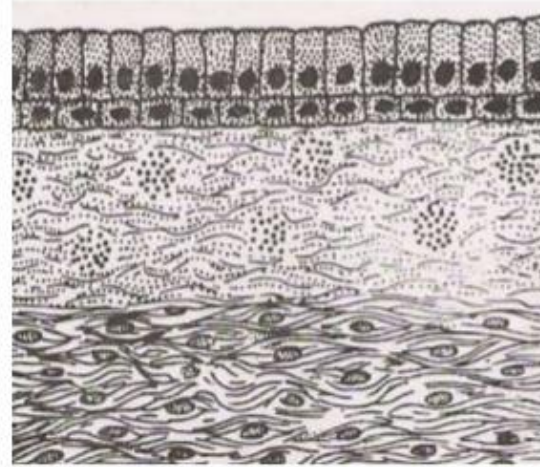
- Διαφανής, λεπτή, αγγειοβριθής βλεννογόνος στιβάδα, με λεμφικό ιστό, καλύπτει την οφθαλμική επιφάνεια
- Απορρόφηση  $<10\text{kDa}$
- Άμεση “απέκκριση” στην συστημακή κυκλοφορία ( $\downarrow C_{\text{drug}}$ ), πινοκυττάρωση και παρακυττάριοι πόροι
  - Συμπληρωματικά, ο λεμφικός ιστός (~50% της συνολικής επιφάνειας) λειτουργεί ως σύστημα απέκκρισης, κυρίως σε λιπόφιλες ουσίες μικρού μοριακού βάρους (η λέμφος καταλήγει στην συστημακή κυκλοφορία)
- Συνολικά, ο επιπεφυκότας μπορεί να συμβάλει στη συστημακή έκθεση σε δραστική που χορηγείται στον οφθαλμό (το παράδειγμα της τιμολόλης)

## Layers Of Conjunctiva

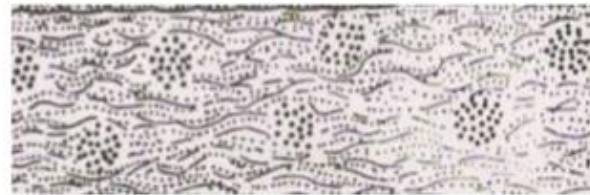


❑ Adenoid layer

- Also called as lymphoid layer
- Consists of fine connective tissue reticulum in the meshes of which lie the lymphocytes
- Most developed in the fornices and ends at the subtarsal fold
- Develops after 2-3 months of life

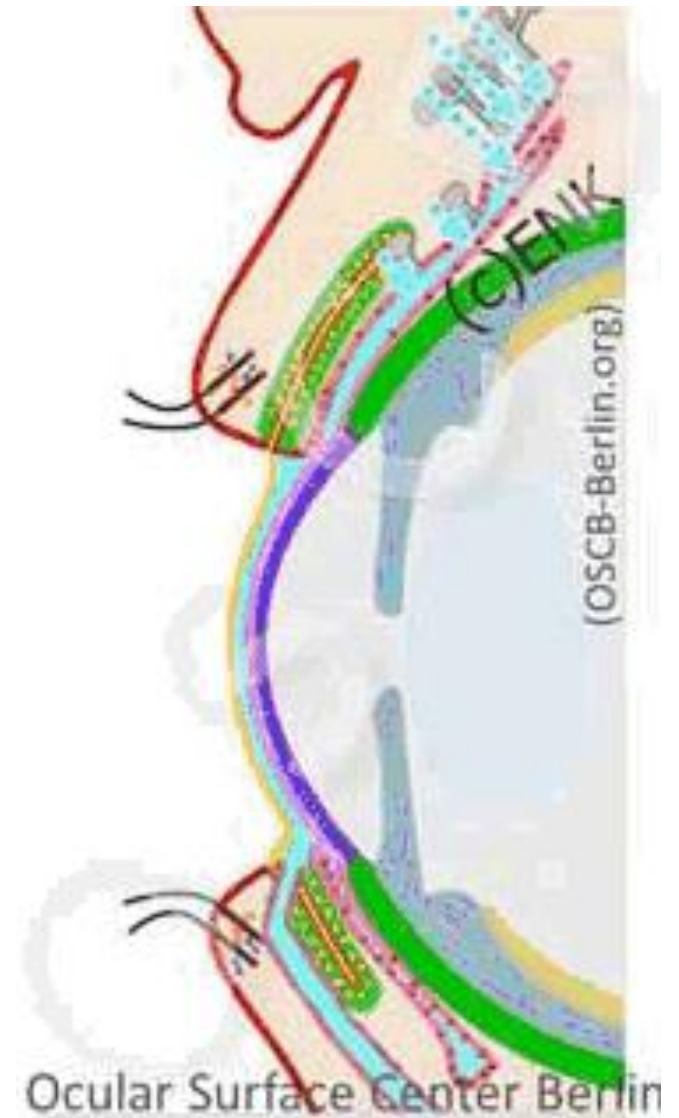
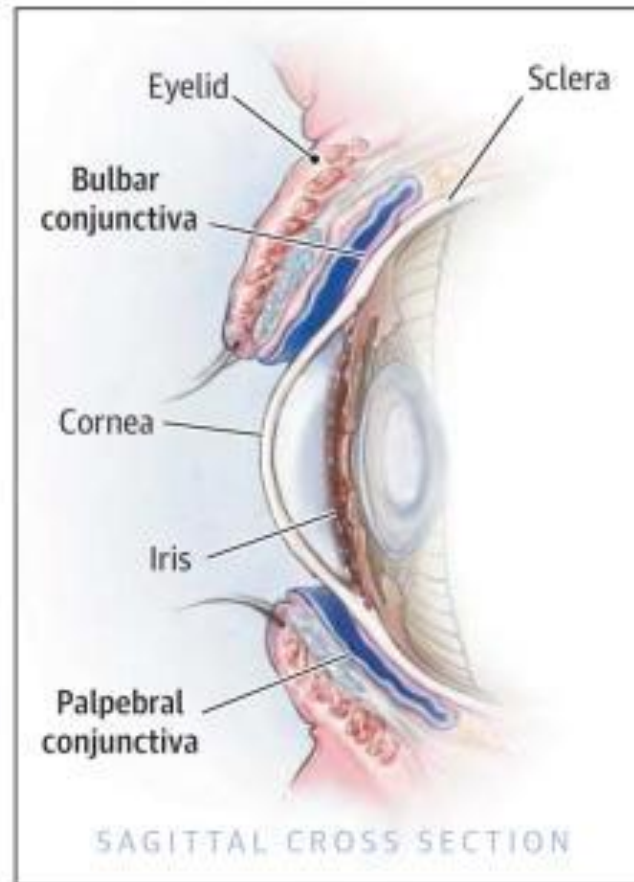
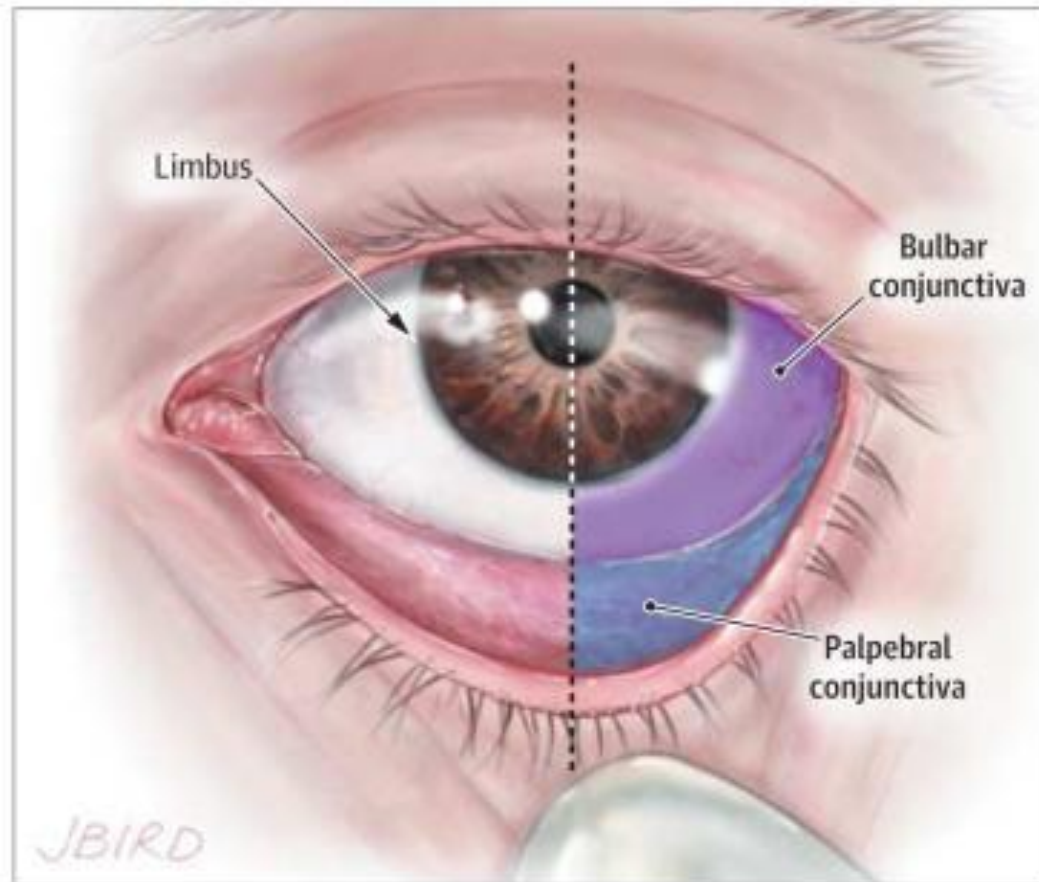


***The Adenoid Layer***



## Cells Present In Epithelium

- Goblet Cells
- Melanocytes
- Langerhan's Cells
- CALT
- MALT

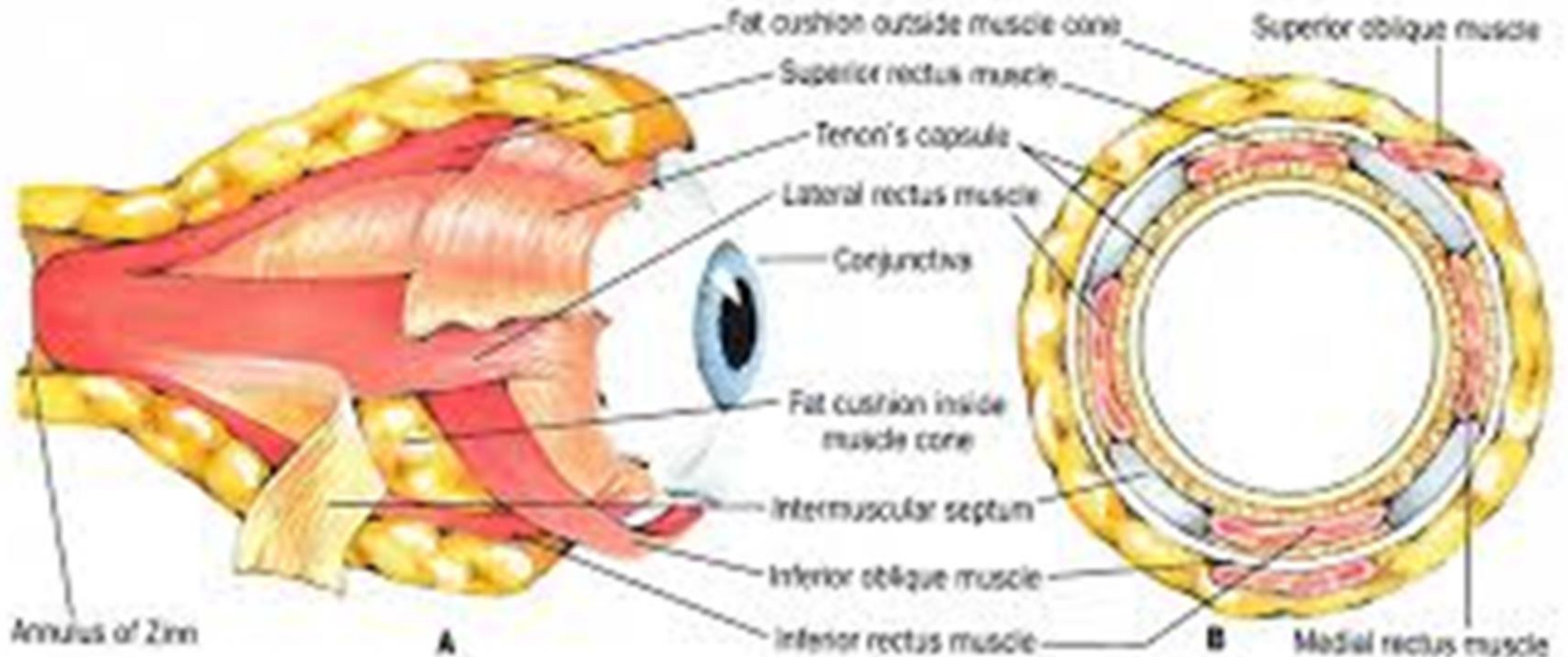


## • Σκληρός

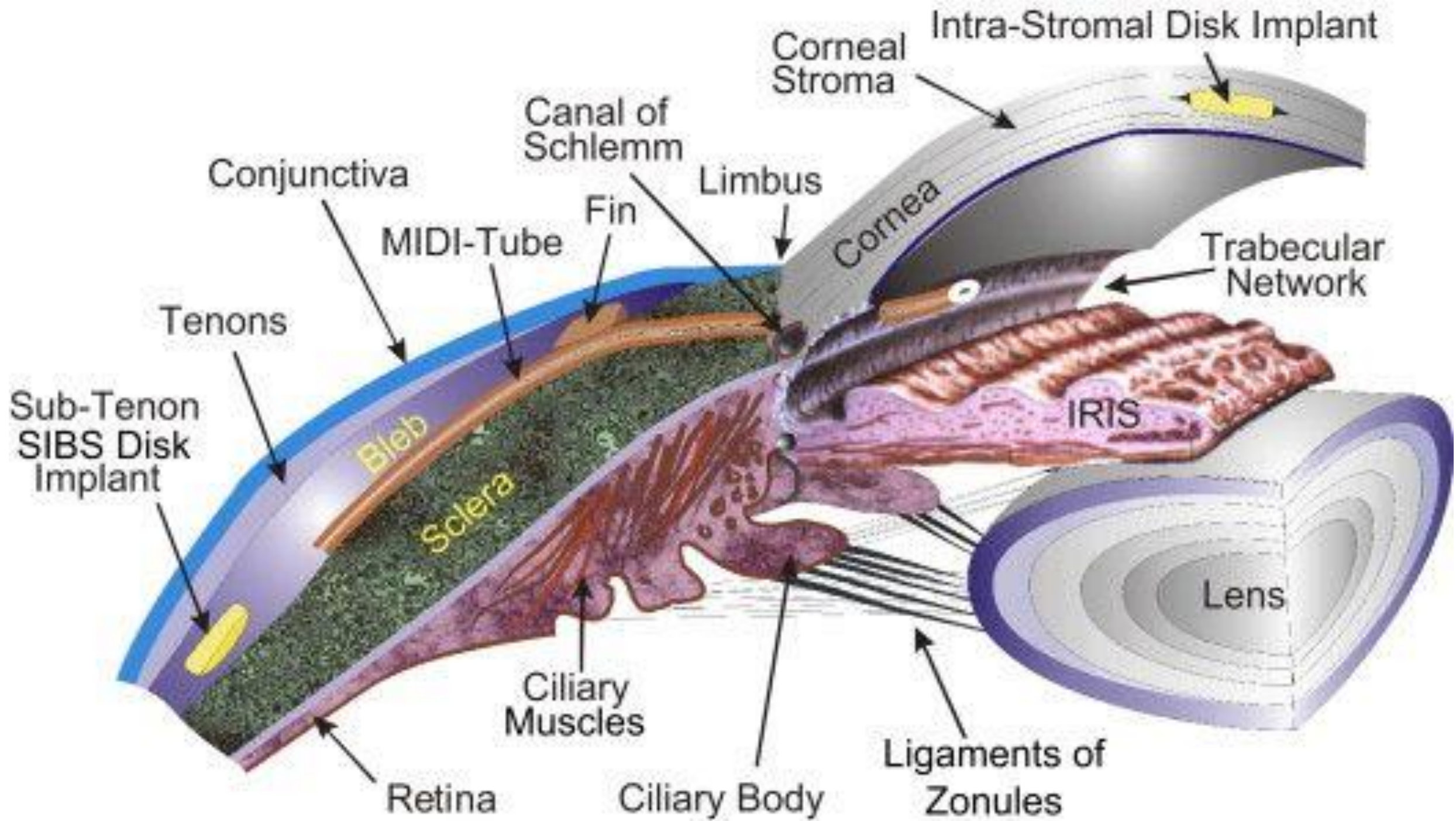
- Τρεις στιβάδες: Τενόνιος Κάψα, Επισκλήριο, Στρώμα και Φαιό πέταλο (lamina fusca) (δημιουργούνται από τη δομή των κολλαγόνων ινών)
- Κολλαγόνες ίνες, πρωτεογλυκάνες, γλυκοπρωτεΐνες → δημιουργούν πλέγμα σε υδατικό υπόβαθρο
- Πρόσθια συνέχεται με τον κερατοειδή
- Υδρόφοβα μόρια παρουσιάζουν καλύτερη διαπερατότητα (υδατικό περιβάλλον πρωτεογλυκανών και πόρων, που σχηματίζονται από τη διάταξη των ινών κολλαγόνου)
- Μικρότερα μόρια (molecular radius) <math>< 150\text{kDa}</math>, παρουσιάζουν σημαντικά καλύτερη διαπερατότητα => η ιδανική θέση διασκληρικής χορήγησης είναι κοντά στον ισημερινό (12 -17 mm οπίσθια του ΣΚΟ) [πάχος: πρόσθιος σκληρός:  $0.53 \pm 0.14\text{mm}$ , ισημερινός:  $0.39 \pm 0.17\text{mm}$ , οπίσθιος σκληρός: 0.9 – 1.0 mm) ΑΛΛΑ στη συνέχεια καταλήγουν στη συστηματική κυκλοφορία (80 – 95%) λόγω χοριοειδούς
- Διασκληρική διάχυση – μέγεθος πόρων που δημιουργούνται από τη εκάστοτε δομή των κολλαγόνων ινών ( $17\text{ cm}^2$ )
- Το μέγεθος και σχήμα του μορίου (γραμμικά vs σφαιρικά μόρια) παίζει σημαντικότερο ρόλο συγκριτικά με τη λιποφιλία του
- Κατιονικά μόρια εμφανίζουν χαμηλότερη διεισδυτικότητα σε φυσιολογικό pH(πρόσδεση στις αρνητικά φορτισμένες πρωτεογλυκάνες)
- Παρόμοιο προφίλ διαπερατότητας με το στρώμα του κερατοειδούς, αν και συνήθως περισσότερο διαπερατός



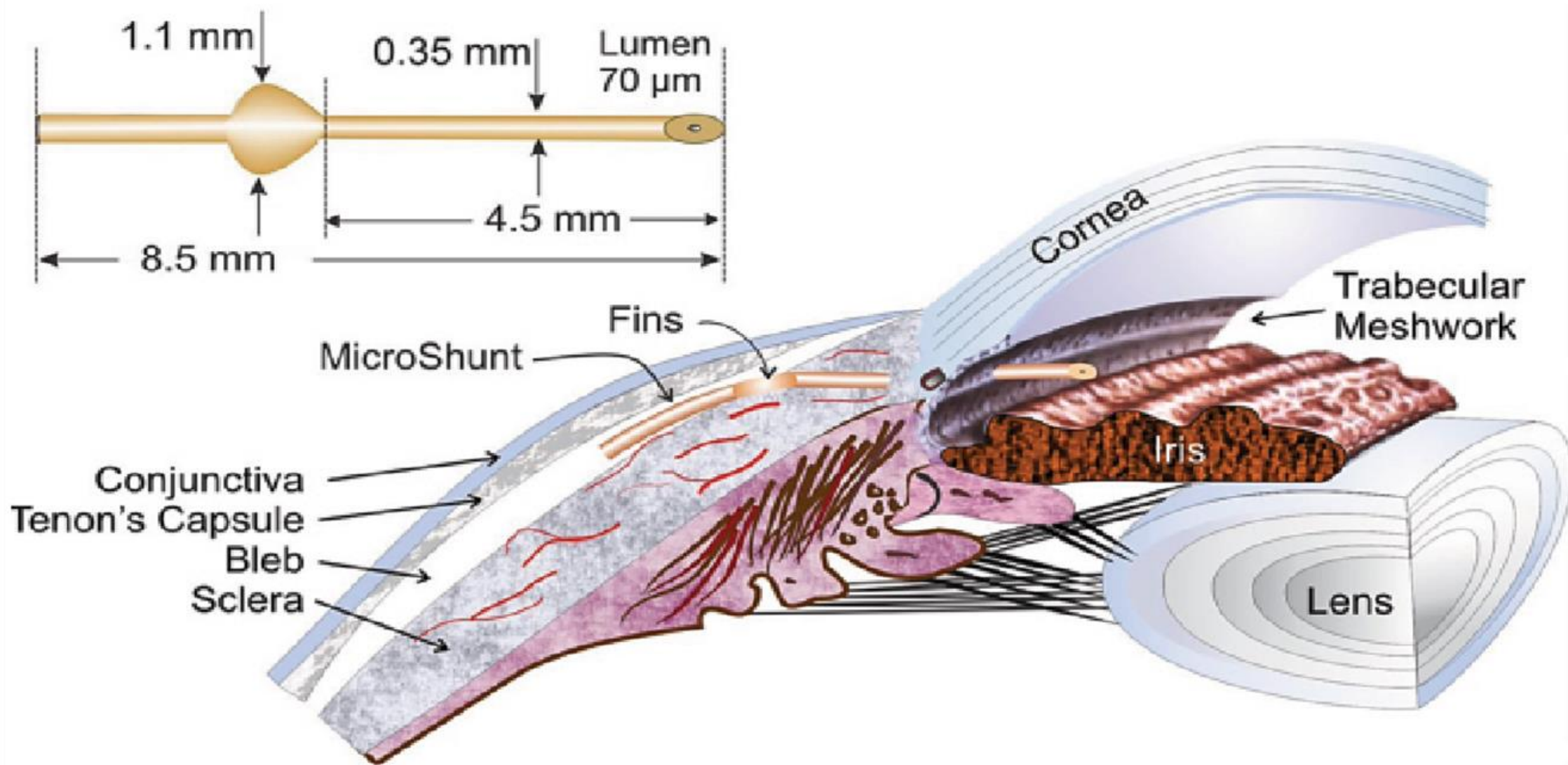
- **Τενόνιος κάψα, επισκλήριο:** λόγω αγγειοβρίθειας, απεκκρίνουν το 5 έως 80% του χορηγούμενου φαρμάκου (περιοφθαλμική χορήγηση, τοπικά- παράπλευρη οδός).







## The MicroShunt design and mechanism of action



**(FIGURE 1)** This chart shows the insertion path of the MicroShunt. (Photo courtesy of N. Douglas Baker, MD)

- **Χοριοειδής:** ομόλογα, προκαλεί σημαντική απέκκριση της χορηγούμενης δραστικής. Πάχος 200μm, 5 στιβάδες (έσω προς τα έξω): μεμβράνη Bruch (2-4μm), χοριοτριχοειδή, 2 αγγειακές στιβάδες (μικρά → μεγάλα αγγεία), δυνητική στιβάδα: υπερχοριοειδικός χώρος, διττή συμπεριφορά: στατικός φραγμός – υπερχοριοειδικός χώρος, δυναμικός φραγμός – αγγειακές στιβάδες, περιορισμός υδρόφιλων μορίων, πρόσδεση θετικά φορτισμένων λιπόφιλων → slow – release depot
  - **Χοριοτριχοειδή:** 6-12μm, θυριδωτό ενδοθήλιο, επιτρέπει διέλευση μεγάλων μορίων (70 – 80 nm μέγεθος πόρου, 30 – 50 fenestrations/ μm<sup>2</sup>)
  - **Μεμβράνη του Bruch:** σημαντική κατακράτηση λιπόφιλων μορίων
  - **Υπερχοριοειδικός χώρος:** ανάμεσα στον χοριοειδή και το σκληρό, κολλαγόνες ίνες, μελανινοκύτταρα, φιβροβλάστες

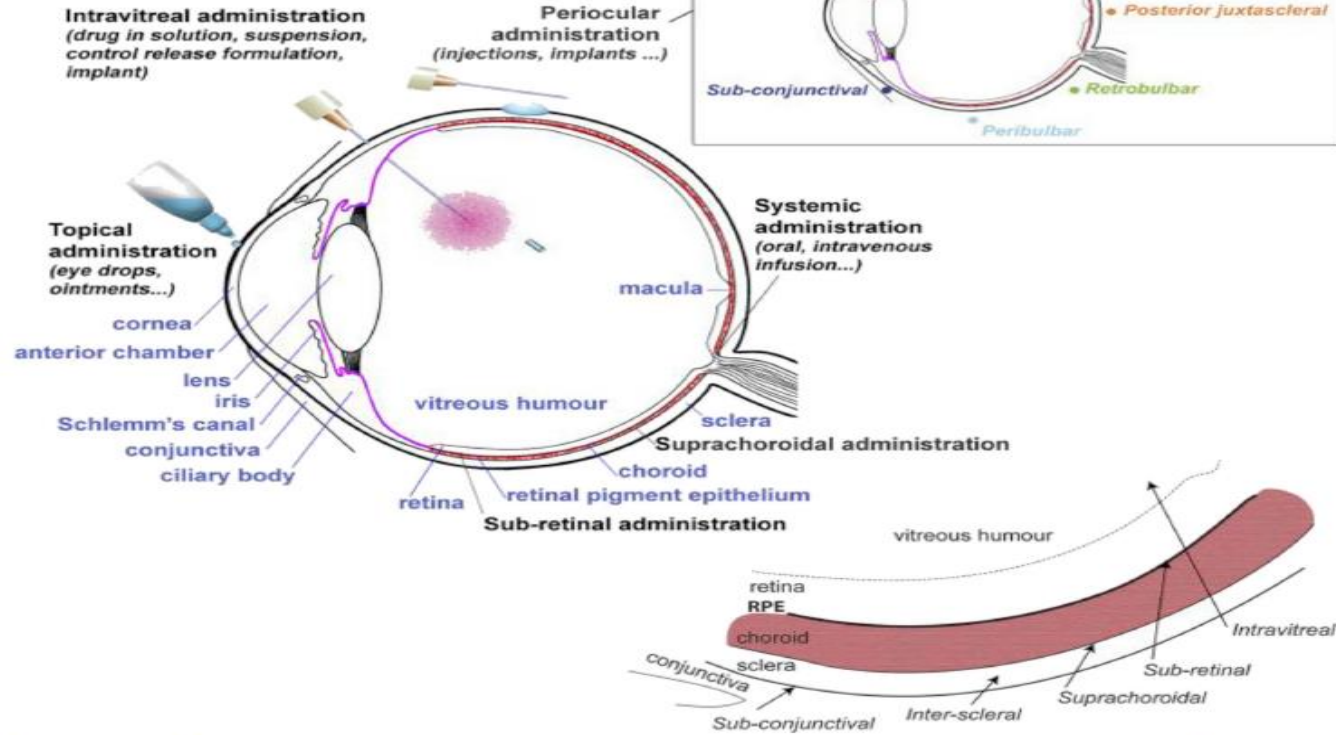
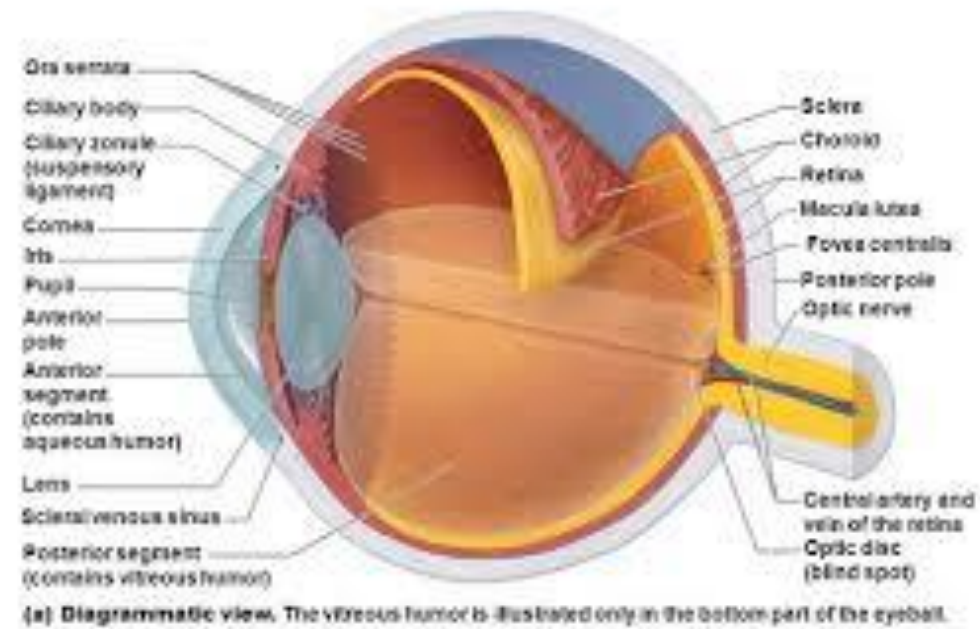
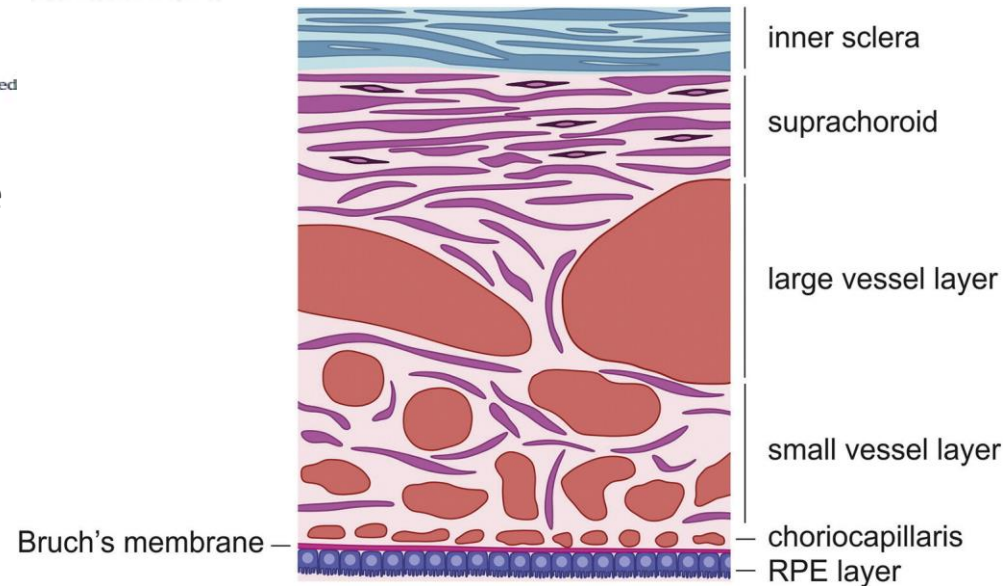


Fig. 1. Overview of ocular anatomy, various routes and/or sites of ocular drug delivery for the treatment of anterior and posterior segment diseases (adapted permission from Ref. [6]).

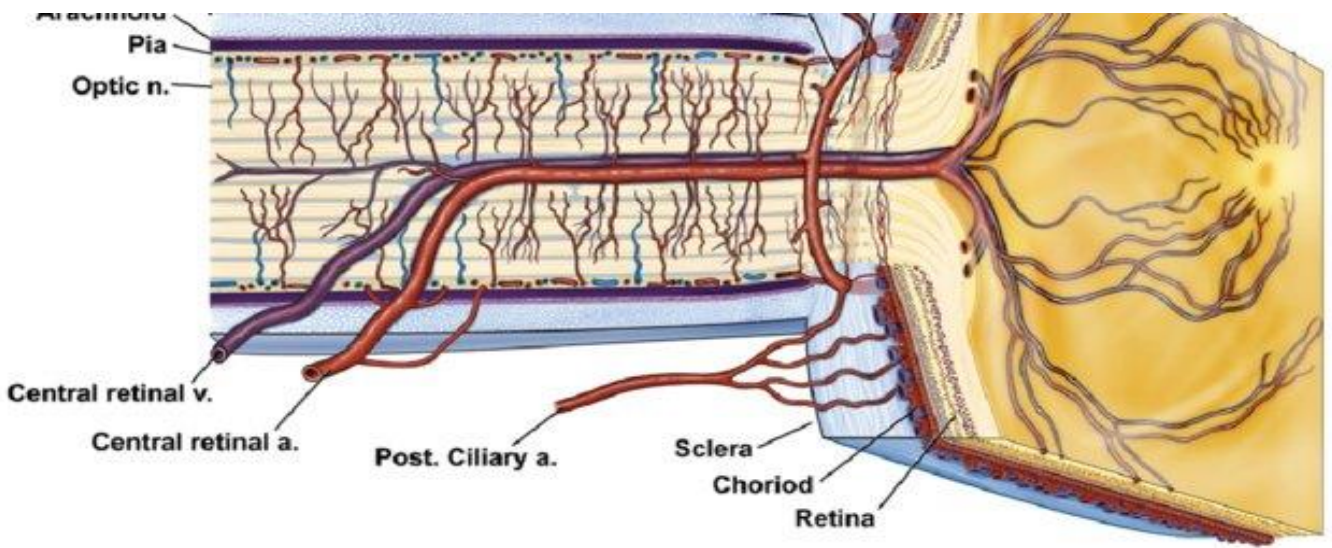
Figure 15.4a Internal structure of the eye (sagittal section).



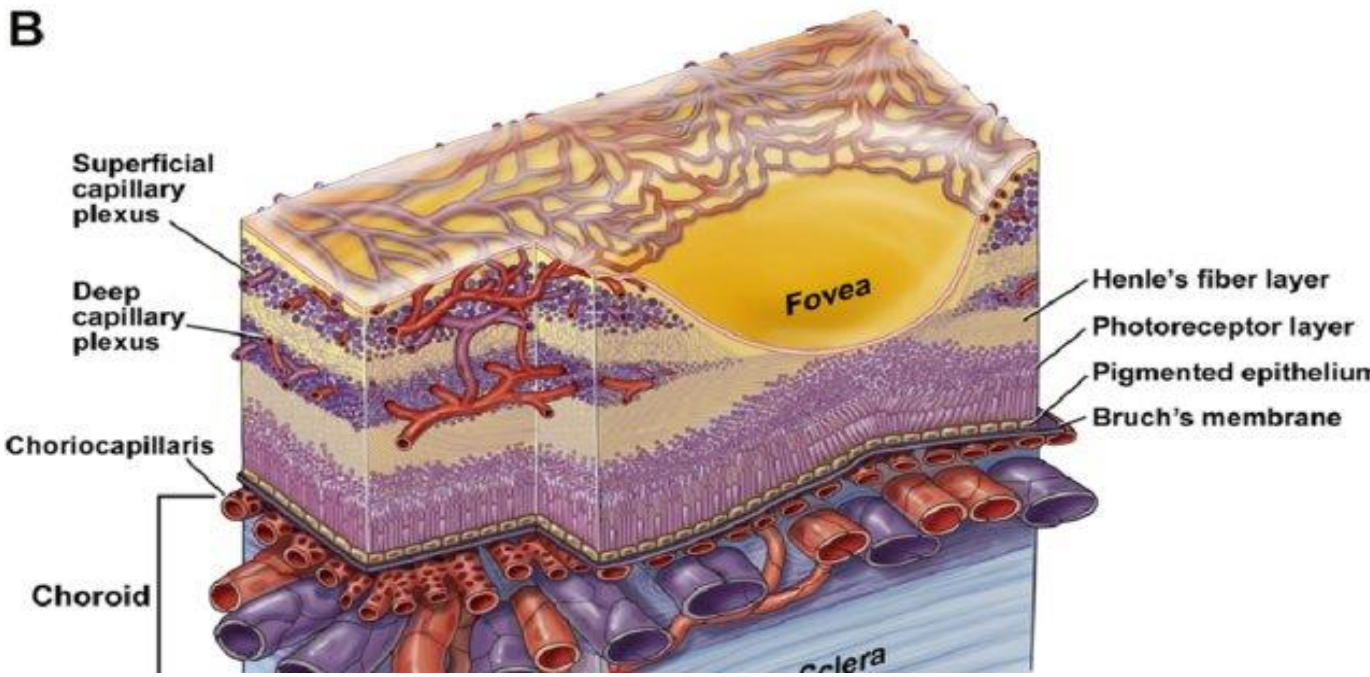
© 2013 Pearson Education, Inc.



Schematic drawing of the choroid and sclera. The choroid is divided into five different layers. The Bruch's membrane aligning with the [retinal pigment epithelium](#) (RPE) layer, the choriocapillaris with fenestrated capillaries, two vascular layers with larger vessels toward the sclera, and the suprachoroid located next to the sclera. The sclera is constituted of collagen bundles, [proteoglycans](#) and [glycoproteins](#). The thickness and orientation of the collagen bundles depends on the region in the eye as well as the tissue depth within the sclera.



**B**



Pigment epithelium

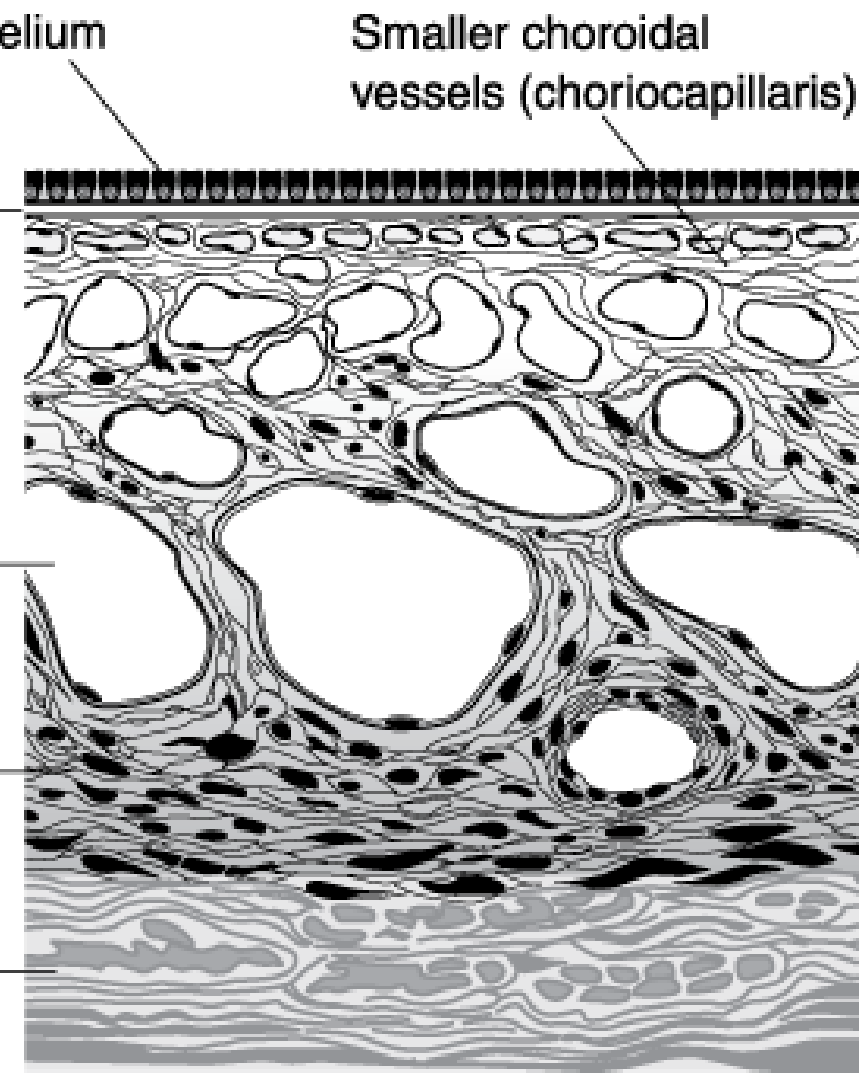
Smaller choroidal vessels (choriocapillaris)

Bruch's membrane

Larger choroidal vessels

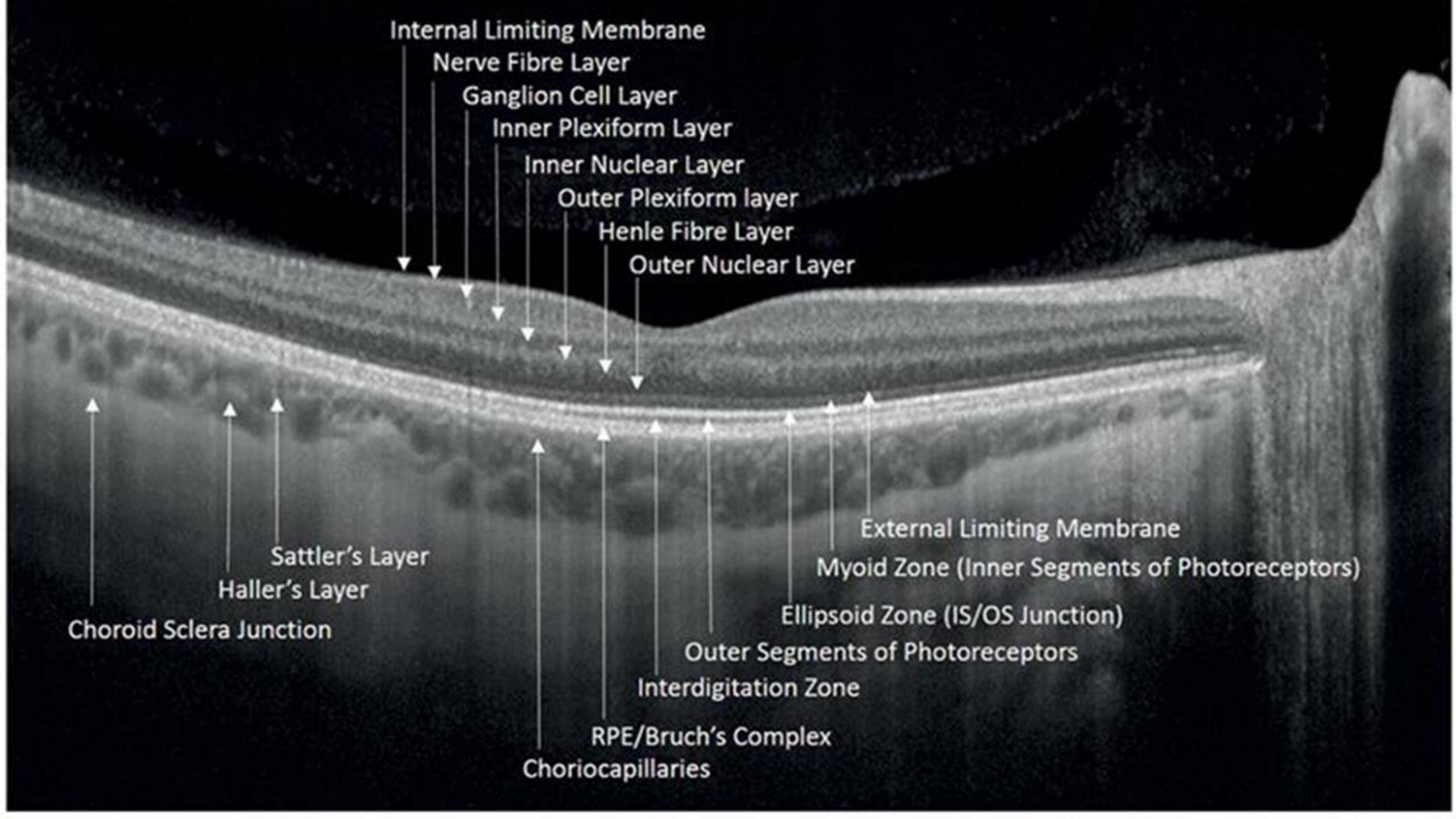
Suprachoroid

Sclera



Source: Riordan-Eva P, Cunningham E: *Vaughan & Asbury's General Ophthalmology*, 18th Edition: <http://www.accesmedicine.com>

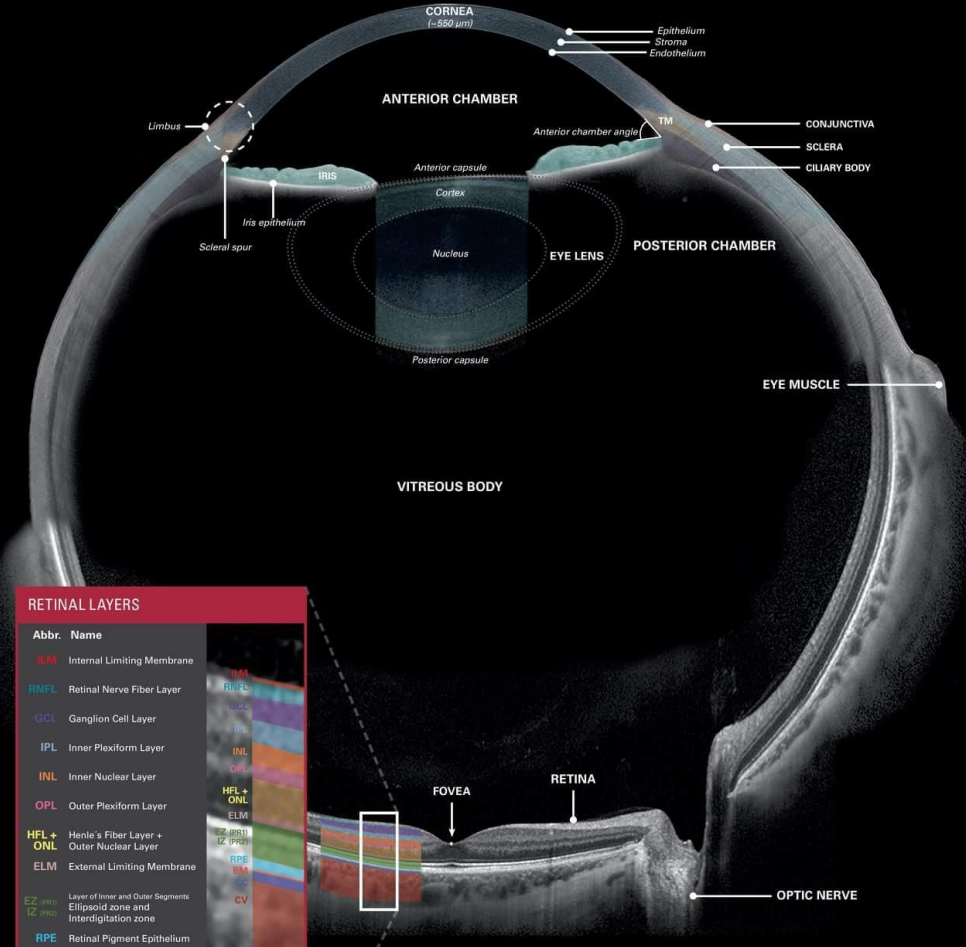
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.





# The Anatomy of the Human Eye:

Structural details seen in OCT images



## RETINAL LAYERS

Abbr.	Name
ILM	Internal Limiting Membrane
RNFL	Retinal Nerve Fiber Layer
GCL	Ganglion Cell Layer
IPL	Inner Plexiform Layer
INL	Inner Nuclear Layer
OPL	Outer Plexiform Layer
HFL + ONL	Henle's Fiber Layer + Outer Nuclear Layer
ELM	External Limiting Membrane
EZ (IMZ) / IZ (EMZ)	Layer of Inner and Outer Segments / Ellipsoid zone and Interdigitation zone
RPE	Retinal Pigment Epithelium
BM	Bruch's Membrane
CC	Choriocapillaris
CV	Medium and Large Chorioidal Vessels



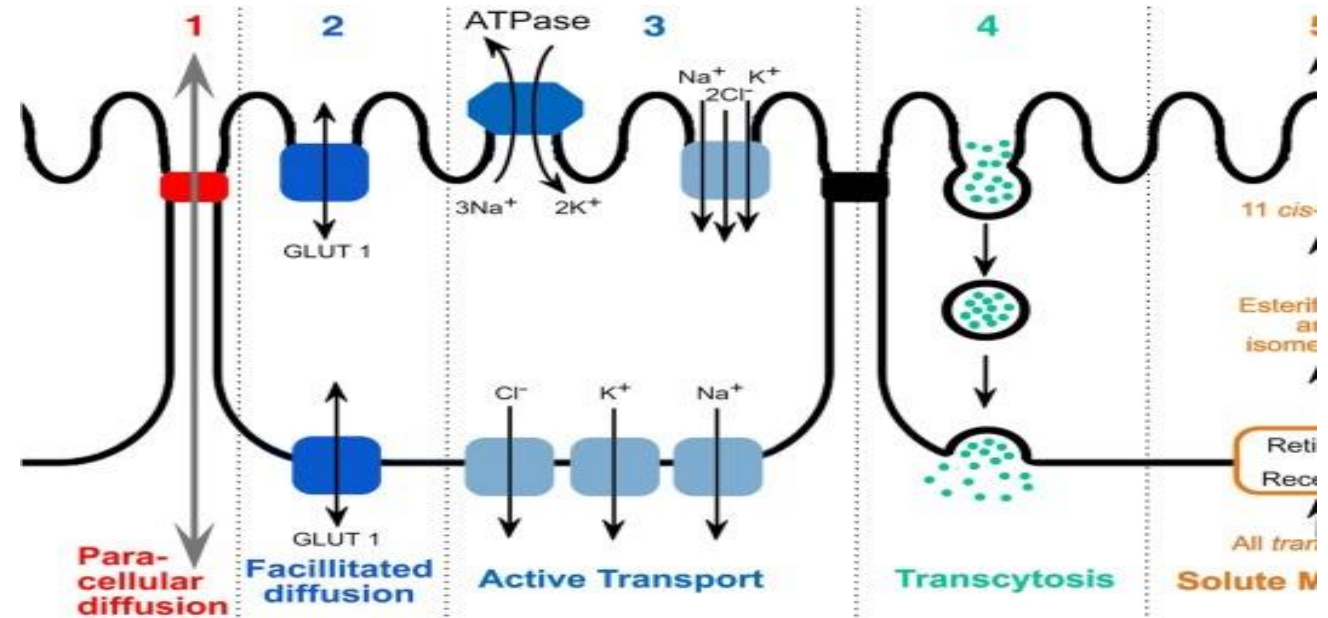
© 2019 Carl Zeiss Meditec AG. All rights reserved.

Composite image for promotional purposes, deliberately not to scale. Composed of 11 images acquired using SPECTRALIS® for the anterior segment and 8 images acquired using SPECTRALIS® for the posterior segment.

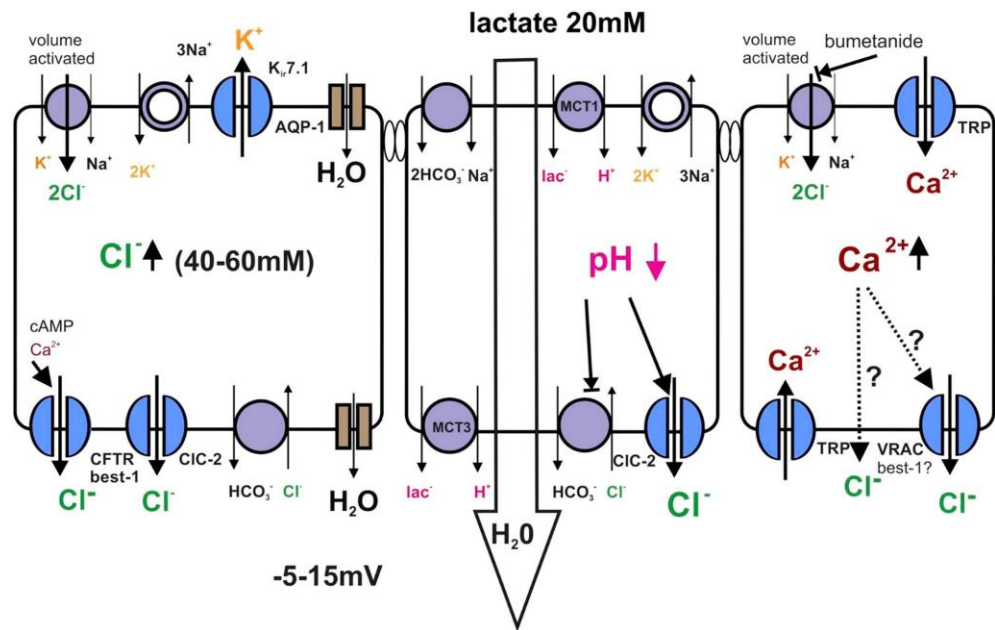
\*SPECTRALIS is currently not available in all markets.

- **Μεγάγχρουν επιθήλιο (έξω αιματο-αμφιβληστροειδικός φραγμός):** Αποτρέπει τη διέλευση μεγάλων μορίων, λόγω στενών συνδέσεων μεταξύ των κυττάρων του. Η διεισδυτικότητα εξαρτάται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες των δραστικών, όπως και από την κλίση συγκέντρωσής τους και την συγγένεια πρόσδεσης σε πρωτεϊνικούς φορείς. Ο ρόλος της μελανίνης (πρόσδεση με δραστική – derpot – παρατεταμένη αποδέσμευση)

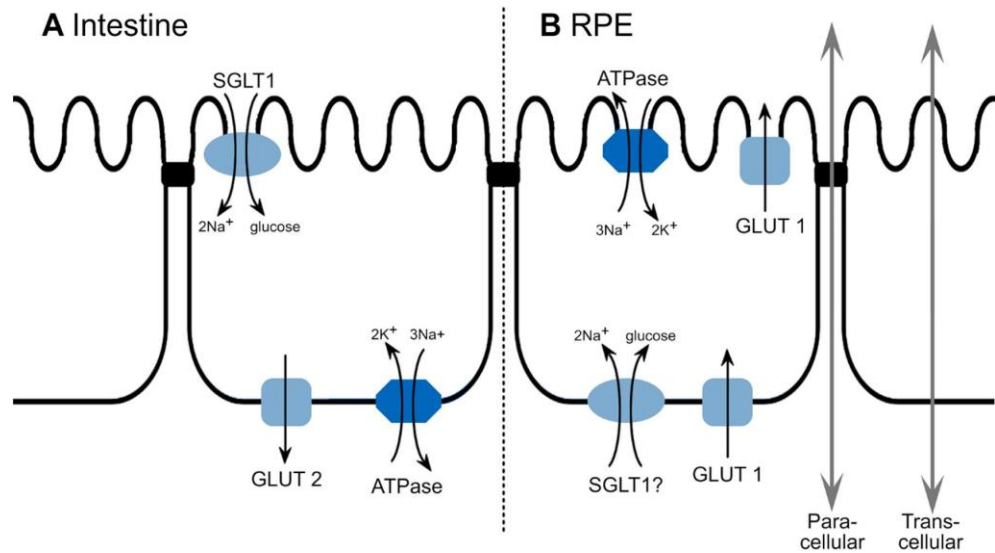
- Αμφότεροι, χοριοειδής και, κυρίως, μελάγχρουν επιθήλιο: 1. λόγω υψηλών συγκεντρώσεων μελανίνης, λειτουργούν ως reservoir ελεύθερων ριζών και φαρμάκων (βασικών –  $pK_a > 7$ , λιπόφιλων) που δύνανται να αλληλοεπιδράσουν ηλεκτροστατικά με δυνάμεις Van der Waals => παρατεταμένη χορήγηση φαρμάκου, σημαντικός ρόλος στην διασκληρική χορήγηση 2. μειωμένη διαπερατότητα σε υδρόφιλα μόρια ( $\downarrow 20x$  υδρόφιλοι  $\beta$ -αναστολείς vs λιπόφιλοι) 3. Περιοχική αλλαγή διαπερατότητας (περιφερικά < κεντρικά, λόγω διαφορετικών συγκεντρώσεων μελανίνης)



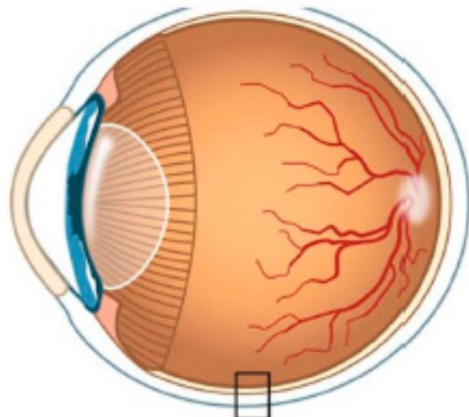
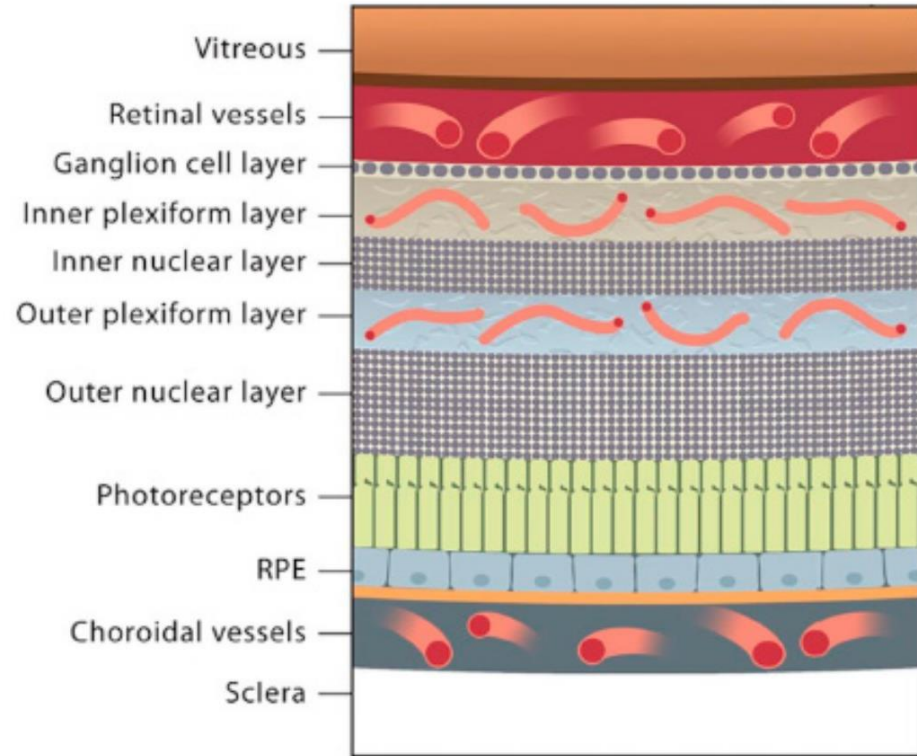
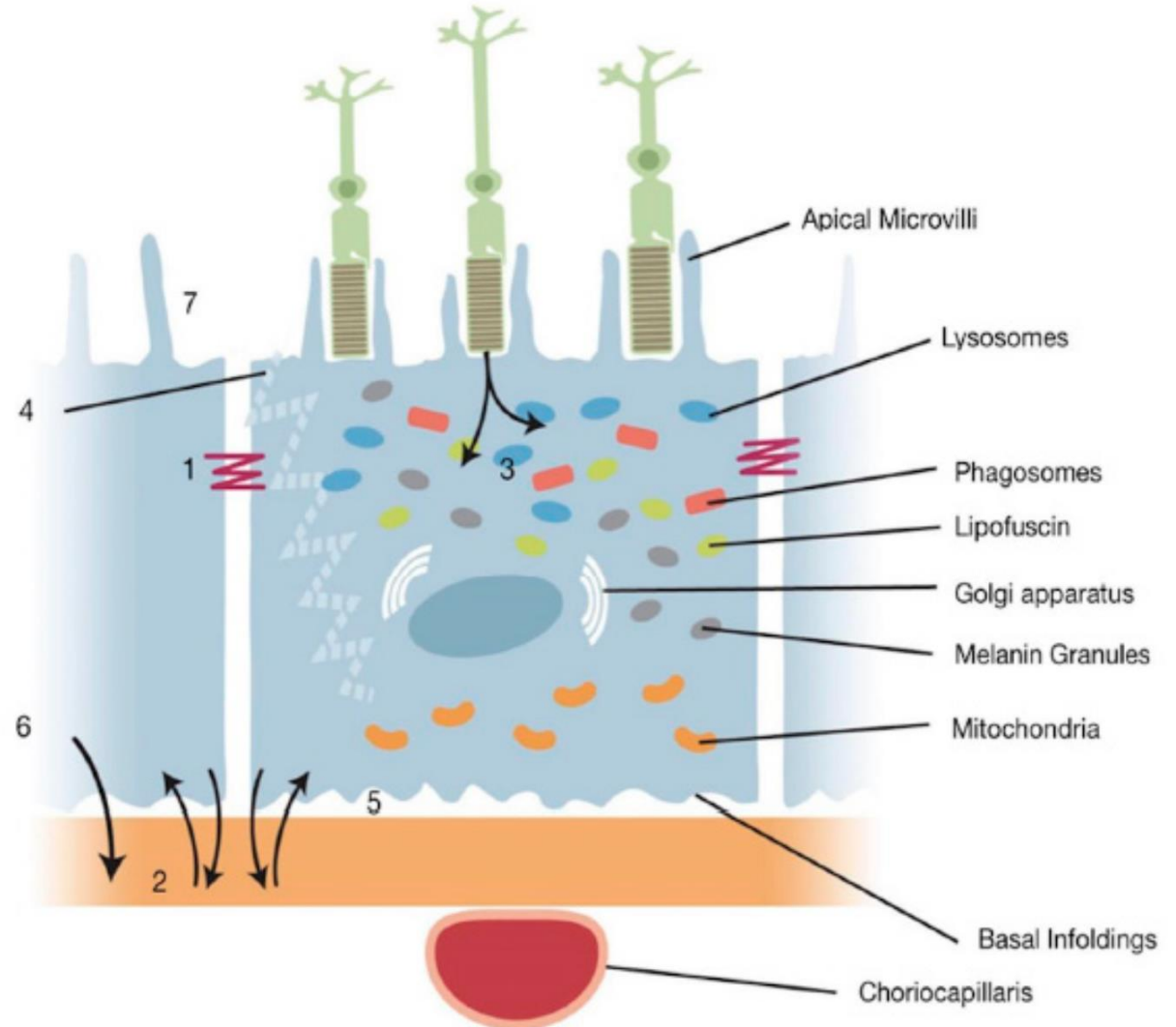
Five pathways for the transepithelial transport in RPE. The [apical membrane](#) appears at the top. 1) Small solutes can diffuse across [tight junctions](#), but the junctions allow some solutes to diffuse more readily than others. 2) Channels allow diffusion in either direction, but are specific for certain solutes. 3) Active transport: The [Na/K-ATPase](#) uses the energy of [ATP](#) to [pump ions](#) vectorially across the plasma membrane. The [electrochemical gradients](#) that they establish drive other solutes vectorially through channels, [cotransporters](#), and [antiporters](#). 4) [Transcytosis](#): Bulk phase transcytosis is illustrated. Receptor-mediated transcytosis may also occur. 5) Solute modification: Solutes, e.g., [all trans-retinol](#) enters the cell by receptor-mediated [endocytosis](#). The solute is modified as it crosses the monolayer. Modified from [Rizzolo et al. \(2011\)](#) with permission.

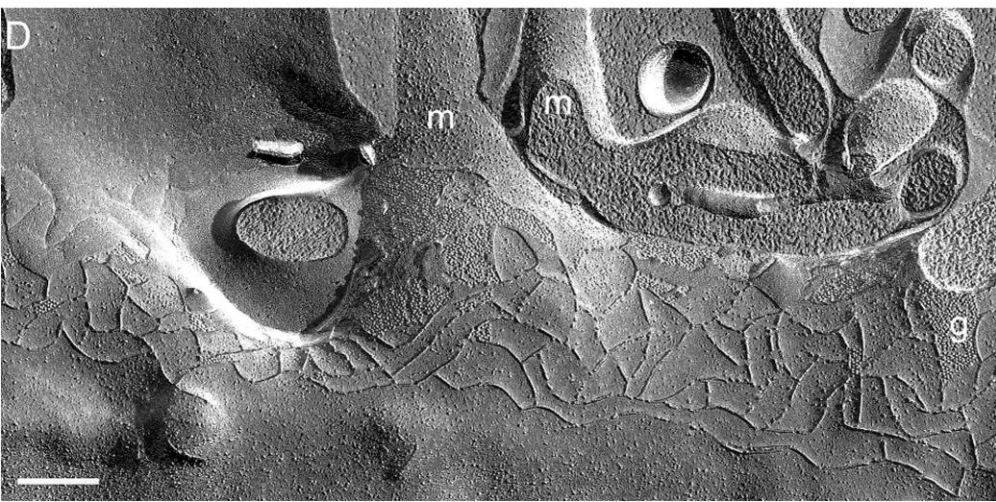
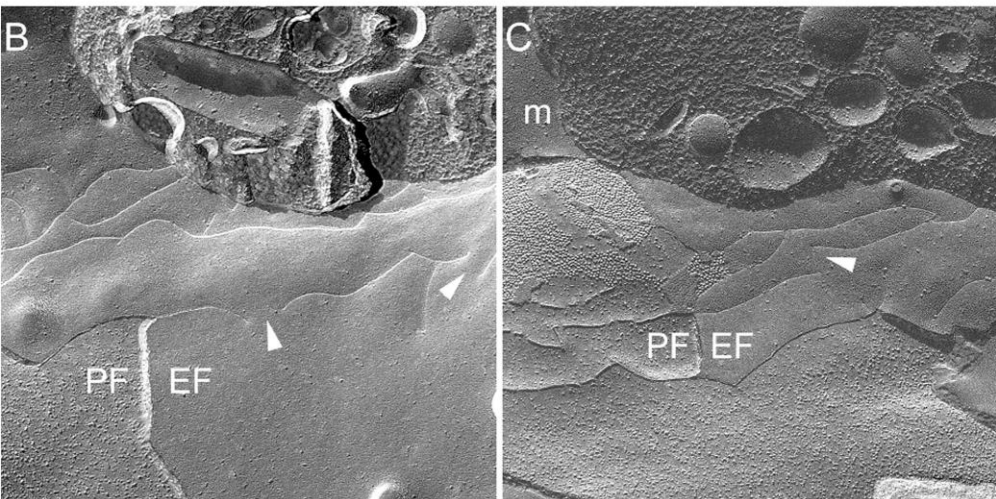
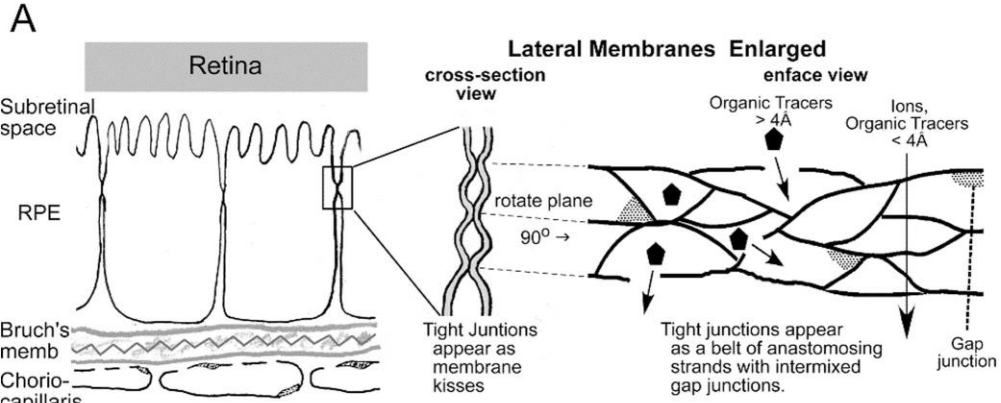


Schematic drawing of the pumps, channels and transporters responsible for moving  $\text{Cl}^-$ , lactate, and  $\text{H}_2\text{O}$  from the subretinal space (top of image) to the [choroid](#). Taken from [Reichhart and Strauss \(2014\)](#).



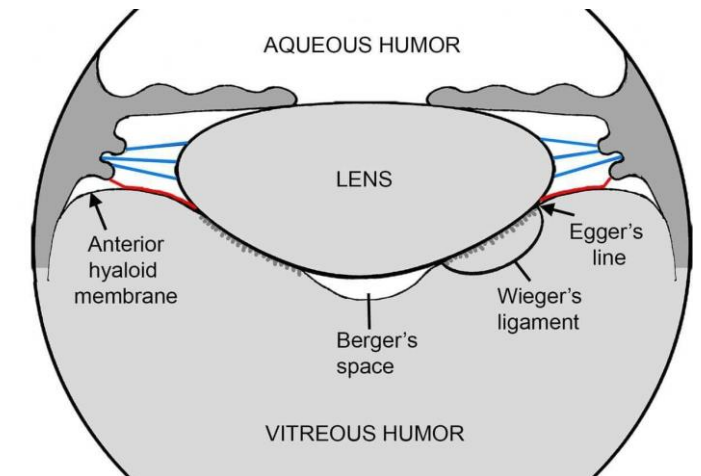
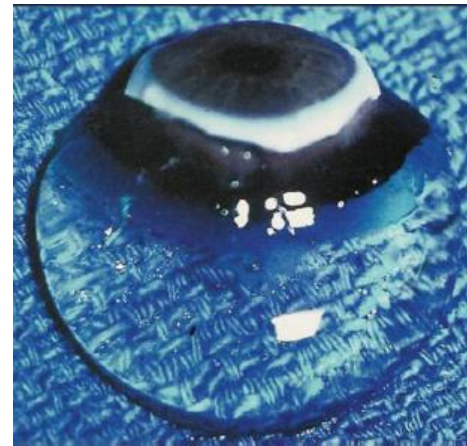
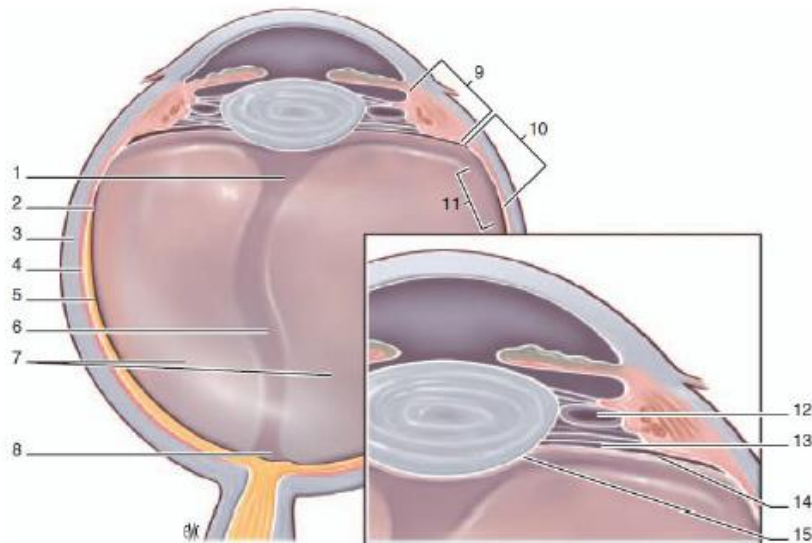
A hypothesis for location of SGLT ( $\text{Na}^+$ -coupled glucose cotransporter) based on the mechanism for the transport of glucose in the intestine. A) The intestine between meals: The co-transporter, SGLT1, localizes to the [apical membrane](#) and a glucose channel (GLUT2) localizes to the [basolateral membrane](#). The [Na/K-ATPase](#) provides the driving force for active transport of glucose out of the intestine. B) In RPE, a basolateral located co-transporter would drive transport in the apical to basal direction. Modified from [Rizzolo \(2008\)](#).

**a****Retina Histology****b**



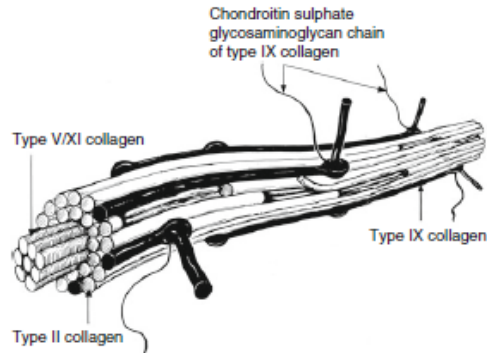
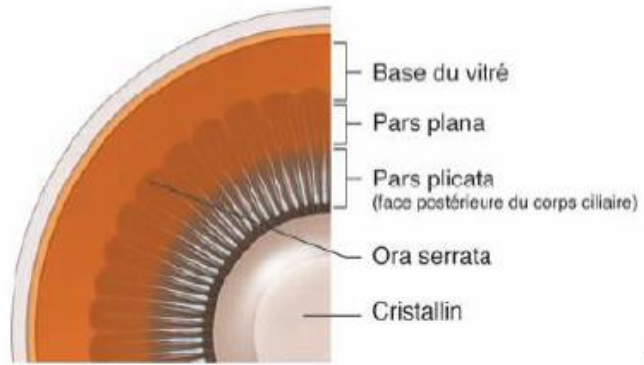
Structure of the outer [blood-retinal barrier](#). A) The barrier is the collaboration between a fenestrated capillary bed that is separated from RPE by a pentilaminar Bruch's membrane. When enlarged and viewed in cross-section, the [tight junctions](#) appear as pentilaminar structures where the lateral membranes "kiss". When viewed en face, tight junctions appear as a belt of anastomosing strands. [Gap junctions](#) are embedded in the network. **Leak Pathway:** The strands are dynamic structures that open and close to admit solutes >4 Å into compartments within the network. Eventually, these solutes can diffuse to the other side of the junctions. **Pore pathway:** Solutes <4 Å can passively diffuse through "pores" along the apposed strands of neighboring cells. B-D) Electron micrographs of freeze-fracture replicas show immature and mature tight junctions of chick RPE during development. [Microvilli](#) (m) at the top of each panel indicate the apical end of the lateral membrane. **Gap junctions** (g) lie near the [apical membrane](#) within the network of strands. B&C) At an early embryonic age the tight junctions exhibit discontinuities in the anastomosing network of strands (arrowheads). In some regions strands were completely absent (not shown). D) At a later age, when the maturation process was complete, a complete network of strands was observed in all replicas. EF, E-face; PF, P-face; Bar, 0.25 mm. Taken from [Rahner et al. \(2004\)](#) and [Rizzolo et al. \(2011\)](#).

- **Υαλοειδές:** κολλαγόνες ίνες II, IX, V/X, το διάστημα μεταξύ τους γλυκοζαμινογλυκάνες (κυρίως υαλουρονικό οξύ), στατικός (η δομή του) και δυναμικός φραγμός (ροή και διαδικασίες απέκκρισης),
  - Ιονικό φορτίο: αρνητικά φορτισμένα μόρια – διάχυση (αρνητικά φορτισμένα μόρια υαλοειδούς – υαλουρονικό οξύ),
  - Μέγεθος μορίου: μικρότερα λιπόφιλα μόρια → απέκκριση μέσω του οπισθίου ημιμορίου (ικανότητα διάβασης αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού), μεγαλύτερα υδρόφιλα μόρια → απέκκριση μέσω πρόσθιου ημιμορίου

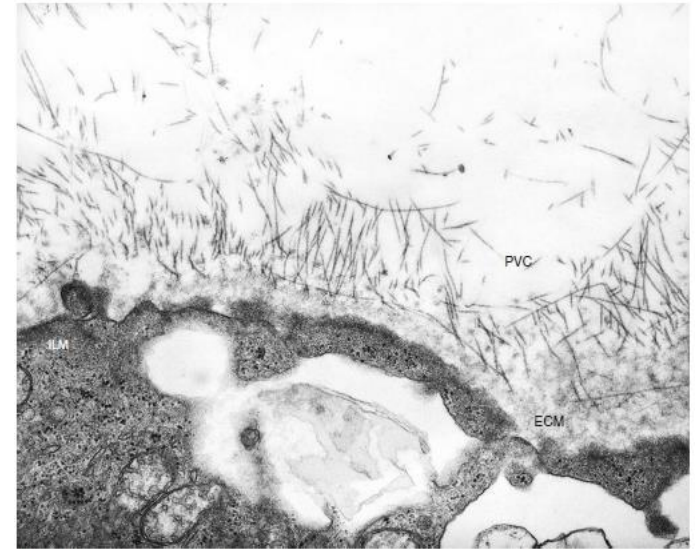


1. Espace de Berger (espace rétro cristallinien d'Erggelet) ; 2. Ora serrata ;
3. sclérotique ; 4. Choroïde ; 5. Rétine ; 6. Canal de Cloquet ; 7. vitré secondaire ;
8. aire de Martegiani ; 9. pars plicata ; 10. Pars plana ; 11. Base du vitré ;
12. canal de Hannover ; 13. Canal de Petit ; 14. Hyaloïde antérieure ; 15. Ligne d'Egger formant le ligament hyaloïdocapsulaire de Wieger.

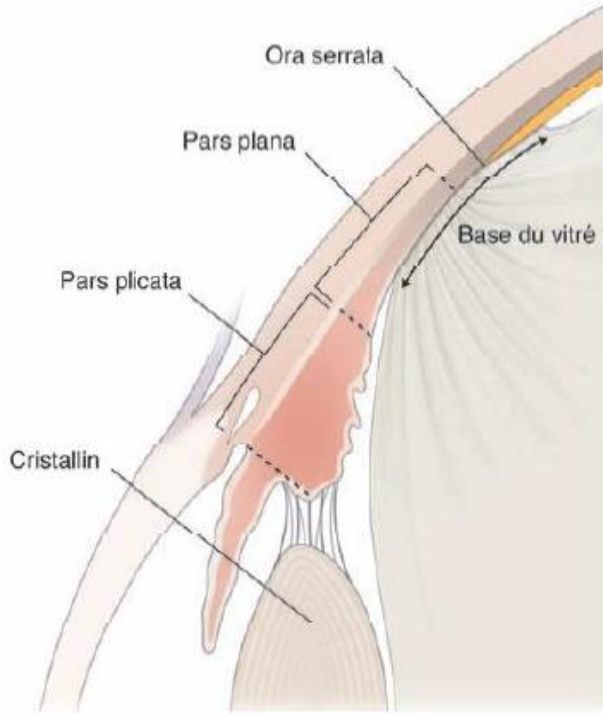
**Figure 6.** Représentation schématique de l'anatomie du vitré. [5]



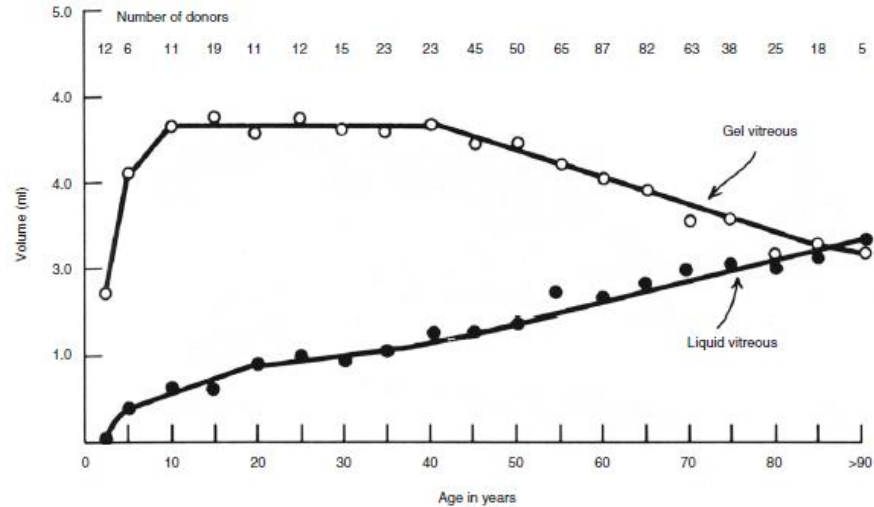
**a** **Figure 1A-2** Schematic diagram showing how molecules of collagen types II, V/XI and IX may co-assemble into heterotypic collagen fibrils. The triple-helical region of type V/XI is probably largely buried in the fibril but its retained N-propeptide extends to the surface. Type II collagen is the predominant collagen type in the fibrils and is arranged in staggered arrays. Type IX collagen is on the surface of the fibrils and has a chondroitin sulphate chain attached to its NC3 domain (Reproduced from Bishop [43])



**Figure 1E-1** Human vitreoretinal interface. At the top of the figure, vitreous collagen fibrils are densely packed within a layer known as the posterior vitreous cortex (PVC), which overlies the ILM of the retina. Between these two structures is an intervening extracellular matrix (ECM), called by Hoergaard the "vitreoretinal border region"

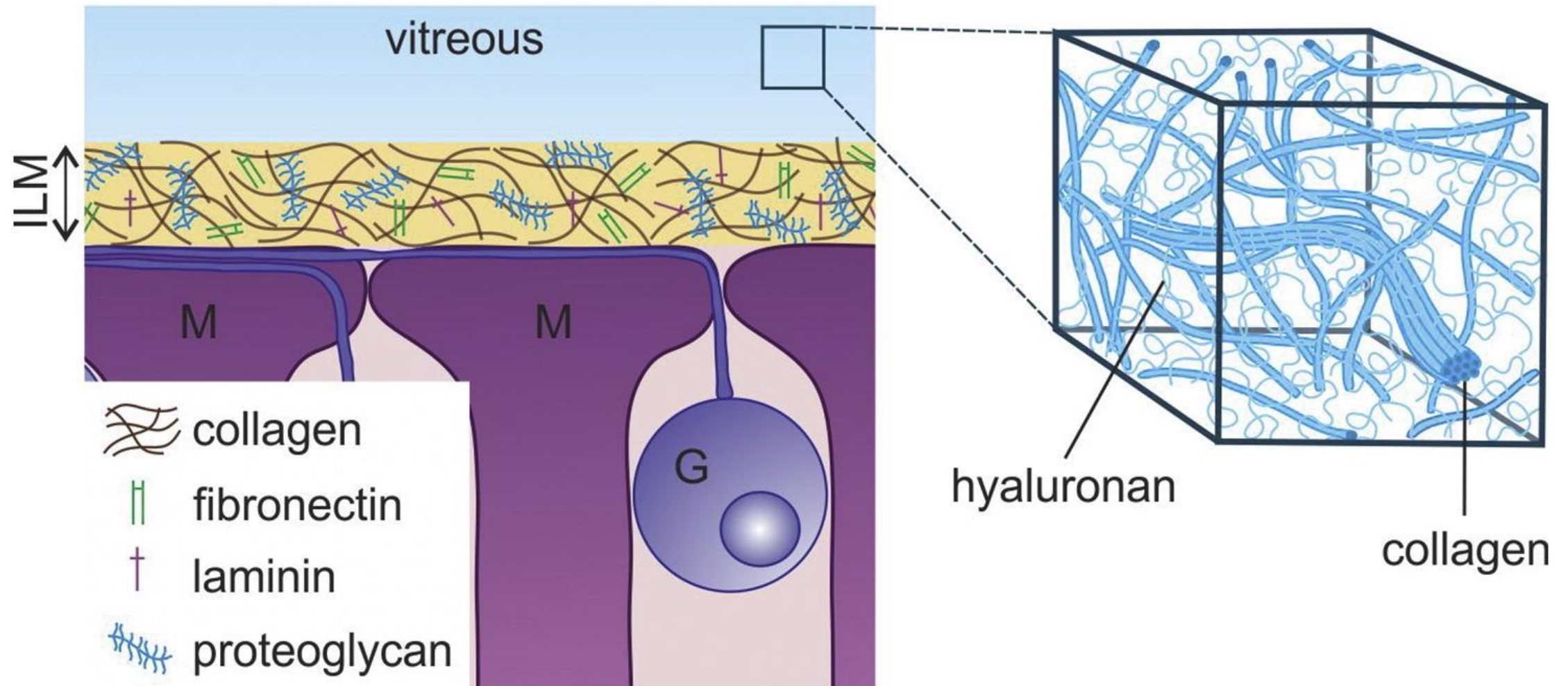


**b**



**Figure 1B-1** Rheology of human vitreous [29]. Fresh unfixed human eyes were studied postmortem and the volumes of gel vitreous (open circles) as well as liquid vitreous (closed circles) were measured. The y-axis displays the volume in ml and the x-axis the age groups of the donors. Each point represents the mean value obtained from various numbers of donor eyes (shown at top of graph). It can be appreciated that after growth of the eye ceases (age 10–20), the gel volume is stable until age 40 when it begins to steadily decline throughout the remainder of life. The volume of liquid vitreous increases throughout life

**Fig. 3 : Ora serrata. a. Vue postérieure. b. Coupe sagittale. [2]**



Schematic drawing of the vitreoretinal interface and vitreous. The vitreoretinal interface is constituted from peripheral vitreous, the inner limiting membrane (ILM) and the end feet of the Müller cells. The ILM has an extracellular matrix structure which forms the [basement membrane](#) of the Müller cells. The vitreous gel is formed by a network of collagen fibers of different types, mainly type II. The spaces in between these fibrils are filled with [glycosaminoglycans](#) of which [hyaluronic acid](#) is the most abundant.



- **Έσω Αφοριστική Μembrάνη:** μηχανικός και ηλεκτροστατικός φραγμός (κολλαγόνο, λαμινίνη, φιβρονεκτίνη, πάχος  $\sim 4\mu\text{m}$ , μέγεθος πόρων  $\sim 10\text{nm}$ ), ιονισμός  $\gg$  μέγεθος, αρνητικά ή ουδέτερα μόρια διελαύνουν εύκολα, ενεργός μεταφορά ουσιών:  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  - ATPase, P-glycoprotein, Multidrug Resistance Proteins –MRP1.

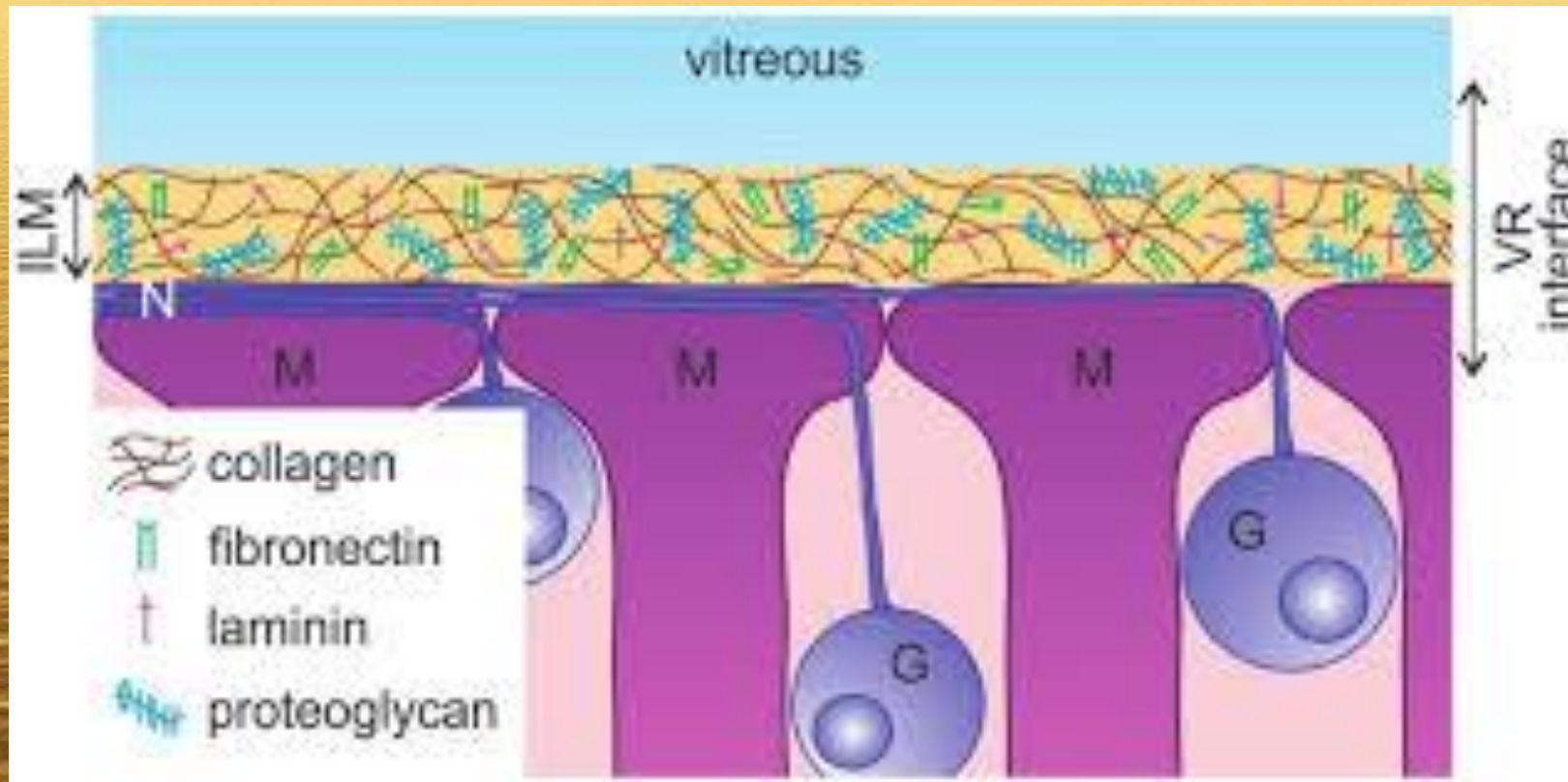


Figure 1. Schematic drawing of the vitreoretinal interface. G: Ganglion cell; ILM: inner limiting membrane; M: Müller cell; N: nerve fiber; VR: vitreoretinal.

To cite this article: Karen Peynshaert, Joke Devoldere, Valérie Forster, Serge Picaud, Christian Vanhove, Stefaan C. De Smedt & Katrien Remaut (2017) Toward smart design of retinal drug carriers: a novel bovine retinal explant model to study the barrier role of the vitreoretinal interface, *Drug Delivery*, 24:1, 1384-1394, DOI: [10.1080/10717544.2017.1375578](https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1375578)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1375578>

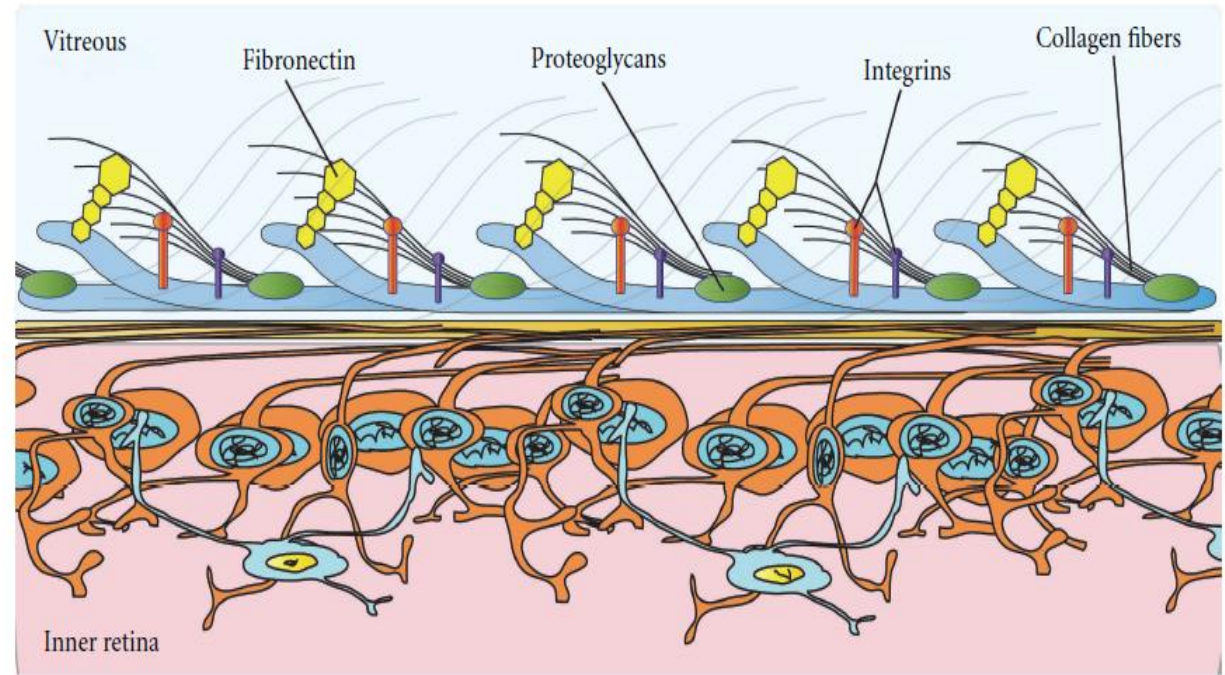
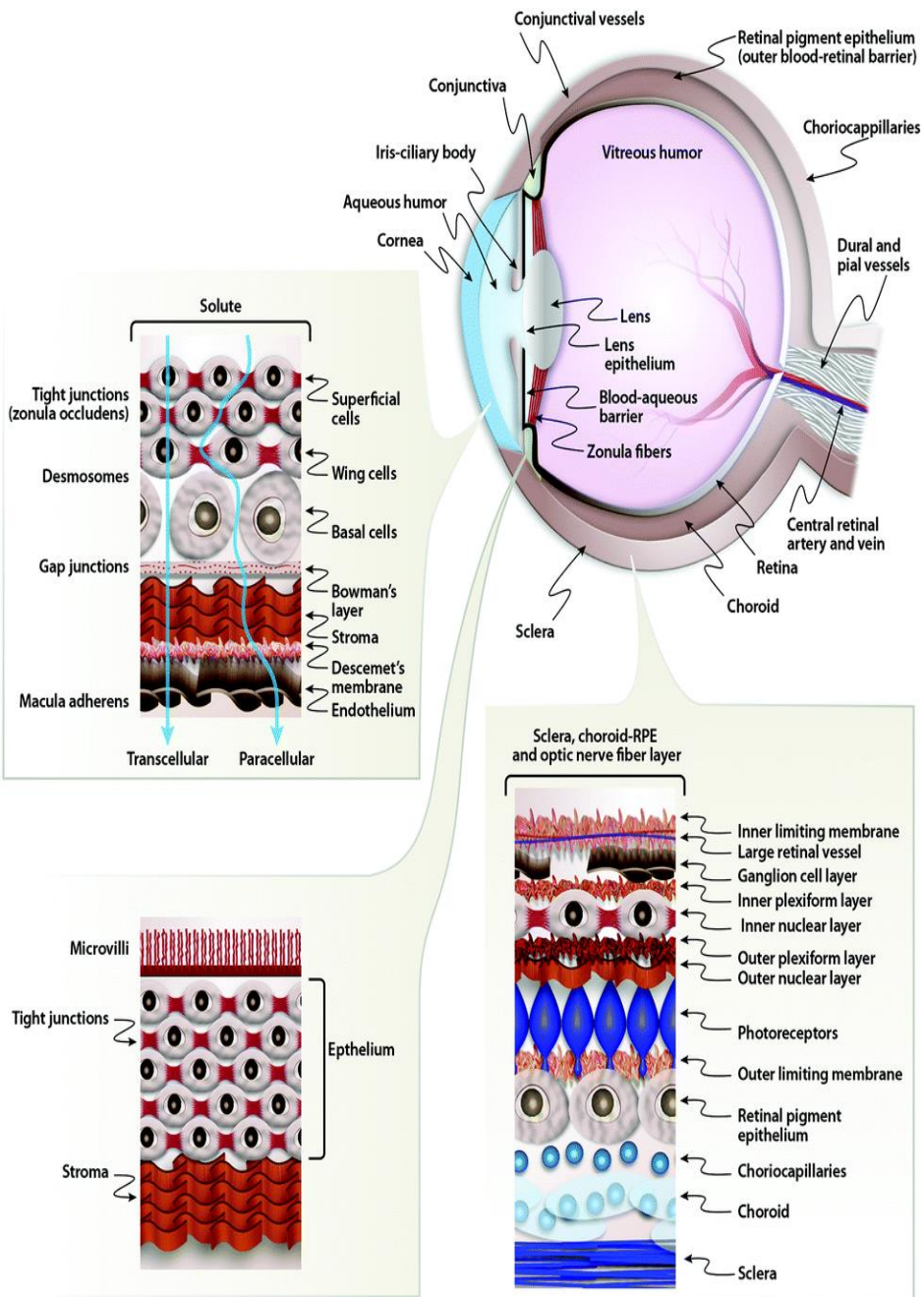
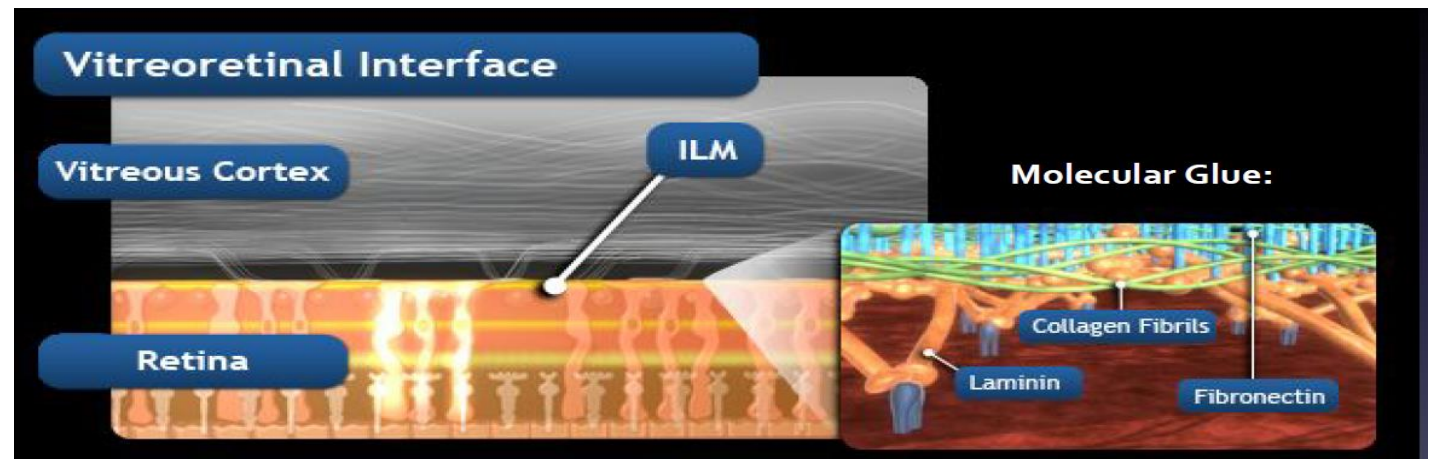


FIGURE 1: Illustration of the vitreoretinal attachments at the vitreoretinal interface. The posterior vitreous cortex is attached to the ILM by collagen fibers at the vitreoretinal interface. These fibers fuse with the ILM and along with macromolecules, such as laminin, fibronectin, and chondroitin anchor the vitreous cortex to the retina.



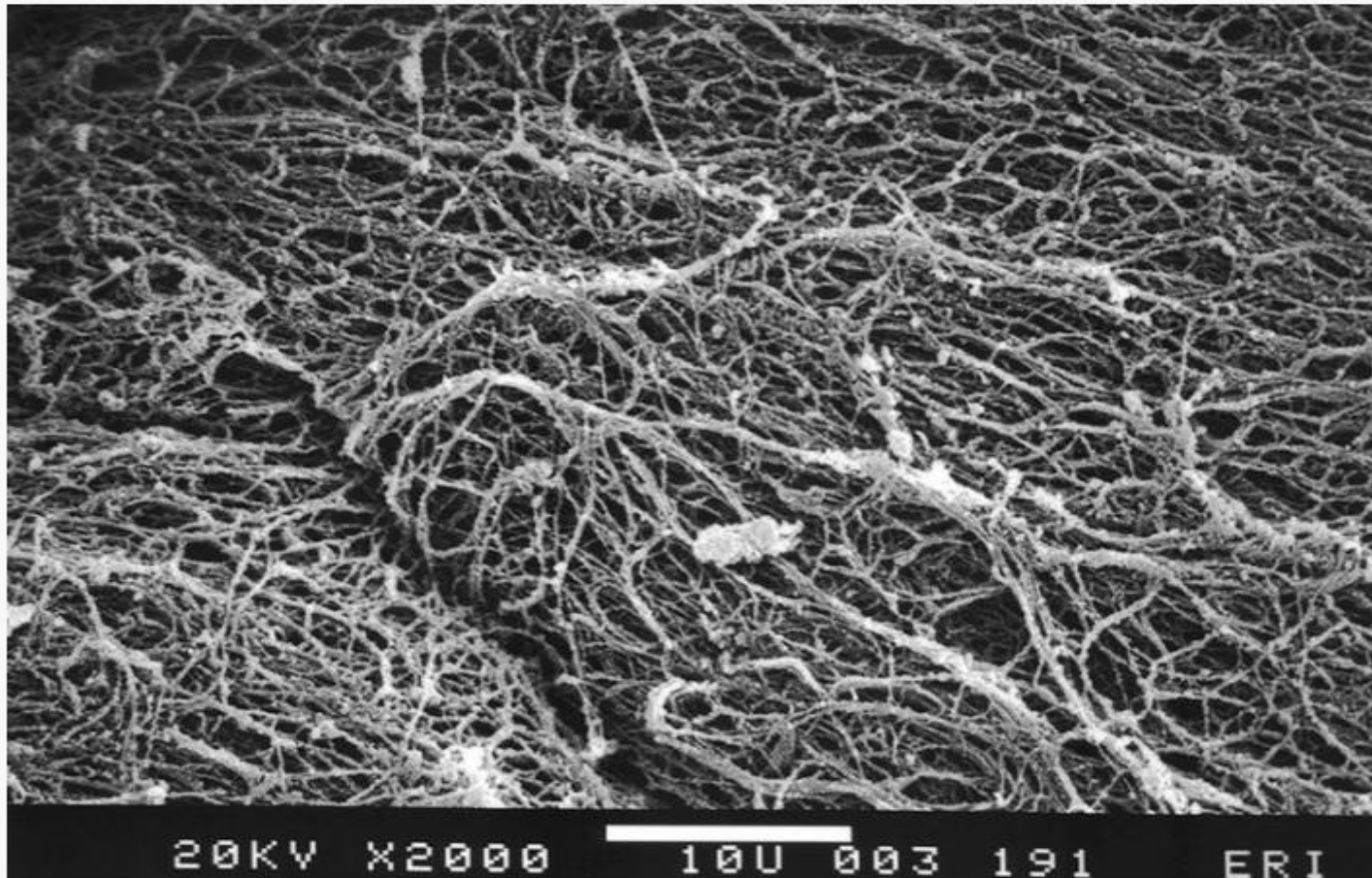


Figure II.E-15

Scanning electron microscopy of the posterior aspect of the human posterior vitreous cortex. Scanning electron microscopy demonstrates the dense packing of collagen fibrils in the vitreous cortex. To some extent this arrangement is exaggerated by the dehydration that occurs during specimen preparation for scanning electron microscopy (Bar = 10  $\mu$ m) [107]

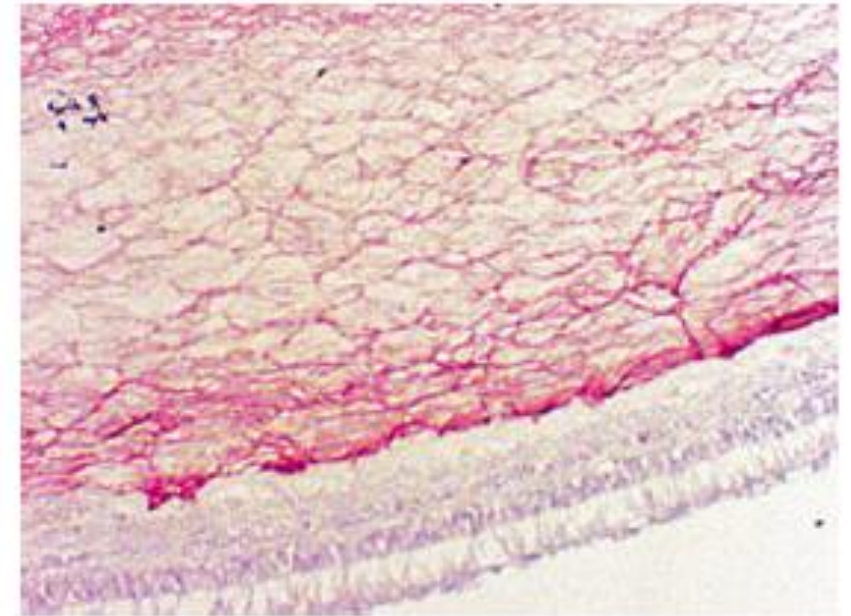
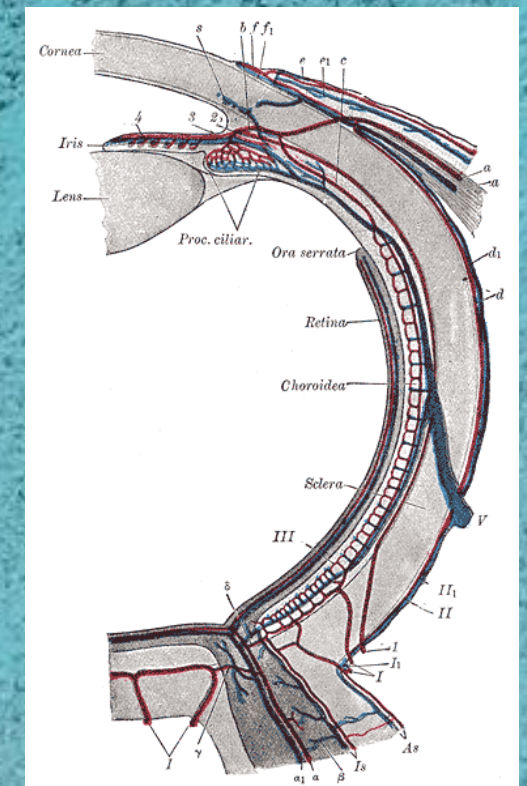
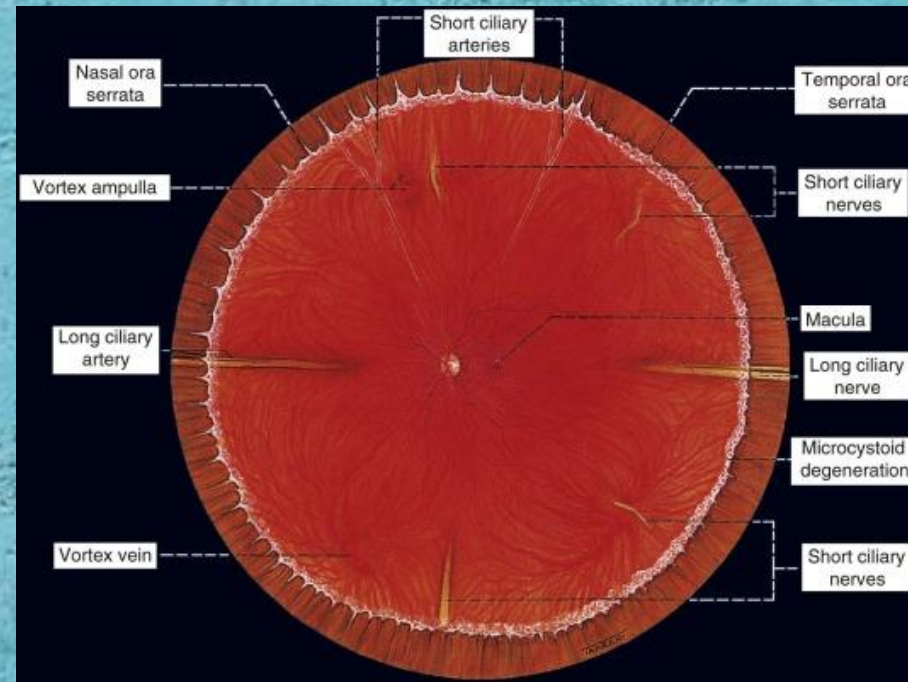
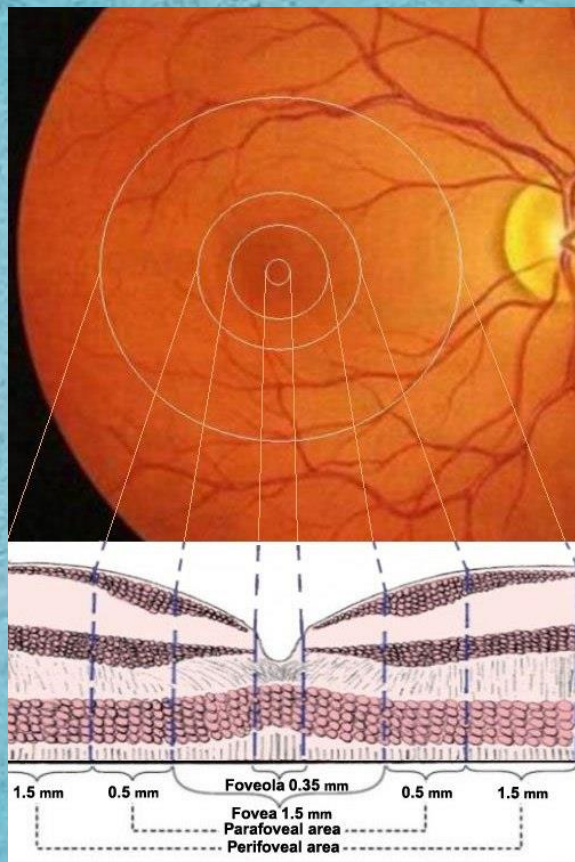


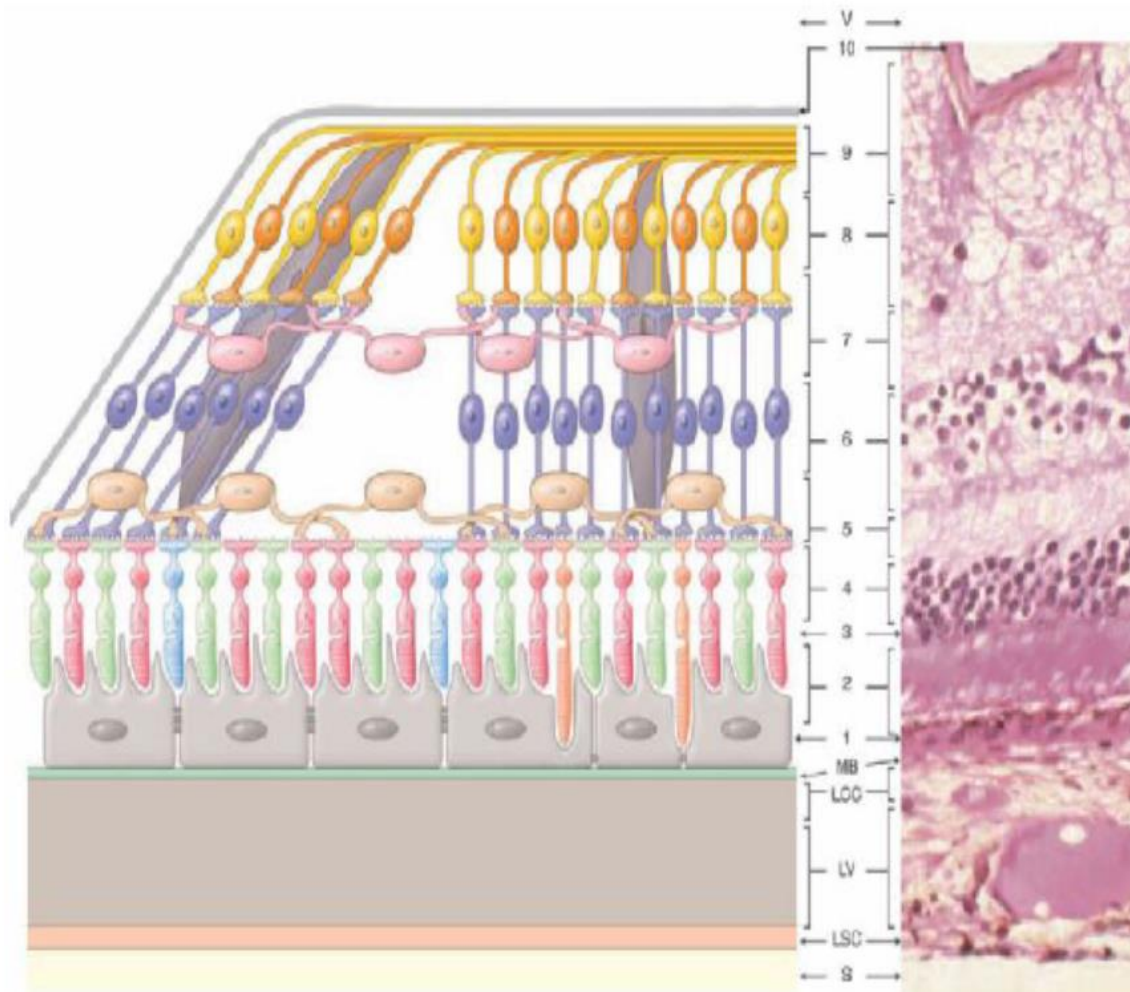
Figure I.A-9 Immunolocalization of opticin in the adult human eye. The bright magenta stain demonstrates the Immunolocalization of opticin in the eye. The opticin coats the collagen fibrils and there is strong labelling near the vitreoretinal interface. However, very little opticin crosses into the neurosensory retina, which is counterstained with hematoxylin (blue)

Halfter W., Sebag J., Cunningham E.T. (2014) II.E. Vitreoretinal Interface and Inner Limiting Membrane. In: Sebag J. (eds) Vitreous. Springer, New York, NY. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1086-1\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1086-1_11)

- **Ενδοθήλιο αγγείων αμφιβληστροειδούς (έσω αμφιβληστροειδικός φραγμός):** Παρακυττάρια διάχυση περιορίζεται από στενές συνδέσεις (~2nm), Ορισμένα μεγαλομόρια → διακυτταρική οδός, ενεργητική μεταφορά ορισμένων ουσιών → πχ γανσικλοβίρης, δεξαμεθαζόνης, Σημαντικό περιορισμός αμφοτέρων: απουσία θυρίδωσης (A fenestration – θυρίδωση- is an arterial anatomic variant where a segment of a single vessel divides into at least two channels, each comprising endothelial and muscular layers (they may share the adventitia) that coalesce to a single lumen along its more distal course.) και ενδοκυττάρων κυστιδίων μεταφοράς → σημαντικός περιορισμός, δυσχεραίνει τη διαδικασία
  - Συγκεντρωτικά: περιορισμός με βάση το μέγεθος, τον ιονισμό και/ή τη λιποφιλία. Υδρόφιλα μόρια ακολουθούν την παρακυττάρια οδό διά των στενών συνδέσεων, τα λιπόφιλα τη διακυττάρια οδό. Μόνο τα μικρά λιπόφιλα μόρια μπορούν να διελαύνουν με ευκολία από τη συστηματική κυκλοφορία στο υαλοειδές και αντίστροφα.

- **Νευροαμφιβληστροειδής:** το ιδιοδεκτικό όργανο της όρασης, στιβάδα φωτοϋποδοχέων – το άγιο δισκοπότηρο (επιτελούν τη φωτομετατροπή), υπόλοιπες εννιά στιβάδες: μεταφορά νευρικού οπτικού ερεθίσματος (αρχή οπτικής οδού?)
  - Κύτταρα γλοίας (Muller), διάφορες πρωτεΐνες και διακυτταρικές συνδέσεις παρακλύουν την ελεύθερη διάχυση των ουσιών





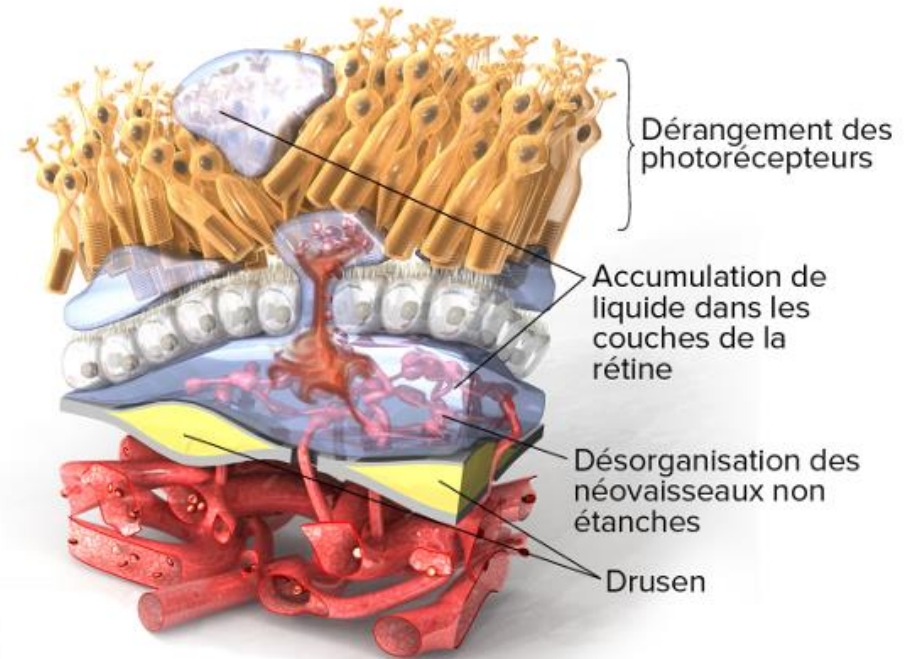
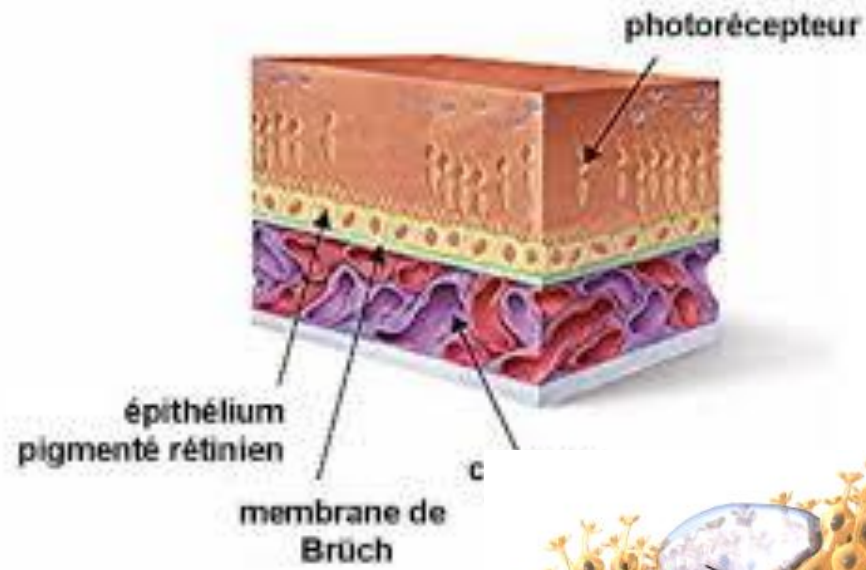
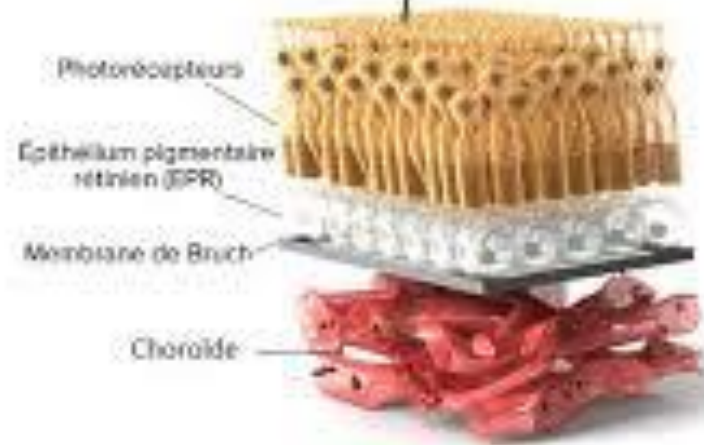
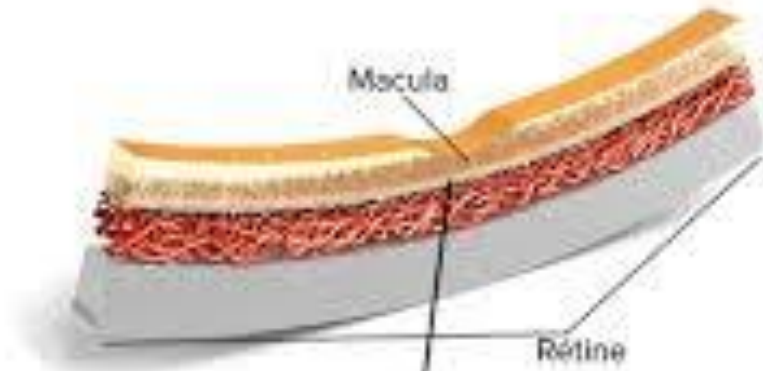
**Fig. 4 : Couches rétiniennes et distribution des principales cellules rétiniennes. [2]**

### 1.3 - Anatomie microscopique : [1,2]

#### 1.3.1 Structure histologique générale

La rétine est un tissu neurosensoriel constitué de neurones. Histologiquement, on lui décrit dix couches (fig. 4) :

- l'épithélium pigmentaire rétinien (1) ;
- les photorécepteurs :
  - couche des articles externes des photorécepteurs (2) ;
  - membrane limitante externe (3) ;
  - couche nucléaire externe (corps cellulaires des photorécepteurs) (4) ;
- les cellules bipolaires :
  - couche plexiforme externe (5) ;
  - couche nucléaire interne (6)
  - couche plexiforme interne (7) ;
- les cellules ganglionnaires :
  - couche ganglionnaire (8) ;
  - couche des fibres nerveuses optiques (9) ;
- la limitante interne (10).



## Eye hydrogel barriers

### Tear film

- Lipid layer (hydrophobic, thickness 0.1  $\mu\text{m}$ )
- Aqueous layer (thickness 7  $\mu\text{m}$ )
- Mucus layer (anionic, hydrophilic, thickness 0.02–0.05  $\mu\text{m}$ ) [40,90]
- Mucus layer is a selective permeability barrier that discriminates molecules or particles by size and/or surface properties

## Eye tissue barriers

### Cornea

- Transparent and avascular
- Diameter: horizontal 12.6 mm; vertical 11.7 mm
- Surface area: 1.04  $\text{cm}^2$
- Thickness: central 520  $\mu\text{m}$ , peripheral 700  $\mu\text{m}$  [6,40,68]
- Transcorneal pathway is the primary route of anterior intraocular drug absorption [40]
- Lipophilic epithelium
  - Thickness: 50  $\mu\text{m}$ , 5–6 cell layers
  - Superficial cells: microvilli, tight junctions
  - Differentiation time: 7–14 days
  - Turnover time: 7 days
  - TEER:  $\approx 1000 \Omega \text{cm}^2$
  - Low drug permeability:  $10^{-7}$ – $10^{-5} \text{cm s}^{-1}$  [40,49,91]
  - TEER is the rate-limiting barrier for transcorneal drug permeation [40].
- Hydrophilic stroma
  - $\geq 90\%$  of the entire corneal thickness
  - Water (78%), fibroblasts (3–5%), extracellular matrix (collagen type I  $\geq$  type V, glycosaminoglycans) [40]
  - Permeation barrier to lipophilic drugs [40].
- Lipophilic endothelium:
  - Cell monolayer; thickness 5  $\mu\text{m}$
  - Participates only marginally in barrier function [31]

### Sclera

- Poorly vascularized, fibrous and opaque
- Thickness: 564–832  $\mu\text{m}$
- Drug permeation is comparable to that of the stroma (i.e. inversely proportional to the drug molecular radius, lipophilicity and increase in positive charge) [93–95]
- The trans-scleral pathway has the potential for delivery of biotech drugs to the retina and vitreous humor [11].

### Inner blood-retinal barrier (BRB)

- Retinal capillary endothelium (RCE)
- Lack of fenestration and tight junctions [87,94]
- The RCE is impermeable to molecules  $\geq 20$ –30 kDa [99]

### Vitreous humor

- Selective permeability properties [23,29,82]
- Restricts drug diffusion to retinal cells

### Conjunctiva

- Capillary (lack of tight junctions) and lymphatic vessels
- Surface area: 17.65  $\text{cm}^2$
- Epithelium: 2–3 cell layers, apical cells connected with tight junctions
- Vascularized connective tissue underlying the epithelium
- Fairly permeable for hydrophilic and large molecules [68]
- The conjunctival–scleral pathway has the potential for biotech drug intraocular delivery [92]

### Choroid

- Four-layered vascular membrane (thickness 100–200  $\mu\text{m}$ )
- High protein permeability of choriocapillaris (circular openings, 0.7–0.8  $\mu\text{m}$ ; diameter, 20–40  $\mu\text{m}$ )
- The architecture of the choriocapillaris facilitates the absorption of fluid from the retinal extracellular spaces into the choroid [87,89]

### Blood–aqueous barrier (BAB)

- Bilayered ciliary epithelium—epithelial barrier
  - Pigmented epithelium facing the ciliary stroma (blood side)
  - Nonpigmented epithelium (tight junctions) facing the aqueous humor [95,96]
- Iris—endothelial barrier
  - Tight junctions between the vascular endothelial cells [95]
  - The BAB is located in the anterior segment of the eye and maintains the composition of the aqueous humor [95]

### Neural retina (NR)

- Layered structure (nine cell layers)
- Strongest barriers: inner limiting membrane (ILM) facing the vitreous humor and the interphotoreceptor matrix (IPRM) facing the apical border of the RPE
- The NR (in particular ILM and IPRM) efficiently restricts drug permeation from the vitreous humor into the RPE [49,97,98]

### Outer BRB

- Retinal pigment epithelium (RPE)
- Extensive tight junctions
- Bruch's membrane provides basal lamina for the RPE
- Diffusion barrier between the choriocapillaris and NR [99]
- The RPE efficiently restricts the intercellular permeation of drugs from the choroid into the retina [99]



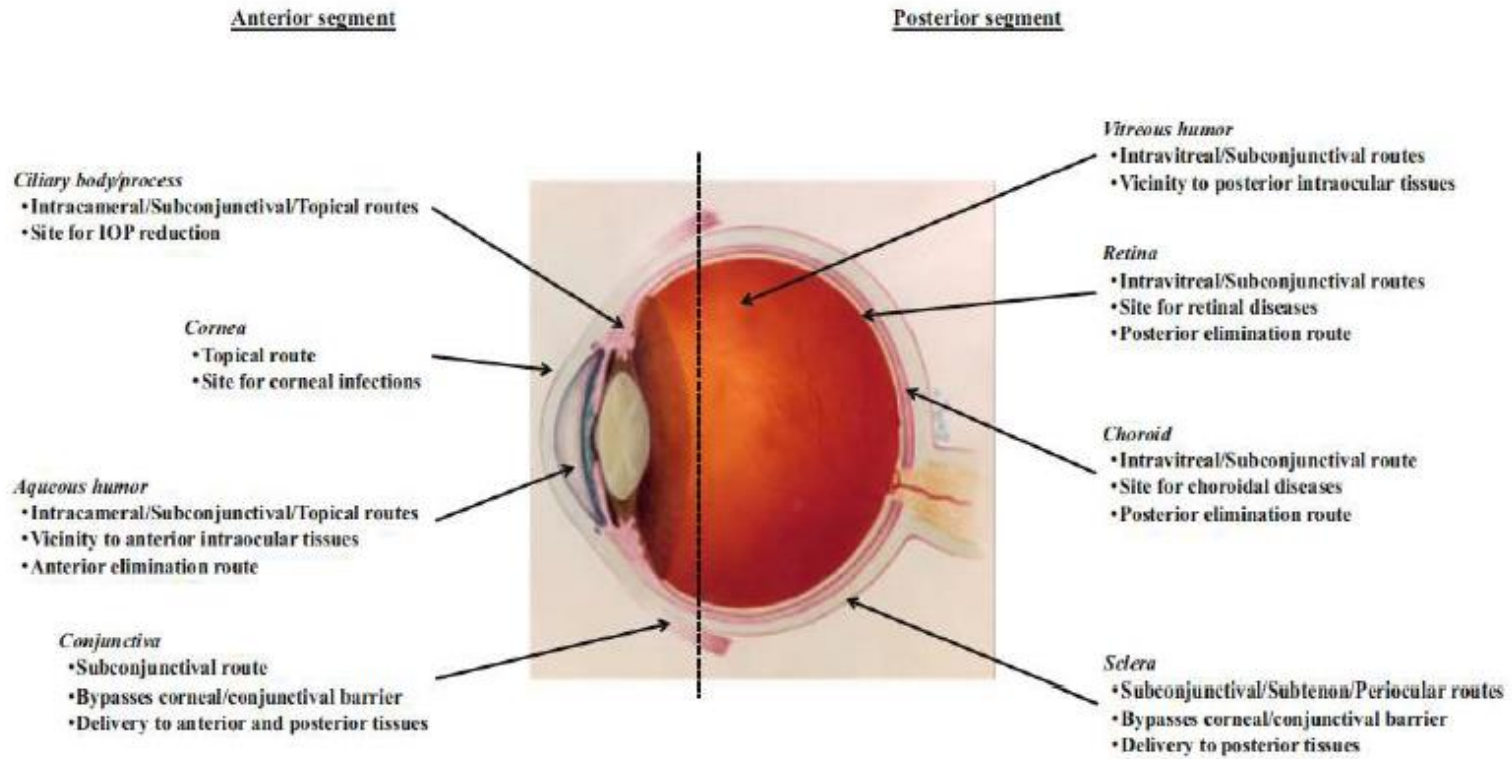
**Table 1**

Overview of the preferred physicochemical features necessary to cross the different barriers. A: intravitreal injection; B: transscleral administration; C: systemic injection; D: suprachoroidal administration; E: subretinal injection. N.D. = not defined.

	Vitreous (A)	ILM (A)	Retina (A,B,C,D,E)	BRB (B,C,D)	Choroid (B,D)	Sclera (B)
<b>Size</b>	Mesh size ~550 nm [17] 1 µm particles were mobile in vitreous [14]	Mesh size ~10 to 25 nm [49] 350 nm particles and 2000 kDa dextran crossed ILM [16,48,50]	Free diffusion is limited to <76 kDa in fixed human retina [59] Active cellular transport can shuttle larger entities through retina	Solutes <0.4 nm can freely diffuse through BRB [71] Very low permeability above 20 kDa [80] 20 nm gold particles and 85 nm targeted liposomes crossed BRB [90,91]	40 kDa dextran crossed choroid [107] 20 nm particles delivered in SCS did not reach retina [100]	150 kDa, possibly higher diffuses through sclera [160] Barely penetration of 20 nm polystyrene particles through sclera [133]
<b>Charge</b>	Negative, [18–21]	Neutral to negative [16,21,49,50]	Negative, [48,63]	N.D.	N.D.	Negative, [108]
<b>Hydrophilicity</b>	Hydrophilic compounds have longer half-lives [27]	N.D. likely hydrophilic	N.D. likely lipophilic	Lipophilic [80,82]	Lipophilic [107]	Hydrophilic [81,108,118,130]
<b>Other features</b>	Coating particles with polymers like PEG or HA can increase diffusion [15,22,23]	Binding to ligands at the ILM influences viral vector passage through the ILM [42,43,45–47]		Targeting for receptors present in BRB cells can facilitate BRB passage [91]		

# Ο ρόλος της ενεργητικής μεταφοράς

- Ενεργητική είσοδος
  - Μεταφορείς αμινοξέων, πεπτιδίων, βιταμινών και ξενοβιοτικών διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης
  - Κοινότεροι, οι μεταφορείς αμινοξέων και πεπτιδίων (θρεπτικά συστατικά) => σημαντικός ρόλος στην ανάπτυξη οφθαλμικών συστημάτων χορήγησης με χρήση νανοτεχνολογίας
- Ενεργητική απέκκριση
  - ATP-binding cassette superfamily
  - P-gp (glycoprotein) [κερατοειδής, επιπεφυκότας, μελάγχρουν επιθήλιο] => απέκκριση λιπόφιλων ουσιών => ρόλος στην εμφάνιση φαρμακευτικής ανοχής?
  - MRP (Multidrug Resistance Protein) => απέκκριση οργανικών ανιόντων και συζευγμένων μορίων
  - BCRP (Breast Cancer-Resistance Protein)



# ADMINISTRATION

Abbreviation	Meaning	Abbreviation	Meaning
ac	<i>(ante cibum) before meals</i>	q	<i>(quaque) every</i>
ad lib	<i>(ad libitum) as much as wanted</i>	qd	<i>(quaque die) every day</i>
aq	Water	qh	<i>(quaque hora) every hour</i>
bid	<i>(bis in die) twice a day</i>	qid	<i>(quater in die) 4 times a day</i>
gt; gtt	<i>(gutta; guttae) drop; drops</i>	ql	<i>(quantum libet) as much as desired</i>
h	<i>hora) hour</i>	qqh or q4h	<i>(quaque quarta hora) every four hours</i>
hs	<i>(hora somni) at bedtime</i>	qs	quantity sufficient
mg	Milligram	Rx	<i>(recipe) prescription</i>
non rep	<i>(non repetatur) do not repeat</i>	Sol	solution
pc	<i>(post cibum) after meals</i>	Tid	<i>(ter in die) three times a day</i>
po	<i>(per os) by mouth, orally</i>	ung	<i>(unguentum) ointment</i>
prn	<i>(pro re nata) as needed</i>		

Maghan Das Parwani

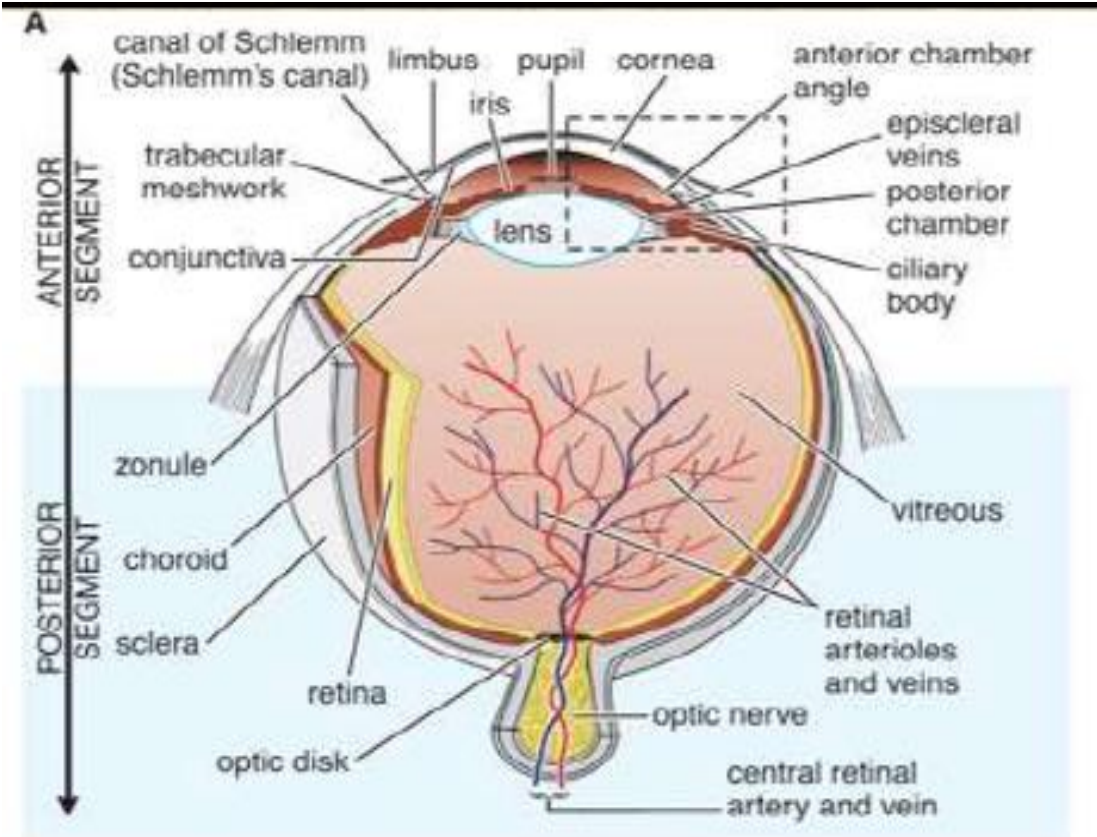
- ▶ ad lib- freely as needed
- ▶ ac - before meals
- ▶ bid- twice a day
- ▶ gtt- Drops
- ▶ hs- at bedtime
- ▶ pc -after meals
- ▶ po- by mouth
- ▶ prn- as needed

- ▶ oint- ointment
- ▶ q- every
- ▶ qh- every hour
- ▶ q4h- every four hours
- ▶ qid- 4 times a day
- ▶ sig- instructions
- ▶ sol- solution
- ▶ susp- suspension

- ▶ tab- tablet
- ▶ tid- three times a day
- ▶ top- topically
- ▶ ung- ointment
- ▶ ut dict- as directed

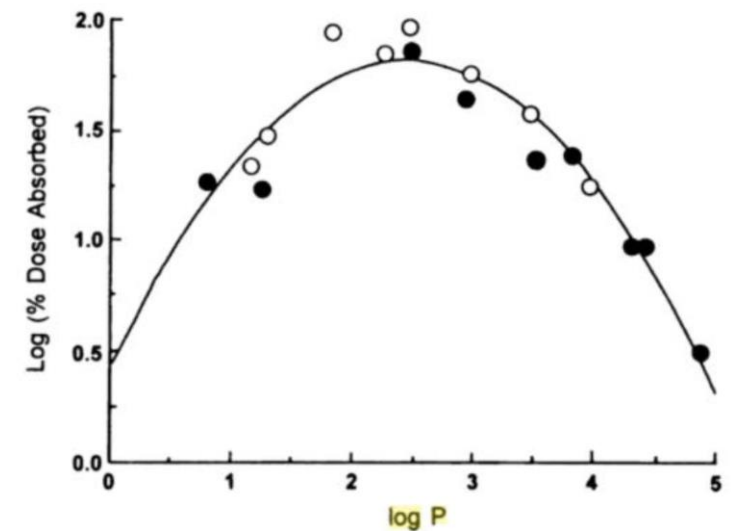
# Drug Delivery in Eyes

TOPICAL	PERIOULAR	INTRAOCULAR	SYSTEMIC
DROPS	SUBCONJUNCTIVAL	INTRACAMERAL	ORAL
OINTMENT	SUNTENON	INTRAVITREAL	INTRAVENOUS
GEL	PERIBULBAR/RETR OBULAR		INTRAMUSCULAR



# Οδοί χορήγησης

Penetrate through the cornea  
by passive diffusion



Partition coefficient (log P)

Reddy et al 1996

## • Τοπικά

- Η συνηθέστερη οδός χορήγησης
  - Κολλύρια
  - Αλοιφές
  - Φακοί επαφής
  - Ενθέματα στον επιπεφυκτικό σάκο (cul-de-sac inserts)
  - Punctual plugs (απόφραξη δακρυϊκών σημείων)
- Μη επεμβατική και μέθοδος εκλογής για τη χορήγηση φαρμάκων στο πρόσθιο ημιμόριο
- Κατά κανόνα, μόνο το 5% της χορηγηθείσας δραστικής φθάνει τον πρόσθιο θάλαμο
- Απορρόφηση
  - Οδός του κερατοειδούς: δακρυϊκή στιβάδα, κερατοειδής, πρόσθιος θάλαμος, υαλοειδές, αμφιβληστροειδής => οδηγεί τη δραστική κυρίως στον πρόσθιο θάλαμο
  - Παράπλευρη οδός (μη-κερατοειδική): 1. δακρυϊκή στιβάδα, επιπεφυκότας, σκληρός, χοριοειδής, αμφιβληστροειδής 2. δακρυϊκή στιβάδα, επιπεφυκότας, πρόσθιος θάλαμος => οδηγεί τη δραστική κυρίως στους οφθαλμικούς ιστούς,
  - Εξαρτάται: μοριακό βάρος και μέγεθος, υδρόφιλος/λιπόφιλος χαρακτήρας μορίου, ιονισμός
  - Διεισδυτικότητα επιθηλίου  $10^{-7} - 10^{-5} \text{ cm}^{-1}$
  - Παρακυττάρια οδός επιτρέπει <500kDa και <5.5A
  - Οπίσθιο ημιμόριο: χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα (<1-5%)
- Απέκκριση
  - Συνεχής παραγωγή και απομάκρυνση δακρύων (0.5 – 2.2μL/min, πλήρης ανανέωση 2 -3 min), ηθμοειδική και ραγοειδοσκληρική απορροή υδατοειδούς, απορροή υδατοειδούς μέσω της ίριδας,
- Περιορισμοί: συχνότητα ενσταλάξεων-συμμόρφωση ασθενούς, έκθεση παράπλευρων ιστών στη δραστική, μεγάλες απώλειες δραστικής

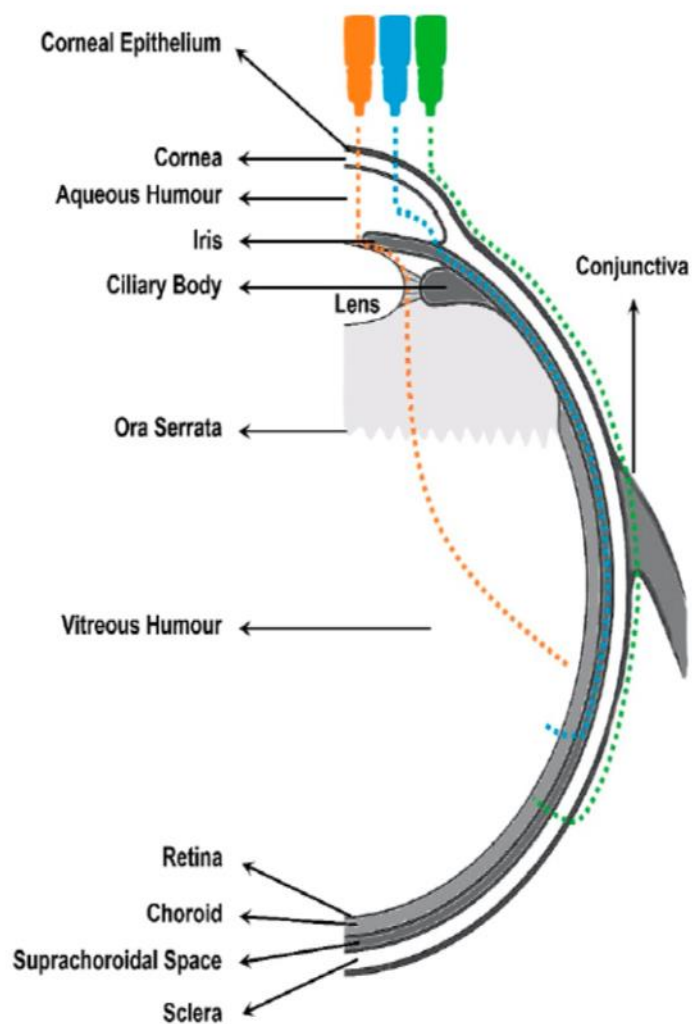


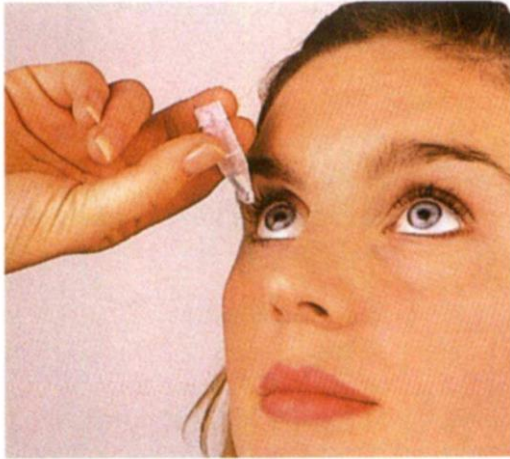
Figure 7. Different topical routes of drug absorption from the cornea/conjunctiva to the vitreous humor: Periocular route marked in green. Uvea-scleral route in blue. Transvitreal route marked in orange.

### Απομάκρυνση του φαρμάκου από την οφθαλμική επιφάνεια

- Ο όγκος της δακρυϊκής στοιβάδας φυσιολογικά είναι 7-9  $\mu\text{L}$  με ρυθμό ανανέωσης 0.5-2.2  $\mu\text{L}/\text{min}$
- Τα περισσότερα φιαλίδια χορηγούν σταγόνες όγκου 25-56  $\mu\text{L}$  στην επιφάνεια του κερατοειδούς με αποτέλεσμα την αύξηση του όγκου των δακρύων
- Φυσιολογικά τα κοιλώματα του επιπεφυκότα μπορούν να κρατήσουν μέχρι 30  $\mu\text{L}$  χωρίς να υπάρχει υπερχείλιση των δακρύων
- Η απότομη αύξηση του όγκου των δακρύων λόγω της ενστάλαξης σταγόνων οδηγεί σε αντανακλαστικό βλεφαρισμό και γρήγορη απομάκρυνση από την οφθαλμική επιφάνεια
- Ως αποτέλεσμα η πλειονότητα της χορηγούμενης δόσης να παροχετεύεται μέσω της ρινοδακρυϊκής οδού

### Εξάπλωση του φαρμάκου στο πρόσθιο ημιμόριο

- Η συγκεντρωση πρωτεϊνών στο υδατοειδές είναι περίπου 200 φορές λιγότερη σε σχέση με το πλάσμα.
- Τα επίπεδά τους μπορεί να αυξηθούν σε φλεγμονώδεις καταστάσεις και έτσι αυξάνεται και το ποσοστό του φαρμάκου που συνδέεται με τις πρωτεΐνες.
- Πειραματικά, η πρόσθεση 3% αλβουμίνης σε κουνέλια οδήγησε σε 75 με 100 φορές μικρότερη απάντηση (διάμετρος κόρης) στην πιλοκαρπίνη (Mikkelsen et al 1973), άρα μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου.

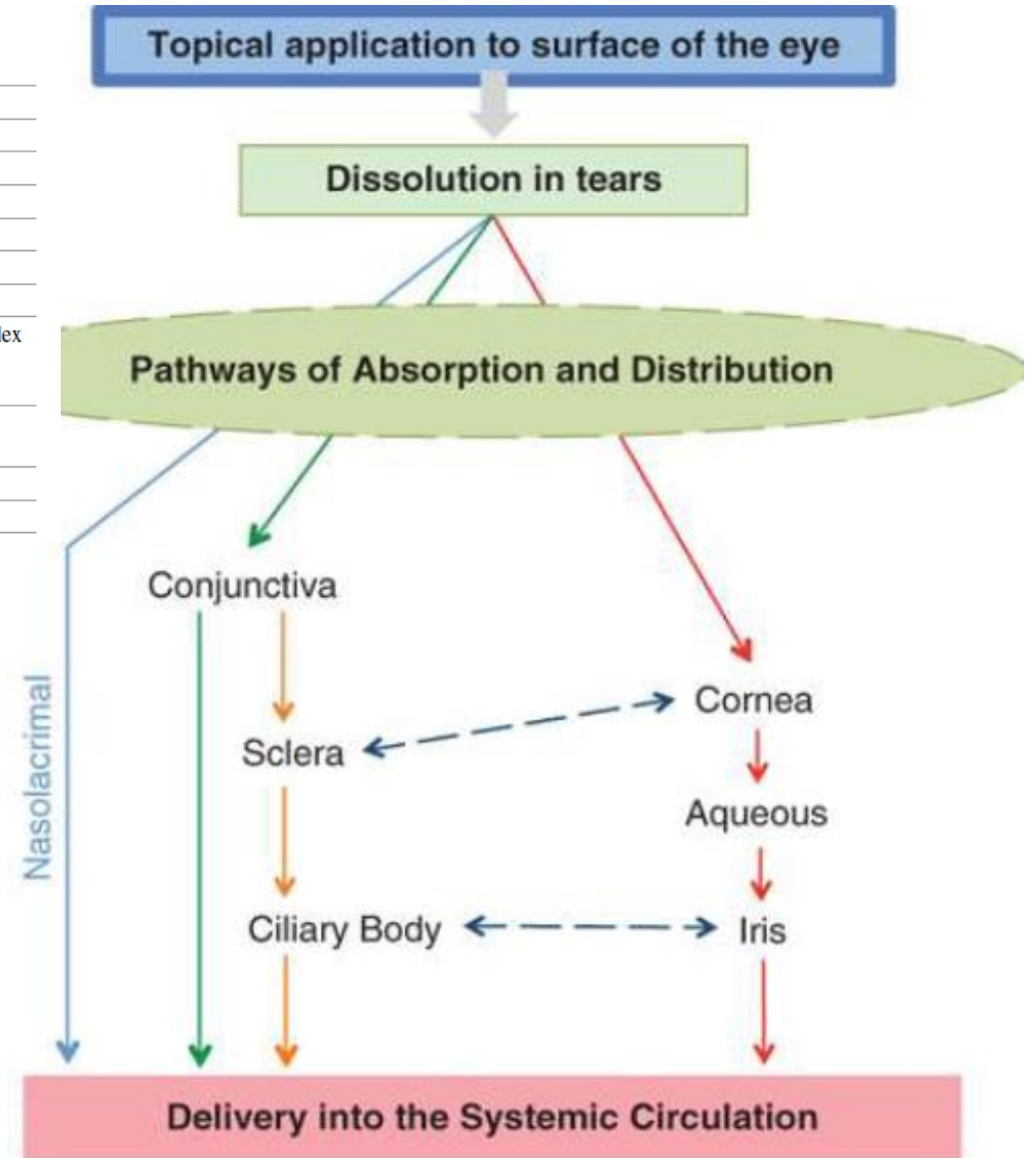


**Table 1.2** How to apply eyedrops

Clean hands with soap solution and dry it
Open the dropper cap
Do not touch the tip of the dropper
Slightly tilt the head backwards
Gently pull the lower eyelid with one hand
Place only one drop of the drug solution into the lower fornix (do not apply two drops)
Close the eyes and sit quietly for 1 min
If possible apply a gentle pressure on the tear duct by pressing near medical canthus with index finger for a while – this will avoid the immediate entry of drug solution into the lacrimal drainage system
If two different drops need to administered, it should be done by with the interval of at least 15 min between them
Close the eyedropper without touching the dropper tip and store it in a cool and dry place
Unpreserved eyedrops must be kept in refrigerator at 2–6 °C



**Figure 1-7** The patient's head is tilted back, the dropper tip is aimed downward, and the bottle tip is directly above the eye. At this point the patient is ready to squeeze the bottle. (From Ritch R, et al. An improved technique of eyedrop self-administration for patients with limited vision. *Am J Ophthalmol* 2003;135:531-532.)



Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann: *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*

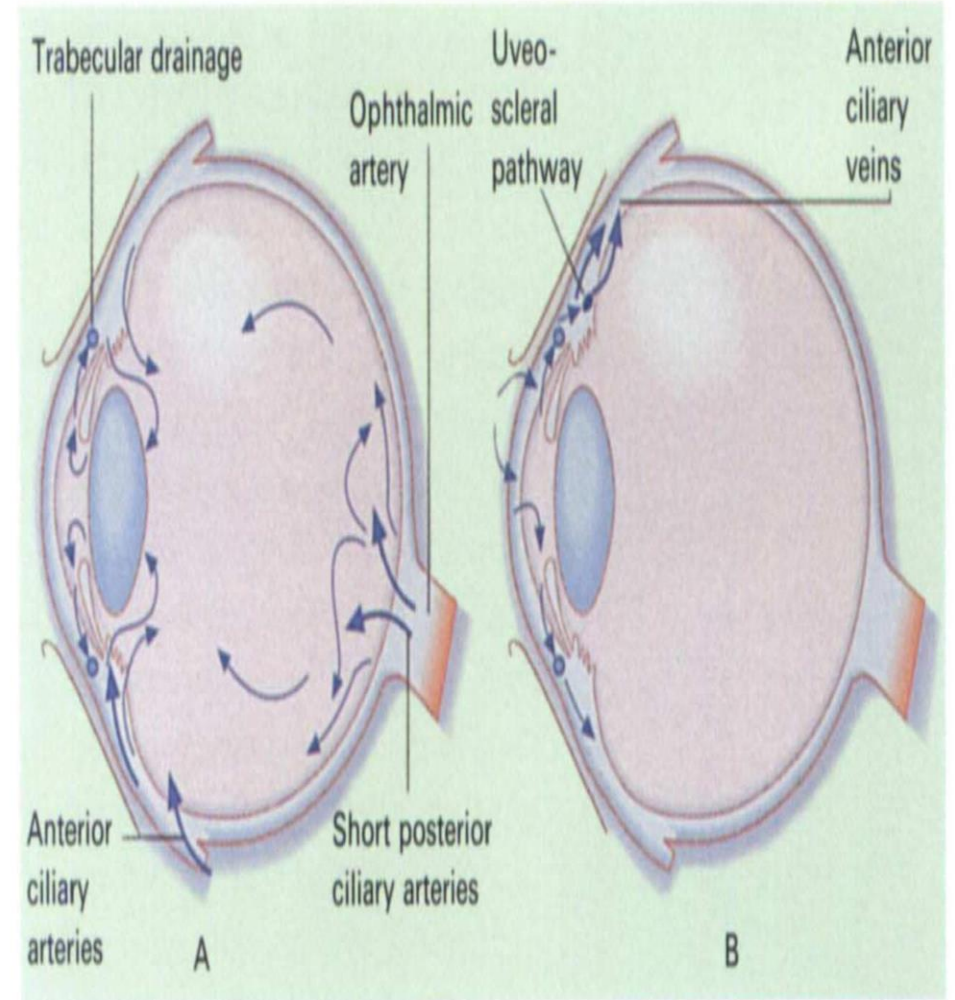


## • Ενδοφλέβια χορήγηση

- Κυρίως σε φλεγμονές
- Μόνο ~ το 2% της συνολικά χορηγούμενης δόσης φθάνει στους ενδοφθάλμιους ιστούς (υψηλές ενδοφλέβιες δόσεις → κίνδυνος συστημικής τοξικότητας), εξαρτάται από τους αιματικούς φραγμούς του οφθαλμού (↑ επί φλεγμονής)
- επί φλεγμονής)
- Οδός χορήγησης εκλογής κατά την φωτοδυναμική θεραπεία.
- Χοριοειδής – 85% της συνολικής αιμάτωσης οφθαλμού, 43mL/h

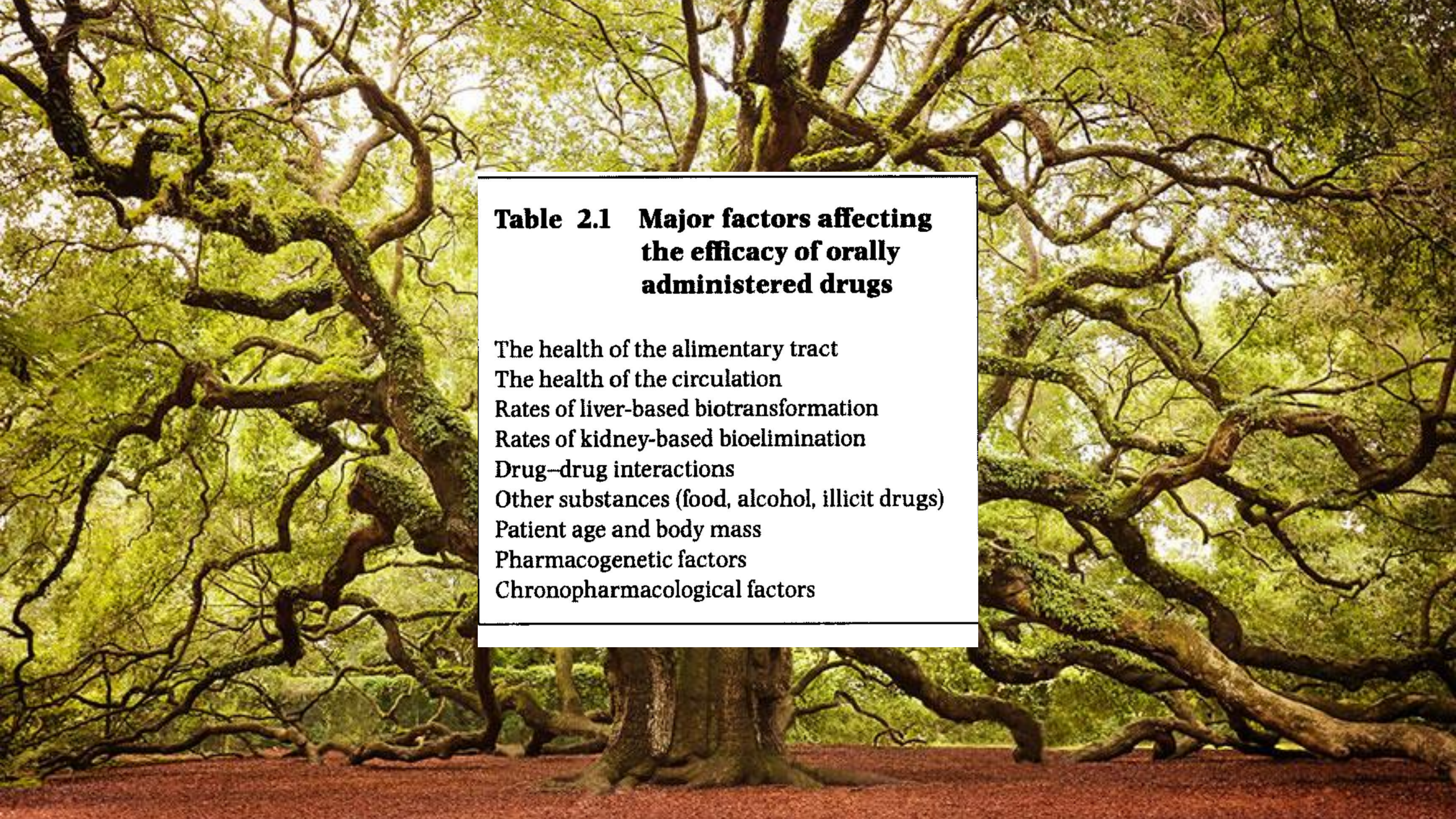
## • Από του στόματος χορήγηση

- Σχετικά ασυνήθης στις παθήσεις του οφθαλμού
- Στην ΗΕΩ ξηράς μορφής, κύρια οδός θεραπευτικής χορήγησης



**Figure 2.11**

*Schematic representation of the overall process of drug delivery to and elimination from the inside of the eye after systemic administration (A) and after topical administration (B).*



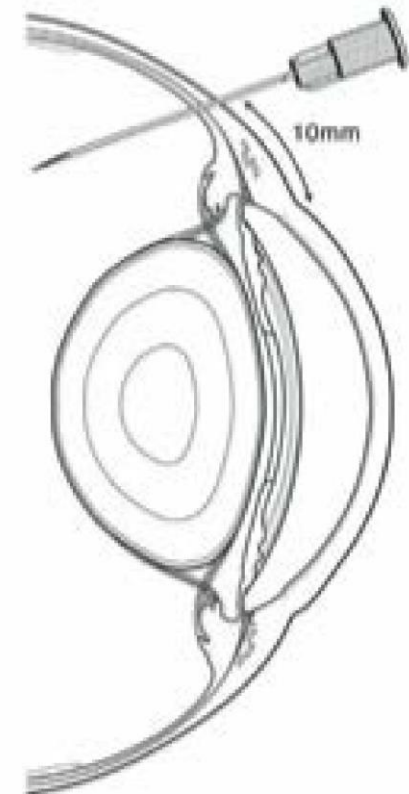
**Table 2.1 Major factors affecting the efficacy of orally administered drugs**

The health of the alimentary tract  
The health of the circulation  
Rates of liver-based biotransformation  
Rates of kidney-based bioelimination  
Drug–drug interactions  
Other substances (food, alcohol, illicit drugs)  
Patient age and body mass  
Pharmacogenetic factors  
Chronopharmacological factors

## • Ενδοουλοειδική χορήγηση

- Κύρια οδός χορήγησης φαρμάκων για τη θεραπεία παθήσεων του οπισθίου ημιμορίου
- Επιτυγχάνει άμεσες και υψηλές συγκεντρώσεις δραστικής αλλά επειδή η περιοχή στόχος είναι συνήθως ο αμφιβληστροειδής ή ο χοριοειδής → φυσικοί φραγμοί → δεν συνεπάγεται δεδομένο φαρμακευτικό αποτέλεσμα
- Εν πολλοίς, παρακάμπτει τη συστημακή κυκλοφορία → αποφεύγει συστημακές παρενέργειες
- Περιλαμβάνει έγχυση και ενθέματα (μακρά διάρκεια δράσης)
- Προσπέλαση, κυρίως, μέσω της Pars plana (επίπεδη μοίρα του ακτινωτού), ενίοτε, χειρουργική προσπέλαση (ενθέματα)
- Ανάγκη για αυστηρή τήρηση συνθηκών ασηψίας => αποφυγή ενδοφθαλμίτιδας (σχετικός κίνδυνος 0.2% ανά ένεση)
- Ενδοφθαλμίτιδα, αποκόλληση υαλοειδούς, ενδοουλοειδική αιμορραγία, πρόκληση φλεγμονής, ↑ ΕΟΠ, υπόσφαγμα, τοξικότητα αμφιβληστροειδούς, καταρράκτης, αποκόλληση αμφιβληστροειδούς (πολύ χαμηλή επίπτωση)

- **Διαχειρουργική χορήγηση** (πχ βισκοελαστικές ουσίες κατά το χειρουργείο καταρράκτη)



### INTRACAMERAL INJECTION:

- Intracameral route is similar to **intravitreal injections** but **this injection delivers drug to the anterior chamber.**
- Drugs administered through this route are limited to anterior chamber with very limited access to the posterior segment.
- It is generally employed for anterior segment procedures such as cataract surgery.



## • Περιοφθάλμια χορήγηση

- Υπερχοριοειδική χορήγηση
- Παραβόλβια χορήγηση
- Οπισθοβολβική χορήγηση
- Υποεπιπεφυκοτική/επισκλήρια χορήγηση
  - Αποφυγή της απέκκρισης μέσω του αγγειακού και λεμφικού δικτύου του επιπεφυκότα
  - >200mL → διαφυγή στην οφθαλμική επιφάνεια
- Υποτενόνια Χορήγηση
- Διασκληρική χορήγηση
- Posterior Juxtapalpebral Route
- Υπερχοριοειδική χορήγηση
- Υπωχρική χορήγηση

Κυρίως για χορήγηση αναισθησίας

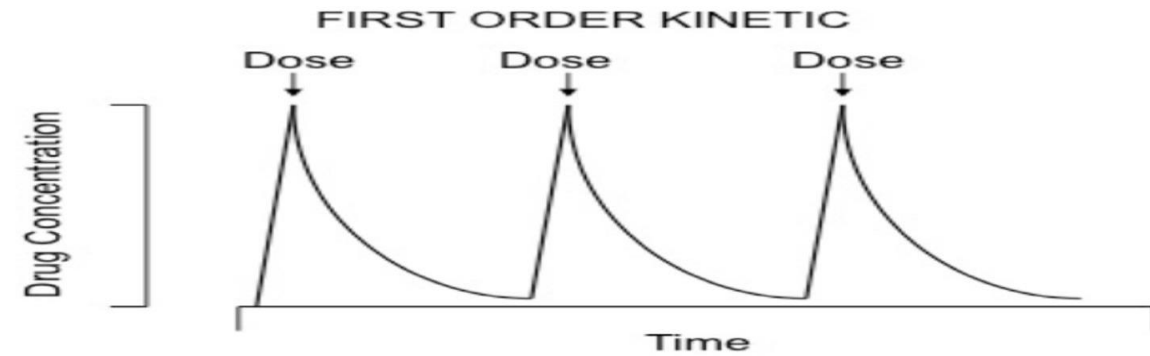
Για χορήγηση στο οπίσθιο ημιμόριο

### Σημειώσεις:

1. Η υποτενόνια χορήγηση τριαμσινολόνης ( $40\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) προεγχειρητικά οπής ωχράς, διατήρησε επίπεδα  $17$  έως  $31\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  για 2 μήνες.
2. Η περιοφθάλμια χορήγηση δεν ενδείκνυται για μεγαλομόρια, πχ παράγοντες anti VEGF.
3. Η έγχυση δραστικής μετά από ένεση (ενδοϋαλοειδικά, παραβόλβια) παρουσιάζει κινητική πρώτη τάξης
4. Υποτενόνια χορήγηση: άμεση επαφή με το σκληρό, ηλικιακή εκφύλιση → καλύτερη Οπισθοβόλβια ροή σε μεγάλες ηλικίες, κυρίως χορήγηση κορτικοστεροειδών
5. Υπωχρική χορήγηση: θεωρείται η καλύτερη οδός χορήγησης για γονιδιακή θεραπεία και για μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων σε εκφυλιστικές οφθαλμικές νόσους

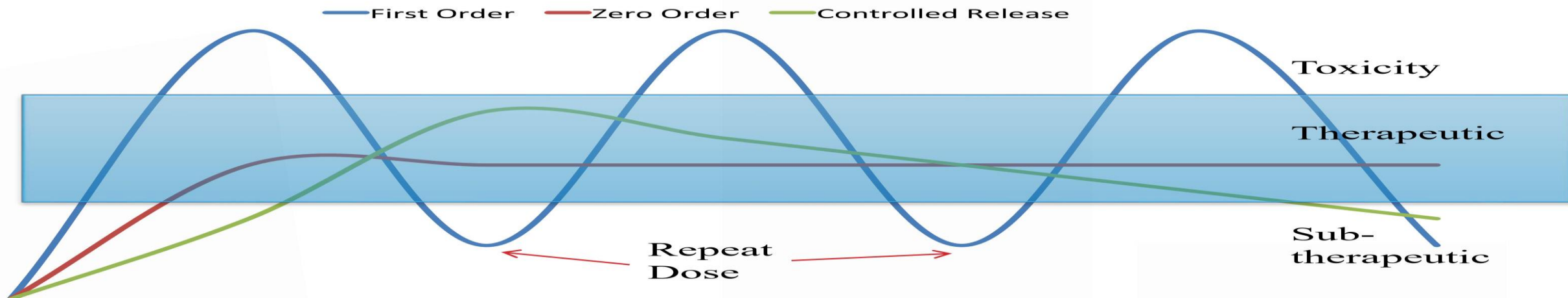
## \* First order kinetics

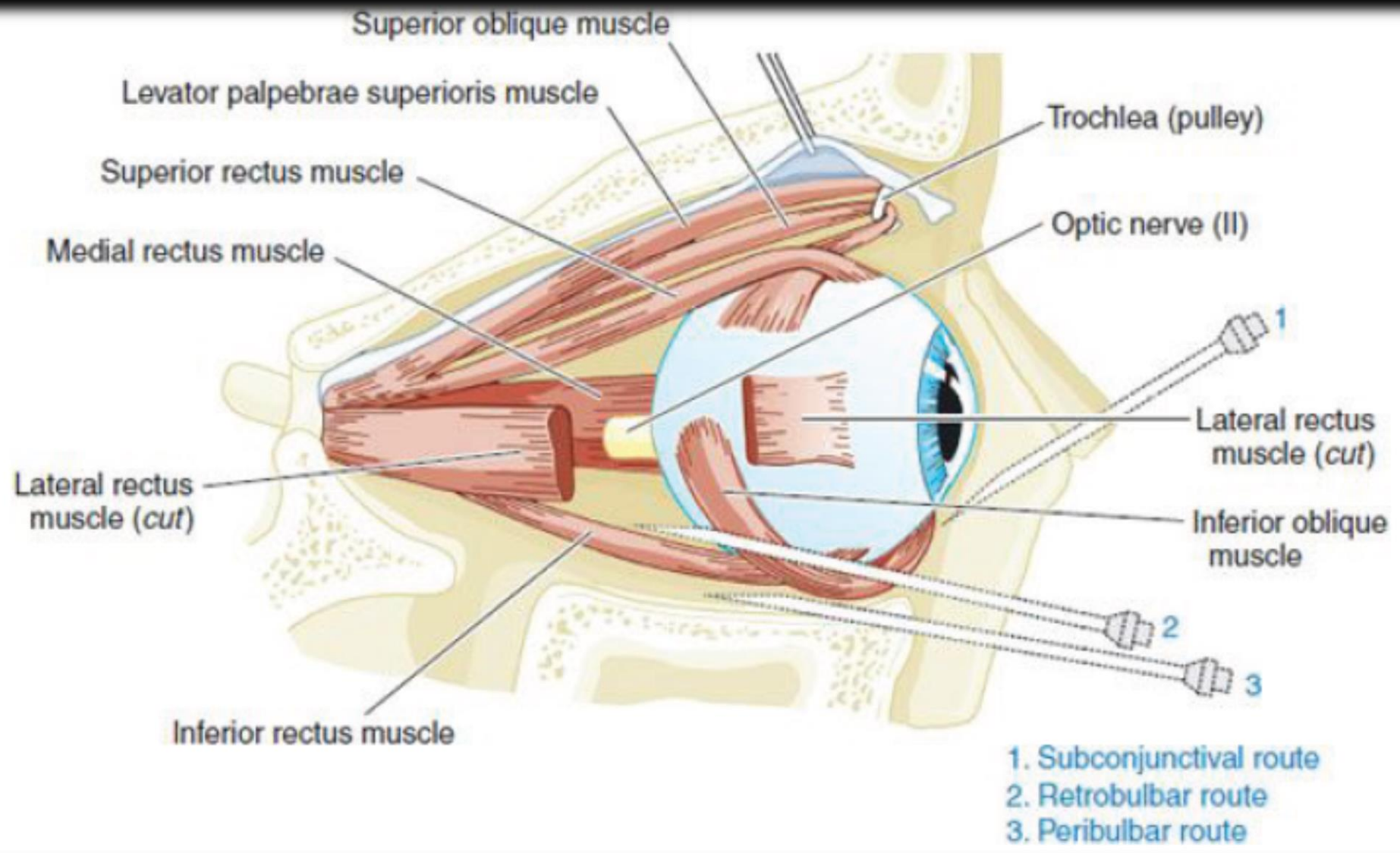
- \* The rate of elimination depends on drug concentration



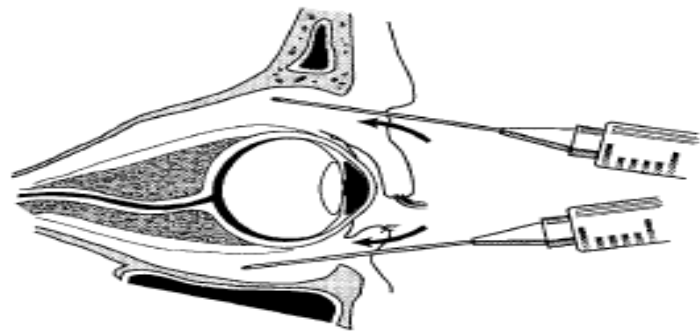
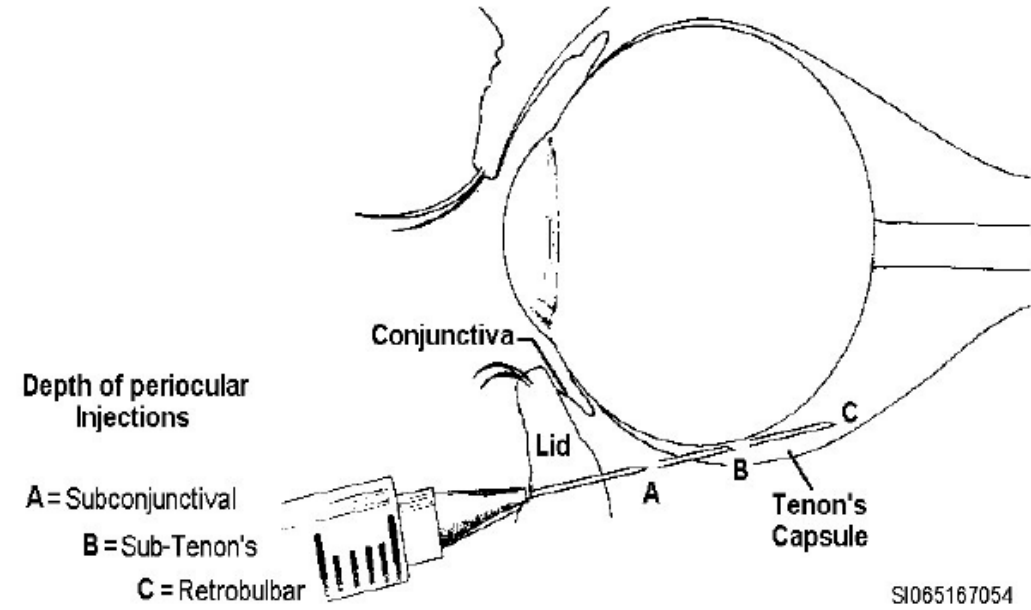
## \* Zero order kinetics

- \* Elimination independent of time
- \* Elimination is independent of drug concentration





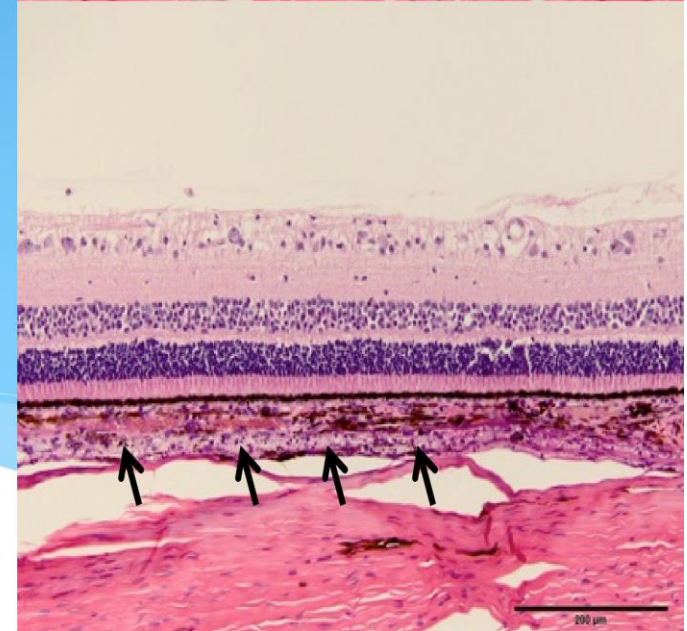
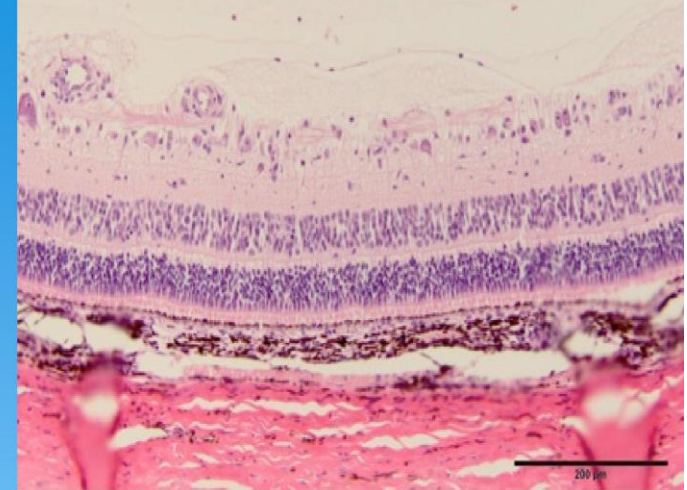
# Retro-Bulbar Injection



**Figure 3-18** Peribulbar injection technique, in which the needle avoids the intraconal space. (Adapted from Fry RA, Henderson J. Local anaesthesia for eye surgery. The periocular technique. *Anaesthesia* 1989;45:14-17.)

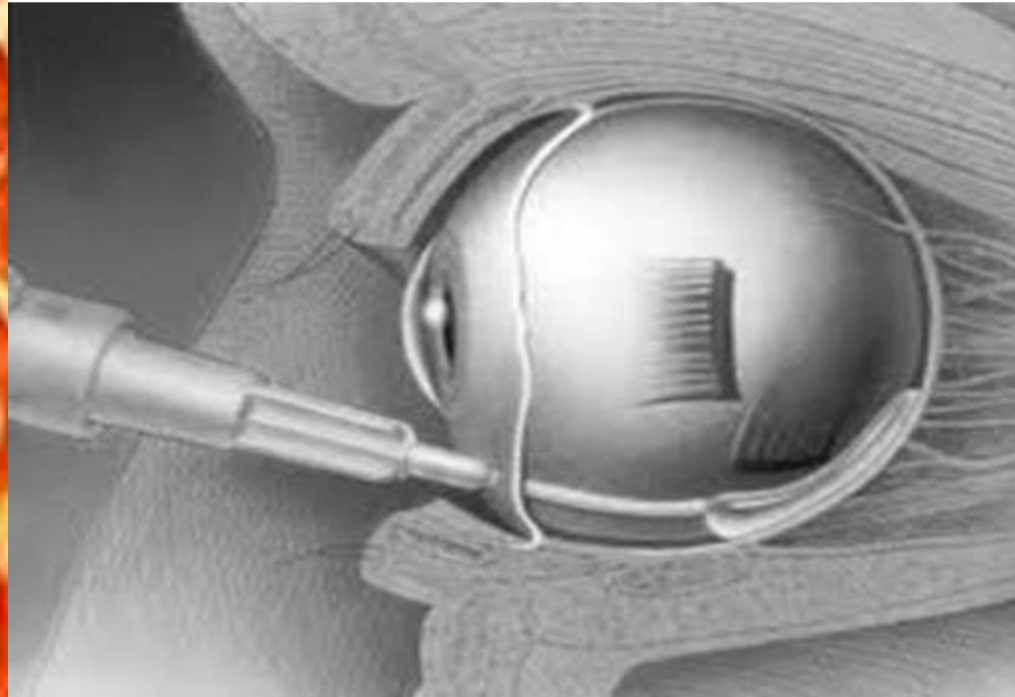
Gilger BC, Abarca EA, Salmon JH, Patel S.  
Treatment of posterior uveitis by injection  
of triamcinolone acetonide into the  
suprachoroidal space using microneedles.  
*Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(4):  
2483-2492

## SCS Injections





## SUB - TENON INJECTION



**Table 6.** Summary of subconjunctival administered drugs for the treatment of posterior segment ocular diseases.

Pharmacologic Group	Drug	Pathology	Reference
Antidiabetics	Insulin	Diabetic retinopathy	[193]
Chemotherapeutics	Carboplatin	Retinoblastoma	[194]
	Topotecan		
Folic acid analogues	Methotrexate	Granulomatous panuveitis	[195]
Corticosteroids	Dexamethasone	Uveitis	[196]

## Advantages and limitations of various ocular routes of drug administration for posterior segment related diseases.

Route of administration	Advantages	Limitations	References
Topical	Non-invasive, patient compliant	Need frequent administration, dose exposure to non-target tissues, drug loss due to tear dilution, tear turnover and reflexes	[24]
Systemic/intravenous	Less frequency of administration	Invasive, undesired systemic exposure, low ocular bioavailability, no direct pharmacological effect	[109]
Oral	Non-invasive, patient compliant	Dose exposure to other organs, first pass metabolism, low ocular bioavailability, no direct pharmacological effect	[91]
IVT	Less frequency of administration, depot action, direct local and sustained pharmacologic effect	Invasive, side effects leading to vision impairment on long term use, no control on drug release once injected/implanted, may hinder optic path	[44,47,110]
Trans-scleral	Less invasive, easily accessible, large surface area, suitability and relatively higher permeability for both small and large molecules, depot action, possible administration of large doses, reduced side effects relative to IVT, no hindrance in optic path	Slower diffusion of large molecules, drug has to cross sclera and choroid to reach retina, patient compliance	[38,72,85,111]
Suprachoroidal	Less invasive, depot action, direct effect on choroid and outer RPE, preferable for small molecules, low systemic level of drug, lower risk of side effects as compared to IVT, no hindrance in optic path	Less depot action and less sustained effect relative to IVT, rapid clearance of drug than IVT via adjacent choroidal blood vessels, not preferable for large molecules	[74,76,112]

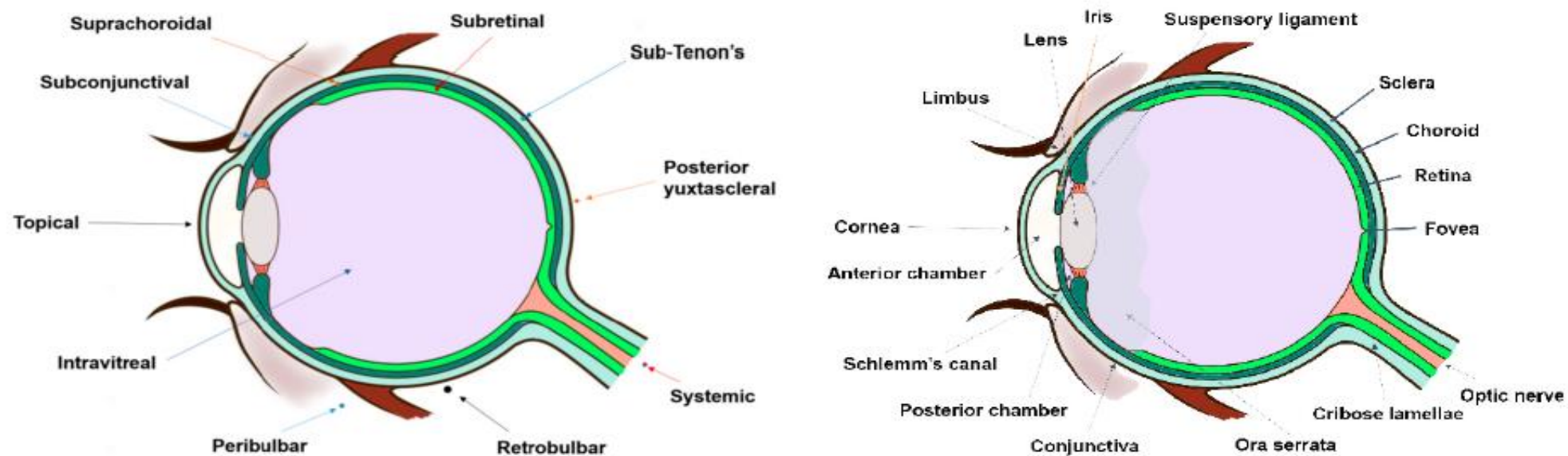


Figure 2. The first image represents a scheme of the different routes of drug administration to the posterior segment (dots symbolize the injection site of each route), while second image exemplifies the anatomy of the eye.

### Πίνακας 1 Μειονεκτήματα της τοπικής χορήγησης

- Ηλικιωμένα άτομα και ασθενείς με ειδικές ανάγκες μπορεί να μην είναι σε θέση να χρησιμοποιήσουν τα φιαλίδια με τις σταγόνες
- Ορισμένα σκευάσματα προκαλούν αίσθημα νυκτωμένης όρασης
- Η διείσδυση στο υαλοειδές είναι γενικά φτωχή
- Το φιαλίδιο του φαρμάκου μπορεί να αποτελέσει χώρο ανάπτυξης μικροοργανισμών
- Τα συντηρητικά είναι συνήθως απαραίτητα και μπορεί να προκαλέσουν αλλεργική ή τοξική αντίδραση
- Περιορισμένη συμβατότητα με τη χρήση φακών επαφής
- Συστηματική απορρόφηση και παρενέργειες παρατηρούνται ακόμη και σήμερα

**Table 2**

Current approaches employed for diseases of posterior segment of eye.

Drug	Marketed Product name; Company; FDA approval Year	Composition	Indication; Dosage form	Reference
Systemic Route; Photodynamic Therapy with light activated drug Verteporfin	Visudyne <sup>®</sup> ; QLT Phototherapeutics; 2002	Lactose monohydrate, Egg phosphatidylglycerol, Dimyristoyl phosphatidylcholine, Ascorbyl palmitate, Butylated hydroxytoluene (E321)	Wet AMD; Liposome	Visudyne <sup>®</sup> Product information European Medical agency ( <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000305/WC500052407.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000305/WC500052407.pdf</a> )
Intravitreal Injection; Recombinant Humanized Monoclonal Antibody Pegaptanib Sodium (PEGylated anti-VEGF aptamer)	Macugen <sup>®</sup> ; NexStar Pharmaceuticals; 17 <sup>th</sup> December, 2004	Sodium chloride, monobasic sodium phosphate monohydrate, dibasic sodium phosphate heptahydrate, sodium hydroxide and hydrochloric acid (for pH adjustment), water for injections	AMD; Solution	Macugen <sup>®</sup> Product information European Medical agency ( <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000620/WC500026214.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000620/WC500026214.pdf</a> )
Bevacizumab (Whole antibody from Mouse targeting VEGF-A)	Avastin <sup>®</sup> ; Genentech (US Biotech unit of Roche); Off Label	Trehalose dihydrate, sodium phosphate, polysorbate 20, water for injections	Wet AMD; Solution	Avastin <sup>®</sup> Product information European Medical agency ( <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf</a> ) <a href="http://www.cptech.org/ip/health/avastin.html">http://www.cptech.org/ip/health/avastin.html</a> <a href="http://www.lucntis.com">http://www.lucntis.com</a>
Ranibizumab (Antibody Fab Fragment from Mouse targeting VEGF-A) Aflibercept (Recombinant fusion protein)	Lucentis <sup>®</sup> ; Genentech (US Biotech unit of Roche); 30 <sup>th</sup> June, 2006 Eylea <sup>®</sup> ; Regeneron Pharmaceuticals; November, 2011	$\alpha,\alpha$ -trehalose dihydrate; histidine hydrochloride, monohydrate; histidine; polysorbate 20, water for injections Polysorbate 20 Sodium dihydrogen phosphate, monohydrate (for pH adjustment) Disodium hydrogen phosphate, heptahydrate (for pH adjustment) Sodium chloride Sucrose Water for injection	Wet AMD; Solution Wet AMD; Solution	Eylea <sup>®</sup> Product information European Medical agency ( <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf</a> ) <a href="http://www.eylea.us">http://www.eylea.us</a>
Intravitreal Implant Ganciclovir	Vitrasert <sup>®</sup> ; 1996	PVA and EVA	CMV retinitis	[69]
Flucinolone acetoneide	Retisert <sup>®</sup> ; 2005	PVA polymer	Chronic noninfectious uveitis	[50,113]
Flucinolone acetoneide	Iluvien <sup>™</sup> ; Alimera Inc.; 2014	Polyamide nonerodible free floating implant	DME	[52]

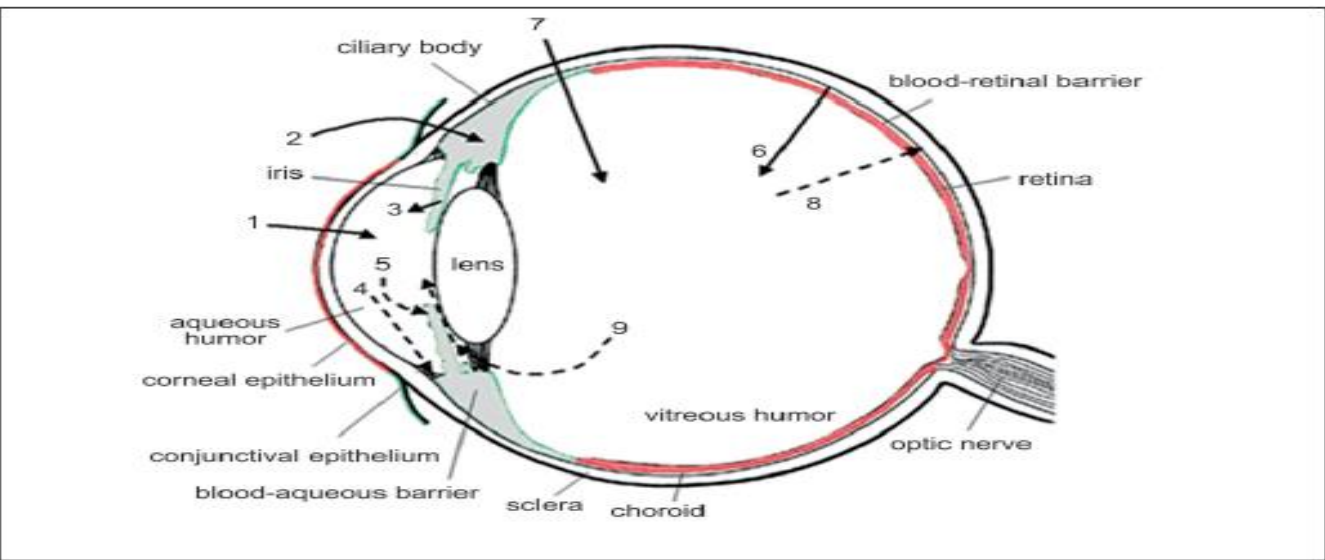


DISTRIBUTION

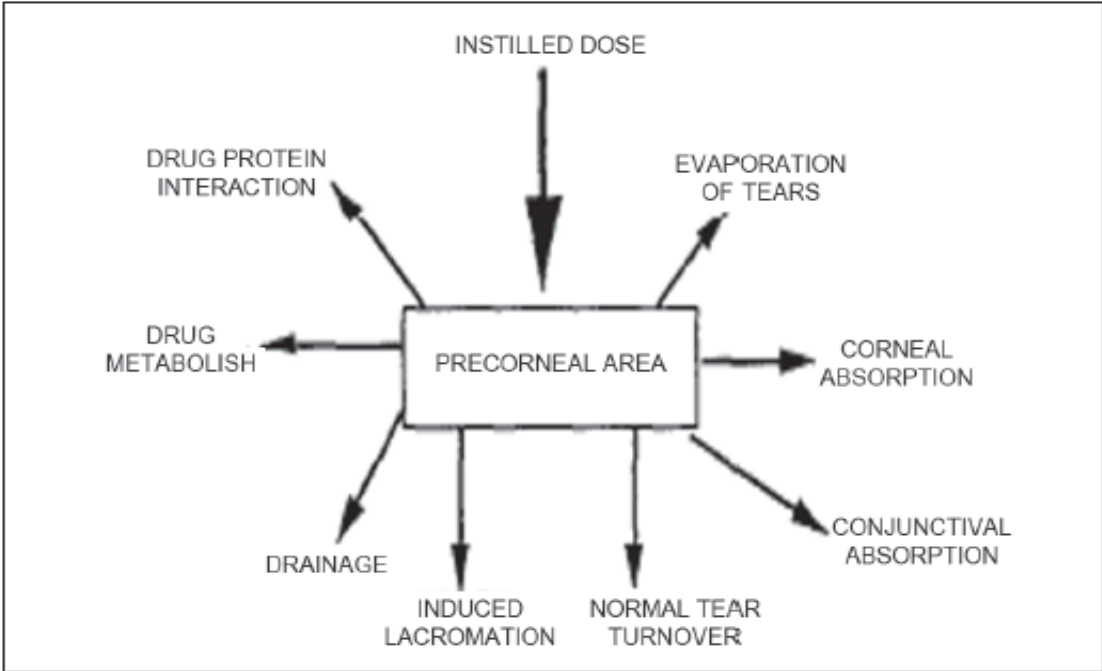


# Φαρμακοκινητική: Κατανομή: Οδοί απορρόφησης

- **Οδός του κερατοειδούς**
- **Παράπλευρη οδός**
  - Περισσότερο διαπερατή σε υδρόφιλα μόρια από τη κερατοειδική, μεγαλύτερη επιφάνεια (17x), μεγαλύτεροι πόροι διακυτταρικά αλλά η βλέννη παρακωλύει την απορρόφηση και ο λεμφικός ιστός αυξάνει τις απώλειες στην συστηματική κυκλοφορία
- **Περιοφθαλμική οδός**
  - *Υποεπιπεφυκοτικά ή υποτενόνια*: δυνητικό depot φαρμάκου ανάμεσα στις ιστικές στιβάδες
  - *Παραβόλβια*: όσο βαθύτερα στον κόγχο, μεγαλύτερη ποσοστιαία διείσδυση στο οπίσθιο ημιμόριο, ενδείκνυται για δραστικές που παρουσιάζουν χαμηλή υδατοδιαλυτότητα, όπως τα στεροειδή
  - *Οπισθοβόλβια έγχυση αναισθητικού*: προσοχή, κίνδυνος αναισθητοποίησης του εγκεφαλικού στελέχους



**Figure 1:** Schematic presentation of the ocular structure with the routes of drug kinetics illustrated<sup>[4]</sup>



**Figure 3:** Precorneal factors that influence bioavailability of topically applied ophthalmic drugs

**Pharmacokinetic considerations**

The main routes of drug administration and elimination from the eye have been shown schematically in Figures 1 and 2.

- The numbers refer to following processes:<sup>[4]</sup>
1. Transcorneal permeation from the lachrymal fluid into the anterior chamber,
  2. Noncorneal drug permeation across the conjunctiva and sclera into the anterior uvea,
  3. Drug distribution from the blood stream through blood-aqueous barrier into the anterior chamber,
  4. Elimination of drug from the anterior chamber by the aqueous humor turnover to the trabecular meshwork and Sclerm's canal,
  5. Drug elimination from the aqueous humor into the systemic circulation across the blood-aqueous barrier,
  6. Drug distribution from the blood into the posterior eye across

- the blood-retina barrier,
7. Intravitreal drug administration,
8. Drug elimination from the vitreous via posterior route across the blood-retina barrier, and
9. Drug elimination from the vitreous via anterior route to the posterior chamber.



# Κατανομή: Ο ρόλος του υαλοειδούς

- Δυσκολία στη μελέτη:

1. Διαφέρει στη σύσταση συγκριτικά με ζωικά μοντέλα
  2. Υφίσταται αλλαγές με την πάροδο του χρόνου. Η κανονική δομή των κολλαγόνων ινών ρηγνύεται, δημιουργώντας κενά (πληρούνται από υγρό) και συμπυκνώσεις ινών. => οδηγεί σε ανομοιόμορφη κατανομή μορίων
  3. Η χορήγηση ανθρώπινων θεραπευτικών πρωτεϊνών σε ζωικά μοντέλα προκαλεί τη δημιουργία αντισωμάτων, δυσχεραίνοντας τη φαρμακοκινητική μελέτη.
  4. Οι οφθαλμικές κινήσεις επηρεάζουν την κατανομή στη μάζα του, δημιουργώντας δίνες (vortices), λόγω του ατελούς σφαιρικού σχήματος του οπισθίου ημιμορίου.
- Σε ευένδοτα σημεία αποκολλάται, δημιουργώντας κενά, πληρούμενα με υγρό => πιθανή (προτιμητέα θεραπευτικά) συγκέντρωση anti VEGF παράγοντα επί της ωχράς, κατά τη θεραπεία με ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις.

## • Καθοριστικοί παράγοντες της κατανομής του φαρμάκου στο υαλοειδές:

### • Διάχυση: μοριακό βάρος και ιονισμός

- Υψηλού μοριακού βάρους μόρια διαχέονται αργότερα σε σχέση με χαμηλού (μέρες vs ώρες) – περιορισμός από δομή υαλοειδούς
- Ανιονικά και ουδέτερα μόρια δεν υφίστανται περιορισμό από τα ανιονικά φορτισμένα μόρια του υαλοειδούς

### • Convection (Μεταγωγή)

- Ροή ΥΥ προς το Υδατοειδές και τον αμφιβληστροειδή: αιτιακός παράγοντας διαφορά πίεσης και θερμοκρασίας ανάμεσα στον πρόσθιο θάλαμο και τον αμφιβληστροειδή.
- Επηρεάζει μόρια με χαμηλές τιμές διάχυσης ( $< 1 \times 10^5 \text{ cm}^2/\text{s}$ ), ιδίως όταν η ροή αυξάνεται
  - $\uparrow$ ΕΟΠ  $\rightarrow \uparrow$  Convection flow
- ~30% της συνολικής κινητικότητας μορίων στο υαλοειδές

### • Αλληλεπιδράσεις με πρωτεΐνες

- Συγκέντρωση πρωτεϊνών στο υαλοειδές  $\sim 4.7 \pm 1.2 \text{ mg}/\mu\text{L}$
- Αλβουμίνη (60% - 70% των ολικών πρωτεϊνών)
- 1000 – 2500 διαφορετικές πρωτεΐνες έχουν βρεθεί στο υαλοειδές
- Η αλληλεπίδραση με τις πρωτεΐνες οδηγεί σε μείωση του ελεύθερου φαρμάκου
- Συγκεκριμένες παθολογίες  $\rightarrow \uparrow$  πρωτεϊνών (πχ DR, φλεγμονές)

### • Εκφύλιση – Ρευστοποίηση

- Υαλοειδές: συνύπαρξη ζελατινώδης και υγρής μορφής
- Ηλικιακό φαινόμενο: η αναλογία αλλάζει προς την υγρή μορφή (εκφυλισμός κολλαγόνων ινών)  $\rightarrow$  ρευστοποίηση  $\rightarrow$  αύξηση της διάχυσης των μορίων  $\rightarrow$  αύξηση του ρυθμού απέκκρισης
- Όσο επιτείνεται η ρευστοποίηση, τόσο οι ιδιότητες διάχυσης του υαλοειδούς πλησιάζουν αυτές του νερού
- Υαλοειδεκτομή με έλαιο σιλικόνης  $\rightarrow$  αλλαγή φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων  $\rightarrow$  slow-release reservoir για κάποια μόρια Vs migration to aqueous interface for non soluble molecules ( $\rightarrow$  increase in local concentration, ulterior precipitation, retinal toxicity)  $\rightarrow$  substantial reduction of drug dose

## • Απέκκριση:

- Τα συνήθη θεραπευτικά μόρια απεκκρίνονται μέσω της οδού απορροής του υδατοειδούς υγρού στη συστηματική κυκλοφορία => Ο ρόλος της υαλοειδεκτομής

## Σημείο **αμφιλεγόμενο** των καιρών:

### Η συχνότητα χορήγησης anti VEGF παραγόντων

- Η ενδοουλοειδική χορήγηση anti VEGF παραγόντων αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας σημαντικών παθολογιών του αμφιβληστροειδούς, και ειδικότερα της ωχράς κηλίδας.
- Λόγω των δυσκολιών καθορισμού των θεραπευτικών επιπέδων στο υαλοειδές (δομή, σύσταση, συμπεριφορά), η συχνότητα θεραπευτικής χορήγησης στηρίζεται σε μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες, που αξιολογούν το θεραπευτικό αποτέλεσμα για να εξάγουν έμμεσα συμπεράσματα, όσον αφορά το βέλτιστο δοσολογικό προφίλ.
- Σημαντικότερες μελέτες: ANCOR and MARINA trials (showed that treating neovascular AMD with ranibizumab results in a 95% rate of visual stabilization or improvement at 12 months), PRONTO or SUSTAIN trial (ranibizumab 5:1x3 months and then as required, support the safety of intravitreal ranibizumab), CATT and IVAN trials (comparison of ranibizumab [gold standard] to bevacizumab, found broadly similar)

# Κατανομή: Η δυναμική των ενδοϋαλοειδικών ενθεμάτων

- Ενδοϋαλοειδικά ενθέματα: στρατηγική επιμήκυνσης του χρόνου παρουσίας του φαρμάκου, μέσω παρατεταμένης αποδέσμευσης => σημαντική μείωση της συχνότητας χορήγησης (επεμβατική μέθοδος, με σημαντικούς κινδύνους)
- Επιτυχής εφαρμογή σε μικρού μοριακού βάρους μόρια (π.χ. Vitrasert, ganciclovir implant for treatment of CNV retinitis in immunocompromised patients)
- Ακόμα, δεν κατέστη δυνατή η δημιουργία ενθεμάτων θεραπευτικών πρωτεϊνικών μορίων.
- Επιτυχής εφαρμογή με πτωχής υδατοδιαλυτότητας μόρια στεροειδών (π.χ. Ozurdex, 0.7 mg δεξαμεθαζόνης σε ένθεμα πολυμερούς, επίσης τριαμσινολόνη)

## Enhancers (Ενισχυτές):

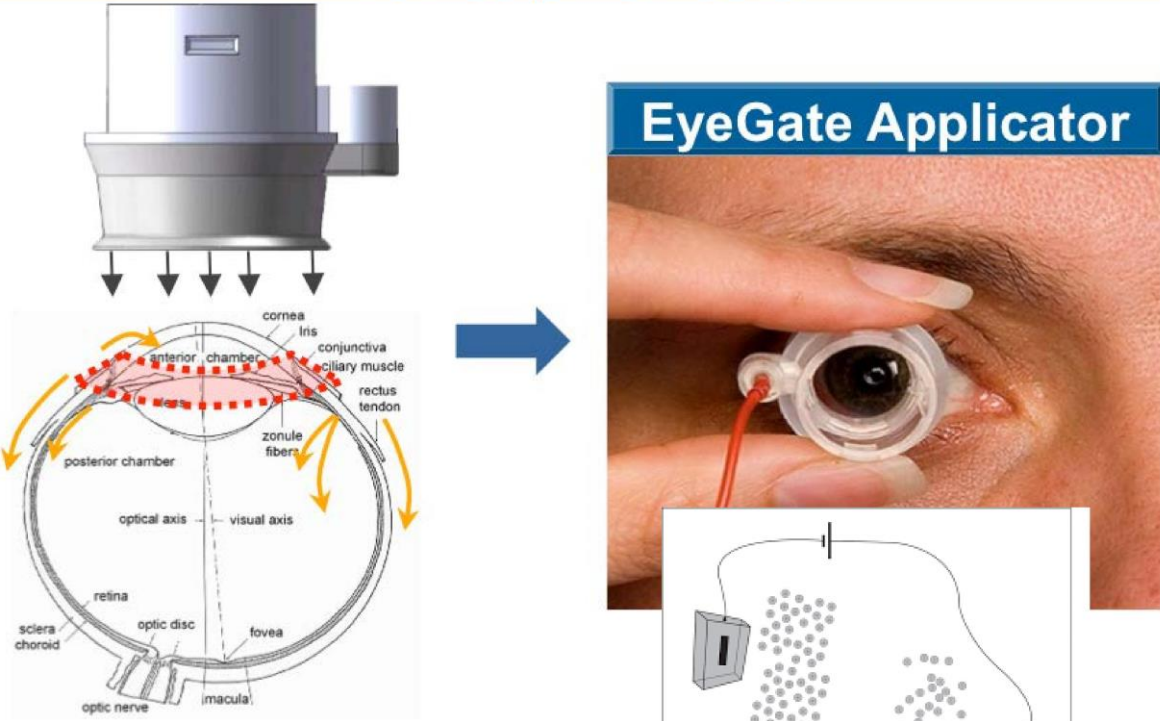
Ο ρόλος των συντηρητικών (surfactant, τασιενεργό/απορρυπαντικό) στην απορρόφηση

- Ιονισμένες ουσίες, που ρηγνύουν (διαλυτοποιούν) την κυτταρική μεμβράνη, μεταξύ άλλων, και των κυττάρων του επιθηλίου του κερατοειδούς
- Το πιο κοινό: **Χλωριούχο Βενζαλκόνιο (BAC)**
  - Γαλακτοματοποιεί τη δακρυϊκή στιβάδα, αντισηπτική δράση (λύση κυτταρικών μεμβρανών), διατραχή των διακυτταρικών συνδέσεων => χρήση ως συντηρητικό στα οφθαλμικά σκευάσματα
  - C ~ 0.0001% προκαλεί απόπτωση, σε υψηλότερη συγκέντρωση προκαλεί νέκρωση
  - Δοσοεξαρτώμενη και χρονοεξαρτώμενη επίδραση
  - Διαταράσσει την ακεραιότητα του επιθηλίου ως φραγμού => ενισχύει τη διαπερατότητα του κερατοειδούς
  - Αλοιφή ακυκλοβίρης: σε πειραματικό μοντέλο, 1x0.005% BAC => 3x, 1x0.01%=> 10x
  - Ο ρόλος της δυναμικής επούλωσης του επιθηλίου

# Ιοντοφόρηση

Εφαρμογή ηλεκτρικού παλμού, περιορισμένη αποδοχή και χρήση

## Iontophoresis



The diagram illustrates the process of iontophoresis on the eye. On the left, a grey applicator device is shown with four downward-pointing arrows indicating the application of an electric current. Below it, a cross-section of the eye is labeled with various anatomical parts: cornea, iris, conjunctiva, ciliary muscle, anterior chamber, zonule fibers, posterior chamber, rectus tendon, optical axis, visual axis, retina, sclera, choroid, optic disc, macula, and optic nerve. A red dashed line highlights the area where the current is applied. A blue arrow points from the diagram to a photograph on the right. The photograph shows a person's eye with a clear plastic applicator (EyeGate) placed over it, connected to a red wire. Below the photograph is a schematic diagram of an electrical circuit. It shows a battery connected to two electrodes: a negative electrode (marked with a minus sign) and a positive electrode (marked with a plus sign). Grey dots representing ions are shown moving from the positive electrode towards the negative electrode.

**EyeGate Applicator**

NC STATE UNIVERSITY

Source: Authors

# Ενισχυτές: Τεχνικές αύξησης του διαθέσιμου φαρμάκου για δράση

## Ideal characteristics of ophthalmic drug delivery system:<sup>[9]</sup>

- Good corneal penetration.
- Maximizing ocular drug absorption through prolong contact time with corneal tissue.
- Simplicity of instillation for the patient.
- Reduced frequency of administration.
- Patient compliance.
- Lower toxicity and side effects.
- Minimize precorneal drug loss.
- Nonirritative and comfortable form (viscous solution should not provoke lachrymal secretion and reflex blinking).
- Should not cause blurred vision.
- Relatively nongreasy.
- Appropriate rheological properties and concentrations of the viscous system.

## Δύο κύριες προσεγγίσεις:

1. **Αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας** => αύξηση της απορρόφησης και μείωση της απέκκρισης (ενισχυτές των ιξωδοελαστικών ιδιοτήτων, ενισχυτές της διεισδυτικότητας, προφάρμακα, gel, λιποσώματα, νανοσωματίδια, νιοσώματα (niosomes), νανοαναστολή (nanosuspension) => κυρίως αποτέλεσμα στο πρόσθιο ημιμόριο
2. **Ελεγχόμενη και παρατεταμένη αποδέσμευση φαρμάκου** (εμφυτεύματα (implants), ενθέματα (inserts), νανοσωματίδια, Micro particles, colloid) => εφαρμογή σε πρόσθιο και οπίσθιο ημιμόριο

# Αύξηση της ενδοφθάλμιας βιοδιαθεσιμότητας

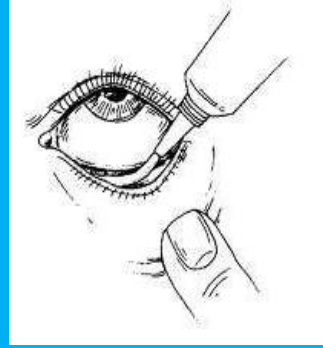
## • Ιξώδες σκευάσματος

- Προσθήκη πολυμερών για αύξηση του ιξώδους με στόχο τη μείωση του ρυθμού απέκκρισης από την οφθαλμική επιφάνεια και αύξηση του χρόνου αλληλεπίδρασης δραστικής και οφθαλμικών ιστών => παράταση της διάρκειας απορρόφησης
- PVA (polyvinyl alcohol), PVP (polyvinylpyrrolidone), methylcellulose, HPMC (hydroxypropyl methylcellulose), hydroxypropyl cellulose
- Μικρή αποτελεσματικότητα, PVA περισσότερο αποτελεσματικό => η κατακράτηση της δραστικής επί της οφθαλμικής επιφάνειας δεν συνδέεται άμεσα με το ιξώδες του βασικού εκδόχου-φορέα (carrier), αλλά κυρίως με τα χαρακτηριστικά διασποράς (dispersive) και την ικανότητα του πολυμερούς να κατακρατεί μόρια νερού καθώς αναδιατάσσεται επί της οφθαλμικής επιφάνειας έπειτα από κάθε βλεφαρισμό



## • Οφθαλμικές αλοιφές

- Συνήθως μίγματα ημιστερεών και στερεών υδρογονανθράκων (παραφίνες) με σημείο τήξης κοντά στη μέση θερμοκρασία του σώματος και ουδέτερες ιδιότητες στους οφθαλμικούς ιστούς.
- Συνεχούς φάσης ή σύνθετες πχ διφασικές (γαλάκτωμα)
- Η δραστική προστίθεται ως διάλυμα ή έπειτα από λυοφιλοποίηση σε σκόνη
- Ύστερα από εφαρμογή, η αλοιφή σχηματίζει σταγονίδια που δημιουργούν depot στον κάτω επιπεφυκοτικό σάκο, απελευθερώνοντας δραστική για μεγάλο χρονικό διάστημα
- Σημαντικά μειονεκτήματα: θόλωση όρασης, περιστασιακές ενοχλήσεις => συμμόρφωση ασθενούς?



## • Gel

- Προσφέρει μικρή αύξηση της παράτασης του χρόνου παραμονής στην οφθαλμική επιφάνεια σε σχέση με τα λοιπά σκευάσματα αύξησης ιξώδους (πχ PVA).
- Μικρή βελτίωση της ενδοφθάλμιας βιοδιαθεσιμότητας
- ❖ Υδρογέλες (πολυμερή με μεγάλη δυνατότητα κατακράτησης νερού): διογκώνονται επί της εφαρμογής, η δραστική παραμένει διαλυμένη στην υδατική φάση, η οποία εγκολλώνεται στη μάζα της υδρογέλης, που κατ' αυτό τον τρόπο λειτουργεί ως depot φαρμάκου, και απελευθερώνεται σταδιακά.
  - ✓ Υδρογέλη πολύ ακρυλικού οξέως αύξησε σημαντικά τη διαθεσιμότητα (ocular bioavailability) της τροπικαμίδης (Pilocarpine HS gel, Alcon) σε ανθρώπους, συγκρινόμενη με ιξώδες διάλυμα και αλοιφή παραφίνης

**TABLE 1**  
**COMPOSITION OF THE VEHICLES TESTED IN THE STUDY \***

Vehicle	Composition
AS	Isotonic, buffered (Sørensen pH 5.5 phosphate buffer) aqueous solution
PAA-1	Poly(acrylic acid)-1, 1.5% w/v, adjusted to pH 6.0 with NaOH
PAA-2	Poly(acrylic acid)-2, 0.6% w/v, adjusted to pH 6.0 with NaOH
PAAm	Poly(acrylamide), 4% w/v
EMA	Ethylene maleic anhydride, 0.8% w/v, adjusted to pH 6.0 with NaOH after hydration

\* All vehicles contained 0.13% w/v pilocarpine nitrate.

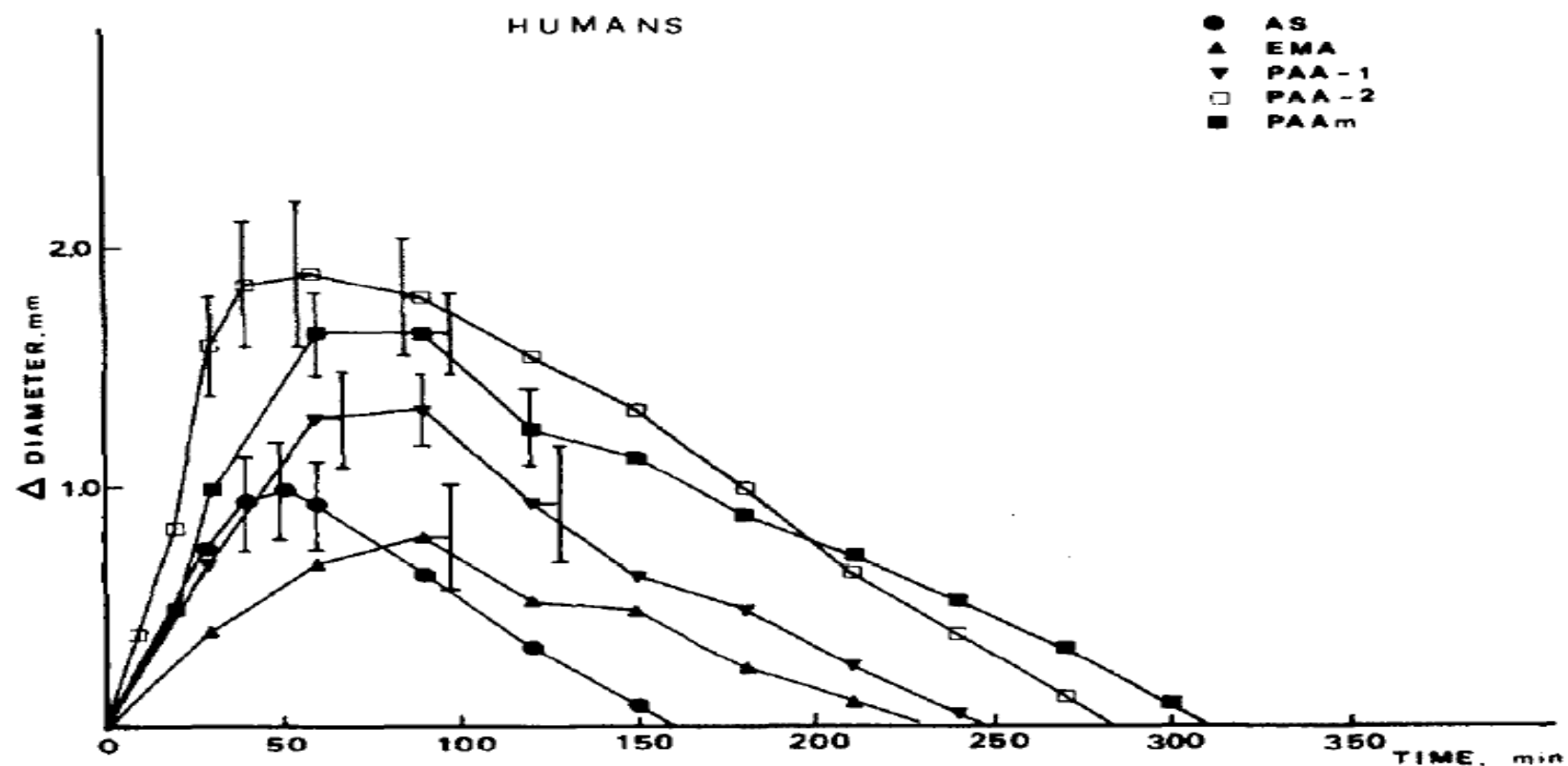


Fig. 2. Miotic effect of the hydrogels, and of the reference solution, in humans. Vertical lines indicate 95% C.L. All preparations contained 0.13% w/v pilocarpine nitrate.

## Summary

The validity of four hydrogels, based on synthetic polymers, as vehicles for topical ophthalmic drugs was evaluated by determining, in rabbits and in humans, the miotic response induced by pilocarpine. The hydrogels were prepared with two different types of poly(acrylic acid), PAA-1 and PAA-2; with poly(acrylamide), PAAm, and with ethylene maleic anhydride, EMA. Their biological effect was compared with that induced by an aqueous solution of the drug (AS). The rheological characteristics of the vehicles were investigated: PAA-1, PAA-2 and EMA displayed a plastic type of flow, while PAAm was pseudo-plastic. In rabbits, administration of pilocarpine in the hydrogel vehicles doubled the drug bioavailability (as expressed by the area under the miotic response vs time curve, AUC) with respect to AS; however, no statistical differences were apparent among the AUC values of the hydrogels. In humans, the same vehicles showed more pronounced activity differences. While PAA-2 and PAAm produced an approximately 3-fold bioavailability increase with respect to AS, PAA-1 only doubled the bioavailability, and EMA showed activity parameters not different from those of the aqueous solution. Possible correlations between the viscosity parameters of the vehicles and ophthalmic bioavailability in the two species are discussed. The present results appear to confirm previous observations on the poor validity of rabbits for studies on the influence of vehicle viscosity on bioavailability of topical ophthalmic drugs.

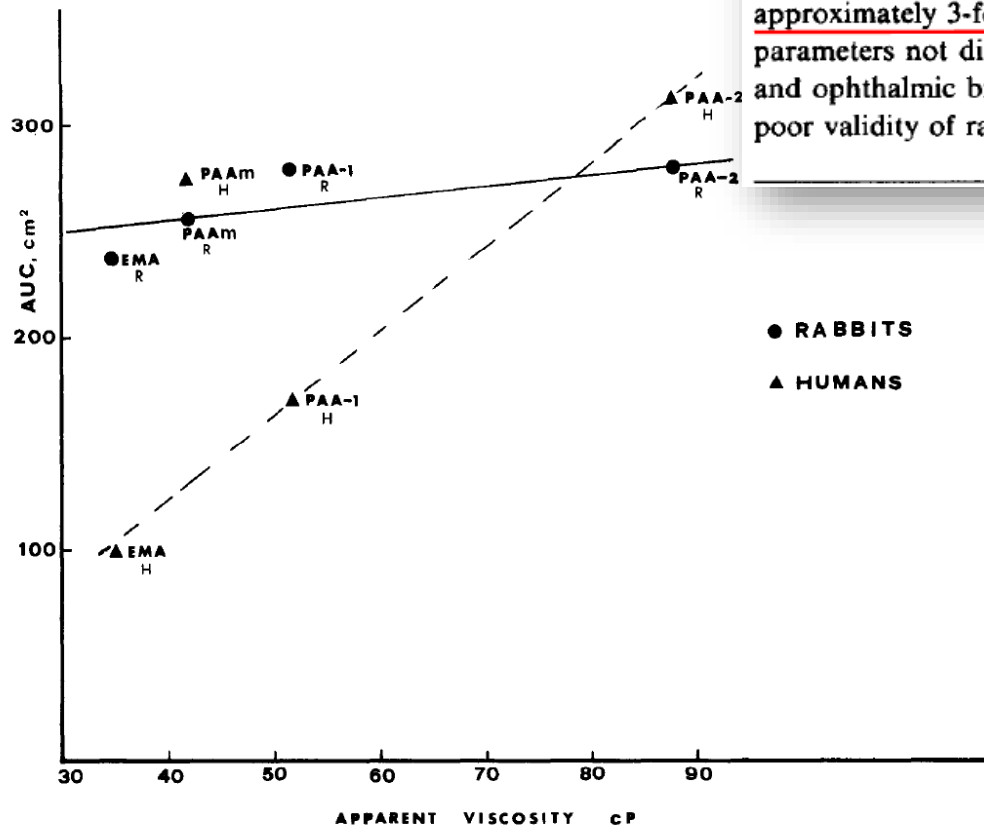


Fig. 6. Correlations between apparent viscosity of all hydrogels and AUC values in the two species.

- **Προφάρμακο:** Τα προφάρμακα είναι ενώσεις που είναι αρχικά ανενεργές, αλλά μετατρέπονται σε δραστικές ουσίες μέσω μεταβολισμού στον οργανισμό. Είναι εξαιρετικά χρήσιμα στην αντιμετώπιση προβλημάτων όπως είναι η κακή διαπερατότητα μέσω της κυτταρικής μεμβράνης, η αστάθεια σε όξινες ή βασικές συνθήκες στον οργανισμό, η τοξικότητα, ο μικρός χρόνος δραστηριότητας, ακόμη και η κακή γεύση ενός φαρμάκου που επηρεάζει αρνητικά τη λήψη του από τους ασθενείς. Η μετατροπή του προφαρμάκου στην ενεργή μορφή του φαρμάκου συνήθως απαιτεί τη δράση κάποιου μεταβολικού ενζύμου. Δύο είναι οι κύριες κατηγορίες προφαρμάκων: τα βιοπρόδρομα προφάρμακα (bioprecursor prodrugs) και τα προφάρμακα μεταφοράς (carrier prodrugs).
- **Βασική αρχή:** τροποποίηση της υδροφιλίας, χημικά ή ενζυματικά (Κύρια ενζυματικά συστήματα στους οφθαλμικούς ιστούς: εστεράσες, αναγωγή κετόνης (ketone reductase), στεροειδής 6-υδροξυλάση (steroid 6-hydroxylase))
- **Ιδανικό προφάρμακο:** υψηλά λιπόφιλο χαρακτήρα, υψηλό συντελεστή κατανομής (partition coefficient), υψηλή δυνατότητα ενζυματικής μετατροπής

- **Ενισχυτές διείσδυσης ή προαγωγείς απορρόφησης**

- Βασίζονται στη λειτουργία του επιθηλίου του κερατοειδούς ως περιοριστή ρυθμού απορρόφησης, λόγω των στενών συνδέσεων μεταξύ των κυττάρων του (υψηλή αντίσταση στην παρακυττάρια οδό της τάξης των 12 έως 16  $k\Omega cm^2$ ).
- Τροποποιούν την ακεραιότητα του επιθηλίου, προάγοντας την απορρόφηση
- Cetylpyridinium chloride, ionophore such as lasalocid, **benzalkonium chloride**, Parabens, Tween, saponins, Brij 35, Brij 78, Brij 98, ethylenediaminetetraacetic acid, bile salts, and bile acids (such as sodium cholate, sodium taurocholate, sodium glycodeoxycholate, sodium taurodeoxycholate, taurocholic acid, chenodeoxycholic acid, and ursodeoxycholic acid), capric acid, azone, fusidic acid, hexamethylene lauramide, saponins, hexamethylene octanamide, and decylmethyl sulfoxide)
- Σημαντικό μειονέκτημα: Προκαλούν οφθαλμικό ερεθισμό και τοξικότητα.

## • Λιποσώματα

- Μικροσκοπικοί φορείς - σφαιρικές λιπιδικές διπλοστοιβάδες
- Εφαρμογή σε δραστικές με μειωμένη απορρόφηση
- Τα θετικά φορτισμένα λιποσώματα εμφανίζουν άνωτερο φαρμακολογικό προφίλ
- Δυσχερής η παρασκευή σε άσηπτες συνθήκες

## • Νιοσώματα

- Φορείς με δομή διπλοστοιβάδας από μη ιονική επιφανειοδραστική ουσία
- Αυξάνουν το χρόνο παραμονής στην οφθαλμική επιφάνεια

## • Νανοσωματίδια

- Κολλοειδή μόρια, δράση ως διαλύτης της δραστικής, προσφέρουν προστασία και σταθερότητα στο μόριο του φαρμάκου
- Αυξάνουν το χρόνο παραμονής στην οφθαλμική επιφάνεια, παρουσιάζουν βιοπροσκολλητικές ιδιότητες (bioadhesive properties)

## • Νανοαναστολή

- Σύστημα διαλυτοποίησης ουσιών χαμηλής υδατοδιαλυτότητας που βασίζεται σε υπομικρά κολλοειδή μόρια και σταθεροποιείται από επιφανειοδραστικούς παράγοντες
- Βελτιώνει τη διεπαφή με τον κερατοειδή, αυξάνει το χρόνο παραμονής στην οφθαλμική επιφάνεια

- Μικρο-γαλακτοματοποίηση
  - Παρασκεύασμα ύδατος και λιπαρής ουσίας, με τη χρήση επιφανειοδραστικού παράγοντα και βοηθητικής ουσίας => μειώνουν την επιφανειοδραστική τάση
  - Παρατείνει το χρόνο παραμονής στην οφθαλμική επιφάνεια
- In situ forming Gel
  - Υφίσταται αλλαγή φάσης στον επιπεφυκοτικό σάκο, ανάλογα με τις συνθήκες (pH, θερμοκρασία, ιονισμός)
  - Αυξημένη ανοχή από τους ασθενείς
  - Παρατείνει το χρόνο παραμονής στην οφθαλμική επιφάνεια

# Παρατεταμένη αποδέσμευση της δραστικής – συνεχής χορήγηση

- Microparticles
  - Πολυμεριζόμενα μικροσωματίδια στα οποία διανέμεται ή προσδένεται η δραστική.
  - Απελευθέρωση δραστικής μέσω διάχυσης, χημικής αντίδρασης ή/και αποδόμησης του πολυμερούς.
  - Μετά την ενστάλαξη, το πολυμερές εγκαθίσταται στον κάτω επιπεφυκοτικό σάκο και απελευθερώνει αργά τη δραστική.
- Ενδοφθάλμια ενθέματα
  - Ελεγχόμενη, στοχευμένη, παρατεταμένη, συνεχής χορήγηση
- Εμφυτεύματα
  - Πολυμερές, η εφαρμογή του απαιτεί μικροχειρουργική τεχνική (προσπέλαση από pars plana) => ενδοϋαλοειδική τοποθέτηση.
  - Βιοδιασπώμενα και Μη Βιοδιασπώμενα.
  - Ο ρυθμός χορήγησης μπορεί να τροποποιηθεί επιλέγοντας την κατάλληλη σύσταση σε πολυμερή
  - Τρεις φάσεις χορήγησης, αρχική έκρηξη, μέση φάση της διάχυσης, τελική έκρηξη.
  - Τα μη βιοδιασπώμενα απαιτούν χειρουργική τεχνική για την αφαίρεσή τους.

Types	Description
Erodible inserts	The fabrication polymer is hydrophobic but biodegradable. Drug is released through the erosion of the surface of the insert.
Soluble inserts	The fabrication polymer is hydrophilic and water soluble. Drug release characteristics: Diffusion control for soluble drugs Dissolution control for less soluble drugs
Hydrophilic but water insoluble Inserts	The fabrication polymer is hydrophilic but water-insoluble. Drug release characteristics: Diffusion control for soluble drugs Dissolution control for less soluble drugs
Inserts using osmotic system	A polymeric matrix in which the drug is dispersed as discrete small domains. Upon placement in the cul-de-sac, tears are imbibed into the matrix because of an osmotic pressure gradient created by the drug, where upon the drug is dissolved and released.
Membrane-controlled diffusional inserts	The drug core is surrounded by a hydrophobic polymer membrane; this controls the diffusion of the drug from the core to the outside.

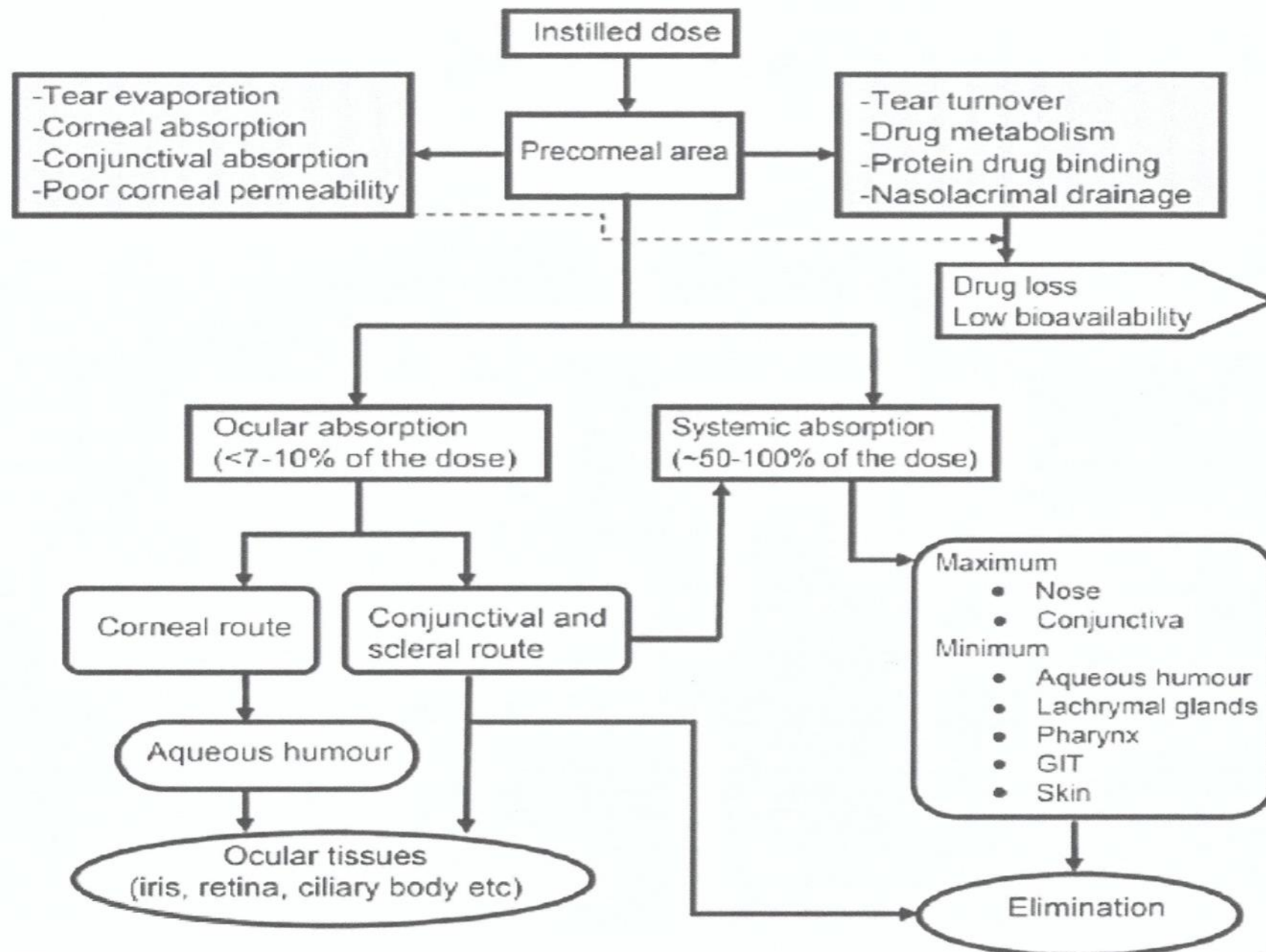


# Τεχνικές ενίσχυσης της απορρόφησης στο οπίσθιο ημιμόριο

- Ιοντοφόρηση
  - Εφαρμογή ηλεκτρικού ρεύματος για την μεταφορά ιονισμένων μορίων διαμέσου μεμβρανών
  - Ταξινόμηση:
    - Διακερατοειδική
    - Κερατοσκληρική
    - Διασκληρική

# Φαρμακοκινητική: Σημειώσεις ADME

- Η ενστάλαξη του κολλυρίου ακολουθείται από τη διάλυση στη δακρυϊκή στιβάδα.
- Χρόνος παραμονής φαρμάκου στο δακρυϊκό φιλμ: 1- 2min (ρυθμός παραγωγής δακρύων: 0.5 – 2.2  $\mu\text{l}/\text{min}$ )
- Απέκκριση μέσω απορροής δακρύων (άνω και κάτω δακρυϊκά σημεία, βλεφαρισμός κάθε 12sec -> προωθητικός βαλβιδικός μηχανισμός)
- Τα λιπόφιλα μόρια τείνουν να ακολουθήσουν τη διακυτταρική οδό, ενώ τα υδρόφοβα την παρακυττάρια (παθητική ή τροποποιημένη διάχυση στους διακυτταρικούς χώρους).
- Πρόσδεση της δραστικής στους ιστούς ή στα συστατικά του δακρυϊκού φιλμ', παρακωλύει την ενδοφθάλμια διείσδυση. Δυνητικά, ο κερατοειδής μπορεί να δράσει ως reservoir φαρμάκου +> αργή απελευθέρωση στον A/C μακράς διάρκειας => μακρά steady state => ↓ συχνότητα ενσταλάξεων
- Από τον A/C, η δραστική κατανέμεται στους ενδοφθάλμιους ιστούς στόχους
- Απεκκρίνεται μέσω της απορροής του υδατοειδούς υγρού και της φλεβικής κυκλοφορίας του πρόσθιου ραγοειδούς.





# METABOLISM



# Μεταβολισμός Προφάρμακα: Το παράδειγμα της Λατανοπρόστης

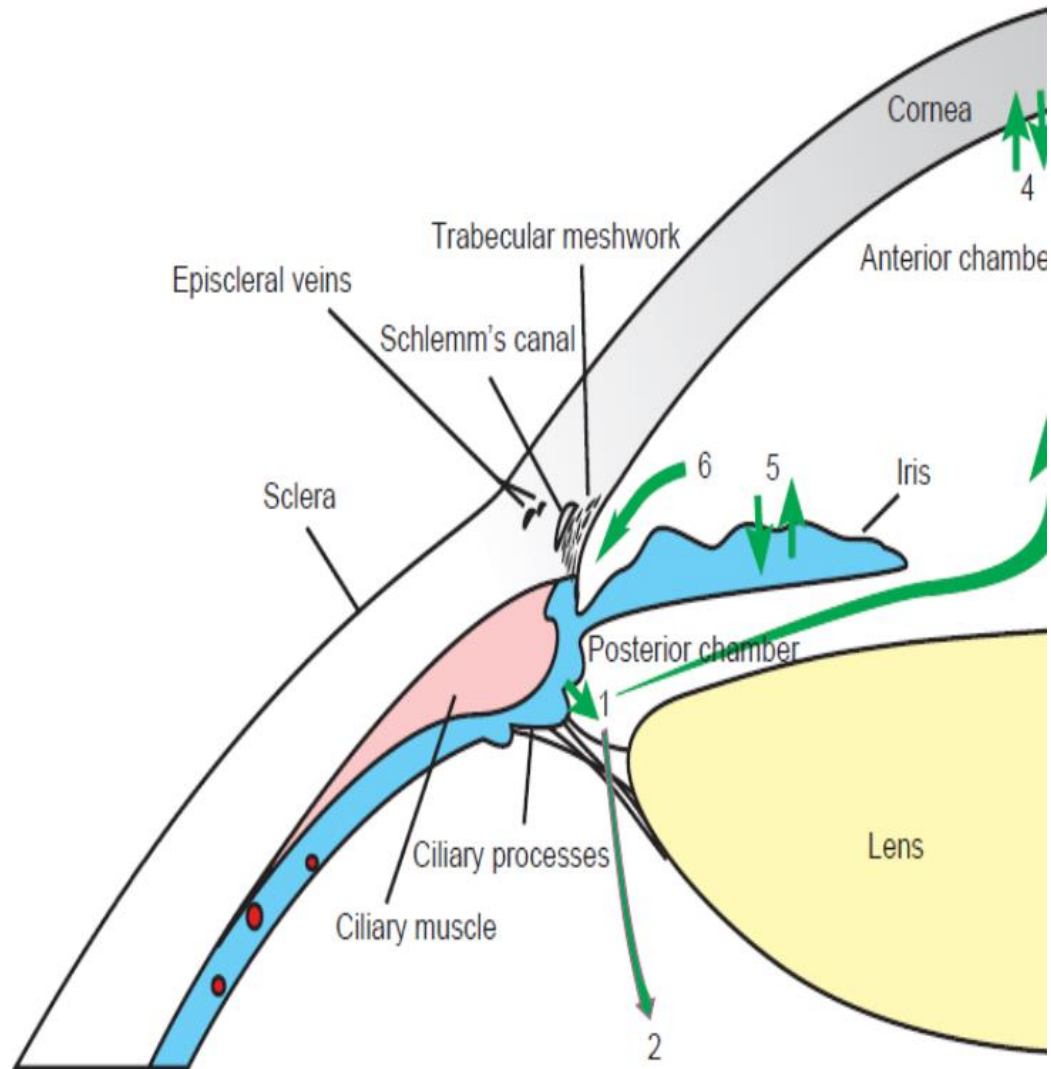
- Η λατανοπρόστη (θεραπεία γλαυκώματος, ανάλογο προσταγλανδίνης, προκαλεί μείωση ΕΟΠ μέσω χάλασης του ακτινωτού και αναδόμησης της εξωκυττάριας ουσίας) χορηγείται ως προφάρμακο (λιπόφιλος εστέρας της PGF2a) που απορροφάται εύκολα από το επιθήλιο. Στο επιθήλιο, ενεργοποιείται από εστεράσες στην υδρόφιλη ενεργό δραστική ουσία (λατανοπροστικό οξύ) και έτσι διέρχεται με ευκολία στον πρόσθιο θάλαμο.
- In situ Μεταβολισμός από ένζυμα των οφθαλμικών ιστών

# Metabolism of drugs inside eye

		Role	Site
<b>Keton reductase</b>		Metabolism of timolol & propranolol analogues	Corneal epithelium Lens Iris / C.B
<b>Estrases</b>		Activation of ester drugs	Anterior segment
<b>Classic</b>	Phase I	Oxidation (by cytochrome P450)	C.B.
	Phase II	Conjugation (by glucuronidase)	

N.B. Drugs that are good substrates for these enzymes may suffer substantial **degradation** during absorption, in the metabolically active sites ( Corneal endothelium - N.P.E. of iris & C.B.)

EXCRETION



- **Η Ροή του ΥΥ.** Το ΥΥ που εκκρίνεται στον οπίσθιο θάλαμο (1) ρέει είτε προς την υαλοειδική κοιλότητα (vitreous cavity) (2) είτε διαμέσου της κόρης στον πρόσθιο θάλαμο. (3) Στον πρόσθιο θάλαμο συμβαίνει ανταλλαγή υγρών με τον κρυσταλλοειδή φακό (4), τον κερατοειδή (4) και την ίριδα. (5) Τα στρώματα του ΥΥ που έρχονται σε επαφή με τη θερμότερη πρόσθια επιφάνεια της ίριδας θερμαίνονται σχετικά προς το ΥΥ που είναι σε επαφή με τον ψυχρότερο κερατοειδή. Αποτέλεσμα είναι να παράγεται κίνηση ΥΥ καταρχήν από κάτω προς τα άνω και στη συνέχεια από άνω προς τα κάτω. Έτσι, το ΥΥ κυκλοφορεί μέσα στον πρόσθιο θάλαμο και τελικά αποχετεύεται στην γωνία του προσθίου θαλάμου. (6) (Ανατύπωση Civan et al, 2008)

- Η ροή του ΥΥ παρουσιάζει διακριτό κερκάρδιο ρυθμό. Ο ημερήσιος ρυθμός ροής του ΥΥ είναι διπλάσιος από τον αντίστοιχο ρυθμό τις νυκτερινές ώρες.



## • Κάθαρση φαρμάκων από το υαλοειδές

- Η συγκέντρωση του φαρμάκου σε κάθε χρονική στιγμή εξαρτάται από τον όγκο κατανομής, την αρχική δόση και το ρυθμό απέκκρισης.
- Πρόσθια οδός
  - Από τον πρόσθιο θάλαμο μέσω διάχυσης
  - Δια της απορροής του υδατοειδούς υγρού (ηθμοειδική και ραγοειδοσκληρική οδός) → Καθαριστικός παράγοντας: ο ρυθμός απορροής του ΥΥ
    - Αντιστρόφως ανάλογη σχέση του μοριακού βάρους – ρυθμού απέκκρισης
  - Τυπικά, υδρόφιλα και μεγάλα μόρια, που δεν δύναται να διασχίσουν τον αμφιβληστροειδή
  - Γενικά, τα μόρια που απεκκρίνονται από την πρόσθια οδό εμφανίζουν υψηλότερους χρόνους ημίσειας ζωής
- Οπίσθια Οδός
  - Διέλευση από τον αμφιβληστροειδή, απέκκριση από τον χοριοειδή
  - Μικροί χρόνοι ημίσειας ζωής
    - Μέγιστοι καθοριστικοί παράγοντες: μοριακό βάρος, δόση/διαλυτότητα σε pH 7.4
  - Κύρια οδός απέκκρισης μικρών και λιπόφιλων μορίων (διαπερνούν εύκολα τον αμφιβληστροειδή), η διάχυση περιλαμβάνει την παρακυττάρια ή/και την διακυττάρια οδό

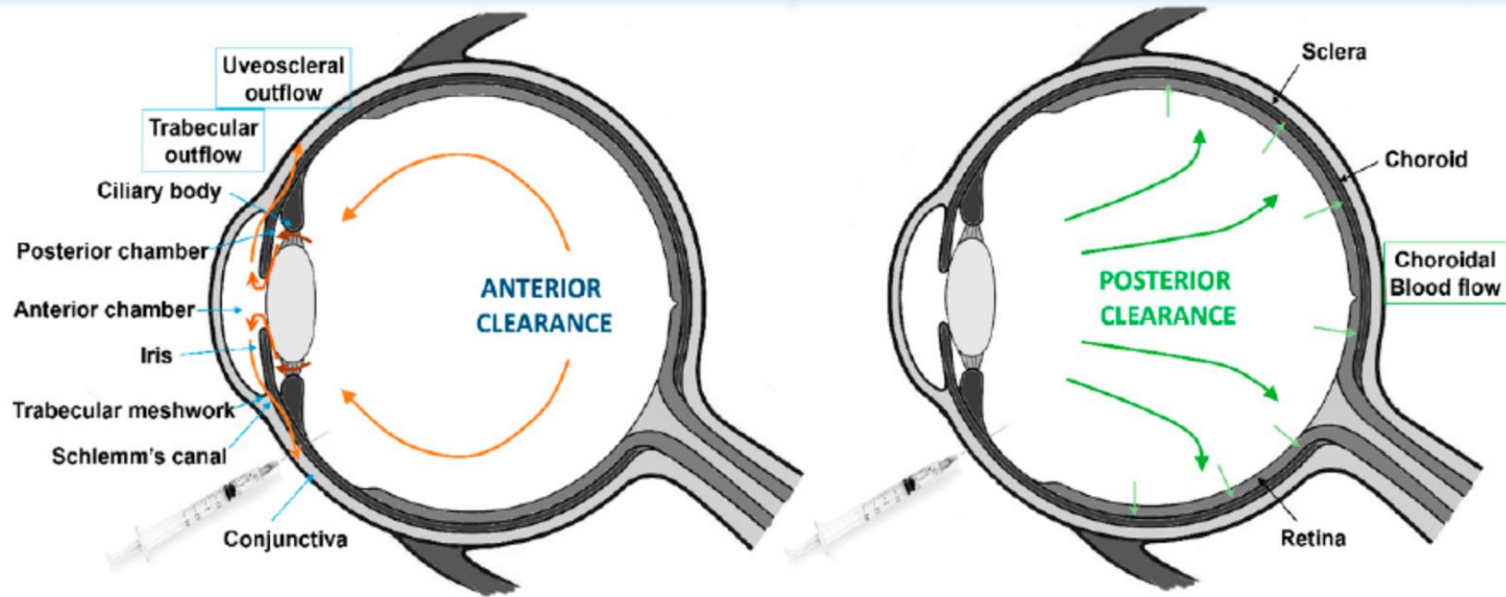


Figure 4. Schematic representation of the anterior and posterior clearance from the vitreous humor.

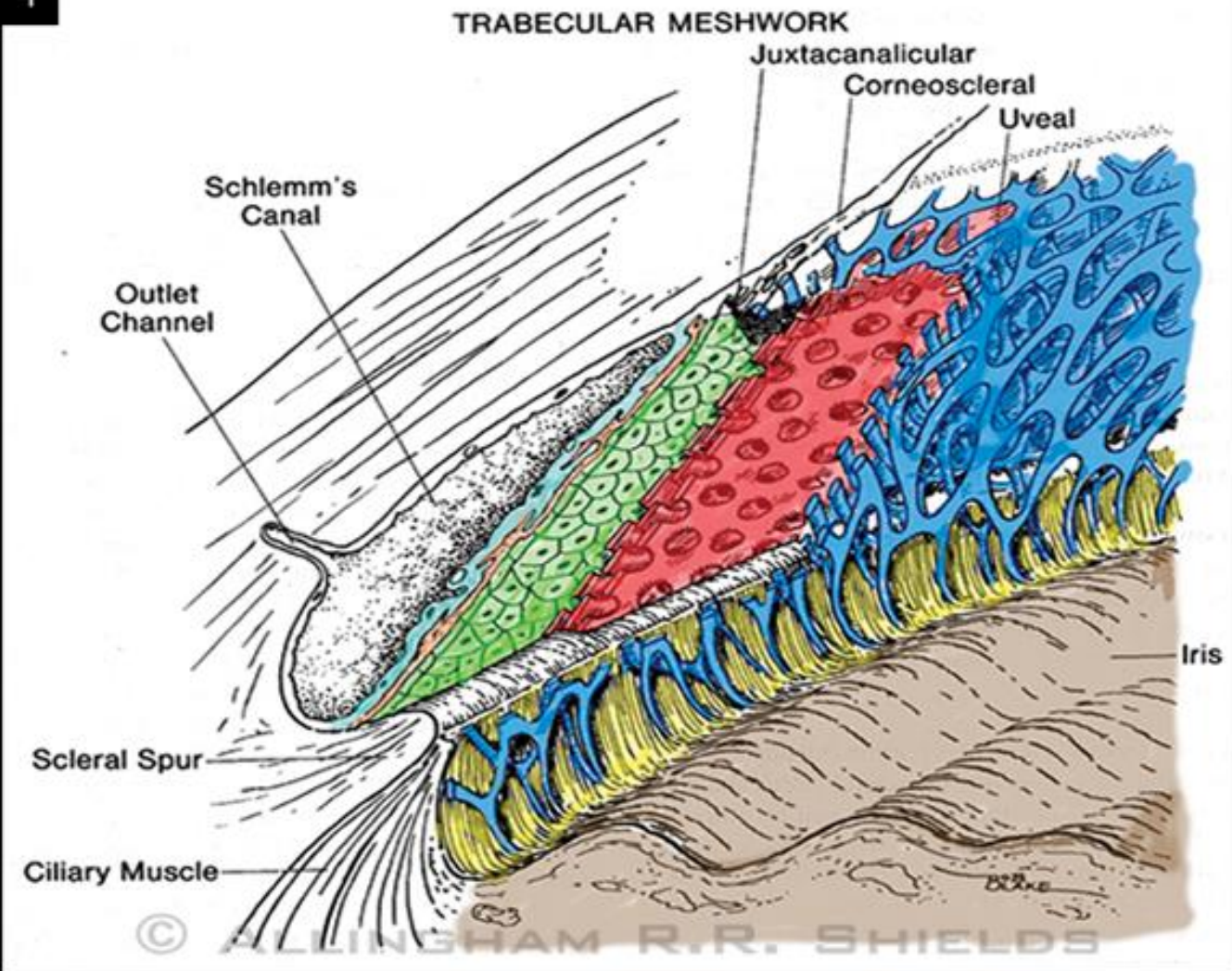
Age	Diagnosis	$F_{us}$ ( $\mu\text{L}/\text{min}$ )	% of $F_{in}$	Reference
63/54	Intraocular tumor	n.d./0.28	4/14	Bill and Phillips (1971)
24 (2)	Normal	0.80	36	Townsend and Brubaker (1980)
20–30	Normal	1.52	54	Toris et al. (1999a)
≥60	Normal	1.10	46	Toris et al. (1999a)
	Normal	0.14–1.09	12–42	Toris et al. (1993, 2002), Johnson et al. (2008)
33–84	OH	0.12–1.24	5–40	Toris et al. (1995a, b, 1999b, 2002, 2004), Johnson et al. (2008)
72 (8)	PEX with or without OH	0.11	5	Johnson et al. (2008)

Table 2. Comparison of the anterior and posterior route of drug elimination from the vitreous humor [65,70].

Features	Anterior Route	Posterior Route
Tissue involved	BAB	BRB
Elimination pathway	Aqueous humor outflow	Choroidal flow
Molecule characteristics	Hydrophilic High molecular weight	Lipophilic Small molecular weight

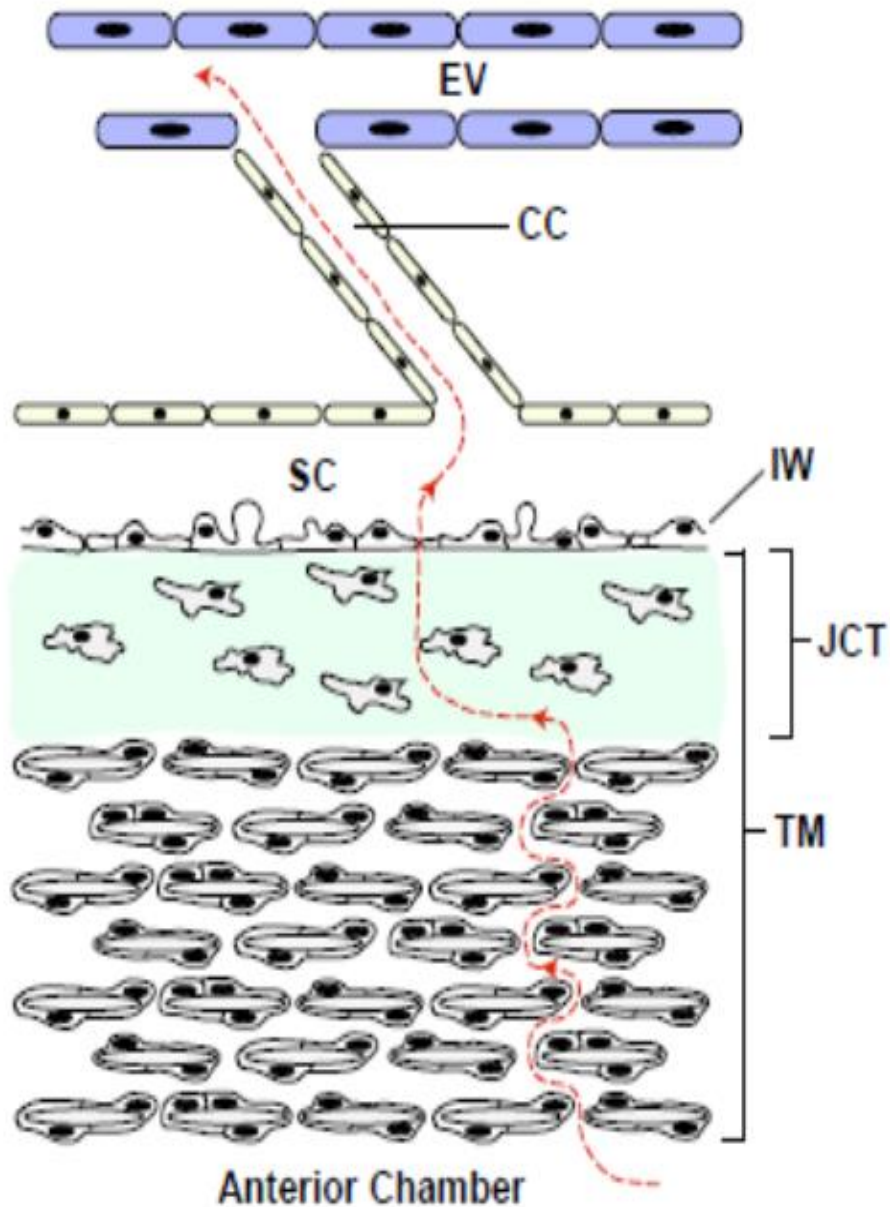
Τιμές της ραγοειδοσκληρικής αποχέτευσης.

(Uveoscleral Flow,  $F_{us}$ ) σε ανθρώπους.



Η δομή του διηθητικού ηθμού. Τα διάφορα χρώματα-μπλε, κόκκινο, πράσινο-σκιαγραφούν τα διάφορα τμήματα του διηθητικού ηθμού. (Ανατύπωση Karmel M., 2013)

Ο διηθητικός ηθμός ( *trabecular meshwork* ) αποτελεί μια δοκιδωτή δομή διαμέσου της οποίας απάγεται από τον οφθαλμό το 90% του υδατοειδούς υγρού. Αποτελείται από τα ακόλουθα τρία τμήματα: ( **Εικόνα** ) (α) Ο ραγοειδικός ηθμός ( *uveal meshwork* ) είναι το εσωτερικό τμήμα το οποίο αποτελείται από σχοινοειδείς δοκίδες οι οποίες εκτείνονται από τη ρίζα της ίριδας ως τη γραμμή του Schwalbe. Οι διαηθμοειδικοί χώροι είναι σχετικά μεγάλοι και προβάλλουν μικρή αντίσταση στη ροή του υδατοειδούς. (β) Ο κερατοσκληρικός ηθμός ( *corneoscleral meshwork* ) σχηματίζει το μεσαίο μεγαλύτερο τμήμα , το οποίο εκτείνεται από το σκληραίο πτερνιστήρα ως τη γραμμή του Schwalbe. Οι δοκίδες είναι "σαν σεντόνια" και οι διαηθμοειδικοί χώροι είναι μικρότεροι από αυτούς του ραγοειδικού ηθμού. (γ) Ο ενδοθηλιακός ( παρασωληναριακός ) ηθμός ( *juxtacanalicular* ) αποτελεί το στενό εξωτερικό τμήμα του ηθμού, το οποίο συνδέει το σκληροκερατοειδικό ηθμό με το ενδοθήλιο του έσω τοιχώματος του σωλήνα του Schlemm. Ο παρασωληναριακός ιστός είναι πολύ σημαντικός διότι προβάλλει το σημαντικότερο ποσοστό της φυσιολογικής αντίστασης στην αποχέτευση του υδατοειδούς.



## Αποχέτευση του Υδατοειδούς Υγρού

-Συμβατική Εκροή (η οδός του Διηθητικού Ηθμού) [*Conventional outflow (trabecular meshwork pathway)*]  $\approx 90\%$

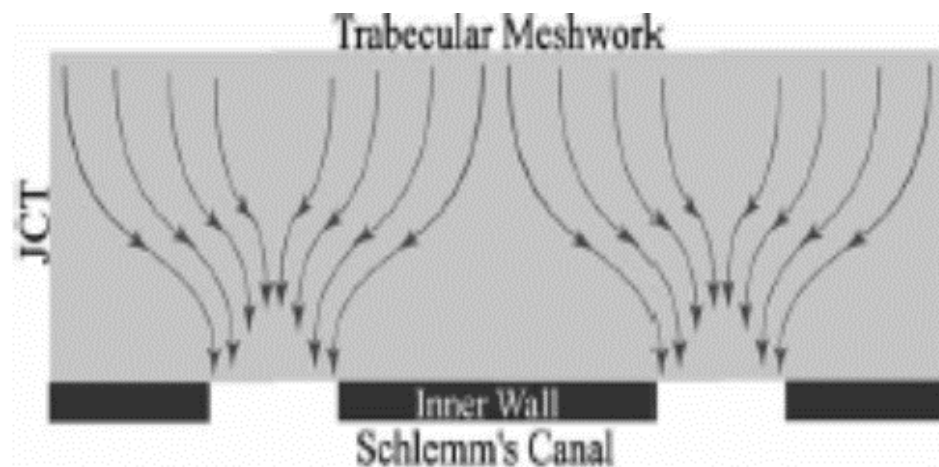
Η οδός του Διηθητικού Ηθμού είναι κυρίως ένα σύστημα επαγόμενο από την ΕΟΠ. Υπό συνθήκες ομοιοστασίας, ρυθμίζει την αποχέτευση του ΥΥ από τον Πρόσθιο Θάλαμο του οφθαλμού, διατηρώντας έτσι σταθερή ΕΟΠ. Οι σχετιζόμενοι ιστοί είναι ο ακτινωτός μυς, το ηθμοειδές δικτυωτό, το κανάλι του Schlemm, τα αθροιστικά σωληνάκια και τις υδάτινες φλέβες. ( **Εικόνα** ) Το ηθμοειδές δικτυωτό είναι ένας αυτό-ρυθμιζόμενος ιστός με προσαγωγά και απαγωγά νευρικά στοιχεία υπεύθυνα για τον έλεγχο των λειτουργιών του. Παράλληλα, η σύσπαση του ακτινικού μύος προκαλεί διάταση του Ηθμοειδούς Δικτυωτού και του σωλήνα του Schlemm, οδηγώντας στην αύξηση της διέλευσης του ΥΥ διαμέσου του Ηθμοειδούς δικτυωτού.

Η αποχέτευση του ΥΥ συμβαίνει μη ομογενοποιημένα, με μεγαλύτερη απορροή διαμέσου συγκεκριμένων κομματιών και με μικρότερη απορροή μέσω άλλων, μια ιδέα που καλείται Τμηματική Ροή (segmental flow).

Εξαιτίας του υψηλά πορώδους χαρακτήρα του, ο ραγοειδικός ηθμός και ο κερατοσκληρικός ηθμός του ΗΔ δεν παρέχουν αξιοσημείωτη αντίσταση στη απορροή του ΥΥ. Η αντίσταση στην απορροή του ΥΥ οφείλεται στο ενδοθηλιακό (παρασωληναριακό) ηθμό. Η Εξωκυττάρια Θεμέλια Ουσία-ΕΘΟ (Extracellular Matrix-ECM) θεωρείται υπεύθυνη για το μεγαλύτερο μέρος της αντίστασης στην απορροή του ΥΥ στον παρασωληναριακό ηθμό. Αποτελούμενη από ελαστίνη, κολλαγόνο, λαμινίνη, γλυκοζαμινογλυκάνες (κυρίως θειϊκή δερματάνη, θειϊκή χονδροϊτίνη και υαλουρονικό οξύ), φιβρονεκτίνη και φιβριλλίνη, η ΕΚΟ στον παρασωληναριακό ηθμό αυξάνει με την ηλικία. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας (Matrix Metalloproteinases-MMPs), οι ιστικοί αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνών (tissue inhibitor of metalloproteinases-TIMP) και άλλοι αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνών είναι υπεύθυνοι για την αναδόμηση και την διατήρηση της εξωκυττάριας ουσίας. Με την αύξηση της ΕΟΠ, η οποία οδηγεί σε μηχανική διάταση του ΗΔ, οι MMPs αυξάνονται και η αντίσταση στην αποχέτευση μειώνεται. Τα κύτταρα του Ηθμοειδούς δικτυωτού αλλάζουν τα επίπεδα έκφρασης πολλών συστατικών της Εξωκυττάριας Θεμέλιας Ουσίας ως απάντηση στη μηχανική διάταση ή την πίεση, τον TNF $\alpha$ , IL-1, TGF $\beta$ 2 και τη δεξαμεθαζόνη. Αυτοί οι παράγοντες τροποποιούν την αποχέτευση του ΥΥ. Η έκφραση της τενασκίνης, της φιβρονεκτίνης, του CD44, της συνδεκάνης 2, του SPARC, του VCAM-1, του κολλαγόνου XIV, της περιοστίνης, της πρωτεΐνης Matrix Gla, της πρωτεΐνης Link και της MMP-2 είναι αυξημένη με τη διάταση, ενώ, η βερσικασίνη, η συνδεκάνη 1 και η θρομβοσπονδίνη 2 είναι μειωμένη. Η αλλαγή στην ΕΘΟ είναι μια υψηλά συντονισμένη αλληλουχία γεγονότων που συνεπάγεται την αποσύνθεση, τη βιοσυνθετική αντικατάσταση και την αλλαγή της οργάνωσης συγκεκριμένων συστατικών της ΕΘΟ.



- Το ενδοθήλιο του καναλιού του Schlemm διακρίνεται από κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά.
  - Πρώτον, δομές γνωστές όπως “γιγάντια χυμοτόπια” (“giant vacuoles”) παρατηρούνται σε αυτό. Πρόκειται για εξογκώματα (“outpouchings”) του ενδοθηλίου μέσα στο κανάλι του Schlemm, που προκαλούνται από μια πτώση της πίεσης κατά μήκος του εσωτερικού τοιχώματος των ενδοθηλιακών κυττάρων.
  - Δεύτερον, το ενδοθήλιο έχει πόρους. Έχει προταθεί μια υδροδυναμική αλληλεπίδραση ανάμεσα στους πόρους του εσωτερικού τοιχώματος και του παρακαναλικού δικτυωτού, το *Φαινόμενο του Χωνιού ή της Παροχέτευσης (Funelling effect)*, η οποία εντοπίζεται ακριβώς κάτω από αυτούς τους πόρους. **(Σχήμα)** Το Φαινόμενο της Παροχέτευσης προτείνει ότι ενώ το κύριο μέρος της αντίστασης στην παροχέτευση δημιουργείται στο παρακαναλικό δικτυωτό, το μέγεθος της αντίστασης ρυθμίζεται από πόρους και γιγαντιαία χυμοτόπια του εσωτερικού τοιχώματος του ενδοθηλίου του καναλιού του Schlemm. Το αποτέλεσμα του Φαινομένου της Παροχέτευσης είναι ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα του καναλιού του Schlemm περιορίζουν την αποχέτευση του ΥΥ σε μόνο μερικούς ενεργούς πόρους κάθε φορά.



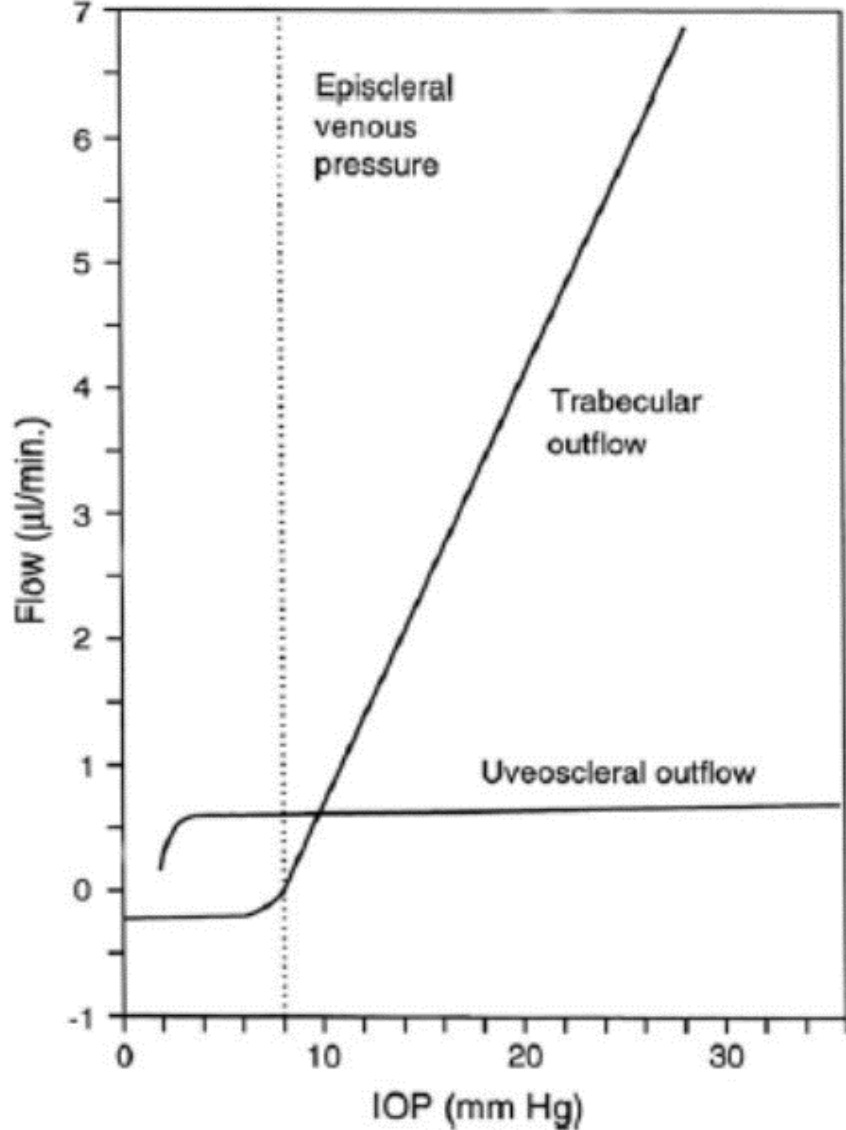
Απεικόνιση του Φαινομένου της Παροχέτευσης.

(Ανατύπωση Overby et al., 2002)

- **Η επίδραση της ηλικίας:** Τα διαστήματα μεταξύ των δεματίων του ακτινωτού μυός μειώνονται με την ηλικία. Σε μεγαλύτερες ηλικίες, υπάρχει σημαντικά περισσότερο ινώδες εξωκυττάριο υλικό ανάμεσα στα μυϊκά κύτταρα του ακτινωτού και στο στρώμα των ακτινοειδών προβολών συγκρινόμενα με μικρότερες ηλικίες. Ο συνδετικός ιστός του ακτινωτού μυός αυξήθηκε από 20% της ολικής έκτασης στα ανθρώπινα μάτια ηλικίας μεταξύ 30 και 40 σε περισσότερο από 50% σε μάτια ηλικίας 60 ετών και άνω. Αυτό είναι πιθανό να μειώνει το ποσό του ΥΥ που περνάει διαμέσου της ραγοειδοσκληρικής οδού και μπορεί να είναι η σημαντικότερη αιτία χαμηλών τιμών Fus που αναφέρθηκαν από τους Bill and Phillips (1971) σε δύο ανθρώπινα μάτια ηλικίας 54 και 63 ετών. Μια ηλικιακά σχετιζόμενη μείωση της ραγοειδοσκληρικής αποχέτευσης αναφέρθηκε από Toris et al. (1999a) ο οποίος βρήκε τιμή 1.52ml/min σε μάτια ηλικίας 20 έως 30 ετών συγκρινόμενη με 1.10 ml/min σε μάτια ηλικίας μεγαλύτερης από 60 ετών. Μια ηλικιακά σχετιζόμενη μείωση στην υδραυλική αγωγιμότητα του σκληρού έχει επιπλέον αναφερθεί (Jackson et al, 2006; Andersson et al, 2008). Λαμβάνοντας υπόψιν την μεγάλη ικανότητα αντιστροφής, και το γεγονός ότι η ροή διαμέσου του ακτινωτού μυός να είναι ο ρυθμιστής του ρυθμού αποχέτευσης στην ραγοειδοσκληρική οδό, η αλλαγή στην υδραυλική αγωγιμότητα του σκληρού πιθανόν δεν έχει επίδραση στην ραγοειδοσκληρική παροχέτευση.



- Μη συμβατική οδός (ραγοειδοσκληρική οδός) [*Unconventional outflow (uveoscleral pathway)*]  $\approx 10\%$ 
  - Ένα κλάσμα του ΥΥ ( $\approx 10\%$ ) αποχετεύεται διαμέσου της εναλλακτικής ή μη συμβατικής οδού που περιλαμβάνει τον ακτινωτό μυ, τον υπερακτινωτό χώρο (supraciliary space) και το υπερχοριοειδή χώρο/διάστημα (suprachoroidal space). Από εδώ, η μη συμβατική οδός μπορεί να αποχετεύσει σε δύο μονοπάτια: το ραγοειδοσκληρικό μονοπάτι όπου το ΥΥ διατρέχει το σκληρό για να απορροφηθεί από τα αγγεία του βολβού, και το ραγοειδοπεριδίνητο (uveovortex) μονοπάτι όπου το ΥΥ μπαίνει στο χοριοειδή για να αποχετευτεί διαμέσου των περιδίνητων φλεβών. Ο ορισμός της μη συμβατικής οδού περιλαμβάνει κάθε μονοπάτι διαμέσου του οποίου το ΥΥ μπορεί να αποχετευτεί από τον οφθαλμό διαφορετικό από το ηθμοειδές δικτυωτό, περιλαμβανομένης της οδού του κερατοειδούς, της ίριδας και της οδού του αμφιβληστροειδούς.
- Πρόσφατη έρευνα έχει προτείνει την αποχέτευση στα λεμφικά αγγεία που υπάρχουν μέσα στο ακτινωτό σώμα, το αποκαλούμενο ραγοειδολυμφατικό μονοπάτι (uveolymphatic pathway), ως τρίτη πιθανό μονοπάτι.



Η ροή διαμέσου της ραγοειδοσκληρικής παροχέτευσης συμβαίνει σύμφωνα με την υπόθεση της μαζικής μετακίνησης (*bulk flow*). Η μαζική μετακίνηση είναι πάντα εξαρτώμενη από την πίεση αλλά η μη συμβατική οδός παροχέτευσης αναφέρεται συχνά ως ανεξάρτητη της πίεσεως (*pressure-independent*). Εντός των φυσιολογικών ορίων ΕΟΠ η αποχέτευση διαμέσου του ηθμοειδούς δικτυωτού αυξάνει σχεδόν γραμμικά, ενώ η ραγοειδοσκληρική αποχέτευση είναι σχετικά ανεξάρτητη της ΕΟΠ. **(Σχήμα)** Για την συμβατική παροχέτευση η κύρια αντίσταση εντοπίζεται στο ηθμοειδές δικτυωτό και η πίεση του καναλιού του Schlemm αυξήθηκε μόνο κατά περίπου 12% όταν η ΕΟΠ τεχνητά αυξήθηκε από 19 σε 45 cmH<sub>2</sub>O. Έτσι, καθώς η ΕΟΠ αυξάνεται δημιουργείται μια συνακόλουθη και περίπου ίση αύξηση στην πίεση στην κύρια αντίσταση της συμβατικής οδού.

Η επίδραση της ΕΟΠ στην παροχέτευση διαμέσου του Ηθμοειδούς δικτυωτού και στην ραγοειδοσκληρική παροχέτευση. (Ανατύπωση Nilsson and Bill, 1994)

- Οι κλίσεις πιέσεως στη ραγοειδοσκληρική οδό είναι διαφορετικές. Το γεγονός ότι ο σκληρός προσφέρει μικρή αντίσταση στη ροή, και ότι τα χοριοειδικά αγγεία πιθανώς μπορούν εύκολα να απορροφήσουν το μικρό ποσό του υγρού που τους διανέμεται, καθιστά πιθανό ότι η κύρια αντίσταση βρίσκεται μέσα στον ακτινωτό μυ. Η κλίση πιέσεως που καθορίζει την ραγοειδοσκληρική αποχέτευση είναι εκείνη ανάμεσα στην πίεση, αφενός, του Προσθίου Θαλάμου και, αφετέρου, του υπερακτινωτού χώρου (supraciliary space) και του υπερχοριοειδή χώρου (suprachoroidal space). Αυτό μπορεί να δημιουργήσει μια λανθασμένη εντύπωση ανεξαρτησίας του ρυθμού αποχέτευσης από την πίεση εάν μόνο η ΕΟΠ ληφθεί υπόψιν. *Αλλά υπάρχουν ξεκάθαρα στοιχεία υπέρ της εξάρτησης του ρυθμού αποχέτευσης από την πίεση.* Η ραγοειδοσκληρική παροχέτευση μειώνεται πολύ σε ΕΟΠ κάτω από 4 mmHg και η κυκλοδιάλυση, η οποία εξαλείφει όλη την αντίσταση που προβάλλεται από τον ακτινωτό μυ, αυξάνει την ραγοειδοσκληρική αποχέτευση σημαντικά. Επίσης τα αποτελέσματα της αυξημένης ΕΟΠ στον ακτινωτό μυ μπορεί να συνεισφέρουν σημαντικά. Η συμπίεση των διαστημάτων μεταξύ του ακτινωτού μυός μπορεί να αυξήσει την αντίσταση στη ροή και τείνει να αντισταθμίσει τη μικρή αύξηση της κλίσης πίεσης. Επιπλέον, ο βαθμός της σύσπασης του ακτινωτού μυ επιδρά στο ρυθμό της ραγοειδοσκληρικής αποχέτευσης. Το μέγεθος των διάμεσων χώρων διαμέσου των οποίων φέρεται η μη συμβατική παροχέτευση από τον ακτινωτό μυ και τους υπερχοριοειδικούς χώρους καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ της ΕΟΠ, η οποία τείνει να καταρρεύσει αυτούς τους χώρους, και των ελαστικών στοιχείων και της διάμεσης πίεσης εντός των χώρων αυτών, που τείνουν να τους διατηρήσουν ανοιχτούς. *Καθώς η ΕΟΠ αυξάνεται, αυτά τα διαστήματα γίνονται μικρότερα, και έτσι η αντίστασή τους στην αποχέτευση αυξάνεται.* Bill (1977) αναφέρθηκε σε αυτό ως **“το μοντέλο του ελαστικού σπόγγου”** επειδή προσομοιάζει τα κανάλια ενός σπόγγου (Bill, A., 1977. Basic physiology of the drainage of aqueous humor. In: Bito, L.Z., Davson, H., Fenstermacher, J.D. (Eds.), The Ocular and Cerebrospinal Fluids. Academic Press, London, New York, San Francisco, pp. 291-303)

- Η ροή διαμέσου του ραγοειδοπεριδίνητου μονοπατιού (uveovortex pathway) προσφέρει μια δεύτερη εξήγηση για την “αναισθησία” στην πίεση της μη συμβατικής οδού (pressure insensitivity). Όταν η ΕΟΠ αυξάνεται, η πίεση στα ραγοειδικά τριχοειδή επίσης αυξάνεται, και συνεπώς, η διαφορά πίεσης κατά μήκος του τριχοειδικού τοιχώματος θα αυξηθεί πολύ λιγότερο από την αύξηση της ΕΟΠ. Επιπλέον, η διαφορά της πίεσης μεταξύ της ΕΟΠ και εκείνης μέσα στα ραγοειδικά τριχοειδή είναι μικρότερη συγκρινόμενη με τη διαφορά της πρωτεϊνικής ωσμωτικής πίεσης μεταξύ του ΥΥ και του αίματος η οποία τραβάει υγρό μέσα στο ραγοειδή. *Έτσι αλλαγές στην ΕΟΠ θα έχουν ένα μικρό αποτέλεσμα στην ολική δύναμη που οδηγεί το υγρό μέσα στα χοριοειδικά τριχοειδή, αφήνοντας την ραγοειδοπεριδίνητη ροή σχετικά ανεπηρέαστη (insensitive) στις αλλαγές της ΕΟΠ.*

**Table 1** Volume of distribution ( $V_d$ ) and elimination half-life ( $t_{1/2}$ ) after intracameral injection of selected ophthalmic drugs in rabbits

Drug	$V_d$ (mL)	$t_{1/2}$ (h)	MW	Log $P$	Protein binding (%)	Reference
Amikacin	2.67	0.58	586	-3.34	11	Mayers et al. (1991)
Chloramphenicol	3.33	0.69	323	1.02	50	Mayers et al. (1991)
Flurbiprofen	0.62	1.55	244	4.11	99	Tang-Liu et al. (1984)
Ibuprofen	0.53		206	3.72	90	Rao et al. (1992)
Levobunolol	1.65	0.67	291	2.86		Tang-Liu et al. (1987)
Moxifloxacin		2.2	434	0.01	50	Asena et al. (2013)
Pilocarpine	0.58		208	-0.095		Conrad and Robinson (1977)
Voriconazole <sup>a</sup>	0.65	0.4	349	0.93	58	Shen et al. (2009)

**Table 7.** Vitreous pharmacokinetic parameters for long-acting triamcinolone acetonide subTenon's injection.

Pharmacologic Group	Drug	Half-Life Time (days)	MRT (days)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	Reference
Corticosteroids	Triamcinolone acetonide	17.1	23.1	22	24	[209]

**Table 1.** Vitreous half-life times for intravitreally administered drugs with different pharmacokinetic characteristics.

Pharmacologic Group	Drug	Characteristics	Half-Life Time (h)	Ref.
Corticosteroids	Dexamethasone	Low molecular weight Water insoluble	3.48	[66]
Antibiotics	Ceftizoxime	Low molecular weight Water soluble	5.70	[67]
Somatostatin analogues	Octreotide acetate	High molecular weight Water soluble	16.00	[68]
Antiviral	ISIS 2922	High molecular weight Water soluble	62.00	[69]

**Table 3.** Summary of the main key pharmacokinetic parameters for different intravitreally administered drugs.

Pharmacologic Group	Subgroup/Drug	Half-Life Time (h)	MRT (h)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	Ref.
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Ketorolac	4.3	6.16	175	[83]
	Diclofenac	2.05	2.95	65	[83]
Antibiotics	Penicillines	10–20	5–25	1000–5000	[84–86]
	Cephalosporines	5–15	5–30	1000–2250	[48,85,87]
	Tetracyclines	10–20	NA	125–400	[86,88]
	Fluoroquinolones	3.5–5.5	0.25–5	100–500	[49,89,90]
	Monobactams	7.5	NA	1000	[91]
	Carbapenems	2.5–10	NA	50–100	[92,93]
Antibodies	Macrolides	40–60	NA	100–200	[85,94,95]
	Bevacizumab	4.32	5.92	400	[96]
	Ranibizumab	2.88	4.03	162	[97]

# Σκευάσματα χορήγησης

- Διαφορές βρέθηκαν μεταξύ του μεγέθους της σταγόνας, του αριθμού των σταγόνων ανά μπουκάλι και των φυσικών ιδιοτήτων.
- Το μέγεθος των σταγόνων που παράγονται από το σταγονόμετρο του μπουκαλιού επηρεάζεται από τρεις παράγοντες: το σχεδιασμό και το σχήμα του σταγονόμετρου και του μπουκαλιού, τις φυσικοχημικές ιδιότητες του διαλύματος και τον τρόπο που ο ασθενής χειρίζεται το μπουκάλι
- Παράγοντας συμπιεστότητας



**Figure 4.1**  
MINIMS® single dose products.



**Figure 4.5**  
Preservative-free unit dose products for therapeutic use.

Drug	Viscosity (Poise)	pH	Specific Gravity	Amount of solution per bottle (ml)	Number of drops per bottle	Mean drop size (ul)	μg of absolute drug per drop
Xalatan	1.075	6.61	1.02	2.91	107.58	26.5	1.33
Brand 1	1.043	7	0.95	2.58	85.17	31.8	1.59
Brand 2	1.085	6.61	1.03	2.33	97.39	23.5	1.17
Brand 3	1.049	6.6	1.03	3.20	117.25	26.6	1.33





**Figure 4.21**  
Small tubes (4 g) characteristic of ophthalmic (eye) ointments.

Attribute	Drug characteristic
Appearance	color, clarity, particulate, and precipitate tests
pH	pH between 4–8 (most marketed products 5-8)
Osmolality	160 to 480 mOsm/kg (0.5–1.5 % NaCl conc.)
Active ingredients	95-105% of label claim
Insoluble particulate	No more than one particle >300um /ml
Sterility	Sterile
Bacterial endotoxin	<0.5 EU/ml
Packaging	No interactions with packaging; intact package integrity

## \* Ocular formulations

### \* Solutions Διάλυμα

- \* Adv: dose uniformity, ease of manufacturability and often provides better bioavailability.
- \* Disadv: rapid clearance and a short precorneal residence time after instillation

### \* Suspensions Εναιώρημα

- \* Coarse dispersion of insoluble solid particles of a drug
- \* Adv: provide higher bioavailability by prolonging residence time of formulations in precorneal area
- \* Disadv: The particle size 95 % <10 um to avoid foreign body sensation





#### **Box 4-2** Factors Associated with Noncompliance

- Advancing age/dementia
- Duration of therapy
- Number of drugs in the regimen
- Frequency of administration
- Drug-induced adverse effects
- Asymptomatic disease or relief of symptoms
- Fear of drug dependence or addiction
- Interference with daily routine
- Poor palatability of drug
- Absence of a viable patient–prescriber relationship
- Excessive waiting to see the prescriber or pharmacist
- Distrust of the health care system
- Lack of continuity of care
- Nature of the illness
- Cost of the medication

#### **Box 4-1** Common Auxiliary Information Used on Prescription Labels or Containers

- Shake well before using.
- For external use only.
- For the eye.
- Keep in refrigerator. Do not freeze.
- Keep out of the reach of children.
- No refills.
- \_\_ refills available.
- Take medication until gone.
- Store in a cool, dry place.
- Take with food.
- Avoid alcohol.
- May cause drowsiness.
- Take on an empty stomach.
- Take 30 to 60 minutes before bedtime.
- Take every \_\_ hours around the clock.

#### **Box 2-1** Examples of Excipients Used in Ophthalmic Formulations

##### **Viscous agents**

- Methylcellulose
- Polyvinyl alcohol
- Polyvinylpyrrolidone (povidone)
- Propylene glycol
- Polyethylene glycol
- Polysorbate
- Dextran
- Gelatin
- Carbomers (various; e.g., 934P, 940)

##### **Antioxidants**

- Sodium sulfites
- Ethylendiaminetetraacetic acid

##### **Wetting agents and solubilizing agents**

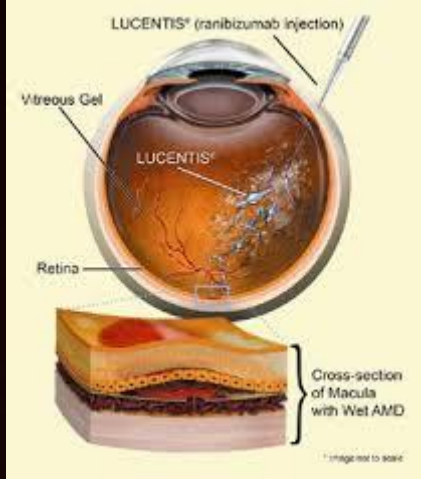
- Benzalkonium chloride
- Benzethonium chloride
- Cetylpyridinium chloride
- Docosate sodium
- Octoxynol and Nonoxynol
- Polysorbate
- Poloxamer
- Sodium lauryl sulfate
- Sorbitan
- Tyloxapol

##### **Buffers**

- Acetic, boric, and hydrochloric acids
- Potassium and sodium bicarbonate
- Potassium and sodium borate
- Potassium and sodium phosphate
- Potassium and sodium citrate

##### **Tonicity agents**

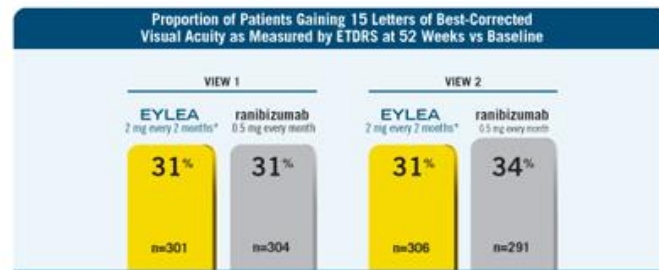
- Buffers
- Dextrans
- Dextrose
- Glycerin
- Propylene glycol
- Potassium and sodium chloride



Lucentis	Eylea	Avastin
\$2000	\$1850	\$50



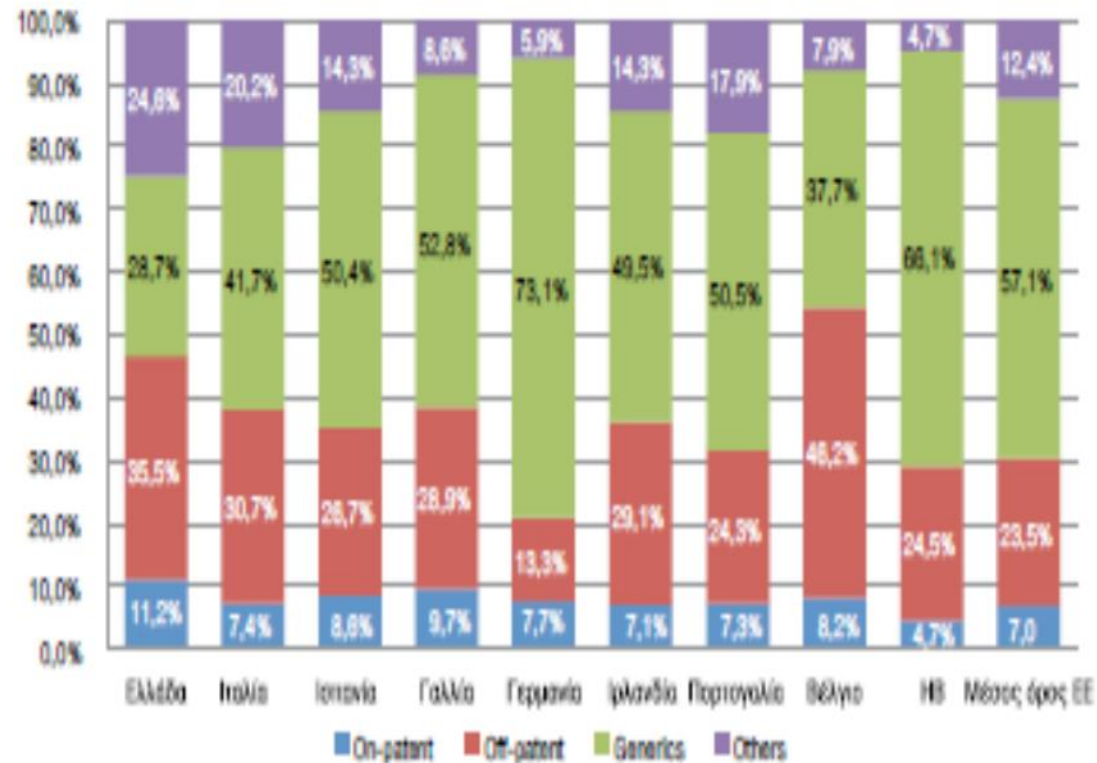
EYLEA 2 mg every 2 months (following 3 initial monthly doses) and monthly ranibizumab achieved similar proportions of patients who gained at least 15 letters of vision at 52 weeks<sup>3</sup>



Last Observation Carried Forward (LOCF): full analysis set  
\*Following 3 initial monthly doses

- Among patients dosed with EYLEA 2 mg once every 4 weeks (monthly), 38% and 29% gained  $\geq 15$  letters versus baseline in VIEW 1 and VIEW 2, respectively
- Anatomic measures of disease activity improved similarly in all treatment groups from baseline to week 52. Anatomic data were not used to influence treatment decisions

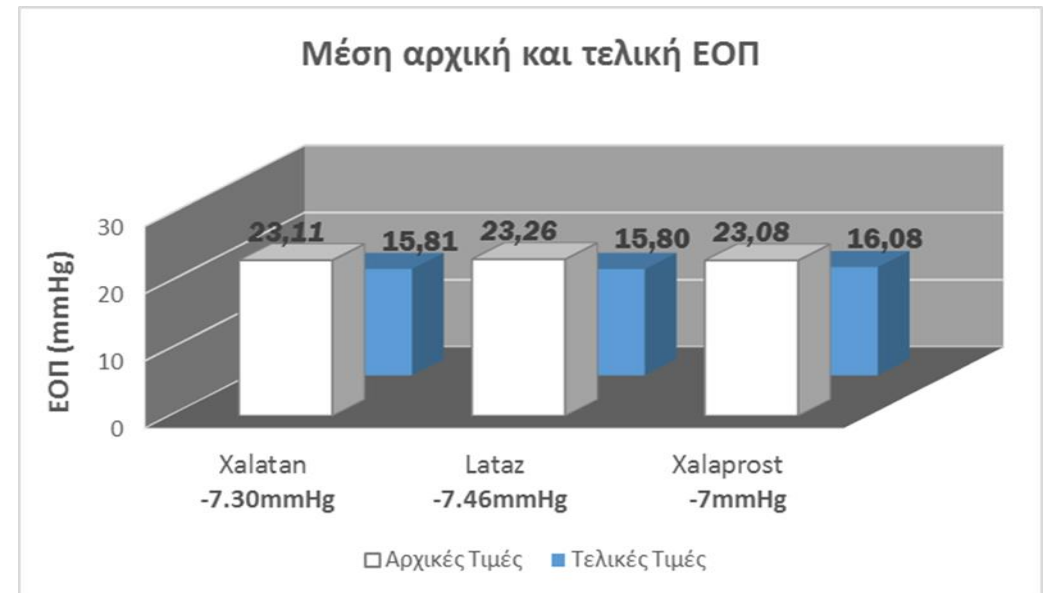
# Brand name (Πρωτότυπο σκεύασμα) vs γενόσημο



Πηγή: IMS, 09/2014. Σημ. Συμπεριλαμβάνονται μόνο στοιχεία βασικών παθολογιών για όλες τις χώρες.

Διείσδυση φαρμακευτικών προϊόντων με βάση το καθεστώς προστασίας στις χώρες της Ευρώπης. (Ανατύπωση IMS, 2014)

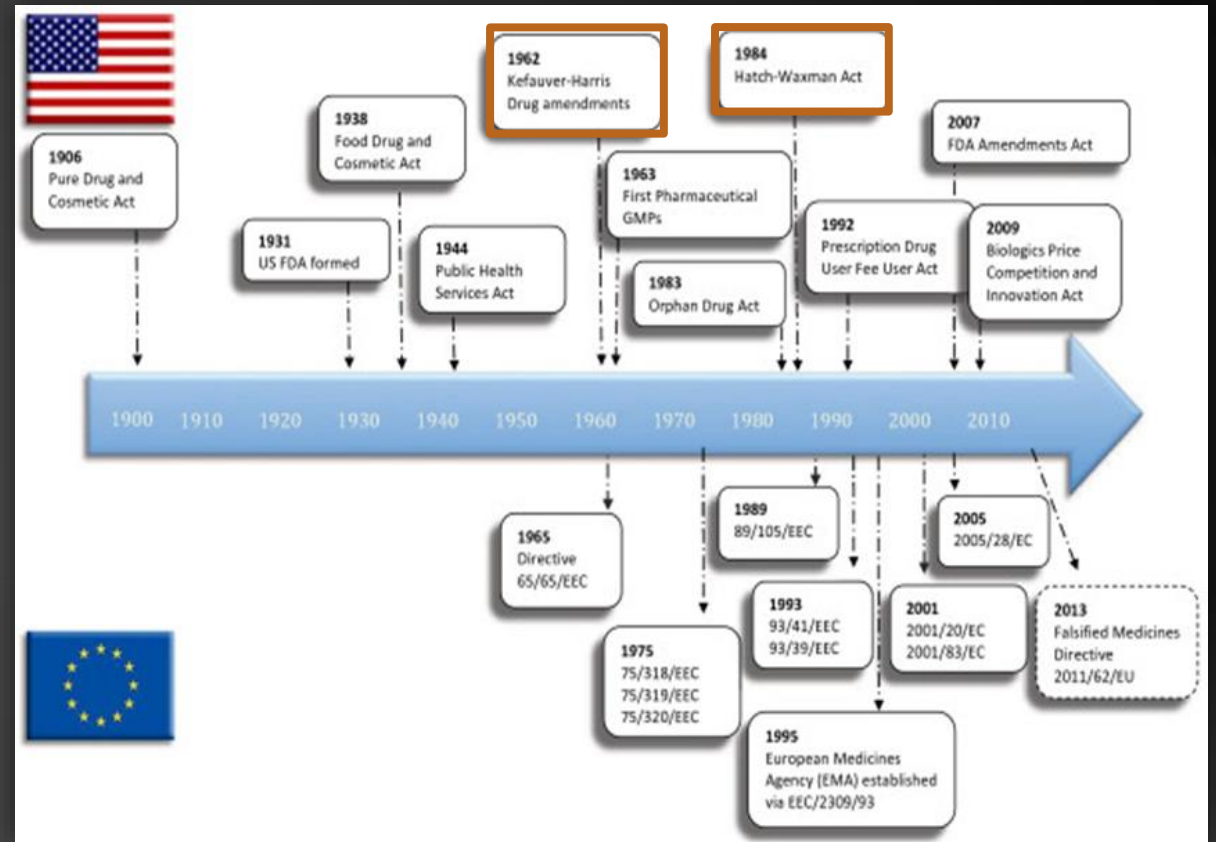
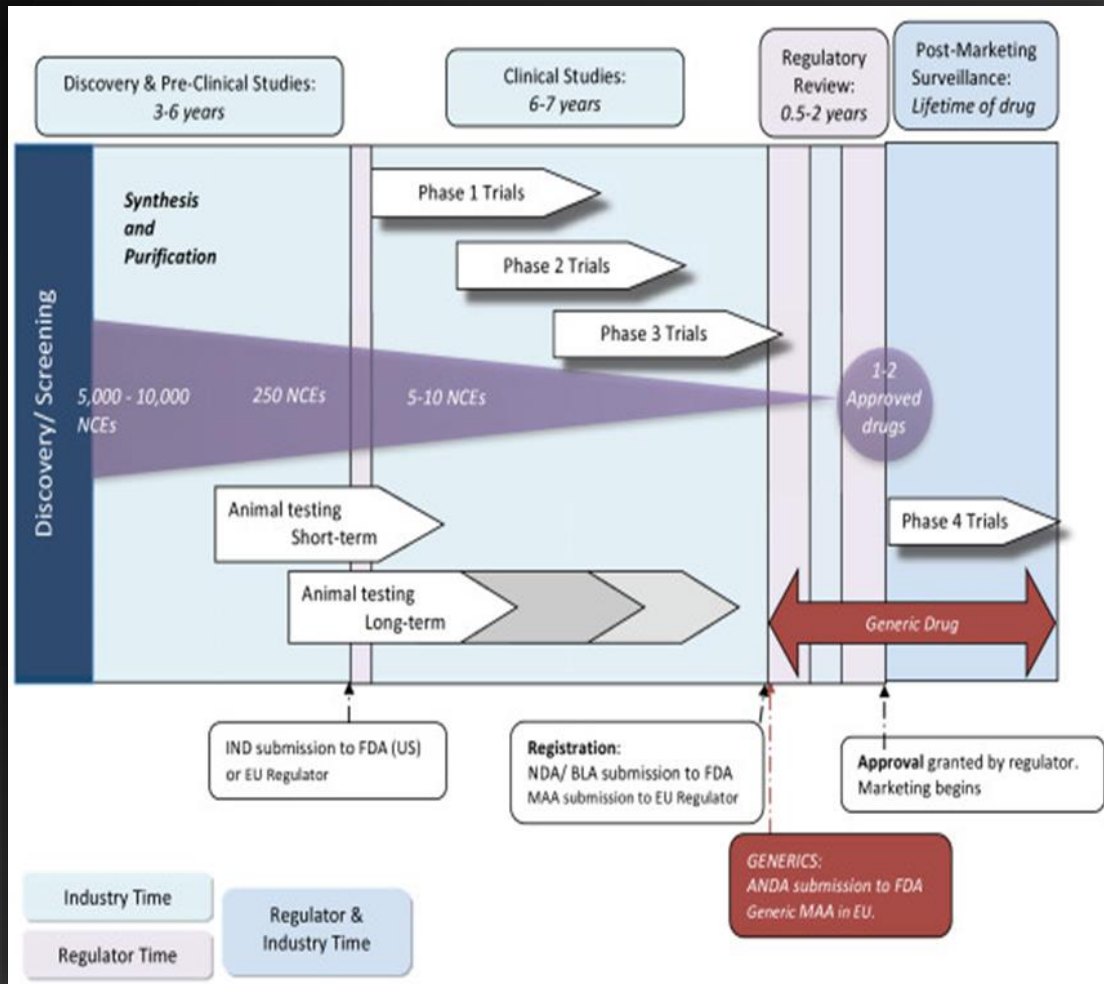
Σύμφωνα δε με το ΦΕΚ 380/2010 “**πρωτότυπο ιδιοσκεύασμα**” είναι το προϊόν των οίκων που πραγματοποίησαν την έρευνα και εισήγαγαν διεθνώς τη δραστική ουσία στην θεραπευτική, καθώς και το ίδιο ιδιοσκεύασμα που παρασκευάζεται από άλλους κατόπιν νόμιμου εκχωρήσεως των σχετικών δικαιωμάτων από τους δικαιούχους.



# Περιορισμοί φαρμακολογικών μελετών

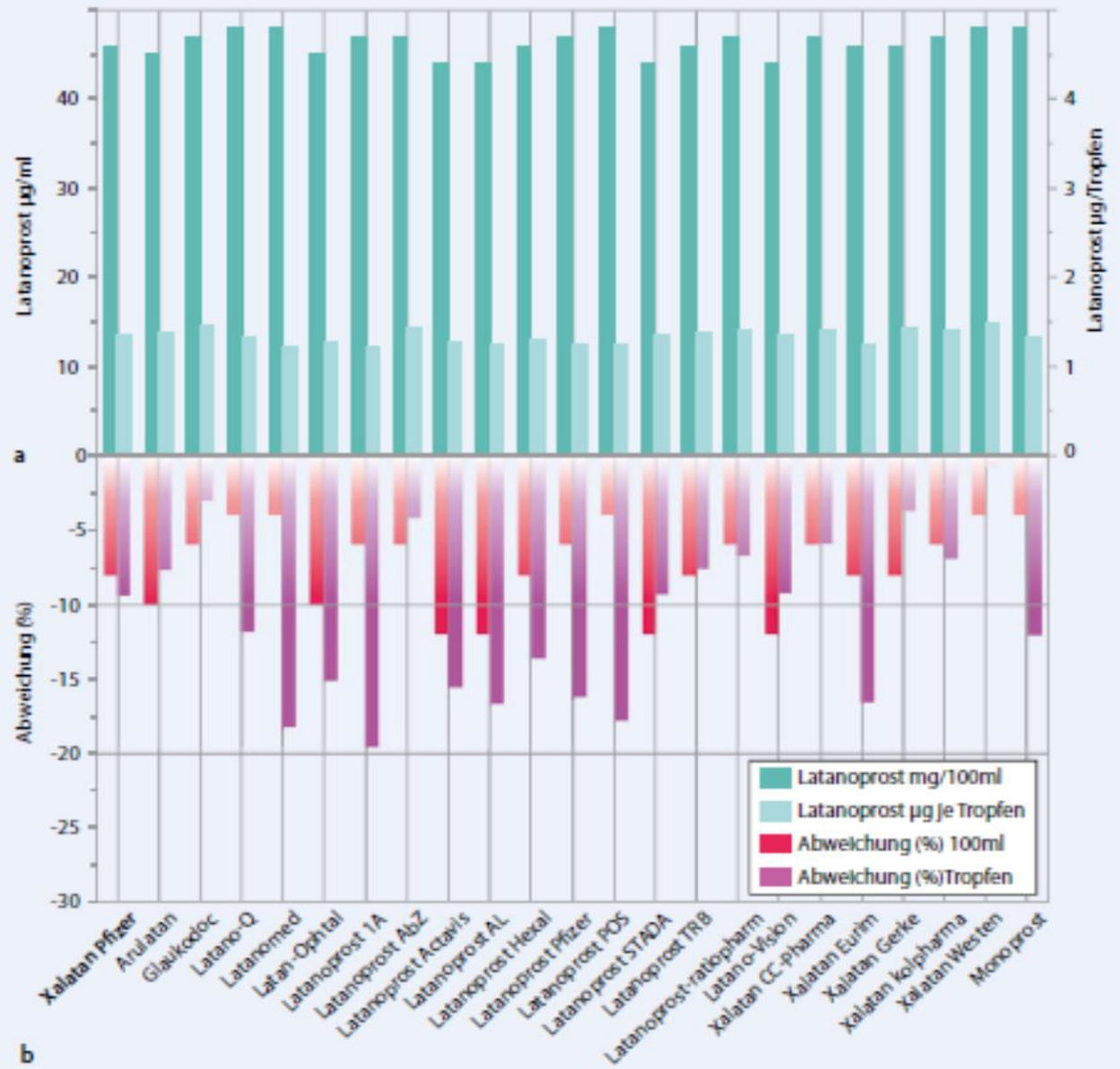
Ως **“γενόσημο φάρμακο”** νοείται ένα φάρμακο με την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες, την ίδια φαρμακευτική μορφή όπως το φάρμακο αναφοράς και του οποίου η βιοϊσοδυναμία με το φάρμακο αναφοράς έχει αποδειχθεί βάσει των κατάλληλων μελετών βιοδιαθεσιμότητας. Τα διάφορα άλατα, εστέρες, αιθέρες, ισομερή, μείγματα ισομερών, σύμπλοκα ή παράγωγα μιας δραστικής ουσίας θα θεωρούνται ως μία και η αυτή δραστική ουσία, εκτός εάν οι ιδιότητές τους διαφέρουν σημαντικά από απόψεως ασφαλείας ή/και αποτελεσματικότητας.

Σύμφωνα με τον EMeA, η παραίτηση από την ανάγκη να υπάρχει αντιστοιχία των δεδομένων μπορεί να είναι αποδεκτή στην περίπτωση των διαλυμάτων, πχ των οφθαλμικών σταγόνων, των ρινικών σπρέι ή δερματικών διαλυμάτων, εάν το αντικείμενο υπό έλεγχο είναι του **ίδιου τύπου διάλυμα (υδατικό ή ελαιώδες) και περιέχει την ίδια συγκέντρωση της ίδιας δραστικής ουσίας** όπως το φαρμακευτικό προϊόν το οποίο έχει εγκριθεί. Μικρές διαφορές στην σύνθεση των εκδόχων μπορεί να είναι αποδεκτές εάν οι σχετικές φαρμακευτικές ιδιότητες του προϊόντος υπό έλεγχο και του προϊόντος αναφοράς είναι ταυτόσημες ή ουσιαστικά όμοιες. **Η μέθοδος και τα μέσα χορήγησης θα πρέπει επίσης να είναι τα ίδια** όπως του φαρμακευτικού προϊόντος που έχει εγκριθεί.

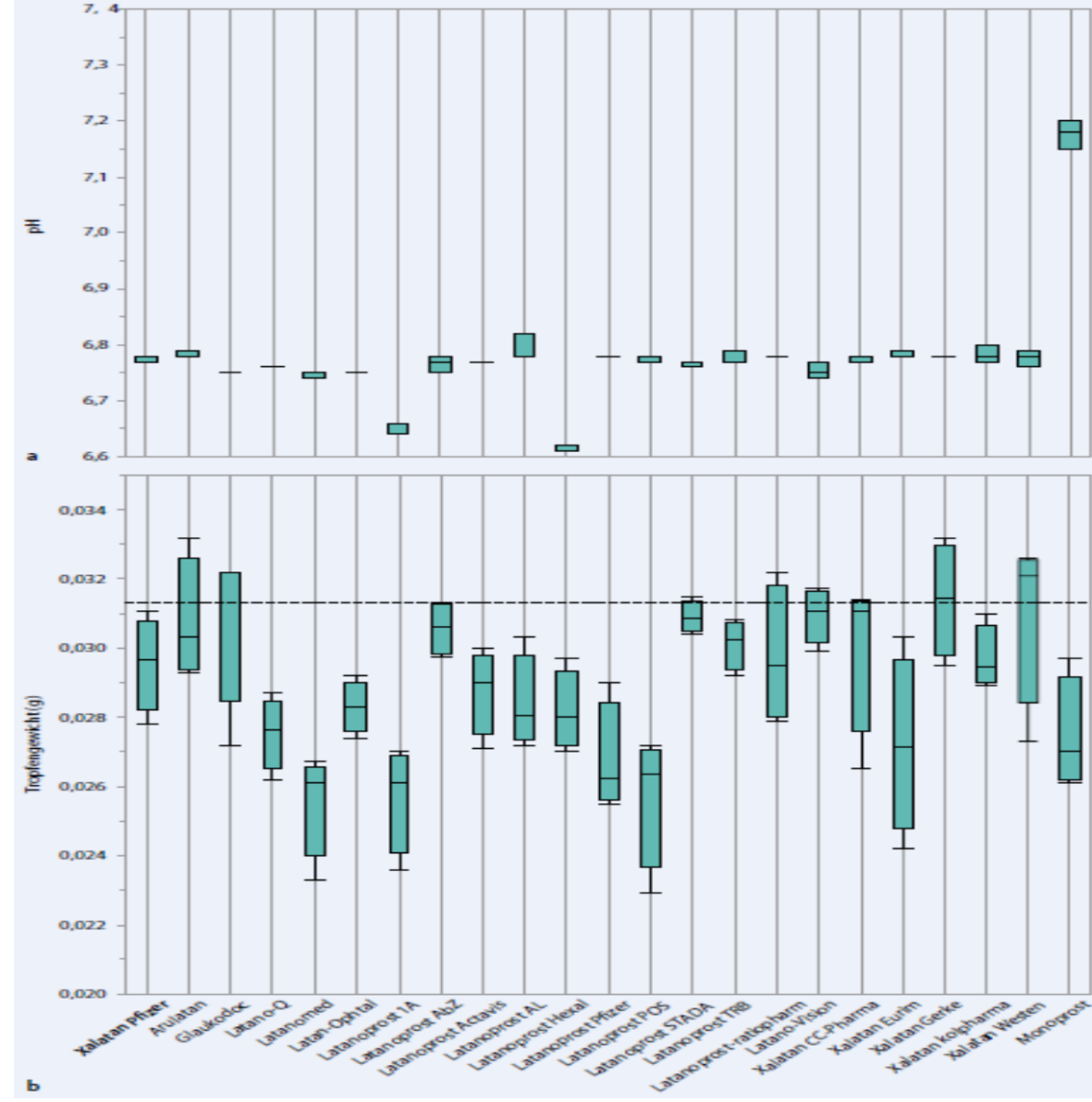


# ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΠΡΟΚΥΠΤΟΥΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΕΙΜΕΝΗ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ

1. Ο προαιρετικός χαρακτήρας των κλινικών δοκιμών στην αδειοδότηση των γενοσήμων
  - Κανενός είδους κλινική δοκιμή δεν απαιτείται πριν κάποιο γενόσημο κολλύριο διατεθεί προς εμπορική χρήση
  - Στην Ευρώπη εάν το γενόσημο κολλύριο υπό έλεγχο είναι του ίδιου τύπου διαλύματος (υδατικό ή ελαιώδες), περιέχει την ίδια συγκέντρωση της δραστικής ουσίας όπως το πρωτότυπο φάρμακο που έχει εγκριθεί καθώς και την ίδια δοσολογία και τρόπο χορήγησης, τότε αδειοδοτείται.
  - Στα οφθαλμικά κολλύρια των οποίων η δραστική ουσία συνήθως δεν φθάνει το αίμα σε μετρήσιμες ποσότητες, η κλασική μελέτη βιοϊσοδυναμίας δεν μπορεί να τελεστεί και δεν είναι άμεσα σχετική. Η δειγματοληψία από τα οφθαλμικά υγρά και τους ιστούς για να αξιολογηθεί η βιοϊσοδυναμία είναι επεμβατική και περίπλοκη.
2. Η χορηγούμενη στον κάθε ασθενή ποσότητα δραστικής ουσίας ανά δόση.
  - Ο κανόνας 80-125% βιοδιαθεσιμότητα που εφαρμόζεται στα γενόσημα των συστηματικών φαρμάκων δεν έχει εφαρμογή στα οφθαλμικά κολλύρια.



Ανώτερο ήμισυ: Συγκέντρωση λατανοπρόστης ανά 100ml και ανά σταγόνα. Κατώτερο ήμισυ: Παρέκκλιση (%) ανά 100ml και ανά σταγόνα από τα στοιχεία του SPC του πρωτότυπου προϊόντος. (Ανατύπωση Leitritz MA et al, 2015)



Μετρήσεις της τιμής pH του διαλύματος και του βάρους της σταγόνας σε κάθε γενόσημο κολλύριο λατανοπρόστης. (Ανατύπωση Leitritz MA et al, 2015)

### 3. Τα έκδοχα και ο ρόλος τους στη δραστικότητα και το προφίλ ασφαλείας

- Τα έκδοχα, όπως τα συντηρητικά, οι ρυθμιστές του pH, τα αντιοξειδωτικά, οι παράγοντες που ρυθμίζουν το ιζώδες, τα ρυθμιστικά διαλύματα (buffers) και ουσίες που ρυθμίζουν την τονικότητα, μπορούν να οδηγήσουν στο φαινόμενο του “clumping” ή να προκαλέσουν περισσότερη ερυθρότητα ή λιγότερη.
- Οι κατασκευαστές κάνουν μια εξισορρόπηση όταν φτιάχνουν ένα κολλύριο. Στην περίπτωση του Xalatan 0.005 τοις εκατό διαλύματος, τα έκδοχα αποτελούν το 99.995 τοις εκατό του περιεχομένου του μπουκαλιού.
- Αν και τα έκδοχα αναφέρονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, η συγκέντρωση του καθενός δεν αναφέρεται, που σημαίνει ότι οι κατασκευαστές των γενοσήμων δεν έχουν την ακριβή συνταγή.

### 4. Η φαρμακοτεχνική μορφή

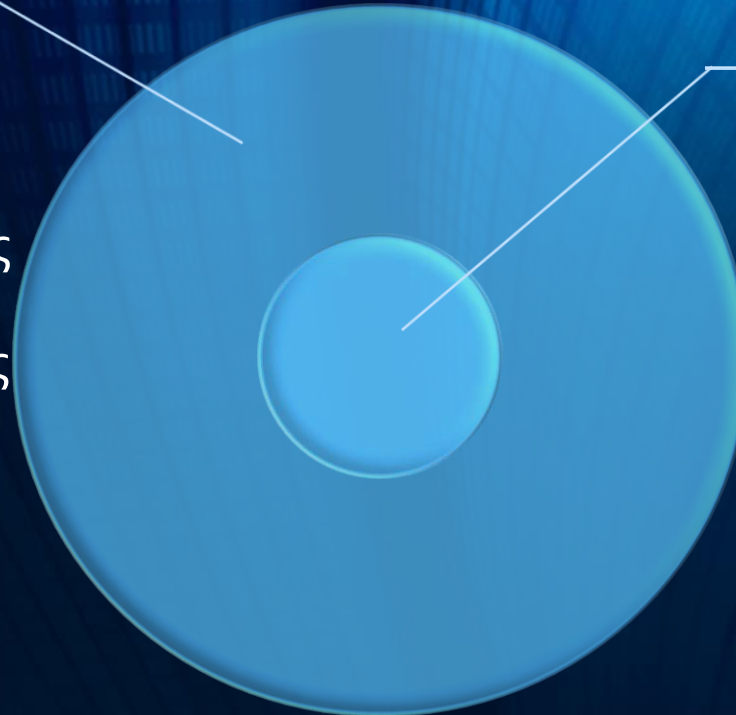
- Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στο ιζώδες κάθε σταγόνας και στο σχεδιασμό του φιαλιδίου. Επίσης στον όγκο σταγόνας, το ιζώδες της, την επιφανειακή τάση και το σχεδιασμό του ρύγχους του φιαλιδίου. Διαφορές στο μέγεθος του φιαλιδίου εμπορικής διάθεσης και της σκληρότητας αυτού επηρεάζουν την συμμόρφωση των ασθενών, το οποίο συχνά τροχοπεδεί της επίτευξης των θεραπευτικών στόχων.
- Κάποια φάρμακα μπορεί να προσδεθούν στο υλικό του φιαλιδίου εμπορικής διάθεσης, ή ο σταγονόμετρο μπορεί να μην απελευθερώνει αρκετή ποσότητα διαλύματος και κατ'επέκταση αρκετή ποσότητα δραστικού συστατικού.



# Η Αδειοδότηση των Γενοσήμων

## ΓΕΝΟΣΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- Κριτήριο της “ουσιαστικής ομοιότητας” (“essential similarity”): η ίδια ποσότητα και ποιότητα δραστικής ουσίας ή δραστικών, η ίδια φαρμακευτική μορφή και οδός χορήγησης, η ίδια θεραπευτική αποτελεσματικότητα με το πρωτότυπο φάρμακο αναφοράς, όπως αποδεικνύεται από μελέτες βιοϊσοδυναμίας.



## ΓΕΝΟΣΗΜΑ ΚΟΛΛΥΡΙΑ

- Αδειοδότηση εάν: ίδιου τύπου διαλύματος (υδατικό ή ελαιώδες), ίδια συγκέντρωση της ίδιας δραστικής ουσίας, χορηγείται με την ίδια δοσολογία και τρόπο χορήγησης.

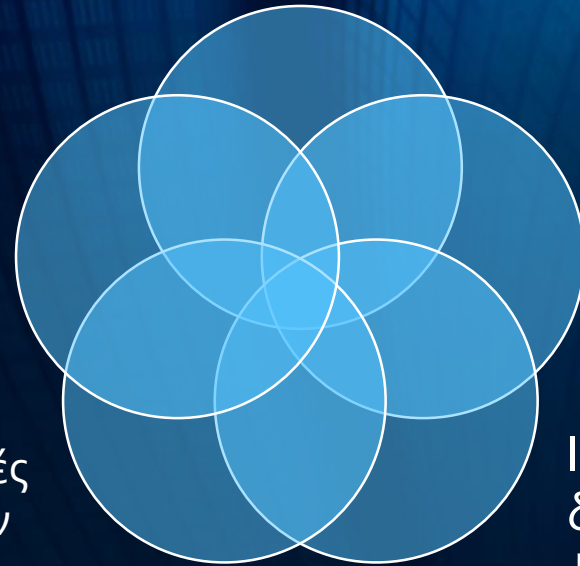
❖ Σε αμφότερα, δεν απαιτούνται προκλινικές και κλινικές μελέτες.

# Τεκμήρια Ανησυχίας

Κλινικά  
Δεδομένα.

GMP

Φυσικοχημικές  
Ιδιότητες των  
δοχείων  
διάθεσης.



Εργαστηριακά  
δεδομένα: Ο  
ρόλος των  
εκδόχων.

Ιδιαιτερότητες της  
δραστικής ουσίας:  
Η αποδόμηση της  
λατανοπρόστης.



# ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ