



Facultad de Farmacia

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica



TFM

*Nano Sistemas de liberación de  
fármacos para administración ocular*

***Concepción Renedo Laguna***





**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN ESPECIALIZACIÓN**

**PROFESIONAL EN FARMACIA**

**ESPECIALIDAD:**

**INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

**NANO SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS PARA  
ADMINISTRACIÓN OCULAR**

Concepción Renedo Laguna

Sevilla, diciembre del 2019

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Tutor: José Ignacio Pérez Martínez

Revisión Bibliográfica





José Ignacio Pérez Martínez, Profesor del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Sevilla,

INFORMA, que el presente trabajo titulado *“Nano sistemas de liberación de fármacos para administración ocular”* ha sido realizado, bajo mi tutorización y asesoramiento, dentro del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica durante el curso académico 2018/19, constituyendo la memoria que presenta la Lda. Concepción Renedo Laguna como Trabajo Fin de Máster del Máster en Especialización Profesional en Farmacia, especialidad Industria Farmacéutica, y que cumple los requisitos necesarios para ser presentado como Trabajo Fin de Máster.

Y para que conste, a los efectos oportunos, se expide el presente informe en Sevilla, a 25 de noviembre de 2019.

Fdo.: José Ignacio Pérez Martínez

Vº Bº

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE FARMACIA  
DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y  
TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Fdo.: María Luisa González Rodríguez  
Directora del Departamento



## RESUMEN

A pesar de los numerosos esfuerzos científicos, la liberación de fármaco de manera eficiente en la vía oftálmica continúa siendo un reto para la industria farmacéutica. La mayoría de las enfermedades oculares son tratadas mediante la aplicación tópica de un fármaco en forma de soluciones, suspensiones y ungüentos o a través de implantes o inyecciones intravítreas con numerosos efectos adversos. Estas formas de dosificación convencionales sufren problemas de biodisponibilidad a nivel ocular debido a las barreras anatómicas y fisiopatológicas presentes en el ojo.

Esta revisión bibliográfica pretende hacer una recopilación de los recientes avances y aplicaciones relacionados con la liberación de fármacos en vía oftálmica a través de nanosistemas. Algunos de ellos son micro emulsiones, nanopartículas, liposomas, niosomas, y dendrímeros.

Un sistema de liberación de fármaco ocular debería ser capaz de conseguir una concentración efectiva de fármaco en el lugar de acción durante un periodo de tiempo suficiente sin que llegue a producir efectos secundarios sistémicos. Además, el sistema debe ser cómodo y fácil de usar, debido a que la aceptación del paciente jugará un papel importante en el diseño de futuras formulaciones oculares.

La incorporación de partículas en sistemas de gelificación *in situ* o recubrimiento de nanopartículas con polímeros mucoadhesivos abrirán nuevas vías para la mejora de la biodisponibilidad ocular.

Para su realización se han consultado bases de datos bibliográficas como Pubmed, Scopus o Science Direct y páginas web de interés.

Los nanosistemas de liberación de fármaco llenan un vacío terapéutico pues son una solución para el tratamiento de patologías oculares que hasta ahora no podían ser tratadas, pues la molécula activa no podía llegar al lugar de acción de manera efectiva.

**PALABRAS CLAVE:** Nanotecnología, vía oftálmica, sistemas de liberación de fármacos.

## **ABSTRACT**

Despite multiple scientific efforts, the efficiently release of the drug in the ophthalmic route remains being a challenge for the pharmaceutical industry. Most eye diseases are treated topically by applying a drug in the form of solutions, suspensions and ointments or through implants or intravitreal injections with numerous adverse effects. These specific dosage forms are affected by bioavailability problems at the ocular level due to the anatomical and physiological barriers present in the eye.

This literature review aims to compile recent advances and applications related to the release of ophthalmic drugs through nanosystems. Some of them are microemulsions, nanoparticles, liposomes, niosomes, and dendrimers.

An ocular drug release system might be able to obtain an effective concentration of drug at the site of action for a sufficient period of time without producing systemic side effects. In addition, the system must be comfortable and easy to use, because patient acceptance plays an important role in the design of future eye formulations.

The dispersion of nanoparticles in *in situ* gelling systems or coating of nanoparticles with mucoadhesive polymers to open new routes for the improvement of ocular bioavailability.

For its realization, bibliographic databases such as Pubmed, Scopus or Science Direct and websites of interest have been consulted.

Drug-release nanosystems fill a therapeutic vacuum because they are a solution for the treatment of ocular pathologies that until now cannot be treated, because the drug could not reach the site of action effectively.

**KEY WORDS:** Nanotechnology, Drug Delivery Systems, ocular route

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	7
<b>1.2. Nanotecnología: Definición, historia</b> .....	7
<b>1.2. Características de la vía oftálmica.</b> .....	11
1.2.1. Fisiología ocular .....	11
1.2.1.1. <i>Película lagrimal</i> .....	12
1.2.1.2. <i>Córnea</i> .....	13
1.2.1.3. <i>Conjuntiva</i> .....	13
1.2.1.4. <i>Cámaras anterior y posterior</i> .....	13
1.2.1.5. <i>Cristalino</i> .....	14
1.2.1.6. <i>Esclera y Coroides</i> .....	14
1.2.1.7. <i>Retina</i> .....	14
1.2.1.8. <i>Cámara vítrea</i> .....	15
1.2.2. Características farmacocinéticas y biofarmacéuticas de la administración de fármacos por vía oftálmica. ....	15
1.2.2.1. <i>Vía Tópica</i> .....	16
1.2.2.2. <i>Vía Sistémica</i> .....	19
1.2.2.3. <i>Vía Intravítrea</i> .....	19
1.2.2.4. <i>Vía Periocular</i> .....	20
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	21
<b>3. METODOLOGÍA</b> .....	22
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	23
4.1. <b>Nanotecnología y sistema de liberación de fármacos en vía oftálmica</b> .....	23
4.2. <b>Nanosistemas de liberación de fármaco en vía oftalmológica.</b> .....	25

*Nano sistemas de liberación de fármacos para administración ocular*

4.2.1.	Nanopartículas .....	26
4.2.1.1.	<i>Nanopartículas poliméricas</i> .....	26
4.2.1.2.	<i>Nanopartículas polisacáridas</i> .....	27
4.2.1.3.	<i>Nanopartículas proteínicas</i> .....	29
4.2.2.	Micelas poliméricas.....	30
4.2.3.	Hidrogeles (Nanogeles) .....	33
4.2.4.	Liposomas.....	38
4.2.5.	Niosomas.....	46
4.2.6.	Dendrimeros.....	48
<b>5.</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>51</b>
<b>6</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>53</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Comparación del tamaño de Nanopartículas.....	8
Figura 2. Nanocoche de Ben Feringa.....	10
Figura 3. Estructura del ojo dividida en segmento anterior y posterior. ....	12
Figura 4. Resumen de las distintas vías de administración ocular .....	16
Figura 5. Vías de permeación y eliminación ocular tras administración tópica.....	18
Figura 6. Comparación de las estructuras de los distintos tipos de nanopartículas según material de composición, dendrímeros y liposomas .....	26
Figura 7. Estructura de una Micela. ....	30
Figura 8. Perfil de liberación in vitro de dasatinib encapsulado en micelas en comparación con dasatinib libre .....	33
Figura 9. Estructura tridimensional de un hidrogel.....	34
Figura 10. Estructura química del chitosán.....	36
Figura 11. Concentración de diclofenaco en el humor acuoso de conejos a distintos tiempos después de la instilación de un colirio comercial de diclofenaco sódico y la formulación preparada .....	38
Figura 12. Estructura de un liposoma. ....	39
Figura 13. Gráfica de comparación de la concentración de timolol maleato tras administración de colirio comercial, liposomas y liposomas recubiertos con chitosán.....	41
Figura 14. Envase de Visudyne®.....	42
Figura 15. Envase de Systane Complete®. ....	43
Figura 16. Envase de Aquoral Lipo®. ....	44
Figura 17. Envase de Optrex Actimist®. ....	45
Ilustración 18. Envase de Care+ Spray ocular® .....	45
Figura 19. Estructura de un Niosoma.....	46
Figura 20. Estructura de un Dendrímero .....	48



## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.2. Nanotecnología: Definición, historia**

Durante los últimos años, los investigadores no están tan enfocados en buscar nuevos principios activos como en encontrar rutas de administración potenciales para que los ya existentes sean más eficaces a dosis más bajas y, por tanto, con menores efectos adversos y toxicidad.

Una solución para un fármaco con propiedades fisicoquímicas pobres es asociarlo con un portador farmacéutico, es decir, diseñar un sistema de liberación de fármaco: Drug delivery System (DDS). Un DDS puede mejorar la farmacocinética y la penetración celular de un fármaco. Es más, los obstáculos derivados de la baja solubilidad del fármaco, su degradación, rápidas velocidades de aclaramiento, toxicidad no específica y la inhabilidad para penetrar a través de las barreras biológicas pueden ser solucionados mediante un DDS. Para que sea útil, se requiere que el DDS sea biocompatible con todos los procesos que ocurren en el organismo y con el fármaco que ha de ser liberado.

El reto de incrementar el efecto terapéutico de un fármaco, disminuyendo sus efectos secundarios, se puede conseguir optimizándolo mediante la ingeniería y un diseño adecuado de un DDS. De entre todos los sistemas de liberación de fármaco, esta revisión va a centrarse en las nanopartículas.

El primer concepto que es necesario definir para introducir esta revisión es "Nanotecnología". La nanotecnología es un término derivado de la palabra griega nano, que significa "enano". Albert Franks (Sahoo et al, 2008) la definió como "el área de la ciencia y la tecnología donde las dimensiones y las tolerancias están en el rango entre 0,1-100 nm". 1 nanómetro es equivalente a  $10^{-9}$  metros. En la figura 1 se puede observar el rango de tamaños que puede tener una nanopartícula, en comparación con otros objetos.

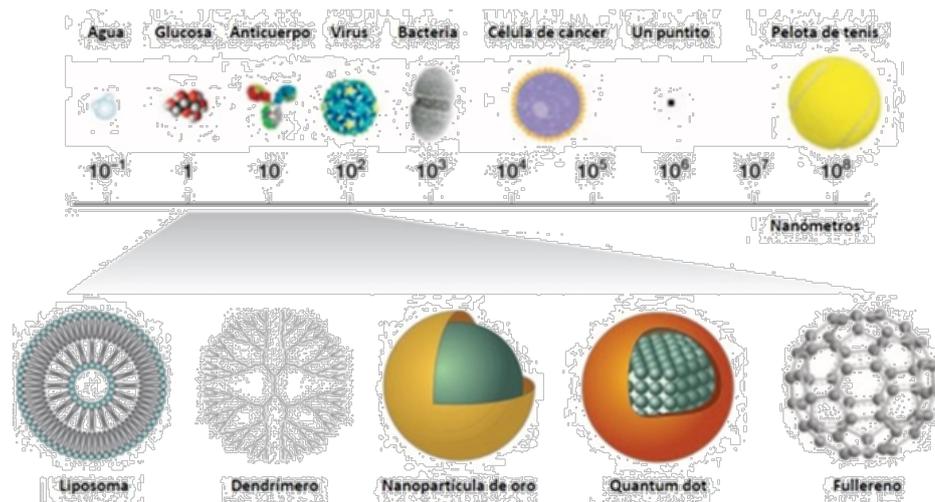


Figura 1. Comparación del tamaño de Nanopartículas.

(<http://justoginer.com/2014/02/09/quimica-y-nanotecnologia-premio-san-alberto-magno-a-la-mejor-tesis-doctoral/>)

Las nanopartículas son partículas sólidas coloidales estables, formadas por polímeros biodegradables o materiales lipídicos de un rango de tamaño entre 10 a 1000 nm. Los fármacos pueden ser adsorbidos en la superficie de la partícula, atrapados en el interior de la estructura polimérica o lipídica, o disueltos en la matriz de la partícula (Krukemeyer et al, 2015).

Un término muy relacionado con la nanotecnología es “drug targeting”. El concepto de bala mágica fue enunciado por Paul Ehrlich en 1891 (Kingsley et al, 2006) y representa la primera descripción del paradigma drug-targeting. El objetivo de esto es que los fármacos se liberen en el lugar correcto, a la concentración correcta y durante un periodo de tiempo adecuado.

El desarrollo de sistemas de liberación de fármacos que sean efectivos y puedan transportar un principio activo de forma precisa y segura a su lugar de acción supone una línea de investigación muy importante en el ámbito farmacéutico.

La nanotecnología como tal sólo ha existido desde algunas décadas. Se hizo posible a principios del siglo XX cuando la puerta del nanocosmos se abrió de golpe con la invención de microscopios innovadores.

El término "nanotecnología" fue acuñado en 1974 por Norio Taniguchi, y su definición aún es válida incluso hoy: "la nanotecnología consiste principalmente en el

procesamiento de separación, consolidación y deformación de materiales por un átomo o una molécula" (Krukemeyer et al, 2015).

Sin embargo, ¿Cómo surgió este nuevo campo de investigación? El 29 de diciembre de 1959, Richard P. Feynman en su conferencia titulada "Hay mucho espacio en el fondo" ("There's plenty of room at the bottom") en la reunión anual de la Sociedad Americana de Física, invitó a todos sus compañeros a investigar un nuevo campo de la física basado en lo "pequeño". Con la premisa de controlar y reordenar los átomos, Feynman afirmó durante la conferencia lo siguiente: "En el mundo de lo muy, muy pequeño, muchas cosas nuevas podrán suceder, porque los átomos se comportan de manera distinta a como lo hacen los objetos a mayor escala, pues deben satisfacer las leyes de la mecánica cuántica. Si nos reducimos y comenzamos a jugar con los átomos allá abajo, estaremos sometidos a unas leyes diferentes, y podremos hacer cosas diferentes". Sin duda este científico planteaba una auténtica revolución que por aquel entonces no se creyó que pudiese ser realidad algún día (Jeevanandam et al, 2018).

A finales de la década de 1960, Peter Paul Speiser desarrolló las primeras nanopartículas que podían usarse para la terapia farmacológica dirigida. A principios de la década de 1990, las nanopartículas fueron modificadas por primera vez para el transporte de fragmentos de ADN y genes.

La nanotecnología aplica principios de ingeniería, electrónica, ciencias físicas y manufacturación de materiales a nivel molecular. Los materiales a nano escala pueden ser desde una partícula o incluso sistemas o dispositivos.

En la actualidad, se están investigando polímeros que sean biocompatibles, liposomas y micelas como portadores de medicamentos, vacunas y genes. Al ser de un tamaño tan pequeño, en torno a 200 nm o inferior, los nanomateriales llegan a sangre y pueden circular en el organismo hasta llegar al tejido diana.

Según el tipo de nanopartícula, las sustancias activas pueden encapsularse en su interior hueco. Por otro lado, puede modificarse su superficie para que superen barreras naturales como las membranas celulares y sean reconocidas por receptores, como si fuesen "caballos de Troya". Estos mecanismos son de interés sobre todo para el tratamiento del cáncer, ya que se controla la liberación de los citostáticos

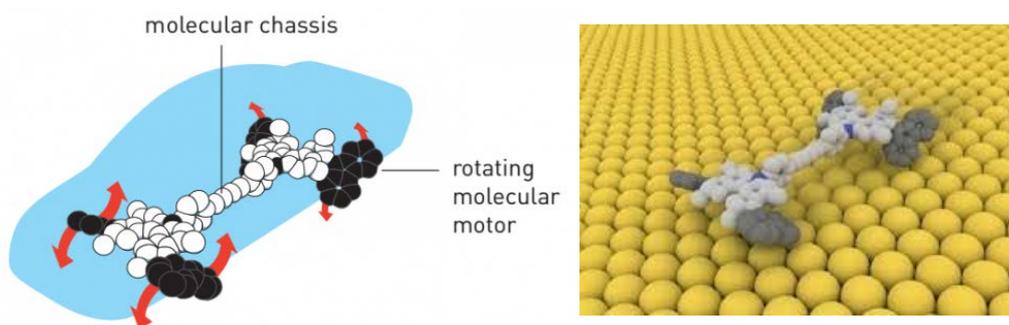
exclusivamente en el tejido tumoral, disminuyendo los efectos secundarios y al mismo tiempo se obtiene una mayor cantidad de principio activo en el sitio de acción (Krukenmeyer et al, 2015).

Entre el 2007 y el 2011, la Unión Europea invirtió aproximadamente 896 millones de euros en investigación relacionada con la nanotecnología. La inversión mundial en nanotecnología se estima que es en torno a un cuarto del trillón de dólares, siendo la inversión de China y EE. UU. mayor de 2 billones de dólares (euroresidentes, 2011).

Gracias a estas inversiones el campo de la nanotecnología continúa creciendo. Se producen un gran número de nanomateriales de los que muchos se incluyen en el mercado europeo como pinturas, ropa antibacteriana, cosméticos y alimentos.

La nanotecnología ha impactado tanto el mundo de la ciencia y la ingeniería, que son necesarios nuevos ámbitos de estudio para entender totalmente los riesgos y posibilidades que nos brinda, como por ejemplo la novedosa nanotoxicología.

El hito más divulgado en los medios de comunicación fue el premio Nobel de 2016, en el que fueron galardonados Jean-Pierre Sauvage, Fraser Stoddart y Ben Feringa en el desarrollo de motores moleculares acoplados a nanomáquinas que se pueden controlar de forma externa. El logro más conocido fue el nanocoche de Feringa (nanocar) (Kudernac et al, 2011) (Peplow, 2015).



*Figura 2. Nanocoche de Ben Feringa.*  
(<https://www.bbc.com/mundo/noticias-37561205>)

En el ámbito científico se espera que la nanotecnología marque significativas ventajas en aplicaciones biomédicas incluyendo el área de terapia génica, liberación de fármacos y nuevas técnicas para descubrir fármacos (Sahoo et al, 2008).

Según la herramienta VizTools de Scimago, sólo en 2018 se publicaron 970 artículos científicos con la temática “Nanociencia y Nanotecnología” en España, y 8127 en el Oeste de Europa.

La nanotecnología tiene tantas aplicaciones y es un campo de investigación tan interesante en el ámbito de la salud, que el Ministerio de Ciencias, Innovación y Universidades ha publicado a finales de noviembre de 2019, la 11ª convocatoria internacional de la ERA-Net EuroNanoMed III para la financiación de proyectos europeos de desarrollo tecnológico y de innovación en investigación en nanomedicina, aplicada a la medicina.

La red euronanomed es un programa creado en 2008 como una plataforma común para las distintas agencias financiadoras y ministerios nacionales de diferentes países que coordinan programas de investigación e innovación. El objetivo es crear y financiar proyectos colaborativos de investigación e innovación en este sector. Gracias a este tipo de programas de financiación la industria farmacéutica e investigadores de universidades y centros hospitalarios podrán seguir investigando e invirtiendo

Esto demuestra que la Nanomedicina es una ciencia relativamente nueva que está en auge y de la que aún nos queda mucho por descubrir ([Web oficial del CDTI](#)).

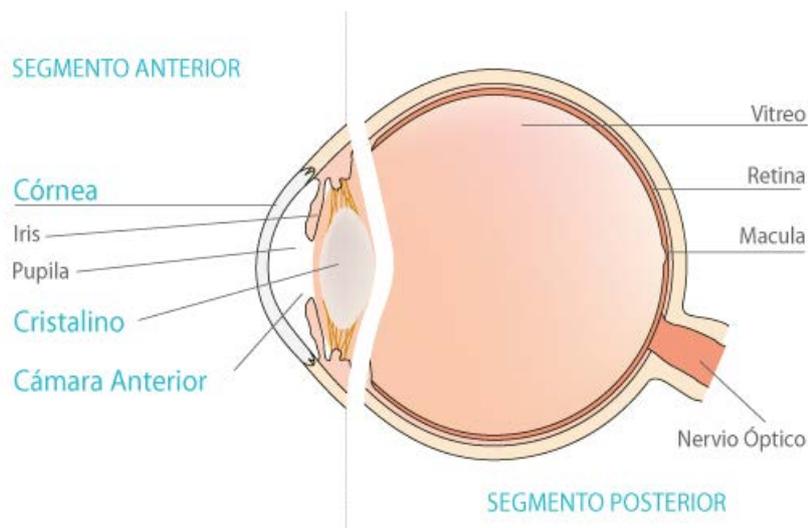
La nanotecnología ofrece ventajas que permiten una liberación del fármaco más dirigida y control de la liberación del principio activo. El objetivo de dirigir y controlar la liberación de fármaco es manejar mejor la farmacocinética, farmacodinamia, toxicidad no específica, inmunogenicidad y la biorecognición de sistemas para mejorar la eficacia.

## **1.2. Características de la vía oftálmica.**

### **1.2.1. Fisiología ocular**

De forma general, la estructura del ojo se divide en dos grandes apartados (figura 3): el segmento anterior y el segmento posterior. El segmento anterior consiste en el primer tercio frontal del ojo que incluye pupila, córnea, iris, cuerpos ciliares, humor acuoso y

cristalino; mientras el segmento posterior consiste en los dos tercios posteriores del ojo incluyendo humor vitreo, retina, coroides mácula y el nervio óptico (Gaudana et al, 2009).



*Figura 3. Estructura del ojo dividida en segmento anterior y posterior (Gaudana et al, 2009).*

A continuación, se describirán brevemente los componentes anatómo fisiológicos del ojo más importantes que suponen una barrera para la administración de fármacos.

#### *1.2.1.1. Película lagrimal*

Es la capa más externa del ojo. está formada por 3 capas que, desde la más externa a la más interna, son: lipídica, acuosa y mucínica. El grosor total es aproximadamente de 3 micras.

- La capa lipídica más externa está compuesta por ácidos grasos libres, triglicéridos, fosfolípidos, colesterol... secretado por las glándulas de Meibomio y de Zeiss. Su función es evitar la evaporación de la lágrima.
- La capa intermedia acuosa es la de mayor grosor, es producida por las glándulas lagrimales. Esta capa hidrata, lubrica y limpia el globo ocular de partículas extrañas y lo protege de posibles infecciones gracias a la lisozima que contiene.

- La capa mucínica se forma por la continua secreción de las células epiteliales escamosas de la córnea y conjuntiva. Ésta ayuda a que la capa acuosa quede bien adherida a la superficie ocular y además nutre a la córnea.

#### *1.2.1.2. Córnea*

La córnea es un tejido transparente, avascular y muy innervado que juega un papel esencial en el ojo humano y en el sentido de la vista. Su estructura es muy compleja ya que está formada por cinco capas que de la más externa a la más interna son: epitelio, la membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio.

Cabe resaltar que cada una de las capas presenta características morfológicas diferentes y están formadas por distintos grupos de células, lo que la hace prácticamente impermeable a la mayoría de los fármacos. De ellas las que tienen un papel más importante en la penetración de sustancias activas son el epitelio y el estroma.

#### *1.2.1.3. Conjuntiva*

La conjuntiva cubre alrededor de un tercio del globo ocular. Es transparente y está irrigada por vasos sanguíneos. Se divide en:

- Conjuntiva bulbar: recubre las partes expuestas del globo ocular
- Conjuntiva palpebral: recubre la parte interna de los párpados.

En general, la conjuntiva es más permeable a moléculas de mayor tamaño e hidrófilas que la córnea, debido a que los espacios intercelulares son mayores. Sin embargo, la presencia de vasos aumenta la absorción del fármaco y se traduce en disminución de la biodisponibilidad local (Andrés et al., 2013).

#### *1.2.1.4. Cámaras anterior y posterior*

La cámara anterior se sitúa entre la córnea y el iris, mientras que la cámara posterior se sitúa entre el iris y los cuerpos ciliares. En ambas cámaras se encuentra humor acuoso, un líquido de composición parecida al plasma sanguíneo, que es secretado por los procesos ciliares. El humor acuoso está en continua formación y eliminación siguiendo

la siguiente ruta: se forma en la cámara posterior y llega hasta la cámara anterior y también a la cámara vítrea en menor proporción. Se elimina desde la cámara anterior a través de la malla trabecular por el conducto de Schlemm hacia la vía sistémica (Yellepeddi et al, 2015).

#### *1.2.1.5. Cristalino*

El cristalino es una lente transparente que se encuentra suspendida por los ligamentos suspensorios. Se sitúa entre el iris y la cámara vítrea. Junto con la córnea, tiene un papel fundamental como lente en la formación de la visión (Chen et al, 2017).

#### *1.2.1.6. Esclera y Coroides*

La esclera es un tejido de color blanco y fibroso que recubre todo el ojo salvo la zona corneal. La fina capa inervada que la precede se llama epiesclera.

Justo debajo se encuentra la coroides, que está altamente vascularizada y su función principal es nutrir a la retina.

Para la permeación de los fármacos, la coroides es un tejido realmente complicado al presentar una alta cantidad de vasos sanguíneos que ayudan al aclaramiento del fármaco hacia la vía sistémica, mientras que la esclera presenta menor complicación (Andrés et al, 2013).

#### *1.2.1.7. Retina*

La retina es la capa más interna y más inervada del ojo. es el tejido donde se forma la imagen y su señal se transmite hacia el cerebro a través del nervio óptico. No cubre la totalidad del ojo. está constituida por un gran número de capas en las que se pueden encontrar células nerviosas de distintas morfologías y funciones que transmiten las señales nerviosas recogidas por los fotorreceptores (conos y bastones) que se encuentran repartidos en la capa de los receptores que es la que recubre el interior del globo ocular.

La zona más importante de la retina es la mácula, donde se concentra un mayor número de conos. La mácula es la que se encarga de la visión central nítida de mayor agudeza visual. En la retina también se encuentra la arteria central de la retina y la arteria posterior de la retina, que son las principales rutas de eliminación de fármaco de la retina (Gupta et al, 2015).

La barrera hematorretiniana tiene como función evitar el paso de sustancias del torrente sanguíneo sistémico hacia la retina nerviosa. Se divide en dos componentes, uno interno compuesto por las células vasculares de la retina, y otro externo, formado por las llamadas uniones estrechas que unen las células del epitelio pigmentario de la retina (Sahoo et al, 2008).

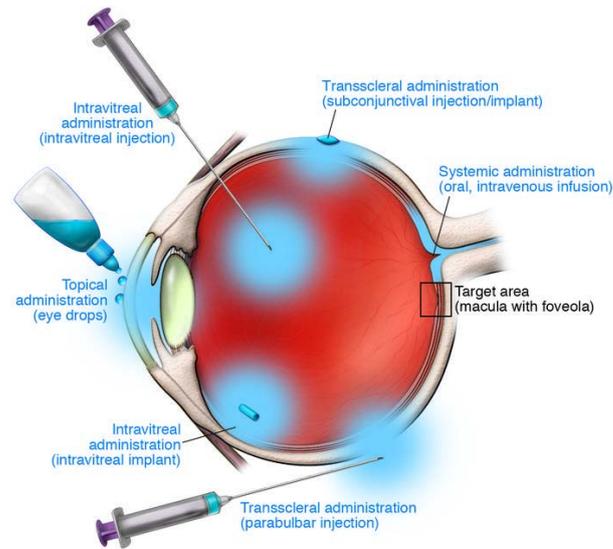
#### *1.2.1.8. Cámara vítrea*

La cámara vítrea contiene al vítreo, una estructura semisólida y viscosa compuesta en un 99% de agua, restos de colágeno y ácido hialurónico, que se sitúa entre el cristalino y la retina. Su principal función es ayudar a mantener la forma de la retina. Los procesos ciliares producen continuamente humor vítreo que baña al cuerpo vítreo.

Su consistencia viscosa de hidrogel dificulta la liberación de fármaco que es muy lenta y además inconstante. La ruta de eliminación de fármaco desde la cavidad vítrea es a través de la malla trabecular y la ruta uveo-escleral. Moléculas grandes pueden permanecer más tiempo en el vítreo. La eliminación y distribución de fármacos en la cámara vítrea depende de la velocidad de difusión a través del vítreo y de su vida media (Kim et al, 2009).

#### *1.2.2. Características farmacocinéticas y biofarmacéuticas de la administración de fármacos por vía oftálmica.*

La administración de fármacos para tratar patologías oculares suele realizarse por dos vías principalmente: tópica ocular o sistémica. Sin embargo, existen otras vías de administración de fármacos a nivel ocular, como la periocular, que son menos conocidas pero muy útiles en algunos casos.



*Figura 4. Resumen de las distintas vías de administración ocular (Sahoo et al, 2008).*

A continuación, se mencionan algunas consideraciones farmacocinéticas y biofarmacéuticas sobre cada una de las vías.

#### *1.2.2.1. Vía Tópica*

La vía tópica suele ser la de elección en patologías del segmento anterior del ojo. La mayoría de los productos oftálmicos que se pueden encontrar en el mercado, tanto medicamentos como productos sanitarios, son destinados a su administración por vía tópica. Se pueden destacar formas farmacéuticas como colirios, ungüentos, pomadas, toallitas...

Esta vía de administración es tan popular en la industria farmacéutica debido a que es no invasiva, cómoda para el paciente y barata en cuanto a su fabricación en la mayoría de los casos. Pero ¿es eficaz?

Como se ha podido deducir del apartado anterior, donde se describía la fisiología y anatomía ocular, no es nada fácil sortear las barreras fisiológicas de la superficie ocular. El ojo es prácticamente una barrera impenetrable gracias a su anatomía y características únicas.

Después de la aplicación tópica de una solución oftálmica, ésta se mezcla instantáneamente con el fluido lacrimal y se esparce por la superficie ocular.

Para que el principio activo pueda permear a través de la superficie ocular, primero tiene que pasar a través de la película lagrimal y para ello la formulación debe ser isotónica, no irritante, no tóxica, de pH normal (en torno a 7,4) y con una extensibilidad adecuada sobre toda la película (Kuno, Fujii; 2011).

Tras la instilación tópica, los fármacos pueden permear por alguna de las dos rutas siguientes:

- Ruta corneal: el fármaco recorrería la lágrima, córnea, humor acuoso, cámara anterior hasta alcanzar los tejidos intraoculares en el siguiente orden: cristalino - cámara posterior - cámara vítrea - retina.
- Ruta no corneal: el principio activo permea por la conjuntiva y la esclera hasta llegar a la coroides y retina; o permea por la conjuntiva y llega hasta la cámara anterior.

La preferencia de una ruta u otra depende de la permeabilidad corneal y propiedades fisicoquímicas de las moléculas como tamaño y peso molecular y el balance hidrolipídico (Agrahari et al; 2016).

Sin embargo, la mayoría de los principios activos son eliminados de la superficie ocular debido a varios factores como el drenaje de la solución instilada, inducción de lágrima tras la aplicación, ciclo lagrimal, la reabsorción lagrimal fisiológica, la absorción no corneal, el metabolismo del principio activo, la unión a las proteínas presentes en la lágrima y la degradación enzimática. Todo esto, unido a los mecanismos de protección del ojo como el parpadeo y el lagrimeo reflejo, limitan la absorción ocular por disminución del tiempo de contacto entre la superficie corneal y el fármaco.

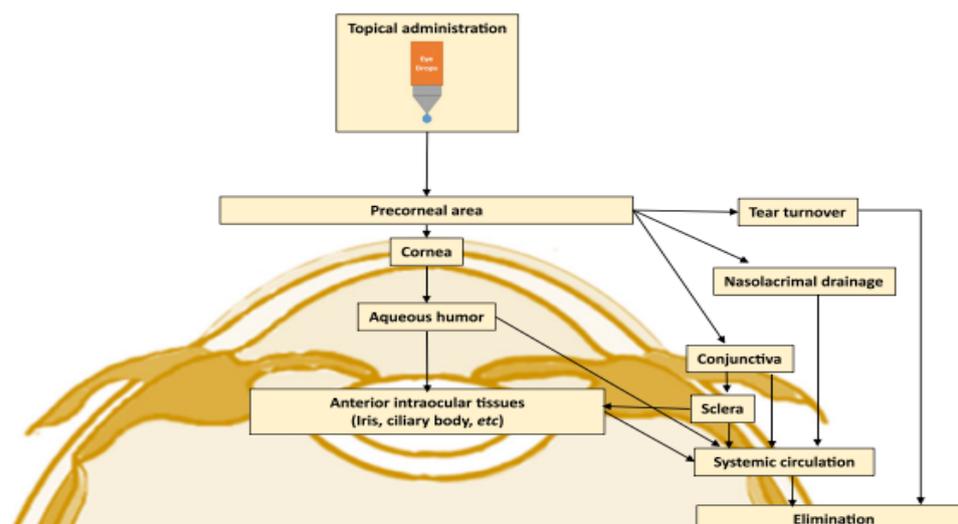


Figura 5. Vías de permeación y eliminación ocular tras administración tópica (Janagam et al, 2017).

Más aún, la córnea humana también restringe la entrada de las moléculas de principio activo en el ojo, actuando como barrera. Estos factores influyen de manera determinante en la biodisponibilidad ocular del principio activo y, como consecuencia, menos del 5% del principio activo administrado llega al sitio de acción (Manish et al, 2012). Esta cifra es sobrecogedora, pero teniendo en cuenta las características fisiológicas descritas en el apartado anterior, no debe sorprendernos.

Por ejemplo, centrándonos en la córnea, existen dos vías por las cuales el fármaco puede traspasarla:

- a) la vía transcelular: el fármaco atraviesa las células epiteliales mediante procesos de difusión pasiva. Está limitada por el coeficiente de reparto lípido-agua del fármaco y el carácter hidrófilo o lipófilo de las distintas capas de la córnea.
- b) la vía paracelular: el fármaco penetra por el espacio de separación entre células epiteliales. Está limitada por el tamaño de las moléculas del principio activo.

Las propiedades del fármaco (lipofilia, carga, grado de ionización, peso molecular...) definen su permeación mediante una vía u otra.

Además, la córnea supone una barrera bifásica para la permeación de principios activos. El epitelio y el endotelio presentan naturaleza lipofílica y el estroma naturaleza hidrofílica. Por tanto, el paso de sustancias hidrosolubles está favorecido a través del

estroma, mientras que el epitelio y endotelio presentan una permeabilidad más elevada para sustancias liposolubles (Ramsay et al., 2018).

#### *1.2.2.2. Vía Sistémica*

Aunque la vía tópica se utiliza para tratar patologías del segmento anterior del ojo, no es tan eficaz para las del segmento posterior. Para tratar el segmento posterior del ojo con fármacos como corticoesteroides y algunos antibióticos, se utiliza la vía sistémica.

El tratamiento de este tipo de patologías continúa siendo una tarea hercúlea para los científicos formulistas.

Un gran inconveniente de la vía sistémica es que solo una pequeña fracción de la dosis alcanza los tejidos oculares: aproximadamente entre el 1-2% del principio activo administrado alcanza la cavidad vítrea (Sahoo et al, 2008 ).

Esto se debe principalmente a la barrera hematorretiniana, que presenta permeabilidad selectiva a la mayoría de las moléculas lipofílicas y regula la entrada de moléculas en el segmento posterior del ojo. Las uniones estrechas en la barrera hematorretiniana restringen la entrada a la retina de los principios activos administrados sistémicamente. Para tratar las enfermedades del segmento posterior es necesario una alta concentración del fármaco en el vítreo. Esto resulta en la necesidad de una frecuente administración de grandes cantidades de fármaco para conseguir un efecto terapéutico mediante vía sistémica que conducen a considerables efectos adversos sistémicos (Gaudana et al, 2009).

#### *1.2.2.3. Vía Intravítrea*

Es la ruta local más común para liberar fármacos en el segmento posterior del ojo debido a su proximidad con la retina. Las formas farmacéuticas que suelen estar involucradas son inyecciones e implantes.

La forma de administración por esta vía suele ser mediante una inyección del medicamento en la región pars plana hacia los tejidos intraoculares o bien, en caso de

implantes, una cirugía vitreoretinal. La cirugía es necesaria tanto para colocar como para retirar el implante.

Esta vía es menos cómoda para el paciente, sobre todo durante la post implantación o inyección y además requiere de personal sanitario especializado. Es una práctica arriesgada, que puede perjudicar al paciente si no se realiza con cuidado. Además, las patologías del segmento posterior suelen ser crónicas y por tanto, sería necesaria una administración regular del tratamiento lo que podría desembocar en complicaciones para el paciente tales como desprendimiento de retina, endoftalmitis, glaucoma, daño en retina...

Por otro lado, las formas farmacéuticas vienen preparadas en jeringuillas precargadas que deben ser almacenadas adecuadamente en frigorífico y es fundamental que su esterilidad se mantenga en todo momento.

Sin embargo, a pesar de todos los inconvenientes, ésta es la ruta de elección hoy en día para tratar patologías del segmento posterior (Kang-Mieler et al; 2014).

#### *1.2.2.4. Vía Periocular*

Esta vía en realidad engloba a varias vías de administración oculares específicas como la subconjuntival o episcleral, supracoroidal, peribulbar, subtenon o retrobulbar.

Estas vías se suelen utilizar para inyectar anestesia o liberar principios activos en el segmento posterior.

De todas ellas quizá la más utilizada sea la subconjuntival que se utiliza para colocar implantes justo debajo de la conjuntiva. Con esta ruta, el sistema de liberación de fármaco consigue evadirse de la eliminación a través de los vasos conjuntivales y el sistema linfático y sólo tiene que permear a través de la esclera y la coroides para poder alcanzar la retina.

Como se ha podido observar, es muy difícil que, ya sea por una vía u otra, llegue una cantidad significativa de principio activo al lugar de acción en el interior del ojo sin poner en peligro la salud ocular del paciente. Esta revisión se centrará en las nanopartículas como sistemas de liberación de fármacos alternativos en el tratamiento de varias patologías oculares.

## 2. OBJETIVOS

Los objetivos de este Trabajo Fin de Máster son los siguientes:

- Buscar información sobre los distintos tipos de nanopartículas.
- Describir el uso de las nanopartículas como sistemas de liberación de fármacos novedosos para la vía ocular y sus principales ventajas con respecto a otros sistemas de liberación.
- Dejar constancia del enorme campo que se abre ante la aplicación de nanopartículas en la terapia de patologías o alteraciones oculares y de su diagnóstico.
- Reseñar los productos comerciales basados en nanopartículas para vía ocular que se pueden encontrar en el mercado y aquellas formulaciones novedosas que están bajo ensayos clínicos, así como sus características y principales propiedades.

### 3. METODOLOGÍA

Se trata de un trabajo de revisión bibliográfica, para el cual se han utilizado 61 artículos, 1 libro y 8 páginas web. El proceso de documentación se ha desarrollado entre los meses de abril y noviembre de 2019. Para ello se ha realizado una búsqueda exhaustiva en bases de datos como PubMed, Scopus o ScienceDirect. Se han seleccionado artículos tanto en inglés como en español y aquellos en los que se pudiera acceder al texto completo.

Se realizó una primera búsqueda que se centró en obtener información general sobre las nanopartículas, para valorar el volumen de información publicado al respecto, que permitió establecer los puntos clave del índice del trabajo.

A continuación, se realizó una segunda búsqueda. Como palabras clave se eligieron: “nanopartículas, vía ocular, liberación prolongada” para la búsqueda en español y “nanotechnology, ocular delivery, ” para la búsqueda en inglés.

También se ha utilizado la herramienta Scimago de Scopus para obtener datos del número de artículos publicados sobre nanotecnología en el último año.

La composición de los diferentes preparados comerciales se ha consultado directamente en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y los ensayos clínicos en la página web de Clinical Trials.

Por último, se realizó una búsqueda más específica para buscar información sobre cada apartado del trabajo. El *modus operandi* consistía en buscar varios artículos con información específica, se leían y se descartaban o incluían si el contenido se adaptaba a los requisitos del apartado.

Los criterios de inclusión aplicados son los siguientes: artículos a partir del año 2009, (salvo cuatro excepciones que tratan sobre la fisiología del ojo y de la historia de la nanotecnología que son anteriores), acceso al texto completo, estudios *in vitro* e *in vivo* y contenido.

Los artículos seleccionados son los que se han considerado más relevantes y de mayor interés para el tema que se trata en este trabajo fin de máster.

## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **4.1. Nanotecnología y sistema de liberación de fármacos en vía oftálmica**

Centrándonos en la vía oftálmica, la liberación dirigida de fármaco a nivel ocular tiene 3 objetivos principales: mejorar la permeación del fármaco a través del epitelio corneal si su administración es por vía tópica, controlar su liberación y dirigir el fármaco.

Un sistema de liberación de fármaco para vía oftálmica debería tener las siguientes características: un tamaño de partícula apropiado, con un estrecho margen de tamaño, asegurar baja irritación, biodisponibilidad y compatibilidad adecuadas. Deberán considerarse cuidadosamente otros componentes de la formulación como el uso correcto de humectantes, tampones y conservantes (Sahoo et al, 2008).

La forma farmacéutica preferible para la vía oftálmica son los colirios que no causen borrosidad ni irritación y sin necesidad de una frecuencia de administración que supere las dos veces al día. Por ello, más del 90% de las formulaciones oftálmicas comercializadas son en forma de colirio.

Sin embargo, después de la instilación de un colirio, menos del 5% de la dosis administrada permea a través de la córnea y alcanza tejidos intraoculares. Esto se debe a la rápida pérdida precorneal causada por el drenaje de la lágrima. Como consecuencia, el tiempo de contacto corneal se limita a 1-2 minutos y la biodisponibilidad normalmente es menor del 10% (Hughes et al, 2005).

A pesar de que las rutas sistémica y tópica son convenientes, la falta de una biodisponibilidad y cantidad terapéutica de fármaco adecuadas debido a que las barreras superficiales impiden el acceso del fármaco al lugar de acción específico tanto local como sistémico, llevaron a la búsqueda de rutas de administración y de sistemas de liberación alternativos.

Varios sistemas de liberación ocular como ungüentos, suspensiones, liposomas, micro y nanopartículas han sido investigados durante las últimas dos décadas, con un doble objetivo: incrementar la permeabilidad corneal y prolongar el tiempo de contacto con la superficie ocular (Manish et al, 2012).

Sin embargo, algunas de estas alternativas, como la incorporación de promotores de la viscosidad o ciclodextrinas a las formulaciones, no proveen ninguna mejora significativa. Así que se continuó buscando otras alternativas.

Durante tres décadas, las nanopartículas han sido el sistema de liberación de fármacos más ampliamente estudiado. Se definen como partículas poliméricas coloidales de un rango entre 10 hasta 1000 nm en las que el fármaco puede ser disuelto, encapsulado o adsorbido (Manish et al, 2012).

¿Por qué están tan de moda las nanopartículas?

La respuesta es que permiten la liberación dirigida del principio activo, conocida como “active targeting”. Este tipo de liberación se consigue adjuntando en la superficie de la nanopartícula moléculas específicas que mejoran la unión e interacción con antígenos o receptores de la diana terapéutica. Estas moléculas son conocidas como ligandos y pueden ser desde anticuerpos monoclonales hasta péptidos.

Como se puede deducir del párrafo anterior, la elección del ligando es clave para asegurar el éxito de la liberación del fármaco. El ligando debe ser específico y selectivo en las células diana, debe estar disponible y ser estable en el sistema de liberación de fármaco.

Las nanopartículas han sido ampliamente estudiadas para este objetivo y pueden liberar una gran cantidad de fármaco, protegiéndolo frente a la degradación y mejorando su farmacocinética (Kingsley et al, 2006).

Las características de estos sistemas de liberación, unido a su pequeño tamaño, los convierte en ideales para la vía oftálmica, como así lo demuestran varios estudios.

Por ejemplo, Zhou y colaboradores comprobaron cómo las nanopartículas desde 10 nm a 1000 nm mejoraron la permeación tópica de moléculas grandes poco solubles en agua a través de barreras del sistema ocular (Zhou et al, 2013).

Las propiedades biológicamente favorables de las nanopartículas cargadas de fármaco incluyen prolongar el tiempo de residencia de la suspensión que las contiene y disminuir la toxicidad, minimizando la pérdida precorneal de fármaco por el recambio rápido de líquido lagrimal. Las técnicas fueron planeadas para transformar nanopartículas de lipofílicas a hidrofílicas y disminuir su efecto irritante para el ojo (Zhou et al, 2013).

Algunas ventajas de estos sistemas de liberación de fármaco sobre otros tratamientos más convencionales podrían ser: menor toxicidad del fármaco, mejor biodisponibilidad, reducción de los costes económicos del tratamiento al ser más efectivo, pues va directamente a la diana terapéutica, y el incremento de la adherencia del paciente al tratamiento, ya que debe administrarse con menor frecuencia.

Por último, es interesante resaltar la importancia de considerar los aspectos toxicológicos de las nanopartículas, en especial en la vía de administración en la que se centra esta revisión. El screening toxicológico de productos nanotecnológicos debería incluir la caracterización fisicoquímica de los nanomateriales, ensayos in vitro y estudios in vivo para asegurar que estos materiales no influirán negativamente en los tejidos oculares.

#### **4.2. Nanosistemas de liberación de fármaco en vía oftalmológica.**

Los nanosistemas pueden encontrarse en una gran variedad de composiciones, formas y tamaños. Entre tanta variedad es importante elegir qué tipo de nanomaterial es más adecuado por sus propiedades para el objetivo para el que se quiere aplicar. Por ejemplo, en general, la difusión de un principio activo desde el recubrimiento lipídico de una nanocápsula hacia el epitelio corneal parece más efectivo que la difusión desde la matriz interna (que es más hidrofílica) de la nanoesfera (Manish et al, 2012).

El primer nanosistema de liberación de fármaco estudiado fue Piloplex, pilocarpina unida iónicamente a un copolímero de nanopartículas de poli-metacrilato y ácido acrílico (Klein et al, 1985). Klein y sus colaboradores encontraron que dos aplicaciones diarias de Piloplex en pacientes con glaucoma era tan efectiva como 3-6 aplicaciones de los colirios convencionales de pilocarpina pues su efecto de disminución de la presión intraocular duraba hasta 14 horas después de su administración. Sin embargo, Piloplex nunca fue comercializado debido a problemas relacionados con la formulación, incluyendo la no biodegradabilidad, toxicidad local y dificultad para preparar una formulación estéril (Manish et al, 2012).

La utilización de sistemas de liberación de fármaco basados en la nanotecnología ha dado con la solución para problemas relacionados con la baja solubilidad de algunos

fármacos como dexametasona, timolol, diclofenaco y muchos más como puede comprobarse a continuación (Patel et al, 2015; Tan et al, 2017; Li et al, 2013).

#### 4.2.1. Nanopartículas

Las nanopartículas pueden clasificarse según el material por el que están formadas. Así podemos encontrar nanopartículas poliméricas, nanopartículas polisacáridas y nanopartículas proteínicas. A continuación, se describirán cada uno de los tipos.

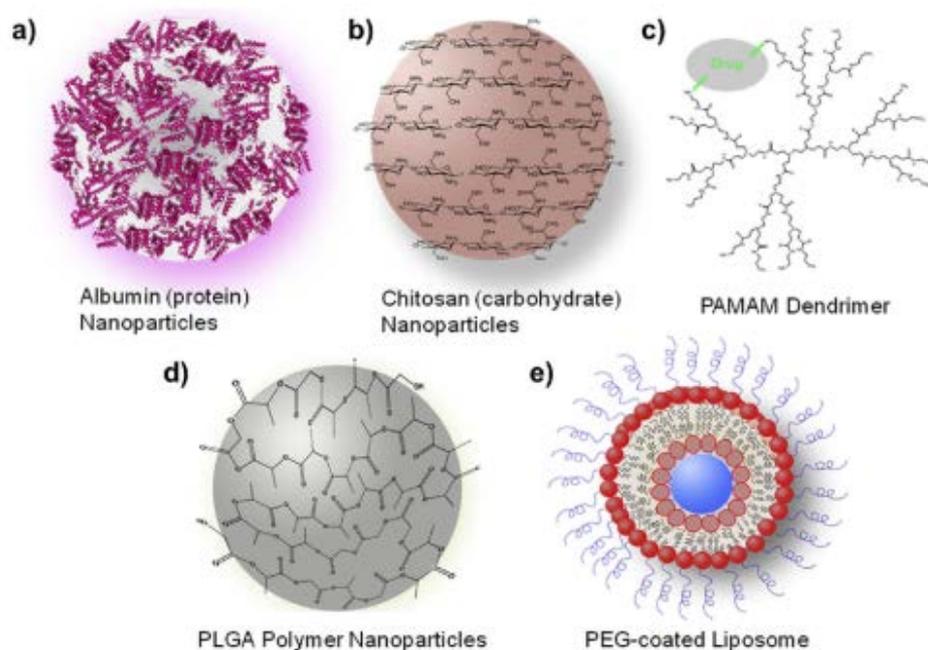


Figura 6. Comparación de las estructuras de los distintos tipos de nanopartículas según material de composición, dendrímeros y liposomas (Kompella et al, 2013).

##### 4.2.1.1. Nanopartículas poliméricas

Suelen estar compuestas por PLGA (ácido poliláctico-co-glicólico) que es un material de interés para uso oftálmico pues es biodegradable, no irritante y biocompatible. Otros polímeros que también se suelen utilizar son alcohol polivinílico, polimetacrilato de metilo y poli etileno-co-acetato de vinilo (Kompella et al, 2013).

Gupta y sus colaboradores (Gupta et al, 2010) formularon nanopartículas de PLGA cargadas con sparfloxacin, un antibiótico. El tamaño de partícula era entre 180-190nm.

Tras varios ensayos comparándola con el producto comercial del mismo principio activo, concluyeron que su formulación era más estable, permeaba mejor a través de la córnea y tenía mayor tiempo de residencia en el epitelio corneal. La formulación no producía irritación y era bien tolerada por los tejidos oculares de conejos albinos.

En este estudio de 2016, se combinó un hidrogel termosensible (PLGA-PEG-PLGA) con nanopartículas de PLGA cargadas con un éster de ganciclovir (antivírico) como profármaco. La sinergia de ambos sistemas de liberación resultó ser un tratamiento muy eficaz para el herpes simple por vía ocular. La liberación *in vitro* de ganciclovir desde las nanopartículas de PLGA fue bifásica: empezó a liberarse de inmediato y poco a poco se fue liberando de forma sostenida. La fase inicial se eliminó totalmente tras suspender las nanopartículas cargadas en el polímero termosensible de gelificación *in situ* pues seguía una cinética de orden 0. Profármacos cargados en nanopartículas de PLGA dispersas en geles termosensibles se pueden considerar como un sistema de liberación de fármaco para tratar enfermedades del segmento anterior del ojo muy prometedor (Yang et al, 2016).

También se han realizado estudios con otros polímeros. Por ejemplo, Ibrahim y colaboradores (Dubald et al, 2018 ) desarrollaron unas nanopartículas de Eudragit® que recubrieron con ácido hialurónico como polímero bioadhesivo en las que encapsularon gatifloxacino (antibiótico) y prednisolona (glucocorticoide). Las partículas tenían un rango de tamaño entre 315 nm y 473 nm. Su biodisponibilidad en el humor acuoso y los tejidos corneales era mejor que la del colirio comercial.

#### *4.2.1.2. Nanopartículas polisacáridas*

Los polisacáridos son largas cadenas de moléculas con un gran número de grupos funcionales que suelen ser grupos hidroxilo, carboxilo y amino. Estos grupos funcionales pueden formar puentes de hidrógeno con la mucosa y convertirse en mucoadhesivos. Como consecuencia de estos enlaces, el tiempo de retención del fármaco en la película lagrimal y la cámara anterior se prolonga. Además, la eliminación del fármaco pasa a ser controlada por el ciclo del mucus en vez del lagrimal, que es más lento. Existe una amplia variedad de pesos moleculares y composición de los polisacáridos.

Cabe destacar los polisacáridos naturales como el quitosán, el ácido hialurónico o el alginato sódico que además presentan otras propiedades como alta biocompatibilidad, tolerancia ocular excelente, biodegradabilidad y habilidad para mejorar la permeabilidad a través de las membranas (Janagam et al, 2017).

La combinación de estas características hace de los polisacáridos unos biopolímeros muy versátiles para la liberación de fármacos por vía ocular.

En este grupo destacan las nanopartículas de quitosán, polisacárido natural derivado de la quitina que se puede encontrar en los caparazones de crustáceos. Este polisacárido se ha erigido como el material más prometedor para la liberación de moléculas activas en la mucosa del ojo.

El quitosán tiene la propiedad de mucoadhesión que le permite un mayor tiempo de permanencia en la superficie ocular tras la administración tópica. Esta propiedad deriva de la interacción entre la carga positiva de sus grupos amino con los residuos de carga negativa del ácido siálico presentes en el mucus de la córnea y de la conjuntiva. Por otro lado, los grupos hidroxilo del polisacárido compiten con el agua presente en la superficie de los tejidos proporcionando mayor bioadhesión. Otra característica del quitosán es que actúa como promotor de la permeación pues puede abrir las uniones estrechas entre las células epiteliales corneales.

Su aplicación principal es para tratar patologías del segmento anterior del globo ocular.

A continuación, se describirán brevemente algunos estudios donde se ha utilizado quitosán como base para formular nanopartículas. Silva y colaboradores (Silva et al, 2015) prepararon nanopartículas de quitosán y trifosfato sódico para liberar daptomicina como tratamiento de la endoftalmitis. El tamaño de las partículas era entre 200-500 nm y tenían forma redondeada. La liberación total del fármaco *in vitro* ocurrió tras 4 horas. Para comprobar la estabilidad de las nanopartículas en los fluidos precorneales, la formulación se incubó *in vitro* con lisozima (una enzima presente en la lágrima). La integridad de las nanopartículas no se vió afectada, pero sí mejoró significativamente su mucoadhesión.

Otro estudio compara el perfil de liberación de timolol maleato en nanopartículas de quitosán galactosiladas, sin galactosilar y el colirio comercial. El quitosán galactosilado

es un derivado del quitosán que presenta mejor solubilidad en agua, mucoadhesión y su pH se acerca más al pH ocular. El perfil de liberación indicó que las nanopartículas de quitosán galactosiladas tenían un perfil de liberación de timolol sostenido. Tras el estudio in vitro de permeación transcorneal, los sistemas estudiados se podrían ordenar de la siguiente manera, desde mayor permeación a menor: nanopartículas de quitosán galactosiladas > nanopartículas de quitosán > colirio comercial. Ambas formulaciones son biocompatibles y no irritantes para los tejidos oculares. El estudio farmacodinámico in vivo sugirió que la combinación de quitosán galactosilado es más efectiva y prolongaba el efecto hipotensor durante más tiempo que el preparado comercial (Zhao et al, 2017).

Para mejorar la propiedad de mucoadhesión de la formulación en la superficie corneal, pueden combinarse dos o más polisacáridos. La combinación de quitosán y alginato sódico resultó ser beneficiosa para encapsular daptomicina (Costa et al, 2015). El efecto antibiótico de la daptomicina frente a los principales microorganismos causantes de la endoftalmítis no se alteró aunque estaba encapsulado en nanopartículas. La permeabilidad del principio activo mejoró considerablemente (9% en el caso de células corneales).

#### *4.2.1.3. Nanopartículas proteínicas*

La albúmina, al ser una proteína localizada en el plasma sanguíneo ofrece ventajas que otros materiales no pueden al no ser moléculas endógenas. Algunas de sus propiedades como transportador de fármacos son: aumenta la solubilidad de las moléculas activas, disminuye la toxicidad de los fármacos, los protege frente a la oxidación y alarga su vida media.

Además, la albúmina sérica es una proteína necesaria para mantener el epitelio del cristalino ya que supone el 50% de la composición del humor acuoso. Todo esto la constituye un sistema de liberación de fármaco idóneo para la vía ocular (Kompella et al, 2013).

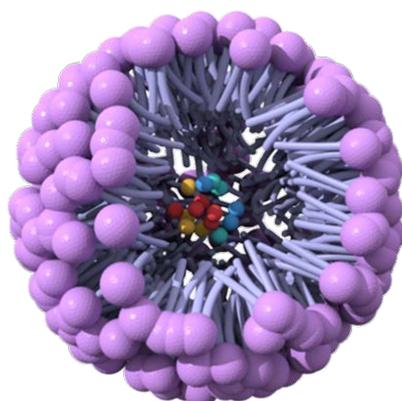
Investigadores del instituto de Nanotecnología y Materiales Avanzados de la Universidad Bar-Ilan en Ramat Gan, han desarrollado un colirio basado en nanopartículas proteínicas, capaz de corregir los defectos refractivos (miopía e

hipermetropía) sin necesidad de que el paciente se someta a cirugía. El procedimiento puede realizarlo el paciente desde casa, sin necesidad de un oftalmólogo. Para ello, el paciente deberá valerse de una aplicación que le mida la refracción. Después deberá utilizar un dispositivo láser que marcará un patrón óptico personalizado para cada ojo en la capa superior de la córnea. Por último, deberá aplicarse el colirio conocido como Nano-Drops basado en nanopartículas para activar el patrón óptico marcado previamente. El procedimiento se basa en el cambio del índice de refracción de la superficie corneal (página web Israel 21C; página web latamisrael). Está en fase de investigación preclínica con ojos de cerdo.

#### 4.2.2. Micelas poliméricas

Son nanopartículas esféricas que se forman por el autoensamblaje de copolímeros anfifílicos (con cabeza polar y cola apolar). Al presentar numerosas ventajas, han sido estudiadas en profundidad para la liberación de fármacos. Su forma permite la encapsulación de fármacos hidrofóbicos en su interior lipófilo.

Como el núcleo hidrofóbico está protegido por la parte hidrofílica, la estabilidad y vida media del fármaco se prolonga.



*Figura 7. Estructura de una Micela.*

<https://www.turbosquid.com/es/3d-models/3d-micelle-surfactant-molecules-model-1224529>

Además, polímeros biodegradables y biocompatibles son seleccionados para la formulación de transportadores micelares, evitando así posibles efectos adversos derivados del transportador. Por todos estos beneficios, durante las últimas décadas, las

micelas poliméricas han atraído gran interés en el campo de la liberación de fármaco incluyendo las distintas rutas oculares (Cho et al; 2010).

Los transportadores de fármacos micelares han demostrado en varios estudios, como en el publicado por Civiale y sus colaboradores, que son capaces de aumentar la permeabilidad ocular de algunos fármacos con respecto a la solución de los mismos que no contiene micelas (Civiale et al; 2009).

Otro ejemplo interesante de la aplicación de transportadores de fármacos con micelas, fue el estudio desarrollado por Wu en el año 2016. En dicho estudio se formularon unas micelas de rapamicina para su administración intravítrea en el ojo como tratamiento de la uveítis autoinmune. Las micelas estaban formadas por los polímeros conjugados monometoxipolietilenglicol y poli  $\epsilon$ -caprolactona (MPEG-PCL) y tenían un tamaño de partícula de 40 nm. La solubilidad en agua de la rapamicina mejoró más de 1000 veces en comparación con una solución del principio activo sin la presencia de micelas. La inyección intravítrea se administró a ratas y no se produjo hemorragia del vítreo ni desprendimiento de retina. Gracias a una tomografía se concluyó que las micelas eran biocompatibles. Se hizo un test de distribución intraocular y se comprobó que las micelas de MPEG-PCL rápidamente alcanzaban la retina y se acumulaban preferentemente en el epitelio pigmentario. Además, se hizo una microscopía de fluorescencia y ésta demostró que 14 días tras la inyección, aún continuaban micelas, marcadas previamente, en el epitelio pigmentario de la retina y que la concentración de rapamicina en el tejido retinal era mayor en el caso de las micelas que en el caso de rapamicina no encapsulada en micelas. Se estableció 9 microgramos por ojo como una dosis terapéutica eficaz que paliaba los síntomas de la uveítis. Por otro lado, se hicieron ensayos para determinar la proliferación de células T y de citoquinas y se llegó a la conclusión de que el efecto terapéutico de la rapamicina se había manifestado de forma local en el ojo y no sistémica. Todos estos resultados indican que la inyección intravítrea de micelas cargadas con rapamicina es una terapia muy prometedora para controlar la inflamación intraocular de forma estéril (Wu et al; 2016).

Otro estudio donde también se utilizan micelas cargadas de rapamicina es el de Cholkar y colaboradores (Cholkar et al; 2014). En esta ocasión formulan un colirio para administración tópica con el objetivo de tratar el segmento posterior del ojo. la

formulación es estable, transparente y contiene un 0,2% de rapamicina que es encapsulada satisfactoriamente en las micelas. Comprobaron que la formulación es bien tolerada por los tejidos oculares. Estudios de distribución *in vivo* en los tejidos oculares demostraron que la rapamicina alcanzaba la retina y la coroides. No se encontró rapamicina en la cavidad vítrea. Estos resultados indican que las micelas son capaces de liberar rapamicina en los tejidos de la retina y la coroides tras su administración tópica en forma de colirio y que la rapamicina es secuestrada en el ambiente lipófilo del epitelio pigmentario de la retina y la membrana de Bruch y que no vuelve hacia el ambiente acuoso del humor vítreo.

También se ha estudiado la posibilidad de cargar dexametasona en las nanomicelas para tratar la uveítis del segmento posterior del ojo. Las nanomicelas se formularon al 0.1% de dexametasona utilizando estereato de polioxil 40 y polisorbato 80, ambos materiales están aprobados por la FDA para uso ocular. Se hicieron estudios de distribución de fármaco por los tejidos oculares y de tolerabilidad en conejos, obteniéndose los siguientes resultados: no se evidenció irritación o rojez en los ojos tratados al compararlos con los ojos no tratados de los conejos. Por otro lado, se observaron concentraciones terapéuticas de dexametasona en la retina y la coroides tras su aplicación tópica única y múltiple (Patel et al; 2015).

Vaishya y colaboradores también estudiaron la posibilidad de encapsular dexametasona en micelas para tratar la uveítis del segmento posterior del ojo. las nanomicelas aumentaron 2 veces la permeabilidad de dexametasona a través de las células conjuntivales y 2,5 veces la permeabilidad a través de la esclera comparándola con la suspensión de dexametasona (Vaishya et al; 2014).

En otras investigaciones se estudian micelas cargadas con dasatinib. Éste es un principio activo inhibidor de la tirosina kinasa que tiene gran potencial para tratar la vitreo-retinopatía. Se preparó una formulación de micelas constituidas por PEG-b-PCL con un tamaño de partícula de 55 nm. La utilización de micelas aumentó la solubilidad de dasatinib 475 veces y supuso una liberación sostenida del fármaco. En la figura 7 se puede observar una gráfica donde se comparan los perfiles de liberación *in vitro* de dasatinib encapsulado en micelas en comparación con dasatinib libre (Li et al; 2016).

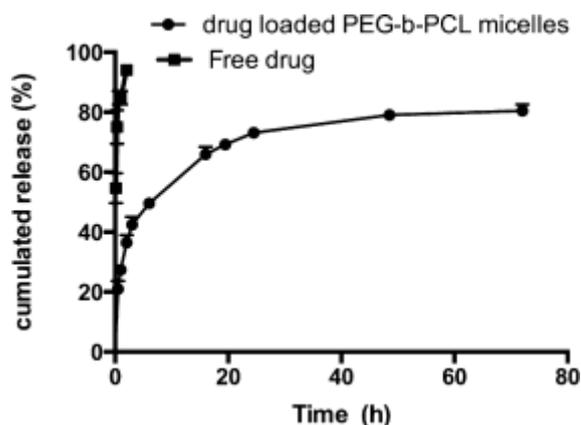


Figura 8. Perfil de liberación in vitro de dasatinib encapsulado en micelas en comparación con dasatinib libre (Li et al; 2016).

Tras varios ensayos, concluyeron que el dasatinib encapsulado en micelas ofrecía considerables promesas en el manejo de la vítreo-retinopatía (Li et al; 2016).

De este tipo de estudios se concluye que los transportadores micelares poliméricos presentan un gran potencial no solo para mejorar la estabilidad del fármaco y prolongar su mecanismo de liberación mientras está encapsulado en su interior, sino que también demuestran que pueden aumentar la permeabilidad del fármaco a través de las barreras oculares (Pepic et al; 2012).

#### 4.2.3. Hidrogeles (Nanogeles)

Los hidrogeles se definen como redes poliméricas solubles en agua que tienen la habilidad de atrapar disolventes acuosos o agua en el interior de su estructura tridimensional, absorbiendo más del 20% de su peso de agua. Los hidrogeles son dispersiones de polímeros hidrofílicos. La gelificación se da cuando la red de cadenas poliméricas envuelve todo el disolvente y éste queda inmovilizado en su interior, presentando ese aspecto sólido o de gel (Achouri et al; 2012).

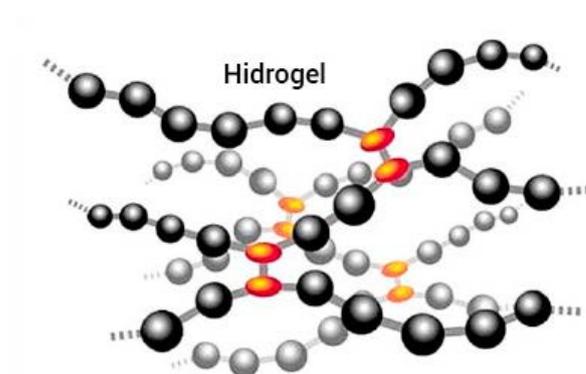


Figura 9. Estructura tridimensional de un hidrogel  
(<http://eficaqua.cl/hidrogel-agricolas-como-funcionan/>)

Las propiedades químicas y físicas de los hidrogeles pueden modificarse fácilmente cambiando la elección de polímeros que lo conforman, ya que los hidrogeles pueden ser fabricados a partir de cualquier polímero hidrofílico. Las redes de hidrogel han sido ampliamente estudiadas como sistemas de liberación prolongada de fármaco debido a que la porosidad de la matriz puede ser modificada, cambiando la densidad de los enlaces y utilizando estímulos externos como pH, temperatura o la presencia de iones para controlar la difusión de los fármacos a través de la matriz.

Los hidrogeles de nanopartículas conocidos como "Nanogeles" se encuentran entre los sistemas de liberación de fármaco más prometedores de los que se están investigando. Los nanogeles son sistemas poliméricos a nano escala donde las partículas se encuentran entrecruzadas química o físicamente. Estos sistemas combinan las numerosas ventajas de los hidrogeles con las amplias posibilidades de las nanopartículas en un mismo sistema. El alto grado de hidrofilia, la formación de redes de enlaces entrecruzados aptos para transportar una gran variedad de moléculas activas en su interior, la variedad en tamaños y en carga superficial, facilidad de producción y de manejo, disponibilidad de los materiales de partida y su alta biocompatibilidad son algunas de las ventajas de estos sistemas de liberación de fármacos (Ashutosh et al, 2012).

Una de las características más prometedoras de los nanogeles es su potencial para ser utilizados como sistemas inteligentes de liberación de fármacos. Los nanogeles muestran cambios significativos en sus propiedades físicas, químicas, ópticas y eléctricas en respuesta a estímulos presentes en el medio. Estos estímulos pueden ser parámetros

fisiológicos internos. Se pueden preparar sistemas basados en polímeros con nanopartículas que respondan a estímulos como pH, temperatura o presencia de iones. Gracias a esto se produce la gelificación *in situ* de la formulación para mejorar la liberación sostenida de fármaco, la biodisponibilidad ocular y su actividad *in vitro*.

Por ejemplo, Pluronic F127 es un polímero termosensible y su temperatura de transición entre las fases solución / gel es la temperatura fisiológica (37°C). Otro ejemplo interesante es un polisacárido catiónico que es muy utilizado en diversas aplicaciones en el campo de la medicina y la farmacia denominado quitosán. Este compuesto tras su instilación también gelifica *in situ* al ser sensible a los cambios de pH, creando una matriz polimérica donde el fármaco queda atrapado y es liberado poco a poco por difusión (Bermúdez et al; 2012). Los copolímeros que más se manejan para fabricar los nanogeles suelen ser quitosán combinado con 2-hidroxietil metacrilato (HEMA) o con N-isopropilacrilamida entre otros. En concreto, los nanogeles a base de quitosán han generado gran interés pues se han convertido en la base polimérica para el desarrollo de nuevos sistemas de liberación de fármaco con características que mejoran la biodistribución y aumenta la especificidad y sensibilidad con reducción de la toxicidad farmacológica.

Los nanogeles de quitosán son apropiados para rutas de administración de fármaco no invasivas como la vía ocular, donde quitosán tiene un papel clave por su efecto de mejora de la absorción. Además, es importante señalar que los nanogeles basados en quitosán han sido ampliamente estudiados debido a sus propiedades biodegradables, biocompatibles, no tóxicas y mucoadhesivas. Esta última característica de quitosán es especialmente importante en los sistemas de liberación tópicos oculares ya que prolonga la retención del sistema de liberación en la capa mucínica mejorando aún más la duración de la actividad de la molécula activa.

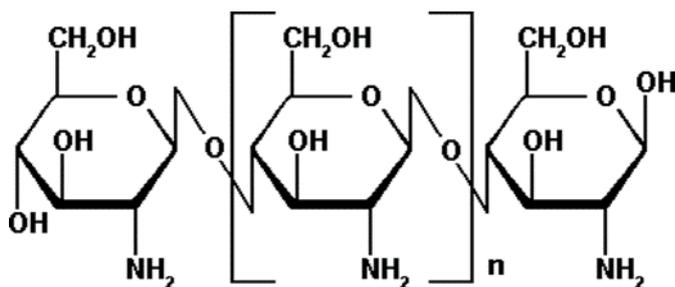


Figura 10. Estructura química del chitosán.

[https://www.researchgate.net/figure/Figura-4-Estructura-quimica-del-chitosano-donde-constan-las-unidades-de-repeticion\\_fig1\\_333203789](https://www.researchgate.net/figure/Figura-4-Estructura-quimica-del-chitosano-donde-constan-las-unidades-de-repeticion_fig1_333203789)

La liberación sostenida de varios fármacos depende del porcentaje de contenido de chitosán en el nano sistema. Peniche y colaboradores demostraron que los nanosistemas de chitosán permean rápidamente a través de las células epiteliales de la conjuntiva y son bien toleradas en conejos (Peniche y Peniche, 2011).

Un estudio realizado recientemente en 2019 (Chenga et al, 2019) propone un hidrogel de chitosán con nanopartículas cargadas de curcumina y latanoprost como tratamiento para el glaucoma. Ésta es una patología que se caracteriza por la presión intraocular (PIO) elevada. Esto se debe, entre otros factores, a la falta de drenaje del humor acuoso a través de las vías de salida uveoescleral o trabecular. Latanoprost es un principio activo muy utilizado que reduce la PIO aumentando el flujo de salida del humor acuoso por la vía uveoescleral. Sin embargo, al ser una patología crónica, su uso continuado a diario desencadena efectos adversos no deseados. La curcumina es un compuesto fenólico natural que posee propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.

En el estudio se desarrolló una formulación basada en un hidrogel de chitosán de gelificación *in situ* cargado con nanopartículas de latanoprost y curcumina para administración tópica ocular como colirio. Se evaluó su efecto sobre células humanas de la malla trabecular bajo estrés oxidativo. La temperatura de gelificación del hidrogel era de 35°C. Con el nuevo sistema, tanto latanoprost como la curcumina se liberaron de forma sostenida durante siete días sin causar citotoxicidad. El tratamiento con este hidrogel disminuyó el estrés oxidativo de las células de la malla trabecular disminuyendo la expresión de genes que median la inflamación, la producción de radicales libres por la mitocondria y los niveles de apoptosis. Estos resultados sugieren que este sistema

dual de liberación de principios activos es efectivo para mejorar el flujo de salida del humor acuoso por ambas vías la uveoescleral y la trabecular. Este nuevo sistema de liberación sostenida de ambas moléculas activas parece ser prometedor como tratamiento tópico para el glaucoma (Chenga et al, 2019).

Otro polímero ampliamente utilizado en la elaboración de nanogeles es poloxamer 407. Patel y colaboradores formularon un gel *in situ* catiónico nanoemulsificado cuyo polímero principal era poloxamer 407, con loteprednol etabonato, un antiinflamatorio esteroide oftálmico que está indicado para el tratamiento de afecciones oculares inflamatorias de párpados, conjuntiva bulbar, córnea y segmento anterior del globo ocular, y para el tratamiento de la inflamación consecutiva a una cirugía ocular. Otros componentes presentes en la formulación de Patel eran capriol 90 como fase oleosa de la nanoemulsión y tween 80 como surfactante. Gracias a la gelificación espontánea tras su instilación, el tiempo de permanencia de la formulación en la superficie corneal fue 2,54 veces mayor que el del preparado comercial con el que se comparó. El gel *in situ* cationico nanoemulsificado puede ser considerado como una alternativa más eficaz que el preparado comercial para el tratamiento de patologías inflamatorias. Esto es por su mayor permeación derivada de su perfil de liberación sostenida sin comprometer la seguridad y la adherencia del paciente (Patel et al, 2016).

Otros estudios proponen incorporar nanopartículas micelares en una red de hidrogeles para mejorar aún más las propiedades farmacocinéticas del sistema de liberación. Lu y colaboradores demostraron que la incorporación de micelas de PEG-b-PCL fármaco durante 14 días, donde las micelas por sí mismas completaron la liberación del fármaco en 20 h sin la matriz del gel (Lu et al, 2012).

Siguiendo esta misma línea, Li y colaboradores (Li et al, 2013) desarrollaron un hidrogel *in situ* a escala nano al que incorporaron nanomicelas cargadas de diclofenaco para administración ocular. La formulación se administraba de forma líquida, pero al entrar en contacto con el ojo gelificaba siendo capaz de resistir al parpadeo y el drenaje lagrimal, aumentando la permanencia en la superficie corneal.

El sistema liberaba diclofenaco durante 6 horas de forma sostenida y mantenía la concentración mínima eficaz en el humor acuoso hasta 24 h después de la administración. Se hizo un test de irritación *in vivo* en el que se comprobó que la formulación no producía irritación y que podía ser administrada varias veces (Li et al; 2013).

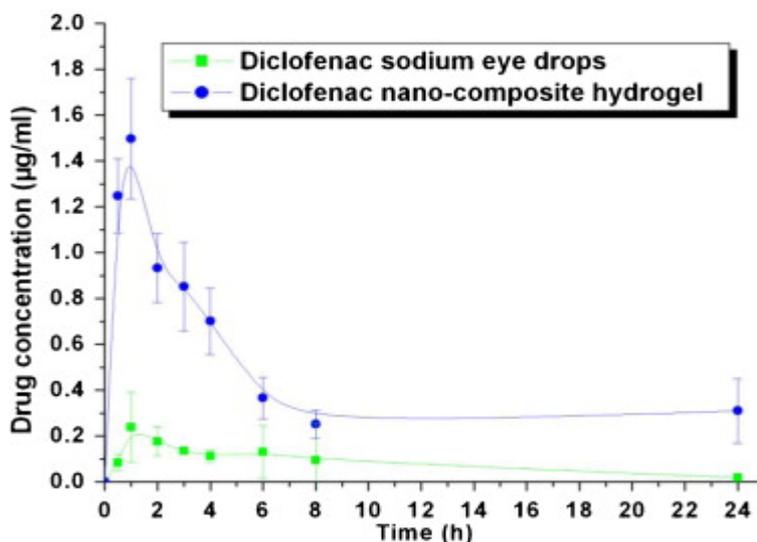


Figura 11. Concentración de diclofenaco en el humor acuoso de conejos a distintos tiempos después de la instilación de un colirio comercial de diclofenaco sódico y la formulación preparada (Li et al; 2013).

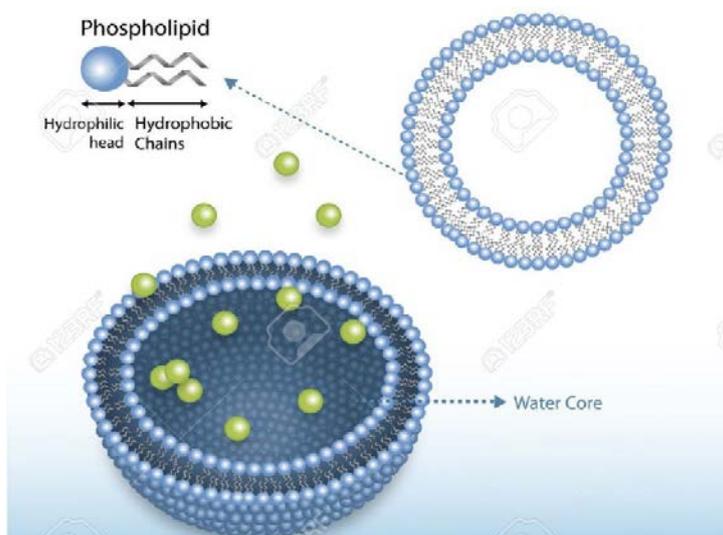
Como puede observarse en la figura 11, compararon el perfil farmacocinético de un colirio solución de diclofenaco sódico (verde) con el sistema de liberación que habían formulado compuesto por el hidrogel *in situ* y las nanomicelas cargadas de diclofenaco sódico (azul). Debido a la habilidad de la matriz del gel para retrasar aún más la liberación de fármaco desde las nanopartículas, cada vez más la investigación se centra en desarrollar este tipo de sistemas híbridos para mejorar la entrega de fármaco gracias a la sinergia de sus componentes.

#### 4.2.4. Liposomas

Los liposomas son partículas que consisten en una membrana de bicapa lipídica compuesta en su mayoría por fosfolípidos. Son biocompatibles y biodegradables. Tienen forma esférica o vesicular y están formados por fosfolípidos anfifílicos: presentan una

parte lipofílica (membrana de bicapa lipídica) y una parte hidrofílica (compartimento central acuoso).

Debido a su naturaleza bifásica, los liposomas son unos transportadores de fármacos muy interesantes, pues pueden encapsular agentes terapéuticos tanto hidrófilos como lipófilos en sus compartimentos correspondientes. Además, las características superficiales de los liposomas pueden ser fácilmente alterables según convenga para la liberación del principio activo (Allen y Cullis, 2013).



*Figura 12. Estructura de un liposoma.*

<https://es.dreamstime.com/representaci%C3%B3n-de-la-c%C3%A9lula-d-estructura-del-liposoma-image129054706>

Algunas de sus ventajas que los hacen idóneos como transportadores para la vía ocular son: alta biocompatibilidad, penetración corneal, mayores tiempos de eliminación, falta de inmunogenicidad y toxicidad baja, son fáciles de aplicar localmente y mantienen la actividad del fármaco en el sitio de acción unido a que su proceso de preparación es muy simple.

Por ejemplo, variando la composición de los lípidos de la superficie, se puede modificar la carga del liposoma. Esto es útil porque el ácido siálico que se encuentra en la capa mucínica de la lágrima presenta carga negativa. si se modifican los lípidos de la membrana y se consigue que el liposoma tenga una carga positiva, interaccionará con

el ácido siálico y será mejor retenido en la superficie corneal en comparación con otros liposomas de carga neutra o negativa (Sahoo et al, 2008).

Sin embargo, los liposomas catiónicos utilizados para la administración ocular de fármaco normalmente contienen lípidos catiónicos como la estearilamina que otorgan carga superficial positiva, pero se ha demostrado que pueden ser tóxicos e irritantes para las células corneales (Knudsen et al; 2015).

Una de las opciones más utilizadas por los investigadores es recubrir la superficie liposomal con un polímero mucoadhesivo, que además de mejorar la biodisponibilidad de las moléculas activas cargadas en ellos, tienen gran potencial por sus propiedades protectoras y curativas de las heridas de células epiteliales. De este modo, los polímeros mucoadhesivos se utilizan para recubrir o modificar los liposomas, mejorando sus propiedades de bioadhesión para incrementar la biodisponibilidad del fármaco cargado en ellos (Tan et al, 2017).

Uno de los más utilizados es de nuevo el quitosán, un polisacárido catiónico conocido por sus propiedades biológicas como bioadhesión a la superficie corneal ocasionada por la atracción electrostática como ya se explicó anteriormente. Además de ser mucoadhesivo, se caracteriza por ser un promotor de la permeación de fármaco. Esto se debe principalmente a la apertura de las uniones estrechas de las células epiteliales corneales, que lo consagra como un transportador ideal para la vía ocular.

Teniendo en cuenta esta información, no es de extrañar que el quitosán se utilice tan a menudo para recubrir nanopartículas en la vía ocular.

Por ejemplo, Li y sus colaboradores (Li et al, 2009) utilizaron en su estudio Quitosán de bajo peso molecular para recubrir los liposomas y estudiaron sus propiedades in vivo e in vitro. El resultado esperado era que la sinergia de liposomas-chitosán modificase la carga de la superficie del liposoma haciéndola positiva y que, como consecuencia, aumentase la interacción con la capa mucínica presente en la superficie corneal. Pero además notaron que incrementó la penetración corneal de los liposomas recubiertos con quitosán. Esto dejó entrever el potencial de los transportadores liposomales como nanosistemas de liberación de fármaco transcorneales, capaces de aumentar la biodisponibilidad del principio activo en la cámara anterior.

En esta misma línea, un estudio de 2017 (Tan et al, 2017) también utiliza quitosán para recubrir unos liposomas cargados con timolol maleato. Este principio activo es muy utilizado en el tratamiento del glaucoma. Con este novedoso sistema coloidal que seguía un perfil de liberación sostenida, consiguieron mejorar la permeación corneal, el tiempo de residencia precorneal y la biodisponibilidad del timolol maleato.

Al comparar esta formulación con un colirio comercial de timolol maleato, los liposomas recubiertos por quitosán resultaron tener un coeficiente de permeabilidad aparente 3,18 veces mayor. El estudio farmacocinético (figura 13), indicó que los liposomas recubiertos con quitosán (línea negra) eran retenidos más tiempo en la superficie corneal en comparación con liposomas sin recubrir (línea roja) y el colirio comercial (línea azul) de timolol (Tan et al, 2017).

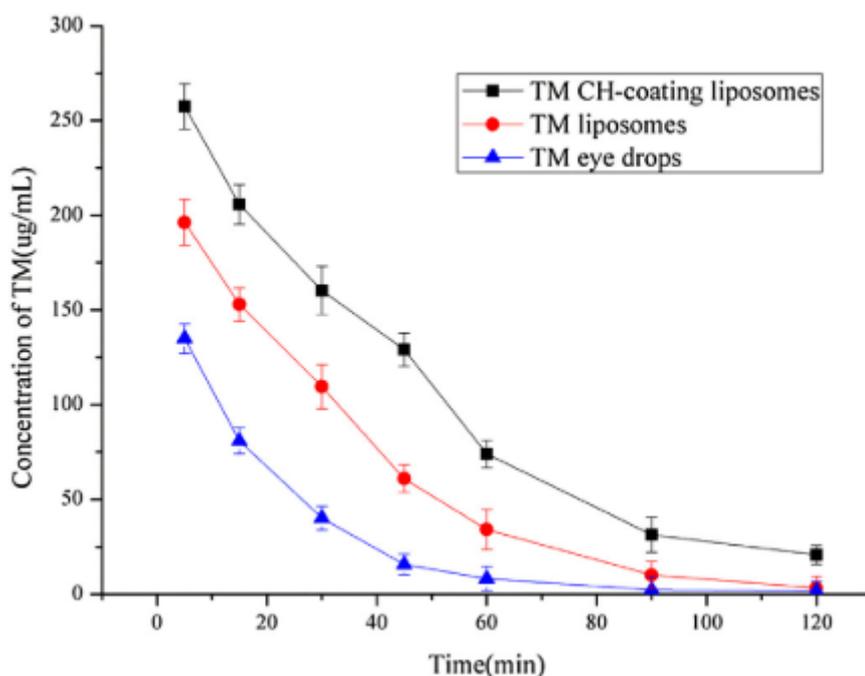
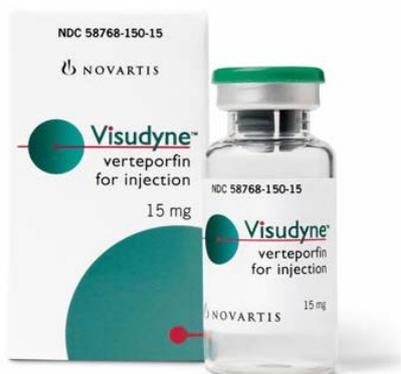


Figura 13. Gráfica de comparación de la concentración de timolol maleato tras administración de colirio comercial, liposomas y liposomas recubiertos con quitosán (Tan et al, 2017).

Los resultados farmacodinámicos mostraron que la máxima presión intraocular que se producía tras la administración de los liposomas recubiertos de quitosán cargados con timolol maleato era de 19,67 mmHg mientras que con el colirio comercial era de 23,80 mmHg. Teniendo en cuenta que la presión intraocular se considera alta a partir de 20 mmHg, esto revela que la novedosa formulación de liposomas era mucho más efectiva que el colirio comercial en cuanto a su eficacia como reductor de la presión intraocular (Tan et al, 2017). Este tipo de sistemas compuestos por liposomas recubiertos por un

polímero mucoadhesivo suponen una gran estrategia para incrementar la permeación de moléculas activas solubles en agua por vía ocular.

Un producto comercializado que contiene liposomas es Visudyne®.



*Figura 14. Envase de Visudyne®.*

<https://www.bausch.com/ecp/our-products/rx-pharmaceuticals/rx-pharmaceuticals/visudyne-verteporfin-for-injection>

Este medicamento se prescribe como tratamiento para la DMAE (Degeneración macular asociada a la edad) una patología degenerativa que afecta a la mácula, la zona de máxima agudeza visual localizada en la retina. Para tratar la DMAE se suele aplicar la terapia fotodinámica cuyo objetivo es producir la oclusión selectiva de los neovasos coroideos subretinianos que son los responsables de la pérdida de visión. Visudyne® consiste en liposomas cargados con Verteporfin, un derivado monoácido de la benzoporfirina que es un agente fotosensibilizante. Una vez que se administra por vía intravenosa, el verteporfin se acumula en los vasos de la retina y es activado mediante iluminación con un láser (Bisht et al, 2017) (Vargas y Delie, 2009).

Un fotosensibilizante parecido a Visudyne® es Photrex®. Este medicamento todavía está bajo ensayo clínico para el tratamiento de terapia fotodinámica para la DMAE. El principio activo es rostoporfin. La empresa que lo está desarrollando es Mitravant Medical Technologies (Clinical Trials).

Otro producto que contiene liposomas y podemos encontrar en el mercado es Systane Complete®. Se ha comercializado en España este mismo año 2019. Se trata de una lágrima artificial integral para todos los tipos de ojo seco. Contiene propilenglicol como demulcente activo que hidrata la capa acuosa de la lágrima y nanopartículas lipídicas

que mejoran la capa lipídica de la lágrima para evitar la evaporación del contenido acuoso, manteniendo así la integridad de todas las capas de la lágrima.



*Figura 15. Envase de Systane Complete®.*

[\(https://systane-es.myalcon.com/es/eye-care/systane/products/systane-complete/\)](https://systane-es.myalcon.com/es/eye-care/systane/products/systane-complete/)

También contiene HP Guar que asegura una lenta liberación de los liposomas. Los liposomas migran hacia la capa superficial de la lágrima y reponen la capa lipídica lagrimal. El tamaño nanométrico de los liposomas es importante pues favorece su migración hacia la capa lipídica y además cubre más superficie del ojo, aportando mayor sensación de comfort al paciente (página web oficial de Systane Complete®).

Laboratorios Esteve comercializa en España Aquoral Lipo®, una solución oftálmica lubricante que permite la estabilización completa de la película lagrimal, mejorando la cantidad y la calidad de la lágrima.



Figura 16. Envase de Aquoral Lipo®.

<http://www.pmfarma.es/noticias/26168-esteve-lanza-aquoral-lipo-solucion-oftalmica-para-la-estabilizacion-completa-de-la-pelicula-lagrimon-en-el-ojo-seco-evaporativo.html>

Su mecanismo de acción viene determinado por la presencia de 3 componentes: crocina, ácido hialurónico y liposomas.

El ácido hialurónico 0,15% entrecruzado de alta pureza garantiza una mejor hidratación y un mayor tiempo de permanencia sobre la superficie ocular y, gracias a esta acción hidratante prolongada, promueve la reparación corneal y estimula la migración y la proliferación de queratinocitos.

Los liposomas a alta concentración (0,6%) ayudan a regenerar la capa lipídica de la película lagrimon y a estabilizarla, reduciendo la tensión superficial y previniendo el exceso de evaporación. Y la crocina ejerce una acción antiinflamatoria que aumenta con la combinación de ácido hialurónico 0,15% entrecruzado y los liposomas (página web oficial de Aquoral Lipo).

ProDex™ es un medicamento que está siendo evaluado en ensayo clínico por la empresa BioSiezer Technology Taiwan. Actualmente se encuentra en fase I. Consiste en una formulación liposomal cargada con dexametasona. Su forma de administración es mediante inyección intravítrea. A diferencia de otras inyecciones intravítreas su frecuencia de administración es cada 6 meses (Clinical Trials).

Optrex Actimist® es un producto para la vía ocular un tanto especial. Es un spray liposomado que se aplica con los ojos cerrados, sobre el párpado. Está comercializado en España y tiene como objetivo facilitar la administración de lágrimas artificiales sin necesidad de instilar la formulación dentro del ojo. tras la pulverización, la formulación migra hacia el borde palpebral y repone la capa lipídica de la lágrima.



Figura 17. Envase de Optrex Actimist®.

<https://www.optrex.es/gama-optrex/optrex-actimist-spray/optrex-actimist-spray-2-en-1-para-ojos-secos-e-irritados/optrex-actimist-spray-2-en-1-para-ojos-secos-e-irritados/>

Su composición por mL es la siguiente: 10 mg de Lecitina sódica, 8 mg de Cloruro sódico, 8 mg de Etanol, 5 mg de Fenoxietanol, 0,25 mg de Vitamina A, 0,02 mg de Vitamina E y Agua purificada (página web de Optrex).

Otro producto comercializado parecido al anterior es Care + spray ocular®. Funciona y tiene el mismo procedimiento de utilización igual que Optrex Actimist®.



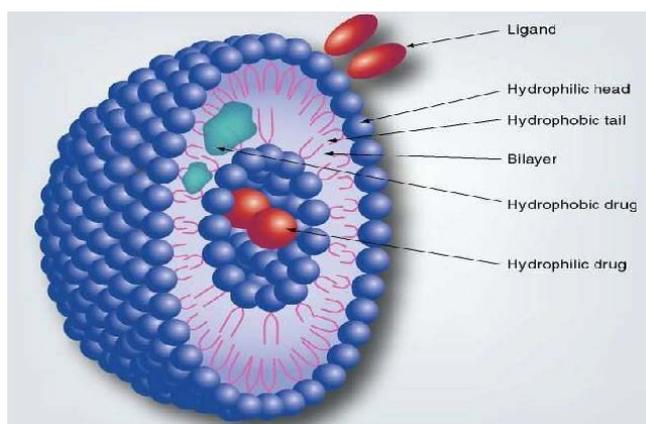
Ilustración 18. Envase de Care+ Spray ocular®

<https://www.dosfarma.com/23790-spray-ocular-care-10ml.html>

A pesar de los recientes estudios que utilizan formulaciones liposomales para la liberación de fármaco a nivel ocular y el hecho de que hayan demostrado mejoras en la retención precorneal, liberación sostenida, y permeación transcorneal, los liposomas aún suponen un reto debido a que su estabilidad estructural disminuye a largo plazo, y su capacidad de cargarse de fármaco se ve alterada por la compleja naturaleza de su estructura.

#### 4.2.5. Niosomas

Los niosomas son un tipo específico de liposoma. Están formados por surfactantes anfifílicos no iónicos. Son sistemas vesiculares bicapa que se forman por autoensamblaje del surfactante hidratado.



*Figura 19. Estructura de un Niosoma*

<http://www.ijntps.com/article/2012/2/1/25-31>

Los niosomas, como los liposomas, pueden encapsular moléculas para liberarlas de forma sostenida, mejorando su biodisponibilidad y consiguiendo efecto terapéutico durante un periodo de tiempo más largo (Mahale et al; 2012). Sin embargo, los liposomas tienen algunos inconvenientes como su alto coste de producción y su vida media limitada. Esto hace que se prefieran los niosomas sobre los liposomas por varias razones: son más estables químicamente, son menos tóxicos por la naturaleza no iónica de los surfactantes, son más fáciles de manejar pues no es necesario tener precauciones especiales, son biodegradables, biocompatibles y no inmunogénicos. Por último, son

vehículos acuosos, ofreciendo mejor adherencia por parte del paciente en comparación con formas de dosificación lipídicas (Abdelkader et al, 2014).

La estructura de los niosomas contiene restos hidrofílicos, lipofílicos y anfifílicos juntos que pueden atrapar tanto moléculas hidrofílicas como lipofílicas con un amplio rango de solubilidades. Las bicapas de los niosomas protegen al principio activo encerrado en su interior de los factores externos e internos al organismo humano, así que pueden ser muy útiles para moléculas lábiles o muy sensibles (Kumbhar et al; 2013).

Kaur y colaboradores desarrollaron niosomas recubiertos con quitosán para valorar su potencial como posible transportador de timolol maleato. Como ya se describió en apartados anteriores el timolol se utiliza como tratamiento en el glaucoma. El niosoma recubierto demostró mayor tiempo de residencia en la superficie corneal y mayor permeación que la solución pura del principio activo. La concentración de timolol en el humor acuoso era 1,7 veces mayor en comparación con la solución pura de timolol maleato y el área bajo la curva (AUC) era 2,34 veces mayor que la de la solución de timolol maleato. Como consecuencia, el efecto de disminución de la PIO se mantenía durante 8 horas tras la administración de los niosomas recubiertos frente a las 1,5 horas de la solución pura del principio activo (Kaur et al, 2010).

Un estudio del 2014, propone utilizar “pro-niosomas” como si se tratasen de profármacos, para aumentar el tiempo de vida útil de las formulaciones con niosomas. Los pro-niosomas propuestos son híbridos de niosomas cristalinos en forma líquida, que deberán convertirse en niosomas previa hidratación antes de su administración al paciente. Li et al desarrollaron estos pro-niosomas para que fuesen cargados con tacrolimus, un fármaco inmunosupresor usado principalmente después de trasplantes alogénicos para reducir la actividad del sistema inmunitario y así disminuir el riesgo de rechazo de los trasplantes corneales. Gracias a este método, demostraron que los pro-niosomas de tacrolimus disminuyeron considerablemente los rechazos de aloinjertos corneales y mejoraron el tiempo de viabilidad de éstos (Li et al, 2014).

Abdelkader y sus colaboradores (Abdelkader et al, 2011) prepararon una formulación con niosomas de Span 60 cargados con hidrocloreto de naltrexona. Se hizo un estudio en córneas de vacas y se observó que los niosomas eran capaces de controlar la liberación del hidrocloreto de naltrexona y que mejoraron la permeabilidad corneal a

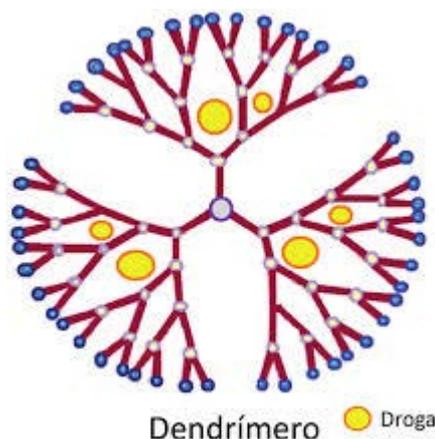
éste. Tras la realización de un test se concluyó que la formulación no era irritante para los tejidos oculares.

#### 4.2.6. Dendrímeros

Los dendrímeros son macromoléculas con forma arbórea, altamente ramificadas que presentan tamaños a nanoescala, con una estructura muy interesante con cavidades en su interior.

Las ramificaciones que presentan en su estructura son bastante beneficiosas pues permiten hacer funcional su superficie con distintas propiedades gracias a que están formadas por grupos aminos, carboxilo e hidroxilo (Janagam et al, 2017).

Los dendrímeros de poliamidoamina (PAMAM) fueron sintetizados por primera vez en torno a 1980 por Tomalia y sus colaboradores (Tomalia et al, 2002) y, desde entonces, han sido estudiados en profundidad para liberación de fármacos o genes, ya que moléculas activas genes, agentes diagnósticos y restos para dirigir la liberación de fármaco pueden ser encapsulados en su interior o conjugados fisicoquímicamente en sus terminaciones superficiales.



*Figura 20. Estructura de un Dendrímero (Meléndez et al, 2016)*

Los dendrímeros pueden encapsular moléculas de fármaco hidrofóbicas ya que tienen cavidades vacías en su interior. Debido a la combinación de estas propiedades específicas los dendrímeros son bastante atractivos para funciones de liberación de

fármaco. Su éxito radica en la combinación de sus propiedades como nanopartículas y las de su estructura (Mignani et al, 2013).

La facilidad para hacer funcional su superficie y la habilidad para encapsular fármacos hidrofóbicos hacen de los dendrímeros un sistema de liberación para vía ocular muy atractivo. Algunos principios activos hidrofílicos como timolol maleato (Holden et al, 2012; Yang et al, 2013) y otros hidrofóbicos como acetazolamida (Mishra et al, 2014) y brimonidina (Holden et al, 2012; Yang et al, 2013) han sido cargados en dendrímeros para su administración por vía ocular.

Aprovechando la facilidad para hacer funcionales los dendrímeros, en un estudio de 2013, se modificaron con grupos tiol para mejorar la mucoadhesión a la superficie ocular (Yandrapu et al, 2013).

Mishra y sus colaboradores valoraron la eficacia de acetazolamida cargada en dendrímeros de poli-propilenimina en conejos albinos (Mishra et al, 2014). El uso de dendrímeros aumentó entre 5 y 7 veces (dependiendo de la concentración de dendrímeros) el tiempo de permanencia de la acetazolamida en los tejidos oculares y prolongó el efecto hipotensor de la presión intraocular de 2 a 4 horas en comparación con la solución de acetazolamida sin presencia de nanopartículas.

Como ya se comentó en apartados anteriores, muchos investigadores prefieren combinar nanosistemas de liberación de fármacos. El caso de los dendrímeros no iba a ser menos, en estos estudios (Holden et al, 2012; Yang et al, 2013) se combinaron hidrogeles con dendrímeros. Esta sinergia de ambos sistemas de liberación permitió prolongar el tiempo de liberación de las moléculas activas utilizadas en el tratamiento para el glaucoma.



## 5. CONCLUSIONES

1. Los nano sistemas de liberación para la administración ocular de fármacos han estado en el punto de mira de la investigación científica durante las dos últimas décadas, mejorando el tratamiento de enfermedades de los segmentos anterior y posterior del ojo. La proliferación de estudios sobre el tema y la financiación a nivel europeo para investigación y desarrollo en este campo, señalan su potencial.

2. Sin embargo, ha sido de gran dificultad encontrar preparados comerciales que estén basados en nanosistemas. Sólo se han encontrado cinco productos comercializados en España: Visudyne<sup>®</sup>, Systane Complete<sup>®</sup>, Optrex Actimist<sup>®</sup>, Aquoral Lipo<sup>®</sup> y Care+ spray ocular<sup>®</sup>. Todos contienen liposomas, lo que los convierte como el nanosistema de elección en la industria farmacéutica. Podríamos concluir que hay interés en este campo pero que no se está consiguiendo llevar al mercado.

3. Al hilo de la investigación que se ha llevado a cabo, me gustaría destacar la función del chitosán y de otros polímeros mucoadhesivos. En la mayoría de los estudios consultados que administran estos sistemas por vía tópica, los investigadores optan por añadir a la formulación un polímero mucoadhesivo. Gracias a esto, aumenta el tiempo de permanencia del fármaco en la córnea y por tanto su eficacia terapéutica, disminuyendo el paso a circulación sistémica y reacciones adversas generales. Además, al ser más eficaz, permitirá reducir la frecuencia de la administración, que se traducirá en un mayor confort y aceptación por parte del paciente, mejorando su adherencia al tratamiento que es fundamental para que sea un éxito.

4. Es interesante señalar que en muchas ocasiones se estudian formulaciones que utilizan como base combinaciones de varios nanosistemas. En numerosos estudios reportados durante esta revisión se compara el perfil de liberación y permeabilidad de un mismo fármaco al ser encapsulado en uno o varios sistemas a la vez. Los resultados de la sinergia de varios nano-sistemas siempre son favorables dando lugar a una mayor eficacia del tratamiento.

5. Se podría concluir que los nanosistemas de liberación de fármaco suponen una revolución para la industria farmacéutica, pues permiten tratar con más facilidad enfermedades del segmento posterior del ojo y mejoran la eficacia de los tratamientos

del segmento anterior. Además, permiten administrar fármacos hidrofóbicos o sensibles que de otra manera nunca llegarían a su sitio activo en los tejidos oculares. Sin duda, su campo de investigación es amplio y muy prometedor.

## 6 BIBLIOGRAFÍA

- Abdelkader H, Ismail S, Kamal A, Alany RG. Design and evaluation of controlled-release niosomes and discomes for naltrexone hydrochloride ocular delivery. *J. Pharm. Sci.* 2011; 100:1833–1846.
- Abdelkader H, Alani AWG, Alany RG. Recent advances in non-ionic surfactant vesicles (niosomes): self-assembly, fabrication, characterization, drug delivery applications and limitations. *Drug Deliv.* 2014; 21(2):87–100.
- Achouri D, Alhanout K, Piccerelle P, Andrieu V. Recent advances in ocular drug delivery. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2012; 39: 1599-1617.
- Agrahari V, Mandal A, Trinh HM, et al. A comprehensive insight on ocular pharmacokinetic. *Drug Deliv. Transl. Res.* 2016; 6:735–754.
- Allen TM, Cullis PR. Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications. *Advan. Drug.Deliv.* 2013; 65:36-48.
- Andrés Guerreo V, Molina Martines I, Herrero Vanrell R. Formulaciones oftálmicas y nuevos vehículos en el tratamiento médico hipotensor y neuroprotector del glaucoma. En: García Sánchez J, Coordinador. *Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto*. 1ª edición. Madrid: Sociedad española de oftalmología. 2013; 335-347.
- Aquoral Lipo. [internet] Aquoral Lipo. [consultado el 31/10/2019]. Disponible en: <http://www.pmfarma.es/noticias/26168-esteve-lanza-aquoral-lipo-solucion-oftalmica-para-la-estabilizacion-completa-de-la-pelicula-lagrimon-en-el-ojo-seco-evaporativo.html>
- Ashutosh T, Mishra AK, Kobayashi H, Turner A. Hydrogel Nanoparticles in Drug Delivery. *Intelligent Nanomaterials.* 2012; 585–624.
- Bermúdez JM, Quinteros D, Virgili MV. Recientes avances sobre hidrogeles termosensibles utilizados como sistemas de liberación de fármacos. *Pharm. Technol.* 2012; 119:22-7.
- Bisht R, Mandal A, Jaiswal JK, Rupenthal ID. Nanocarrier mediated retinal drug delivery: overcoming ocular barriers to treat posterior eye diseases. *Nanomed. Nanobiotechnol.* 2017;1–21.
- CDTI. [internet] 2019. Apertura de la 11ª convocatoria transnacional de la ERA-Net EURONANOMED III. [consultado el 26/11/19]. Disponible en: <http://www.cdti.es/index.asp?MP=9&MS=31&MN=2&TR=A&IDR=7&id=1498>

- Chen W, Tan X, Chen X. Anatomy and physiology of the crystalline lens. *Pediatr. Lens Dis.* 2017; 21–28.
- Chenga YH, Kob YC, Chang YF, Huangb SH, Liu CJ. Thermosensitive chitosán-gelatin-based hydrogel containing curcumin- loaded nanoparticles and latanoprost as a dual-drug delivery system for glaucoma treatment. *Experimental Eye Research.* 2019; 179: 179–187.
- Cho HK, Cheong IW, Lee JM, Kim JH. Polymeric nanoparticles, micelles and polymersomes from amphiphilic block copolymer. *Korean J Chem Eng.* 2010; 27(3):731–740.
- Cholkar k, Gunda S, Earla R, Pal D, Mitra AK. Nanomicellar topical aqueous drop formulation of rapamycin for back-of-the-eye delivery. *Pharm. Sci. Tech.* 2014; 16:610–622.
- Civiale C, Licciardi M, Cavallaro G, Giammona G, Mazzone MG. Polyhydroxyethylaspartamide-based micelles for ocular drug delivery. *Int. J. Pharm.* 2009; 378:177–186.
- Clinical Trials [internet]. 2019. Phase 1 Open-label Study to Evaluate Efficacy and Tolerability of TLC399 in Patients With Macular Edema Due to RVO. [consultado el 29/10/2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02006147>
- Clinical Trials [internet]. 2005. Double-Masked Study of Photrex (Rostaporfin) Photodynamic Therapy in the Treatment of Age-Related Macular Degeneration. [consultado el 29/10/2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00157976>
- Costa, J.R.; Silva, N.C.; Sarmiento, B.; Pintado, M. Potential chitosan-coated alginate nanoparticles for ocular delivery of daptomycin. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* 2015; 34, 1255–1262.
- Dubald M, Bourgeois S, Andrieu V, Fessi H. Ophthalmic drug delivery systems for antibiotherapy. *Pharmaceuticals.* 2018, 10: 1-31
- Euroresidentes [internet]. 2011. Inversión global en nanotecnología por país. [consultado el 12/09/19]. Disponible en: <https://www.euroresidentes.com/tecnologia/nanotecnologia/inversion-global-en-nanotecnologia-por>
- González-Fernández A, Peleteiro Olmedo T, Lozano Fernández R, Simón Vázquez y Díaz Freitas B. *Fundación Dr Antonio Esteve.* 2012; 36: 21-33.
- Gaudana R, Jwala J, Boddu S, Mitra AK. Recent Perspectives in Ocular Drug Deliv. *Pharm. Research.* 2009; 26(5):1197-1216.

- Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC. Retinal anatomy and pathology, *Dev. Ophthalmol.* 2015; 55:7–17.
- Holden CA, Tyagi P, Thakur A, Kadam R, Jadhav G, Kompella UB, Yang H. Polyamidoamine dendrimer hydrogel for enhanced delivery of antiglaucoma drugs. *Nanomed Nanotechnol Biol Med.* 2012; 8(5):776–783.
- Hughes PM, O. Olejnik, J. E. Chang-Lin, and C. G. Wilson. Topical and systemic drug delivery to the posterior segments. *Adv. Drug Deliv Rev,* 2005; 57:2010–2032.
- Israel 21. [internet]. Colirio eliminaría la necesidad de gafas. [Consultado en 31/10/2019]. Disponible en: <https://es.israel21c.org/colirio-eliminaria-la-necesidad-de-gafas/>
- Janagam DR, Wu L, Lowe TL. Nanoparticles for drug delivery to the anterior segment of the eye. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2017; 122: 31–64.
- Jeevanandam J, Barhoum A, Chan YS, Dufresne A, Danquah MK. Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations. *Beilstein J. Nanotechnol.* 2018; 9, 1050–1074.
- Kang-Mieler JJ, Osswald CR, Mieler WF. Advances in ocular drug delivery: emphasis on the posterior segment. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2014; 11:1–14.
- Kaur IP, Aggarwal D, Singh H, Kakkar S. Improved ocular absorption kinetics of timolol maleate loaded into a bioadhesive niosomal delivery system. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010; 248(10):1467–1472.
- Kim H, Robinson SB, Csaky KG. Investigating the movement of intravitreal human serum albumin nanoparticles in the vitreous and retina. *Pharm. Res.* 2009; 26:329–337.
- Kingsley J, Dou H, Morehead J, Rabinow B. Nanotechnology: A Focus on Nanoparticles as a Drug Delivery System. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2006; 1:340-350.
- Klein HZ, Lugo M, Shields MB, Leon J, Duzman E. A Dose-Response Study of Pilo Plex for Duration of Action. *Am. Journ. Ophthal.* 1985; 99:23-26.
- Knudsen KB, Northeved H, Kumar P, Permin A, Gjetting T, Andresen TL, Larsen S, Wegener KM, Lykkesfeld J, Jantzen K, Loft S, Moller P, Roursgard M. In vivo toxicity of cationic micelles and liposomes. *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* 2015; 11: 467-477.
- Kompella UB, Amrite AC, Pacha-Ravi R, Durazo SA. Nanomedicines for back of the eye drug delivery, gene delivery, and imaging *Progress in Retinal and Eye Research.* 2013; 36:172-198.
- Kuno N., Fujii S. Recent advances in ocular drug delivery systems. *Polymers.* 2011; 193–221.

- Krukemeyer MG, Krenn V, Huebner F, Wagner W, Resch R. History and Possible Uses of Nanomedicine Based on Nanoparticles and Nanotechnological Progress. *J Nanomed Nanotechnol*, 2015; 6: 336.
- Kudernac T, Ruangsupapichat N, Parschau M, Maciá B, Katsonis N, Harutyunyan SR, Ernst KH, Feringa BL. Electrically driven directional motion of a four-wheeled molecule on a metal surface. *Nature*, 2011; 479:208-211.
- Kumbhar D, Wavikar P, Vavia P. Niosomal gel of lornoxicam for topical delivery: in vitro assessment and pharmacodynamic activity. *Pharm. Sci. Tech.* 2013 14:1072–82.
- Latamisrael. [internet]. Nano gotas que curan la miopía y la hipermetropía. [Consultado el 31/10/2019]. Disponible en: <https://latamisrael.com/fin-de-los-anteojos-lentes-de-contacto-y-correccion-laser/>
- Li N, Zhuang C, Wang M, Sun X, Nie S, Pan W. Liposome coated with low molecular weight chitosan and its potential use in ocular drug delivery. *Int J Pharm.* 2009; 379(1):131–138.
- Li Q, Li Z, Zeng W, Ge S, Lu H, Wu C, Ge L, Liang D, Xu Y. Proniosome-derived niosomes for tacrolimus topical ocular delivery: In vitro cornea permeation, ocular irritation, and in vivo anti-allograft rejection. *Eur J Pharm Sci.* 2014; 62:115–123.
- Li Q, Lun K, Shan P, Chu S, Yin H, Fang Y, et al. Micellar delivery of dasatinib for the inhibition of pathologic cellular processes of the retinal pigment epithelium. *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2016; 140:278–286.
- Li X, Zhang Z, Chen H. Development and evaluation of fast forming nano-composite hydrogel for ocular delivery of diclofenac. *Int. J. Pharm.* 2013; 448(1):96–100.
- Lu C, Mikhail AS, Wang X, Brook MA, Allen C. Hydrogels containing core crosslinked block copolymer micelles. *J. Biomater. Sci. Polym.* 2012; 23(8):1069–1090.
- Mahale NB, Thakkar PD, Mali RG, Walunj DR, Chaudhari SR. Niosomes: novel sustained release nonionic stable vesicular systems – an overview. *Adv. Colloid. Interface Sci.* 2012; 183:46–54.
- Manish K, Guiriraj TK. Recent Advances in Ophthalmic Drug Delivery. *Handb Non-invasive Drug Deliv Syst. Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2012; 4(1):387-394.
- Mignani S, El Kazzouli S, Bousmina M, Majoral J. Expand classical drug administration ways by emerging routes using dendrimer drug delivery systems: a concise overview. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2013; 10:1316–1330.

- Mishra V, Jain N. Acetazolamide encapsulated dendritic nano-architectures for effective glaucoma management in rabbits. *Int. J. Pharm.* 2014; 461:380–390.
- Optrex. [internet]. Optrex Actimist. [consultado el 31/10/2019] Disponible en. <https://www.optrex.es/gama-optrex/optrex-actimist-spray/optrex-actimist-spray-2-en-1-para-ojos-secos-e-irritados/optrex-actimist-spray-2-en-1-para-ojos-secos-e-irritados/>)
- Patel S, Garapati C, Chowdhury P, Gupta H, Nesamony J, Nauli S, Boddu SH. Development and evaluation of dexamethasone nanomicelles with potential for treating posterior uveitis after topical application. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2015; 31:215–227.
- Patel N, Nakrani H, Raval M, Sheth N. Development of loteprednol etabonate-loaded cationic nanoemulsified in-situ ophthalmic gel for sustained delivery and enhanced ocular bioavailability. *Drug Delivery.* 2016; 23:3712-3723.
- Peniche H, Peniche C. Chitosán nanoparticles: a contribution to nanomedicine. *Polym Int.* 2011; 60:883–889.
- Pepic I, Lovric J, Filipovic-Grcic J. Polymeric micelles in ocular drug delivery: rationale, strategies and challenges. *Chem. Biochem. Eng. Q.* 2012; 26(4):365–377.
- Peplow M. March of the machines. *Nature.* 2015; 25:18-21.
- Ramsay E, Amo E, Toropainen E, Tengvall-Unadike U, Ranta V, Urtti A, Ruponen M. Corneal and conjunctival drug permeability: Systematic comparison and pharmacokinetic impact in the eye. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2018; 119:83-89.
- Sahoo SK, Dilnawaz F, Krishnakumar S. Nanotechnology in ocular drug delivery. *Drug Discov. Today.* 2008;144-51.
- Silva, N.C.; Silva, S.; Sarmiento, B.; Pintado, M. Chitosan nanoparticles for daptomycin delivery in ocular treatment of bacterial endophthalmitis. *Drug Deliv.* 2015; 22, 885–893
- Tan G, Yu S, Pan H, Li J, Liu D, Yuan K, Yang X, Pang W. Bioadhesive chitosán-loaded liposomes: A more efficient and higher permeable ocular delivery platform for timolol maleate. *Intern. J. of Biol. Macromol.* 2017; 94:355–363.
- Tomalia DA, Fréchet JM. Discovery of dendrimers and dendritic polymers: a brief historical perspective. *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* 2002; 40:2719–2728.
- Vaishya RD, Gokulgandhi M, Patel S, Minocha M, Mitra AK. Novel dex-amethasone-loaded nanomicelles for the intermediate and posterior segment uveitis. *Pharm. Sci.* 2014; 1238-1251.

- Vargas A, Delie F. Potential use of biodegradable nanoparticles for the photodynamic therapy of eye diseases. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2009; 84: 169-176.
- Wu W, He Z, Zhang Z, Yu X, Song Z, Li X. Intravitreal injection of rapamycin- loaded polymeric micelles for inhibition of ocular inflammation in rat model. *Int J. Pharm.* 2016; 513:238–246.
- Yandrapu SK, Kanujia P, Chalasani KB, Mangamoori L, Kolapalli RV, Chauhan A. Development and optimization of thiolated dendrimer as a viable mucoadhesive excipient for the controlled drug delivery: an acyclovir model formulation. *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* 2013; 9(4):514–522.
- Yang H, Leffler CT. Hybrid dendrimer hydrogel/poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticle platform: an advanced vehicle for topical delivery of antiglaucoma drugs and a likely solution to improving compliance and adherence in glaucoma management. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2013; 29(2):166–172.
- Yang X, Shah SJ, Wang Z, Agrahari V, Pal D, Mitra AK. Nanoparticle-based topical ophthalmic formulation for sustained release of stereoisomeric dipeptide prodrugs of ganciclovir. *Drug Deliv*, 2016; 23(7): 2399–2409.
- Yellepeddi VK, Palakurthi S. Recent advances in topical ocular drug delivery, *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2015; 32:67–82.
- Zhao R, Li J, Wang J, Yin Z, Zhu Y, Liu W. Development of Timolol-Loaded Galactosylated Chitosan Nanoparticles and Evaluation of Their Potential for Ocular Drug Delivery. *PharmSciTech.* 2017; 18: 997-1008.
- Zhou HY, Hao JL, Wang S, Zheng Y, Zhang WS. Nanoparticles in the ocular drug delivery. *Int. J. Ophtalmol.* 2013; 6(3):390-396.