



Facultad de Óptica y Optometría

Trabajo de
Fin de Grado

Presentado en la

Facultad de Óptica y Optometría de la Universidad
de Santiago de Compostela para la obtención del
Grado en Óptica y Optometría

**Nanopartículas para la
liberación de fármacos
en el segmento anterior
del ojo**

Nadia M^a Paredes García

Grado en Óptica y Optometría

Curso Académico: 2022/2023

Tutora: M^a Isabel Lema Gesto

Resumen

La administración oftálmica de fármacos ha supuesto siempre un gran problema debido a las múltiples barreras del ojo, necesitándose aumentar la cantidad de dosis o de fármaco para poder obtener los efectos deseados. Por ello, el avance científico que se está realizando con las nanopartículas marca un gran cambio en la forma de tratar las enfermedades del ojo, pudiéndose reducir la dosis y aumentando el efecto final del fármaco.

En esta revisión bibliográfica se recogerán diferentes estudios sobre nanopartículas orgánicas para el tratamiento de las patologías del segmento anterior.

En el capítulo 1 se hará una breve introducción a la anatomía del segmento anterior del ojo y se hablará de las barreras que presenta el mismo para el paso de fármacos, además, se hará una breve introducción a las nanopartículas, incluyendo sus características generales. Por otra parte, en el capítulo 2 se definirán las diferentes nanopartículas y se citarán en cada una de las patologías del segmento anterior diversos estudios al respecto.

Número de palabras: 7464

Abstract

Ocular drug delivery remains a challenge due to the multiple barriers of the eye, requiring an increase in the dosage or amount of drug needed to achieve the desired effects. Therefore, the scientific advances that are being made with the nanoparticles marks a big change in the way of treating multiple diseases affecting the anterior segment of the eye, which are suffered by million of people throughout the world.

In this bibliographic review, different studies about organic nanoparticles for the treatment of the diseases from the anterior segment will be gathered.

In chapter 1, a brief introduction about the anatomy of the eye, specially of the anterior segment, and the barriers that it presents for drug passage will be made. The routes of ophthalmic administration in this segment will be discussed, and also a brief introduction to nanoparticles, including their general characteristics, Besides, chapter 2 will define the differents types of nanoparticles and distincts articles will be cited in the diseases named as well as those that have already been approved.

Number of words: 7464

Índice de contenidos

Resumen	2
Abstract	3
Índice de contenidos.....	4
Índice de figuras	6
Glosario de acrónimos	7
Introducción.....	8
Objetivos	8
Planificación.....	9
Capítulo 1	10
1 Anatomía, barreras y administración ocular. Nanopartículas.....	10
1.1. Anatomía del ojo.....	10
1.1.1 Segmento anterior.....	10
1.2. Barreras oculares del segmento anterior.....	12
1.2.1 Barreras estáticas	12
1.2.2 Barreras dinámicas	13
1.2.3 Barreras metabólicas.....	14
1.3. Vías oftálmicas de administración de medicación	14
1.3.1 Tópica	14
1.3.2 Intracameral	15
1.3.3 Subconjuntival.....	15
1.3.4 Administración sistémica	15
1.4. Características generales de las nanopartículas	15
1.4.1 Tamaño	16
1.4.2 Propiedades de la superficie	16
1.4.3 Carga de fármacos	16
1.4.4 Liberación de fármacos.....	17

Capítulo 2.....	18
2 Nanopartículas y enfermedades del segmento anterior.....	18
2.1. Clasificación de las nanopartículas	18
2.1.1 Liposomas.....	18
2.1.2 Niosomas	19
2.1.3 Dendrímeros	20
2.1.4 Nanopartículas lipídicas	20
2.1.4.1 Nanopartículas lipídicas sólidas.....	20
2.1.4.2 Transportadores lipídicos nanoestructurados.....	21
2.1.5 Nanopartículas poliméricas	22
2.1.6 Nanomicelas	22
2.1.7 Nanosuspensiones	23
2.1.8 Nanoemulsiones	23
2.1.9 Microemulsiones	24
2.2. Enfermedades del segmento anterior y tratamiento.....	24
2.2.1 Ojo seco	24
2.2.2 Conjuntivitis	25
2.2.3 Queratitis.....	26
2.2.4 Queratocono.....	27
2.2.5 Glaucoma.....	27
2.2.6 Catarata	27
Perspectivas de futuro y discusión	29
Conclusiones	30
Bibliografía	31

Índice de figuras

Figura 1	10
Figura 2	12
Figura 3	13
Figura 4	14
Figura 5	18
Figura 6	22

Glosario de acrónimos

AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

BAB: barrera hemato – acuosa.

EPR: epitelio pigmentario de la retina.

FDA: administración de alimentos y medicamentos.

HA: humor acuoso.

HV: humor vítreo.

NLC: transportador lipídico nanoestructurado.

NLS: nanopartícula lipídica sólida.

NP: nanopartícula.

OMS: organización mundial de la salud.

PIO: presión intraocular.

QC: queratocono.

SA: segmento anterior.

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el mundo, 2.200 millones de personas presentan una deficiencia visual, entre las más comunes se encuentran diferentes patologías que afectan al segmento anterior, como son las cataratas, las opacidades corneales, el glaucoma, el ojo seco, el pterigion o la conjuntivitis (1).

La administración de fármacos en la superficie ocular ha supuesto siempre un obstáculo debido a las barreras que presenta el ojo, tanto funcionales como estructurales. Las barreras estructurales pueden ser dinámicas o estáticas, mientras que el parpadeo, la rotura de la lágrima y el aclaramiento lagrimal forman parte de las barreras fisiológicas (2).

La administración por vía tópica impide un suministro eficaz de los fármacos y ofrece una baja biodisponibilidad debido a las barreras mencionadas anteriormente, de forma que la cantidad final de medicamento que llega al humor acuoso es menor al 5% (2,3).

Las nanopartículas (NPs) han supuesto un gran avance en este campo, permitiendo aumentar la biodisponibilidad de los fármacos, mejorando su absorción, aumentando el tiempo de liberación, estableciendo dianas específicas para la liberación y protegiendo al principio activo contra la degradación metabólica y enzimática. Todo esto permite que se reduzca el número de dosis que el paciente debe administrar, favoreciendo un mejor cumplimiento por su parte (2,3).

Existen diferentes tipos de nanopartículas, entre las que se encuentran los liposomas, los niosomas, las micelas, las nanosuspensiones, los dendrímeros, las nanopartículas lipídicas sólidas (NLSs), los transportadores lipídicos nanoestructurados (NLCs), las nanoemulsiones (2–5).

Objetivos

Hacer una revisión y una actualización de las diferentes nanopartículas y sus usos en enfermedades del segmento anterior.

Analizar las ventajas del uso de nanopartículas para tratar patologías del segmento anterior respecto a las vías de administración clásicas.

Conocer los diferentes tipos de nanopartículas que se utilizan actualmente y su rol en el tratamiento de estas enfermedades.

Planificación

El desarrollo de este trabajo se dividió en 4 fases:

Fase 1. Título

Delimitación del título con la tutora y redacción del resumen.

Fase 2. Búsqueda de bibliografía

Durante los meses de noviembre, diciembre y enero se ha ido recogiendo la bibliografía necesaria para la realización del trabajo. Esto se ha realizado principalmente utilizando PubMed y Google Scholar, además al ser un tema en el que existe constante actualización se iban recogiendo artículos según se iban publicando mediante la activación de las alertas de Google Scholar para los términos “nanoparticles AND ocular drug delivery”.

Los criterios de búsqueda fueron principalmente: nanoparticles AND ocular drug delivery, nanoparticles AND anterior segment. La búsqueda también fue realizada para cada nanopartícula por separado buscando el nombre de la misma AND ocular drug delivery.

La bibliografía fue elaborada utilizando el gestor de referencias bibliográficas Zotero.

Durante el mes de enero se establece el índice y se redactan los objetivos del trabajo, así como la introducción de este y son enviados a la tutora, con la que se concierta una reunión para revisarlos.

Fase 3. Elaboración del TFG

Durante los meses de febrero, marzo, abril y mediados de mayo se procede a la redacción del trabajo y se le va enviando a la tutora poco a poco y organizando reuniones para ir comentando los puntos que se van realizando.

Fase 4. Correcciones finales

Durante la segunda quincena de mayo y el mes de junio hasta la fecha de entrega del TFG se realizan diferentes correcciones para acabar de darle forma al trabajo, así como la elaboración de las figuras.

Capítulo 1

1.1 Anatomía del ojo

El ojo se puede dividir en dos partes: el segmento anterior, que abarca el tercio frontal y el segmento posterior, que comprende los dos tercios restantes. El segmento anterior está formado por la córnea, la conjuntiva, el iris, el cristalino, el cuerpo ciliar y el humor acuoso (HA), además, este se divide en cámara anterior y cámara posterior. Por otra parte, el segmento posterior lo conforman el humor vítreo (HV), la retina, la coroides, la esclera y el nervio óptico (6,7). La figura 1 muestra los dos segmentos en los que se divide el ojo con sus partes correspondientes.

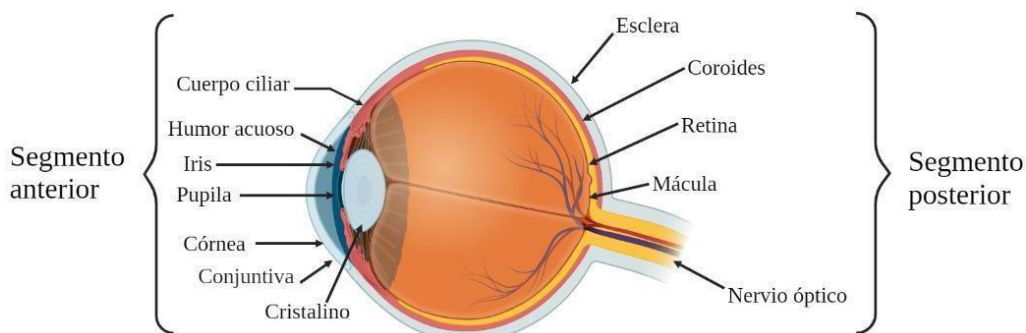


Figura 1. Segmentos anterior y posterior del ojo. Elaboración propia utilizando BioRender.co

La superficie ocular es una unidad funcional, de gran relevancia en este tema debido a su gran participación en la distribución de fármacos en el segmento anterior, que está formada por: la mucosa que recubre el globo ocular, los párpados, el limbo esclero-corneal, el epitelio corneal y la película lagrimal (8).

1.1.1 Segmento anterior

a) Córnea

La córnea es una estructura transparente, avascular (9), esférica y convexa (8) que sirve de protección para el ojo, mantiene la presión intraocular (PIO) y en ella se juntan los músculos ciliares (4). Además, es la principal vía de administración de fármacos por vía tópica (9). Está formada por diferentes capas: el epitelio corneal, la membrana de Bowman, el estroma, la membrana de Descemet y el endotelio (8). En la tabla 1 se muestran las diferentes funciones que tiene cada una de estas capas.

Capa	Epitelio corneal	Membrana de Bowman	Estroma	Membrana de Descemet	Endotelio
Funciones	Protege al ojo de cuerpos extraños. Absorbe nutrientes del oxígeno y el HA.	Protege el estroma corneal.	Está compuesto de queratocitos que ayudan al mantenimiento y reparación de la córnea	Ancla el epitelio y el endotelio a los tejidos conectivos	Regula los fluidos y el transporte de solutos entre el humor acuoso y el compartimento estromal

Tabla 1. Capas de la córnea y funciones (7)

b) Conjuntiva

Es una membrana mucosa delgada y transparente que tiene múltiples venas de pequeño tamaño que aportan nutrientes al ojo. Su función principal es mantener los párpados y la superficie del ojo húmedas y lubricadas y proteger el ojo de agentes patógenos externos (7).

La conjuntiva es más permeable que la córnea, sobre todo en el paso de compuestos hidrofílicos (9).

c) Humor acuoso

Es un fluido transparente que le aporta al ojo nutrientes esenciales y ayuda a mantener la PIO controlando el canal de Schlem (4).

d) Pupila

Es la parte negra situada en el centro del ojo, su función es regular la cantidad de luz que entra en este (4).

e) Iris

Es una estructura contráctil, coloreada y redonda que rodea la pupila. Contiene células epiteliales pigmentadas que hacen que los fármacos se acumulen y alterando la farmacocinética de estos (9).

f) Cuerpo ciliar

Es un anillo de tejido muy musculado, que se puede dividir en músculo ciliar, que controla la curvatura del cristalino, y epitelio ciliar, que produce el humor acuoso (7).

El epitelio ciliar y los vasos sanguíneos del iris conforman la barrera hemato – acuosa (BAB) que impide que entren moléculas desde la circulación sistémica al humor acuoso (9).

g) Cristalino

Es una estructura transparente y biconvexa que se encuentra detrás del iris. Su función principal es focalizar los rayos de luz en la retina y puede modificar su forma según si se contraen o se relajan los músculos ciliares que lo rodean (7).

1.2 Barreras oculares

Las barreras del ojo se pueden dividir según sus características en barreras estáticas, dinámicas o metabólicas.

1.2.1 Barreras estáticas

Son barreras físicas, las del segmento anterior son la córnea, la conjuntiva y la barrera hemato-acuosa. En el segmento posterior se encuentran la esclera, la coroides y el epitelio pigmentario de la retina (EPR) (10).

a) Córnea

El epitelio corneal es la barrera principal debido a las uniones estrechas en las células de la superficie (10). Permite el transporte pasivo de fármacos hidrofóbicos y bloquea el transporte de los hidrofílicos (6).

En la figura 2 se pueden observar las diferentes capas de la barrera corneal.

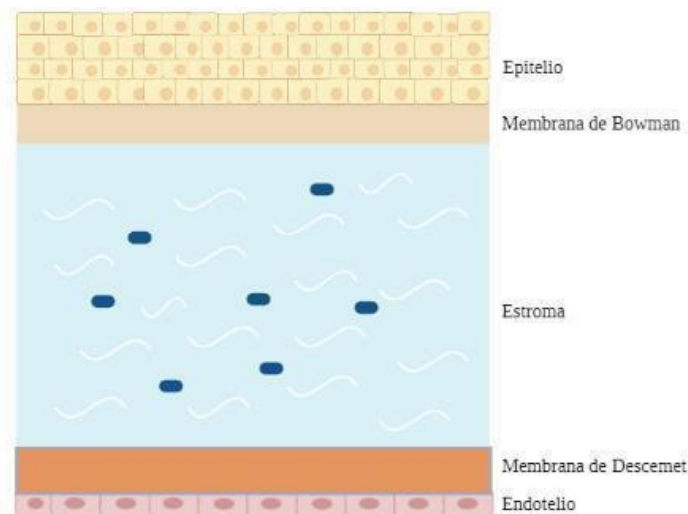


Figura 2. Barrera corneal. Elaboración propia utilizando BioRender.com

b) Conjuntiva

Forma la película lagrimal y presenta afinidad lipofílica por los fármacos debido a sus espacios paracelulares (6).

En la figura 3 se muestra la barrera conjuntival.

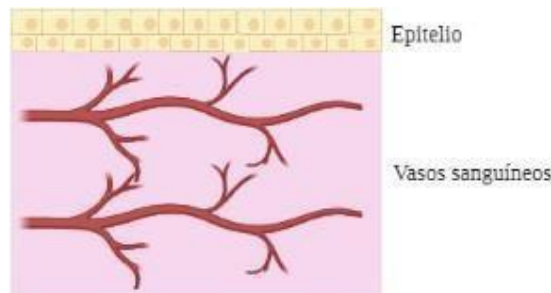


Figura 3. Barrera conjuntival. Elaboración propia utilizando BioRender.com

c) Barrera hemato-acuosa

Limita la difusión de iones y pequeños solutos, regula la secreción del humor acuoso (6).

1.2.2 Barreras dinámicas

Son las barreras fisiológicas que están en constante cambio como la película lagrimal, los flujos sanguíneos y linfáticos y el humor acuoso (6).

a) Película lagrimal, lagrimeo y drenaje

La película lagrimal es la barrera dinámica más importante para la liberación de fármacos en el ojo (11). Está formada por tres capas: la capa superficial, que es la lipídica, la capa del medio es la acuosa y la más interna es la mucínica (6). Estas capas se pueden apreciar en la figura 3.

La capa mucínica crea una película de gel hidrofílica que limpia los patógenos y restringe la liberación de fármacos, sobre todo los hidrofóbicos. La producción de fluido lagrimal impide la acumulación de los fármacos (6) y las lisozimas presentes pueden producir su degradación (12).

Además, la administración de gotas estimula el ojo, produciendo un parpadeo reflejo y aumentando así la cantidad de lágrima, reduciéndose la biodisponibilidad del fármaco (11).

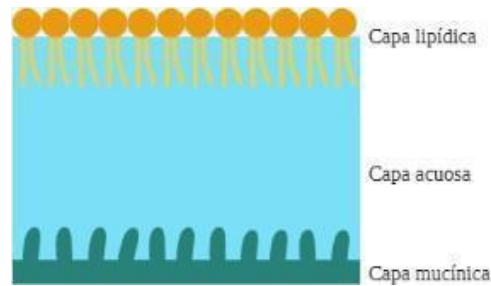


Figura 4. Capas de la película lagrimal.
Elaboración propia utilizando BioRender.com

b) Flujo sanguíneo y linfático de la conjuntiva y el humor acuoso

La circulación sanguínea es responsable del 85% de la perfusión ocular y ayuda a la desaparición de los fármacos disminuyendo la concentración de los hidrofílicos. Mantienen la función metabólica y proporcionan inmunidad (6).

c) Humor acuoso

Protege a las estructuras avasculares y las proviene de nutrientes para mantener la homeostasis ocular. Es un camino sencillo para la distribución de fármacos en el ojo (6).

1.2.3 Barreras metabólicas

Dentro de estas encontramos las enzimas y las bombas de flujo.

a) Enzimas

Como el citocromo P450, oxidasa monoamina, enzimas lisosomales (9), degradan los fármacos y están presentes especialmente en el iris, la coroides y el EPR (10).

b) Bombas de flujo en el endotelio capilar

Favorecen o restringen el transporte de sustratos y la biodisponibilidad de fármacos tanto hidrofílicos como hidrofóbicos (6,12).

1.3 Vías oftálmicas de administración de medicación

Para la administración de fármacos en el segmento anterior existen cuatro vías: tópica, intracameral, subconjuntival y sistémica.

1.3.1 Tópica

Es la vía más común, incluye formas de administración como aceites, suspensiones, geles y soluciones, lo que se corresponde con el 90% de las formulaciones oftalmológicas que se encuentran en el mercado y los principales lugares de acción son la córnea, la conjuntiva y la esclera (13).

No es invasiva pero su biodisponibilidad es menor al 5% ya que el tiempo de residencia es muy corto (14). La administración por vía tópica evita la barrera hemato-acuosa pero no las barreras conjuntivales y corneales (15). Además, se ve reducida por el lagrimeo (14) y más del 95% del fármaco es eliminado mediante el conducto nasolacrimal (16).

Este tipo de administración necesita dosis altas, así como frecuentes, lo que puede ser un inconveniente para el paciente y provocar efectos secundarios (14).

Del mismo modo, la presencia de enzimas en el cuerpo ciliar degrada el fármaco en el humor acuoso y la permeabilidad corneal depende del tamaño de la molécula, de la carga de esta y de la hidrofiliadad del fármaco (16).

1.3.2 Intracameral

Se aplican en la cámara anterior, frecuentemente tras operaciones de cataratas para prevenir una endoftalmitis (9).

Evita tanto la barrera hemato-acuosa como la conjuntival y la corneal, además presenta tanto una alta biodisponibilidad como una alta eficacia con una cantidad de fármaco baja, las desventajas que presenta son que tanto la preparación como la correcta dosificación son difíciles de conseguir y a menudo se necesita reconstituirla, además puede tener complicaciones como toxicidad (9,15).

1.3.3 Subconjuntival

Este tipo de vía presenta una administración fácil y poco invasiva, evitando la barrera hemato-acuosa y la corneal, también tiene una buena eficacia y alta biodisponibilidad, así como, una liberación del fármaco mantenida, asegurando una alta concentración a nivel local y mejorando la penetración de fármacos solubles en agua ya que atraviesa el epitelio corneal. Por otra parte, no evita las barreras dinámicas, como el flujo sanguíneo y el linfático y el paciente puede presentar molestias en el lugar de aplicación, así como irritación (9,15).

1.3.4 Administración sistémica

Puede ser vía oral o vía intravenosa, ambas evitan la barrera corneal y la oral presenta la ventaja de que no es invasiva, aunque la biodisponibilidad es baja debido a la absorción sistémica, siendo esta menor del 2%, y a la barrera hemato-acuosa. También cabe tener en cuenta que el requerimiento de altas dosis aumenta el riesgo de padecer efectos adversos (9,15).

1.4 Características generales de las nanopartículas

Las nanopartículas son partículas con un diámetro menor de 1 μm que pueden estar compuestas de diferentes polímeros naturales o sintéticos, así como, por lípidos o materiales inorgánicos (17).

Las nanopartículas ideales deberían presentar las siguientes características (18):

- Distribución uniforme de tamaño nanométrico.
- Alta estabilidad en medios biológicos.
- Alta capacidad de carga útil.
- Biodisponibilidad avanzada.
- Biodegradabilidad y alta biocompatibilidad.
- Liberación controlada.
- Captación celular controlada y efecto farmacodinámico mejorado.
- Facilidad de ampliación a fabricación a gran escala.
- Rentabilidad.

Las características generales de las nanopartículas son: el tamaño, las propiedades de su superficie, la carga de los fármacos y la liberación de estos.

1.4.1 Tamaño

El tamaño de las nanopartículas influye tanto en su capacidad de carga como en el mecanismo de liberación, por ello, estas deben ser lo suficientemente pequeñas como para atravesar las barreras oculares, de forma que cuánto más pequeñas sean, mejor estabilidad y biodisponibilidad presentarán (19).

De forma general, las preparaciones para administración oftálmica no deben contener partículas de más de 10 μm , además es preferible que sean de un tamaño reducido y uniforme, puesto que brindan una mayor estabilidad y una distribución biológica más favorable (3). Del mismo modo, cuanto más pequeñas sean las partículas, más rápidamente penetrarán en la capa interna de mucina de la película lagrimal (20).

1.4.2 Propiedades de la superficie

Las propiedades de la superficie de las nanopartículas incluyen su carga y la hidrofobicidad o su hidroficidad, estas dos últimas características también influyen en la capacidad de penetración y distribución del medicamento (19).

El potencial zero se utiliza para caracterizar la carga superficial de las nanopartículas, indicando el potencial eléctrico que estas presentan teniendo en cuenta la composición de las partículas y el medio en el que se dispersan, además puede usarse para determinar si un componente activo está encapsulado en la superficie de la nanopartícula o en el centro de la misma (21).

1.4.3 Carga de fármacos

Las nanopartículas deben tener una alta capacidad de carga de fármacos, lo que disminuye la cantidad de componentes que se necesitan en la matriz y la solubilidad del fármaco en la matriz excipiente determina tanto la capacidad de carga como la eficacia de atrapamiento (21).

1.4.4 Liberación de fármacos

La velocidad de liberación de los fármacos se ve determinada por la solubilidad del mismo, la difusión a través de la matriz de nanopartículas, la degradación o erosión de la matriz y un conjunto de procesos de erosión y difusión (21).

La liberación está controlada de forma principal por el proceso de difusión si el medicamento se difunde más rápido de lo que tarda en erosionar la matriz (21).

Capítulo 2

2.1 Clasificación de las nanopartículas

La biodisponibilidad de los fármacos en el ojo se ve limitada debido a, como se ha mencionado anteriormente, diferentes barreras, tanto estáticas como dinámicas y metabólicas, lo que requiere administraciones frecuentes del medicamento para obtener el efecto deseado, por ello, es de gran importancia desarrollar nuevos sistemas de administración que permitan un aumento y una mejora de la biodisponibilidad, reduciendo así los posibles efectos tóxicos (15,22).

Las nanopartículas se pueden dividir en: liposomas, dendrímeros, nanopartículas lipídicas sólidas, transportadores lipídicos nanoestructurados, nanopartículas poliméricas, nanomicelas, niosomas, nanosuspensiones o nanoemulsiones. En la figura 5 se puede ver la estructura de cada una de ellas.

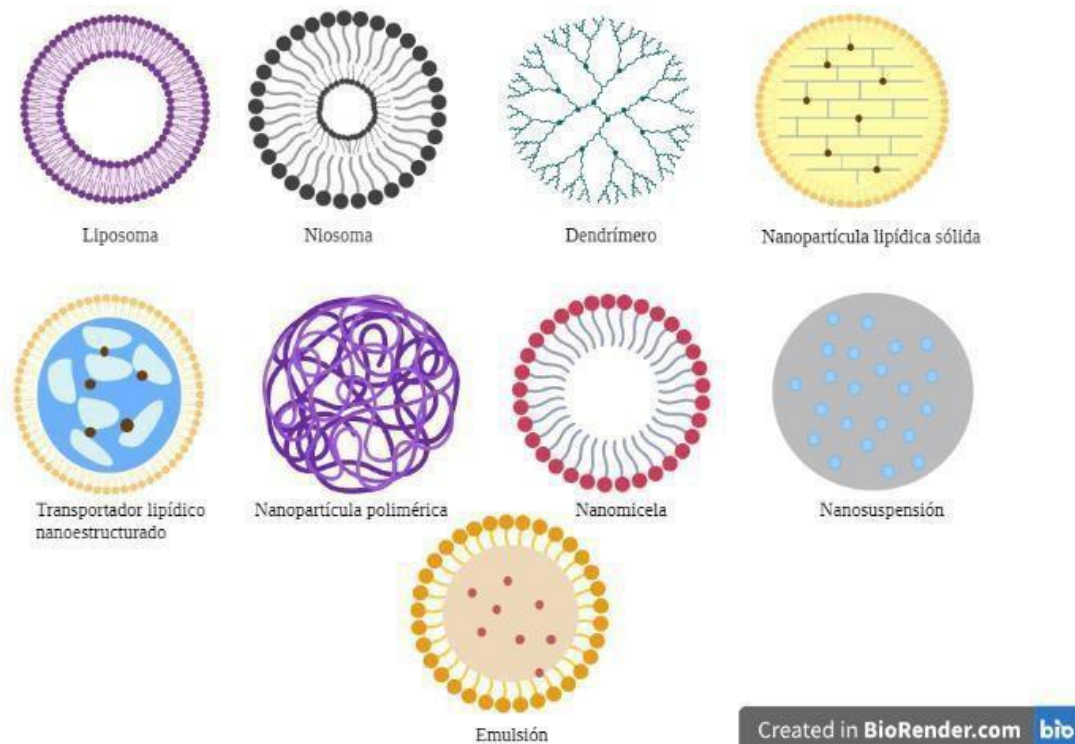


Figura 5. Clasificación de las nanopartículas. Elaboración propia utilizando BioRender.com.

2.1.1 Liposomas

Son vesículas esféricas de lípidos formadas por uno o más estratos de fosfolípidos y que contienen un núcleo acuoso. Su tamaño varía entre 0.08 y 10 μm y en función de este y del número de bicapas de fosfolípidos se clasifican en: pequeñas vesículas unilamelares con un tamaño que oscila entre 10 y 100 nm, grandes vesículas de una sola capa y de entre 100 y 300 nm o vesículas multilaminares con más de una capa de fosfolípidos (23).

Los liposomas son una opción eficaz para la administración de fármacos oftálmicos debido a su capacidad para encapsular tanto fármacos hidrófilos como hidrófobos, los hidrófobos en las bicapas de fosfolípidos y los hidrófilos en el núcleo acuoso, además debido a su estructura y composición similares a la de las membranas celulares son biodegradables y generalmente bien tolerados por los tejidos oculares (23,24).

Gracias a la estructura lipídica de los liposomas, su uso en la administración ocular de fármacos puede mejorar la solubilidad de estos, reducir su eliminación de la superficie tisular, prolongar el perfil de liberación y mejorar la capacidad de orientación, además, son capaces de transportar grandes cantidades de fármacos y pueden modificarse para controlar sus propiedades físico-químicas y biofísicas, lo que permite ajustar sus características biológicas según las necesidades (11,25).

Para mejorar la administración de fármacos hidrosolubles, se pueden adherir a la córnea mediante el recubrimiento con un polímero adhesivo o mediante la dispersión de liposomas en un gel adhesivo y su superficie también puede modificarse mediante la fijación de ligandos según las propiedades que se deseen, lo que permite una administración selectiva del fármaco. Además, los liposomas que están cargados positivamente muestran una alta afinidad por la mucina con carga negativa que se encuentra en el epitelio corneal, lo que facilita la administración del fármaco (26,27).

Los liposomas son biocompatibles, biodegradables y no causan una respuesta inmunológica, es decir, son no inmunogénicos, además, al poder ser preparados en diferentes formas de dosificación facilitan su administración mediante casi todas las vías de administración de fármacos y ayudan a reducir la frecuencia de dosis (27,28).

Sin embargo, existen algunos inconvenientes asociados al uso de liposomas como un coste de producción relativamente alto, una vida media corta y que, en algunos casos pueden producirse fugas del fármaco, además tienen una baja estabilidad (25,28).

2.1.2 Niosomas

Los niosomas son un tipo de vesículas formadas por tensioactivos anfifílicos no iónicos y de la misma forma que los liposomas son bicapa (29,30). Además de los tensioactivos no iónicos están compuestos por colesterol o sus derivados y los fármacos que se vayan a encapsular en él, pudiendo ser estos tanto hidrófilos como hidrófobos, en el caso de los hidrófilos estos se encapsulan en el núcleo del niosoma, mientras que los hidrófobos quedan atrapados en la región hidrófoba de la bicapa (31).

Las ventajas que ofrecen frente a otras nanopartículas son: su estabilidad química comparada con la de los liposomas, el poder encapsular fármacos tanto hidrófilos como hidrófobos, tener una baja toxicidad debido a su naturaleza no iónica, a diferencia de los fosfolípidos no se necesitan precauciones ni condiciones especiales para la manipulación de los tensioactivos, muestran flexibilidad en su estructura, como en su composición, fluidez o tamaño, pueden mejorar el rendimiento de los medicamentos al permitir una liberación controlada en una ubicación específica y, en último lugar, son biodegradables, biocompatibles, mucoadhesivos y no inmunogénicos (28,30,32).

Sin embargo, también muestran desventajas como una ineficaz carga del fármaco o una filtración del medicamento encapsulado junto con la posibilidad de la agregación y

la fusión de las vesículas, además para su fabricación se requiere un equipo especializado y su coste es elevado (28).

2.1.3 Dendrímeros

Los dendrímeros son polímeros sintéticos tridimensionales altamente ramificados y con una estructura muy precisa, tienen un peso molecular único y una tendencia a adquirir una forma globular a medida que alcanzan un tamaño determinado, además cuentan con una superficie terminal muy funcional formada por grupos carboxilo, amino y/o hidroxilo (33). Específicamente, su estructura esférica y su habilidad para atravesar fácilmente las membranas celulares, gracias a su tamaño y afinidad por los lípidos, los convierten en sistemas ideales de liberación de fármacos (34).

Un dendrímero típico consiste en tres componentes principales (34,35):

- a) Núcleo, se localiza en el centro del dendrímero, es el punto de partida sintético y está formado por uno o más átomos, generalmente una molécula multifuncional.
- b) Las unidades de ramificación, que se unen de forma covalente a la molécula del núcleo y se repiten en una serie de capas concéntricas a las que se les denomina “generaciones”.
- c) Los grupos funcionales terminales, se encuentran en la superficie de la arquitectura dendrítica y están determinados por la ruta sintética seguida y la generación del dendrímero. Estos pueden conferir propiedades específicas y permiten la interacción con otras moléculas o superficies.

Su tamaño pequeño y controlado, su amplia versatilidad química y su capacidad de carga y liberación controlada de fármacos, así como la posibilidad de administrar mediante ellos medicamentos tanto lipofílicos como hidrofílicos hacen que los dendrímeros sean una opción ideal para el diseño de sistemas de liberación de medicamentos (28,36).

No obstante, a pesar de sus ventajas también presentan diferentes problemas, como la aparición de modificaciones químicas en la molécula del fármaco que dan lugar a citotoxicidad, así como una baja eficacia de encapsulación y una baja capacidad de almacenamiento (28).

2.1.4 Nanopartículas lipídicas

Las nanopartículas lipídicas tienen un tamaño de entre 50 – 1000 nm y consisten en una matriz sólida lipofílica en la que se pueden incorporar las moléculas activas. Existen dos generaciones de nanopartículas lipídicas: la primera generación se corresponde con las nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) y la segunda con los transportadores lipídicos nanoestructurados (NLC) (15,37).

2.1.4.1 Nanopartículas lipídicas sólidas

Las SLNs tienen un tamaño de entre 40-1000 nm, forma esférica y están formadas por lípidos que son sólidos a temperatura ambiente, como los ácidos grasos o las ceras. Además, incluyen agentes estabilizadores, que suelen ser surfactantes, que reducen la energía de interfase entre la fase lipídica y la acuosa durante la fabricación. Normalmente, el compuesto activo se agrega en la fase lipídica ya que la gran mayoría de los fármacos

presentan una baja solubilidad en agua, aunque también se pueden añadir fármacos hidrófilos (38,39).

Para la incorporación del fármaco en las nanopartículas lipídicas sólidas existen 3 modelos diferentes (40):

- **Modelo de matriz homogénea**

El fármaco se distribuye de manera uniforme alrededor de la estructura de la nanopartícula (40).

- **Modelo de cáscara enriquecida con fármaco**

El fármaco se concentra en la superficie. Estas SLNs permiten una liberación rápida del fármaco (40).

- **Modelo de núcleo enriquecido con fármaco**

El fármaco se concentra en el interior y está rodeado por una matriz lipídica (40).

Las nanopartículas lipídicas sólidas no son tóxicas, previenen la degradación de fármacos lipofílicos y muestran estabilidad durante un periodo de tiempo largo, además, permiten una administración selectiva del fármaco con una superficie que es fácil de modificar, y, es posible su producción a gran escala (39).

Por otra parte, las desventajas que presentan son una capacidad de carga inadecuada junto con la expulsión del fármaco tras estar almacenado durante cierto tiempo (28).

2.1.4.2 Transportadores lipídicos nanoestructurados

Los transportadores lipídicos nanoestructurados fueron introducidos para solucionar desventajas de las nanopartículas lipídicas sólidas como la limitada capacidad de carga que presentan, así como la posible fuga del fármaco o el riesgo de gelificación, también mejoran la biodisponibilidad del medicamento en el tejido ocular (28,41). Esto se consiguió mediante la introducción de un porcentaje de lípidos líquidos incompatibles adicionales que provocan imperfecciones en la red cristalina (15,42).

Una desventaja que muestran este tipo de transportadores son los efectos citotóxicos que se relacionan con la naturaleza de la matriz y la concentración (28).

Los NLCs pueden dividirse en 3 tipos, cuya estructura se puede observar en la figura 6:

- **Amorfos**

Se forma una matriz amorfa sin estructura mezclando lípidos especiales, dando lugar a una matriz no cristalina sin estructura y tienen la capacidad de evitar una expulsión prematura del fármaco (43,44).

- **Estructura múltiple**

Están compuestos por diversos compartimentos de aceite líquido en una matriz sólida, lo que aumenta la solubilidad y, por tanto, la carga de fármaco, además el tiempo de

liberación se prolonga ya que los compartimentos están rodeados por una matriz lipídica sólida, que impide la fuga del fármaco y permite su liberación controlada (43,44).

- **Imperfectos**

Consisten en una mezcla de ácidos grasos que conforman varios lípidos con una cadena de carbono, creando imperfecciones en la estructura cristalina que son directamente proporcionales a la capacidad de carga de fármacos para principios activos lipofílicos, de este modo, la carga del fármaco puede aumentarse mediante el incremento de las imperfecciones (43,44).

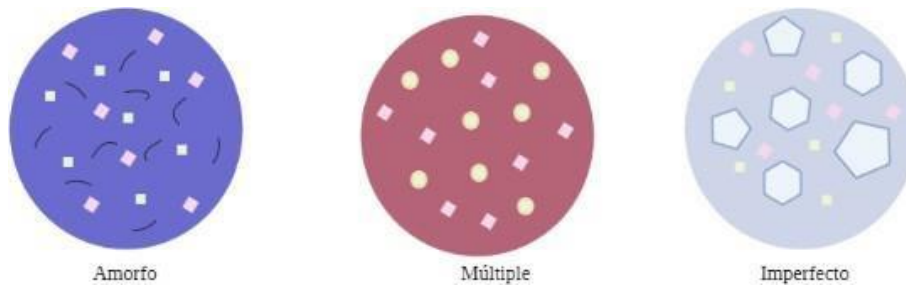


Figura 6. Tipos de transportadores lipídicos nanoestructurados. Elaboración propia utilizando BioRender.com.

2.1.5 Nanopartículas poliméricas

Las nanopartículas poliméricas son partículas sólidas coloidales que tienen un tamaño que oscila entre 10 y 1000 nm. Están compuestas de polímeros o copolímeros biodegradables y biocompatibles, que pueden atrapar o encapsular el fármaco en su interior, ya sea adsorbido físicamente en la superficie o unido de forma química a la misma (45,46).

Entre sus ventajas se encuentran su pequeño tamaño, su biodegradabilidad, la solubilidad en agua, que no son tóxicas, que tienen una larga vida útil, que se mantienen estables durante su almacenamiento y protegen al fármaco de la degradación, mejoran la estabilidad de sustancias fácilmente volátiles, su preparación es sencilla y permiten una mayor concentración de un principio activo farmacéutico en el lugar diana, evitando la distribución inespecífica y aumentando la penetración intracelular, incrementándose a la vez la absorción del fármaco (28,45,47).

Las desventajas que presentan las nanopartículas son una baja carga de fármaco, la producción de agregación de partículas, una liberación explosiva del medicamento a causa de la gran área de superficie, citotoxicidad y la falta de técnicas de producción a gran escala (28).

2.1.6 Nanomicelas

Las nanomicelas son estructuras coloidales formadas por moléculas o monómeros anfifílicos que tienen la capacidad de autoensamblarse en un medio acuoso, el autoensamblaje tiene lugar por encima de cierta concentración, a la que se le conoce como concentración micelar crítica. Estas pueden tener diversos tamaños, entre 10-200 nm, y

diversas formas, como esféricas, cilíndricas o de estrella (3,48,49).

Generalmente, constan de dos partes: un núcleo hidrofóbico pequeño, que puede contener fármacos o agentes hidrofóbicos y establecer interacciones con ellos, y una cola hidrofílica larga que ayuda a rodear al complejo de la fase acuosa, mejorando su solubilidad (49).

El incremento de la concentración de polímeros anfílicos en las nanomicelas permite lograr una mayor capacidad de encapsulación. Por otra parte, las micelas poliméricas presentan una menor concentración micelar crítica, es decir, se autoensamblan antes y, además, tienen una forma más estable (18).

Las nanomicelas ofrecen diferentes beneficios como la liberación gradual de fármacos, baja toxicidad, capacidad para transportar grandes cantidades de fármacos, mayor estabilidad y superficies con elevada capacidad para modificarse, ayudando todo esto a mejorar el cumplimiento por parte del paciente (16).

2.1.7 Nanosuspensiones

Las nanosuspensiones son dispersiones acuosas heterogéneas y nanométricas que tienen un surfactante que actúa de estabilizador (35).

El uso de nanosuspensiones es la única opción cuando una molécula de fármaco presenta múltiples desventajas, como la imposibilidad de formar una sal, un gran peso molecular, una alta dosis o un punto de fusión elevado que complican la creación de formulaciones adecuadas (35,50). Las nanosuspensiones tienen la capacidad de solucionar estos problemas relacionados con los principios activos farmacéuticos al retenerlos en un estado cristalino mientras permiten incrementar la carga del fármaco durante el proceso de desarrollo de la formulación (50).

Otras ventajas que ofrecen son una mayor estabilidad junto a una liberación más sostenida del medicamento, también mejoran el tiempo de retención en los tejidos precorneales y aumentan la biodisponibilidad en el espacio ocular de fármacos insolubles en el líquido lagrimal, además, reducen la irritación en los tejidos oculares y presentan una facilidad de formulación en forma de gotas así como la posibilidad de esterilización (23,50). Por otra parte, los fármacos con baja solubilidad en medios acuosos y orgánicos se pueden formular de manera sencilla en nanosuspensiones y la flexibilidad que estas presentan en la cantidad de fármaco va desde 1 mg/ml hasta 400 mg/ml lo que permite formular tanto nanosuspensiones muy diluidas como muy concentradas (51).

La incorporación de diferentes polímeros, como poloxámeros, fosfolípidos y derivados de la celulosa, como estabilizadores en las nanosuspensiones, puede prevenir la agregación y brindar estabilidad física (18).

Con el fin de lograr una liberación prolongada del fármaco durante un tiempo determinado, las nanosuspensiones pueden ser incorporadas en una base de hidrogel apropiada, una base mucoadhesiva e incluso en insertos oculares (51).

2.1.8 Nanoemulsiones

Las nanoemulsiones son sistemas coloidales no estables termodinámicamente formadas por dos fases líquidas, aceite disperso en agua o agua dispersa en aceite, en las

que la presencia de un emulsionante es esencial para crear gotas de un tamaño reducido, además desempeña un papel crucial en la estabilización de estas. En el desarrollo de las nanoemulsiones, comúnmente se utiliza un tensioactivo como emulsionante, aunque tanto las proteínas como los lípidos también han demostrado ser efectivos (35,52,53).

Este tipo de nanopartículas presentan propiedades físico-químicas únicas, entre las que se incluyen una alta capacidad para disolver diferentes fármacos, así como la capacidad de actuar como potenciadores de la penetración para facilitar la administración de medicamentos en la córnea. Además, su baja tensión superficial asegura una buena propagación en la córnea y una mezcla adecuada con los componentes de la película pre corneal, lo que mejoraría la interacción entre el fármaco y el epitelio corneal (54).

Del mismo modo, al incrementar la proporción de la fase oleosa dispersa, es posible aumentar la viscosidad de las nanoemulsiones con el objetivo de mejorar su biodisponibilidad en el lugar diana. Asimismo, al añadir polímeros solubles en agua, se puede lograr la formación de un gel que prolongue el tiempo de retención de la nanoemulsión (18).

2.1.9 Microemulsiones

Las microemulsiones, al igual que las nanoemulsiones son sistemas coloidales, y aunque en la literatura actual existen diversas confusiones al respecto, es preciso diferenciarlas, ya que, las microemulsiones, a diferencia de las nanoemulsiones, son termodinámicamente estables. Por tanto, se puede decir que las microemulsiones son sistemas coloidales isotrópicos, es decir, que presentan las mismas propiedades en todas las direcciones, y que están formadas por una mezcla de aceite, agua y tensioactivos que forman sistemas diferentes según la composición que contengan o las condiciones ambientales, formando hasta tres fases diferentes (53).

Las microemulsiones más utilizadas con las de aceite en agua, ya que permiten encapsular fármacos lipofílicos con el fin de que estos se dispersen en un medio acuoso (53).

2.2 Enfermedades del segmento anterior y tratamiento con nanopartículas

El desarrollo de nanopartículas para tratar enfermedades del segmento anterior va en aumento con los años y cada día son más el número de estudios al respecto, incluso en algunos casos existen ya fármacos comercializados. Estos estudios se centran especialmente en el tratamiento de: ojo seco, conjuntivitis, queratitis, queratocono y glaucoma, además de, en el tratamiento post-quirúrgico tras una intervención de cataratas.

2.2.1 Ojo seco

El ojo seco es una enfermedad desencadenada por múltiples factores que afecta a la superficie ocular y a la película lagrimal, provocando un aumento de la osmolaridad de la lágrima e inflamación de la superficie del ojo, lo que le causa al paciente una sensación de incomodidad, así como visión borrosa, cuya causa más frecuente es la disfunción de las

glándulas de Meibomio (55–57).

La primera nanopartícula para la administración oftálmica de fármacos fue aprobada en el 2002 por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos, esta consiste en una nanoemulsión de Ciclosporina A cuyo nombre es Restasis® y está indicada para el tratamiento del ojo seco (3,35).

Otras nanopartículas aprobadas por la FDA para el tratamiento de esta patología son las nanomicelas que contienen Ciclosporina A y se conocen como Cequa®, que fueron aprobadas en 2018 y una nanosuspensión compuesta por Loteprednol etabonato llamada Eysuvis® aprobada en el año 2020 (3,35).

Además, también existen productos sanitarios, como son las lágrimas artificiales, aprobados por la FDA y que se utilizan para el tratamiento de esta patología. Estas son principalmente liposomas, algunos ejemplos son: Vyseo®, Clarimist® o Tears Again, y se utilizan en casos de ojo seco leve o moderado, además está probado que estas formulaciones liposomadas consiguen mejores resultados que otras fórmulas comerciales convencionales (26).

A lo largo de los últimos años no se ha dejado de investigar en este campo y se han seguido realizando diferentes estudios sobre el uso de nanopartículas para el tratamiento del ojo seco, entre los que se pueden encontrar los mencionados a continuación.

En 2016 Hwang et al. (58) utilizaron las micelas para la liberación de la Ciclosporina A en el ojo, un inmunosupresor, y realizaron un estudio en conejos, comparando los resultados tras la instilación de las micelas por un lado y una emulsión comercial por el otro. Al realizarles el test de Schirmer se obtuvo una secreción lagrimal de 10 mm en los que habían recibido la Ciclosporina A comercial y de 13 mm en los que había sido usada la micela, además, el efecto de esta última fue mucho más notable en la morfología conjuntival epitelial.

En el año 2018, Ren et al. (57) estudiaron la encapsulación de la Azitromicina en un liposoma para el tratamiento del ojo seco. La Azitromicina es un antibiótico que ha demostrado ser útil para el tratamiento de la disfunción de las glándulas de Meibomio, pero insoluble en agua y con una baja solubilidad en aceite, por lo que es importante desarrollar una nanopartícula que permita mejorar su biodisponibilidad en el ojo. De este modo y tras la encapsulación del fármaco en un liposoma y su correspondiente aplicación en ratas, se concluyó que el principio activo se mantenía estable durante el almacenamiento y la penetración corneal fue dos veces mayor que la de una solución de Azitromicina (57).

En el 2021, Chen et al. (59) recubrieron el fármaco Dexametasona, que es un glucocorticoide, de nanopartículas poliméricas y realizaron un estudio in vivo e in vitro en conejos, aplicándole a un grupo la Dexametasona en una suspensión tres veces al día todos los días y la Dexametasona en una nanopartícula polimérica un día sí y otro no. Tras esto, se determinó que la instilación de nanopartículas mostraban una mejor recuperación del epitelio corneal, así como una disminución tanto de la opacidad corneal como de los indicadores de inflamación, siendo restaurada la secreción lagrimal.

2.2.2 Conjuntivitis

La conjuntivitis, como su nombre indica, es una inflamación de la conjuntiva, en la

que el paciente presenta lagrimeo, sensación de arenilla y ardor, así como una secreción (56).

En función del tipo de secreción se podrá clasificar el tipo de conjuntivitis según sean: alérgicas, bacterianas o por una infección vírica (56).

Actualmente existen diversos estudios sobre el uso de nanopartículas para el tratamiento de la conjuntivitis, especialmente de la de tipo bacteriano, aunque no existe ninguna que esté aprobada por la FDA para su administración.

Khalil et al. (60) publicaron en el año 2016 un estudio en el que se encapsulaba en un niosoma el fármaco Lomefloxacino HCl, un antibiótico, para tratar la conjuntivitis con un origen bacteriano. Este análisis se llevó a cabo en conejos, tratando a un grupo con el niosoma y al otro con unas gotas comerciales del mismo principio activo y comparando ambos con un grupo de control que estaba infectado, pero no tratado. Finalmente, las conclusiones a las que se llegaron fueron que los niosomas favorecían la penetración del fármaco y ayudaban a concentrar su efecto en la córnea comparado con el preparado comercial, además la recuperación fue rápida y completa.

En el 2022 Kassae y Mahboobian (61) publicaron un estudio sobre el uso de Besifloxacino, un antibiótico perteneciente al grupo de las fluoroquinolonas, transportado mediante una nanoemulsión, para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana y se compararon los resultados con los de una suspensión de control del mismo fármaco, mostrando la nanoemulsión una mayor duración de la acción y se consiguió una buena penetración así como una buena eficacia antimicrobiana con un tercio del principio activo que se había usado en el preparado de control.

2.2.3 Queratitis

La queratitis se corresponde con una inflamación de la córnea en la que aparecen opacidades granulares y opalescentes debido a la tumefacción de las células del epitelio junto con infiltraciones en el interior de este (56).

Este tipo de patología puede tener múltiples orígenes, la mayor parte de ellos infecciosos, entre los que se encuentran: adenovirus, herpes simple y herpes zóster, bacterias, hongos, molusco contagioso o infecciones víricas sistémicas como puede ser la varicela (56).

Se ha estudiado el tratamiento de la queratitis fúngica en conejos, por ejemplo, en el 2019 El-Nabarawi et al. (62) investigaron el uso de niosomas cargados con Natamicina, un antifúngico, en geles de Ketorolaco Trometamina, un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Este análisis concluyó que los resultados obtenidos con esta combinación eran mejores que los de los demás ensayos farmacéuticos realizados *in vitro*, así como un porcentaje de curación superior en la parte experimental. Del mismo modo, tanto la permeabilidad corneal como la biodisponibilidad en el ojo se vieron incrementadas respecto a otras formulaciones.

Otro estudio del mismo año, realizado en este caso por Khames et al. (63) analizaba las NLSs como transportadoras de Natamicina, pues es el único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la queratitis fúngica. En este trabajo, concluyeron que las nanopartículas lipídicas sólidas ofrecían un tiempo de liberación de 10 horas, al igual que una mejora de la penetración corneal y de la actividad antifúngica.

2.2.4 Queratocono

El queratocono (QC) es una ectasia corneal progresiva en la que se va produciendo un adelgazamiento de la córnea, causando una protrusión y un astigmatismo irregular (56).

En el año 2021, se publicó un estudio realizado por Varela-Fernández et al. (64) en el que se analizaba el uso de nanopartículas de Quitosano con aniones de tripolifosfato (TPP) y de Quitosano-Sulfobutiléter- β -Ciclodextrina cargadas de Lactoferrina, siendo el Quitosano un polímero natural y la Lactoferrina una glicoproteína, concluyéndose que ambos tipos de nanopartículas mostraban una buena estabilidad durante el almacenamiento permitiendo las dos una liberación controlada de la Lactoferrina y proporcionando un alto perfil de retención ocular durante 240 minutos por lo menos, de forma que el uso de nanopartículas para el tratamiento el QC podría ser una gran alternativa a los procedimientos actuales, ya que todos los tratamientos existentes son invasivos (64).

En el 2022, Varela-Fernández et al. (65) estudiaron el uso de NLC como transportadores de Lactoferrina, estos mostraron una buena estabilidad durante su almacenamiento y proporcionaron una liberación controlada de la Lactoferrina junto con buenas propiedades mucoadhesivas pudiéndose convertir en una buena alternativa farmacéutica para el tratamiento del QC.

2.2.5 Glaucoma

El glaucoma es un conjunto de enfermedades que se caracterizan por ser una neuropatía óptica progresiva crónica que genera cambios morfológicos en la papila del ojo, así como disminución de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), lo que va ocasionando la pérdida del campo visual junto con la muerte progresiva de las células ganglionares situadas en la retina. En muchos casos la PIO es un factor clave y que se puede modificar (56).

Esta patología presenta diferentes clasificaciones, puede ser congénito o adquirido, de ángulo abierto o cerrado y primario o secundario (56).

En la actualidad, sólo existe una nanopartícula aprobada por la FDA para el tratamiento del glaucoma o la hipertensión ocular, esta es una microemulsión de Latanoprost, un análogo de las prostaglandinas, cuyo nombre comercial es Xelpros® y que fue autorizada en el año 2018 (3).

Existen muchos otros estudios sobre la encapsulación de principios activos farmacológicos en nanopartículas como terapia para el glaucoma o la PIO elevada. Por un lado, en el 2018 se publicó un estudio realizado por Arroyo et al. (66) en el que se comparaba el efecto de un liposoma cargado con una dosis de Timolol maleato, 10 veces menor que la de las gotas comerciales, demostrando un efecto de reducción de la PIO prolongado y un gran potencial como tratamiento. En el mismo año, se evaluó también el uso de liposomas, pero en este caso conteniendo Brinzolamida, obteniendo unos resultados similares, un aumento del tiempo de efecto junto con una reducción más prolongada de la PIO que las formulaciones comerciales (67).

2.2.6 Catarata

La catarata consiste en una opacificación del cristalino, que puede ser adquirida o

congénita y que provoca una variación del índice refractivo de este, causando una pérdida de visión y siendo responsable de entre el 40 y el 60% de los casos de ceguera del mundo. Dependiendo de su localización pueden clasificarse en: cortical, nuclear o subcapsular posterior (56,68).

Actualmente, no existe ninguna nanopartícula que permita el tratamiento o la prevención de las cataratas y la única solución posible es la quirúrgica (68). Aun así, existen algunos estudios sobre nanopartículas que contienen fármacos para tratar la inflamación que se produce tras la cirugía.

En el año 2017 se publicó un estudio realizado por Yu et al. (69) y sus colaboradores en el que se estudiaban los NLC como transportadores de Nepafenaco, un AINE, para tratar la inflamación post-quirúrgica. Tras la liberación in vitro, se observó que la liberación del fármaco se había mantenido durante 24 horas, además la penetración corneal se veía aumentada al estar contenido en el NLC. Todo esto permitiría a los pacientes obtener un mejor efecto durante un periodo de tiempo mayor y con una frecuencia de dosis menor.

Perspectivas de futuro y discusión

Durante las últimas décadas se ha estudiado mucho el uso de las nanopartículas como sistemas de liberación de fármacos en numerosos campos de la medicina. En el caso de la administración oftálmica de medicamentos, se han desarrollado diversas formulaciones para poder superar las diferentes barreras del ojo con el fin de lograr una mayor biodisponibilidad a la vez que se disminuye la dosis de medicamento necesaria.

A pesar de que existen numerosos estudios al respecto, son pocas, en comparación, las fórmulas aprobadas por la FDA para el tratamiento de las enfermedades oculares, en este caso, del segmento anterior.

El alto coste de producción, así como el tiempo que requieren los estudios y la poca inversión que recibe el campo de la investigación, podrían ser posibles causas de este problema.

Los resultados obtenidos en todos los estudios son prometedores y podrían abrir la puerta a mejorar los tratamientos de las enfermedades mencionadas a lo largo de este trabajo, facilitando el cumplimiento por parte del paciente y logrando una mejor curación, en un tiempo mejor y con una cantidad de fármaco reducida respecto a las formulaciones comerciales convencionales, lo que disminuiría la aparición, tanto de efectos tóxicos como secundarios.

El uso de nanopartículas es algo más habitual cada día, pues ofrecen infinidad de ventajas respecto a la administración convencional, lo que en el futuro podrá contribuir al tratamiento de múltiples enfermedades. Por ejemplo, en el caso del QC, para el cual, la única opción disponible es un tratamiento invasivo, supondría un antes y un después, al igual que el hecho de lograr una NP que sea capaz de ralentizar el envejecimiento del cristalino en el caso de las cataratas.

La existencia de diferentes NPs con diferentes características es también una ventaja a la hora del desarrollo de las mismas, puesto que en el caso de que con una no se lograra el efecto deseado, podría conseguirse mediante la utilización de otra distinta, o mismo, modificando las características de la primera.

Con todo esto, podría decirse que el uso de las NPs es optimista en cuanto al tratamiento de las enfermedades del SA y es un campo en el que aún queda mucho por descubrir y donde la investigación cuenta con un papel imprescindible.

Conclusiones

1. Las barreras oculares del ojo impiden que la mayor parte del fármaco se absorba en él, requiriéndose más dosis para lograr el efecto deseado y reduciendo la biodisponibilidad de este.
2. La vía de administración oftálmica más común es la tópica. Esta presenta un tiempo de residencia muy bajo y, además, la mayor parte del fármaco (95%) es eliminada mediante el lagrimeo, por lo que a pesar de ser la más habitual es la que provoca una biodisponibilidad más baja.
3. Los liposomas pueden administrarse por casi todas las vías oftálmicas y permiten controlar sus propiedades físico-químicas y biofísicas, siendo posible que se adapten según las necesidades.
4. Las nanosuspensiones tienen la capacidad de solucionar problemas relacionados con los fármacos y en muchas ocasiones son la única opción.
5. El tratamiento del ojo seco y del glaucoma son las patologías en las que más se está investigando el uso de nanopartículas y las únicas en las que existen fármacos aprobados como lo son Restasis®, Cequa® y Vyseo® para el ojo seco y Xelpros® para el glaucoma y la PIO elevada.
6. Todos los estudios ofrecen resultados prometedores, abriendo la puerta a nuevos fármacos que podrían estar en el mercado en un futuro muy próximo.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la visión [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 [citado 22 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331423>
2. Das B, Nayak AK, Mallick S. Lipid-based nanocarriers for ocular drug delivery: An updated review. *J Drug Deliv Sci Technol.* octubre de 2022;76:103780.
3. Onugwu AL, Nwagwu CS, Onugwu OS, Echezona AC, Agbo CP, Ihim SA, et al. Nanotechnology based drug delivery systems for the treatment of anterior segment eye diseases. *J Controlled Release.* febrero de 2023;354:465-88.
4. Akhter MH, Ahmad I, Alshahrani MY, Al-Harbi AI, Khalilullah H, Afzal O, et al. Drug Delivery Challenges and Current Progress in Nanocarrier-Based Ocular Therapeutic System. *Gels.* 28 de enero de 2022;8(2):82.
5. Bhandari M, Nguyen S, Yazdani M, Utheim TP, Hagesaether E. The Therapeutic Benefits of Nanoencapsulation in Drug Delivery to the Anterior Segment of the Eye: A Systematic Review. *Front Pharmacol.* 13 de mayo de 2022;13:903519.
6. Navarro-Partida J, Castro-Castaneda CR, Santa Cruz-Pavlovich FJ, Aceves-Franco LA, Guy TO, Santos A. Lipid-Based Nanocarriers as Topical Drug Delivery Systems for Intraocular Diseases. *Pharmaceutics.* 9 de mayo de 2021;13(5):678.
7. Xu X, Zuo YY. Nanomedicine for Ocular Drug Delivery. En: Gu N, editor. *Nanomedicine* [Internet]. Singapore: Springer Nature Singapore; 2022 [citado 16 de abril de 2023]. p. 1-32. (Micro/Nano Technologies). Disponible en: https://link.springer.com/10.1007/978-981-13-9374-7_32-1
8. Sridhar M. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(2):190.
9. Gugleva V, Andonova V. Recent Progress of Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers as Ocular Drug Delivery Platforms. *Pharmaceutics.* 22 de marzo de 2023;16(3):474.
10. Wang R, Gao Y, Liu A, Zhai G. A review of nanocarrier-mediated drug delivery systems for posterior segment eye disease: challenges analysis and recent advances. *J Drug Target.* 9 de agosto de 2021;29(7):687-702.
11. Wang C, Pang Y. Nano-based eye drop: Topical and noninvasive therapy for ocular diseases. *Adv Drug Deliv Rev.* marzo de 2023;194:114721.
12. Campos PM, Petrilli R, Lopez RFV. The prominence of the dosage form design to treat ocular diseases. *Int J Pharm.* agosto de 2020;586:119577.
13. Tsung TH, Chen YH, Lu DW. Updates on Biodegradable Formulations for Ocular Drug Delivery. *Pharmaceutics.* 22 de febrero de 2023;15(3):734.
14. Ahmed S, Amin MM, Sayed S. Ocular Drug Delivery: a Comprehensive Review. *AAPS PharmSciTech.* 14 de febrero de 2023;24(2):66.

15. Janagam DR, Wu L, Lowe TL. Nanoparticles for drug delivery to the anterior segment of the eye. *Adv Drug Deliv Rev.* diciembre de 2017;122:31-64.
16. Shastri DH, Silva AC, Almeida H. Ocular Delivery of Therapeutic Proteins: A Review. *Pharmaceutics.* 6 de enero de 2023;15(1):205.
17. Joseph RR, Venkatraman SS. Drug delivery to the eye: what benefits do nanocarriers offer? *Nanomed.* marzo de 2017;12(6):683-702.
18. Wu KY, Ashkar S, Jain S, Marchand M, Tran SD. Breaking Barriers in Eye Treatment: Polymeric Nano-Based Drug-Delivery System for Anterior Segment Diseases and Glaucoma. *Polymers.* 9 de marzo de 2023;15(6):1373.
19. Han H, Li S, Xu M, Zhong Y, Fan W, Xu J, et al. Polymer- and lipid-based nanocarriers for ocular drug delivery: Current status and future perspectives. *Adv Drug Deliv Rev.* mayo de 2023;196:114770.
20. Lai SK, Wang YY, Hanes J. Mucus-penetrating nanoparticles for drug and gene delivery to mucosal tissues. *Adv Drug Deliv Rev.* febrero de 2009;61(2):158-71.
21. Keservani RK, Kesharwani RK, Sharma AK, editores. *Advances in Novel Formulations for Drug Delivery [Internet].* 1.^a ed. Wiley; 2023 [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781394167708>
22. Gaudana R, Ananthula HK, Parenky A, Mitra AK. Ocular Drug Delivery. *AAPS J.* septiembre de 2010;12(3):348-60.
23. Bhattacharjee A, Das PJ, Adhikari P, Marbaniang D, Pal P, Ray S, et al. Novel drug delivery systems for ocular therapy: With special reference to liposomal ocular delivery. *Eur J Ophthalmol.* enero de 2019;29(1):113-26.
24. Wang TZ, Liu XX, Wang SY, Liu Y, Pan XY, Wang JJ, et al. Engineering Advanced Drug Delivery Systems for Dry Eye: A Review. *Bioengineering.* 31 de diciembre de 2022;10(1):53.
25. Maurya P. PHARMACEUTICAL LIPOSOMAL DRUG DELIVERY: A COMPLETE REVIEW OF NEW DELIVERY SYSTEM. 2021;7(8).
26. Nagai N, Otake H. Novel drug delivery systems for the management of dry eye. *Adv Drug Deliv Rev.* diciembre de 2022;191:114582.
27. Rehman AU, Akram S, Seralin A, Vandamme T, Anton N. Lipid nanocarriers: Formulation, properties, and applications. En: *Smart Nanocontainers [Internet].* Elsevier; 2020 [citado 12 de mayo de 2023]. p. 355-82. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128167700000216>
28. Gorantla S, Rapalli VK, Waghule T, Singh PP, Dubey SK, Saha RN, et al. Nanocarriers for ocular drug delivery: current status and translational opportunity. *RSC Adv.* 2020;10(46):27835-55.

29. Reimondez-Troitiño S, Csaba N, Alonso MJ, De La Fuente M. Nanotherapies for the treatment of ocular diseases. *Eur J Pharm Biopharm.* septiembre de 2015;95:279-93.
30. Kaur IP, Garg A, Singla AK, Aggarwal D. Vesicular systems in ocular drug delivery: an overview. *Int J Pharm.* enero de 2004;269(1):1-14.
31. Ritwiset A, Krongsuk S, Johns JR. Molecular structure and dynamical properties of niosome bilayers with and without cholesterol incorporation: A molecular dynamics simulation study. *Appl Surf Sci.* septiembre de 2016;380:23-31.
32. Carafa M, Santucci E, Lucania G. Lidocaine-loaded non-ionic surfactant vesicles: characterization and in vitro permeation studies. *Int J Pharm.* enero de 2002;231(1):21-32.
33. Liu M, Fréchet JMJ. Designing dendrimers for drug delivery. *Pharm Sci Technol Today.* octubre de 1999;2(10):393-401.
34. Chaniotakis N, Thermos K, Kalomiraki M. Dendrimers as tunable vectors of drug delivery systems and biomedical and ocular applications. *Int J Nanomedicine.* diciembre de 2015;1.
35. Khiev D, Mohamed ZA, Vichare R, Paulson R, Bhatia S, Mohapatra S, et al. Emerging Nano-Formulations and Nanomedicines Applications for Ocular Drug Delivery. *Nanomaterials.* 12 de enero de 2021;11(1):173.
36. Rodríguez Villanueva J, Navarro MG, Rodríguez Villanueva L. Dendrimers as a promising tool in ocular therapeutics: Latest advances and perspectives. *Int J Pharm.* septiembre de 2016;511(1):359-66.
37. H. Muller R, Shegokar R, M. Keck C. 20 Years of Lipid Nanoparticles (SLN & NLC): Present State of Development & Industrial Applications. *Curr Drug Discov Technol.* 1 de septiembre de 2011;8(3):207-27.
38. Bonilla L, Espina M, Severino P, Cano A, Ettcheto M, Camins A, et al. Lipid Nanoparticles for the Posterior Eye Segment. *Pharmaceutics.* 31 de diciembre de 2021;14(1):90.
39. Naseri N, Valizadeh H, Zakeri-Milani P. Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers: Structure, Preparation and Application. *Adv Pharm Bull.* 19 de septiembre de 2015;5(3):305-13.
40. Müller RH, Radtke M, Wissing SA. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Adv Drug Deliv Rev.* noviembre de 2002;54:S131-55.
41. Seyfoddin A, Shaw J, Al-Kassas R. Solid lipid nanoparticles for ocular drug delivery. *Drug Deliv.* octubre de 2010;17(7):467-89.
42. Souto EB, Wissing SA, Barbosa CM, Müller RH. Evaluation of the physical stability of SLN and NLC before and after incorporation into hydrogel formulations. *Eur J Pharm Biopharm.* julio de 2004;58(1):83-90.

43. Haider M, Abdin SM, Kamal L, Orive G. Nanostructured Lipid Carriers for Delivery of Chemotherapeutics: A Review. *Pharmaceutics*. 23 de marzo de 2020;12(3):288.
44. Khosa A, Reddi S, Saha RN. Nanostructured lipid carriers for site-specific drug delivery. *Biomed Pharmacother*. julio de 2018;103:598-613.
45. Yadav HKS, Almokdad AA, Shaluf SIM, Debe MS. Polymer-Based Nanomaterials for Drug-Delivery Carriers. En: *Nanocarriers for Drug Delivery* [Internet]. Elsevier; 2019 [citado 15 de mayo de 2023]. p. 531-56. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128140338000175>
46. Safari J, Zarnegar Z. Advanced drug delivery systems: Nanotechnology of health design A review. *J Saudi Chem Soc*. abril de 2014;18(2):85-99.
47. Omerović N, Vranić E. Application of nanoparticles in ocular drug delivery systems. *Health Technol*. enero de 2020;10(1):61-78.
48. Vaishya RD, Khurana V, Patel S, Mitra AK. Controlled ocular drug delivery with nanomicelles. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. septiembre de 2014;6(5):422-37.
49. Mofidfar M, Abdi B, Ahadian S, Mostafavi E, Desai TA, Abbasi F, et al. Drug delivery to the anterior segment of the eye: A review of current and future treatment strategies. *Int J Pharm*. septiembre de 2021;607:120924.
50. Jacob S, Nair AB, Shah J. Emerging role of nanosuspensions in drug delivery systems. *Biomater Res*. diciembre de 2020;24(1):3.
51. Patravale VB, Date AA, Kulkarni RM. Nanosuspensions: a promising drug delivery strategy. *J Pharm Pharmacol*. 18 de febrero de 2010;56(7):827-40.
52. Gupta A, Eral HB, Hatton TA, Doyle PS. Nanoemulsions: formation, properties and applications. *Soft Matter*. 2016;12(11):2826-41.
53. McClements DJ. Nanoemulsions versus microemulsions: terminology, differences, and similarities. *Soft Matter*. 2012;8(6):1719-29.
54. Morsi N, Ibrahim M, Refai H, El Sorogy H. Nanoemulsion-based electrolyte triggered in situ gel for ocular delivery of acetazolamide. *Eur J Pharm Sci*. junio de 2017;104:302-14.
55. Seen S, Tong L. Dry eye disease and oxidative stress. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. junio de 2018;96(4):e412-20.
56. Kanski. *Oftalmología clínica, Novena edición - ClinicalKey Student* [Internet]. [citado 24 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.clinicalkey-com.ezbusc.usc.gal/student/content/toc/3-s2.0-C20200021031>
57. Ren T, Lin X, Zhang Q, You D, Liu X, Tao X, et al. Encapsulation of Azithromycin Ion Pair in Liposome for Enhancing Ocular Delivery and Therapeutic Efficacy on Dry Eye. *Mol Pharm*. 5 de noviembre de 2018;15(11):4862-71.

58. Hwang SJ, Kang H, Cha KH, Cho W, Park J, Park HJ, et al. Cyclosporine A micellar delivery system for dry eyes. *Int J Nanomedicine*. junio de 2016;2921.
59. Chen L, Wu F, Pang Y, Yan D, Zhang S, Chen F, et al. Therapeutic nanocoating of ocular surface. *Nano Today*. diciembre de 2021;41:101309.
60. Khalil RM, Abdelbary GA, Basha M, Awad GEA, el-Hashemy HA. Enhancement of lomefloxacin Hcl ocular efficacy via niosomal encapsulation: *in vitro* characterization and *in vivo* evaluation. *J Liposome Res*. 2 de octubre de 2017;27(4):312-23.
61. Kassae SN, Mahboobian MM. Besifloxacin-loaded ocular nanoemulsions: design, formulation and efficacy evaluation. *Drug Deliv Transl Res*. enero de 2022;12(1):229-39.
62. El-Nabarawi MA, Abd El Rehem RT, Teaima M, Abary M, El-Mofty HM, Khafagy MM, et al. Natamycin niosomes as a promising ocular nanosized delivery system with ketorolac tromethamine for dual effects for treatment of candida rabbit keratitis; *in vitro / in vivo* and histopathological studies. *Drug Dev Ind Pharm*. 3 de junio de 2019;45(6):922-36.
63. Khames A, Khaleel MA, El-Badawy MF, El-Nezhawy AOH. Natamycin solid lipid nanoparticles – sustained ocular delivery system of higher corneal penetration against deep fungal keratitis: preparation and optimization. *Int J Nanomedicine*. abril de 2019;Volume 14:2515-31.
64. Varela-Fernández R, García-Otero X, Díaz-Tomé V, Regueiro U, López-López M, González-Barcia M, et al. Design, Optimization, and Characterization of Lactoferrin-Loaded Chitosan/TPP and Chitosan/Sulfobutylether- β -cyclodextrin Nanoparticles as a Pharmacological Alternative for Keratoconus Treatment. *ACS Appl Mater Interfaces*. 27 de enero de 2021;13(3):3559-75.
65. Varela-Fernández R, García-Otero X, Díaz-Tomé V, Regueiro U, López-López M, González-Barcia M, et al. Lactoferrin-loaded nanostructured lipid carriers (NLCs) as a new formulation for optimized ocular drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm*. marzo de 2022;172:144-56.
66. Arroyo CM, Quinteros D, Cózar-Bernal MJ, Palma SD, Rabasco AM, González-Rodríguez ML. Ophthalmic administration of a 10-fold-lower dose of conventional nanoliposome formulations caused levels of intraocular pressure similar to those induced by marketed eye drops. *Eur J Pharm Sci*. enero de 2018;111:186-94.
67. Wang F, Bao X, Fang A, Li H, Zhou Y, Liu Y, et al. Nanoliposome-Encapsulated Brinzolamide-hydropropyl- β -cyclodextrin Inclusion Complex: A Potential Therapeutic Ocular Drug-Delivery System. *Front Pharmacol*. 13 de febrero de 2018;9:91.
68. Cetinel S, Montemagno C. Nanotechnology for the Prevention and Treatment of Cataract: Asia-Pac *J Ophthalmol*. 2015;4(6):381-7.
69. Yu S, Tan G, Liu D, Yang X, Pan W. Nanostructured lipid carrier (NLC)-based novel hydrogels as potential carriers for nepafenac applied after cataract surgery for the treatment of inflammation: design, characterization and *in vitro* cellular inhibition and uptake studies. *RSC Adv*. 2017;7(27):16668-77.