

REAL ACADEMIA DE DOCTORES
DE ESPAÑA

**NANOSISTEMAS Y MICROSISTEMAS
FARMACÉUTICOS COMO
PLATAFORMAS TERAPÉUTICAS EN LAS
PATOLOGÍAS NEURODEGENERATIVAS
DE LA RETINA**

DISCURSO PRONUNCIADO POR LA

Excma. Sra. Dra. Dña. ROCÍO HERRERO VANRELL

EN EL ACTO DE SU TOMA DE POSESIÓN
COMO ACADÉMICA DE NÚMERO
EL DÍA 2 DE ABRIL DE 2025

Y CONTESTACIÓN DE LA ACADÉMICA DE NÚMERO

Excma. Sra. Dra. Dña. ROSA BASANTE POL



**MADRID
MMXXV**

A José

A mis hijos Rocío, Alejandro y José Luis

A mi nieta Valeria

ÍNDICE:

DISCURSO DE INGRESO DE LA Excma. Sra. Dra. Dña. ROCÍO HERRERO VANRELL	11
AGRADECIMIENTOS Y JUSTIFICACIÓN	11
NANOSISTEMAS Y MICROSISTEMAS FARMACÉUTICOS COMO PLATAFORMAS TERAPÉUTICAS EN LAS PATOLOGÍAS NEURODEGENERATIVAS DE LA RETINA ...	19
1 INTRODUCCIÓN	19
1.1 El ojo	19
1.2 Afecciones oculares y deficiencia visual. Organización mundial de la salud (OMS).	21
2. PATOLOGÍAS OCULARES NEURODEGENERATIVAS DEL SEGMENTO POSTERIOR.	21
2.1 Retinopatía diabética	23
2.2 Degeneración macular asociada a la edad.	24
2.3 Glaucoma.	25
2.4 Enfermedades genéticas	26
3. ADMINISTRACIÓN OFTÁLMICA DE MEDICAMENTOS ...	27
4. TECNOLOGÍAS Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS PATOLOGÍAS NEURODEGENERATIVAS DEL SEGMENTO POSTERIOR	29
4.1 Terapia farmacológica combinada... ..	31
4.2 Formulaciones convencionales... ..	32
5. SISTEMAS DE CESIÓN CONTROLADA PARA EL TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS NEURODEGENERATIVAS DE LA RETINA	35

6	IMPLANTES Y LENTES DE CONTACTO	
	MEDICAMENTOSAS..	38
6.1	Implantes en la práctica clínica ..	38
6.2	Implantes en fase de desarrollo ..	41
6.3	Lentes de contacto medicamentosas ..	43
7	MICROSISTEMAS DE CESIÓN CONTROLADA	45
7.1	Micropartículas de administración tópica..	47
7.2	Microesferas de administración intraocular	48
7.2.1	Esterilización de las microesferas	49
7.2.2	Administración intraocular de microesferas...	50
7.2.3	Microesferas en el tratamiento de patologías neurodegenerativas del segmento posterior	51
7.2.4	Microesferas multicargadas...	57
7.2.5	Microesferas como herramientas en ingeniería tisular y terapia génica.	59
7.3	Otros microsistemas	61
8.	NANOSISTEMAS DE CESIÓN CONTROLADA ..	61
8.1	Hidrogeles. polímeros bioadhesivos	61
8.2	Sistemas de gelificación in-situ .	62
8.3	Liposomas	63
8.3.1	Liposomas para aumentar la biodisponibilidad de las sustancias activas hipotensoras .	63
8.3.2	Liposomas para mejorar la tolerancia de preparados hipotensores ..	65
8.3.3	Liposomas de administración intraocular..	69
8.4	Niosomas	70
8.5	Nanopartículas ..	70
8.6	Nanopartículas lipídicas ..	73
8.7	Andamiajes nanoestructurados...	73
8.8	Dendrímeros .	74
8.9	Microemulsiones y nanoemulsiones	75

9. FORMULACIONES HÍBRIDAS	76
10 SISTEMAS TROYANOS	77
CONSIDERACIONES FINALES	79
BIBLIOGRAFÍA.	85
DISCURSO DE CONTESTACIÓN DE LA Excma. Sra. Dra. Dña. ROSA BASANTE POL	105

ABREVIATURAS

ADN- Ácido desoxiribunucleico

BDNF- Factor de crecimiento neurotrófico derivado del cerebro

CMC- Carboximetilcelulosa

CNTF- Factor de crecimiento neurotrófico ciliar

DMA- N-dimetilacrilamida

DMAE- Degeneración macular asociada a la edad

DMPM-1,2-dimyristoil-sn-glycero-3-fosfocolina

DOPC- 1,2-dioleil-sn-glicero-3-fosfocolina

FDA- Food and Drug Administration

GDNF- Factor de crecimiento neurotrófico derivado de la glía

GPAA- Glaucoma primario de ángulo abierto

HEMA- Hidroxietil-metacrilato

HA- Ácido hialurónico

HPMC- Hidroxipropilmetilcelulosa

LUVs- Vesículas unilamelares grandes

5-MCA-NAT- 5-metoxicarbonilamino-N-acetilriptamina

GUVs- Vesículas multilamelares gigantes

MLVs- Vesículas multilamelares

NVP- N-vinilpirrolidona

OCT- Tomografía de coherencia óptica

OMS- Organización mundial de la salud

PAMAM- Poliamidoamida
PDS- Port Delivery System
PEG- polietilén glicol
pHEMA- poliHEMA
PIGF- Factor de crecimiento derivado de la placenta
PIO- Presión intraocular
PLA- Ácido poli(láctico)
PLAGA o PLGA- Ácido poli(láctico-co-glicólico)
PPI- Poli(propilenimina
PVA- Alcohol polivinílico
PVP- Polivinil pirrolidona
RD- Retinopatía diabética
RFE- Real Farmacopea Española
RNA- Ácido ribonucleico
siRNA- RNA de silenciamiento
SUVs- Vesículas unilamelares pequeñas
TUDCA- Ácido tauroursodeoxicólico
UDCA- Ácido ursodeoxicólico
MLVs- Vesículas multilamelares
ULVs- Vesículas unilamelares
VEGF- Factor de crecimiento vascular endotelial

DISCURSO DE INGRESO.

Excma. Sra. Dra. Dña. ROCÍO HERRERO VANRELL

AGRADECIMIENTOS Y JUSTIFICACIÓN

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Doctores de España,
Excelentísimos e Ilustrísimos Sras. y Sres. Académicos,
Querida familia y amigos,
Señoras y Señores.

Comparezco en el día de hoy en esta sala, para leer el preceptivo discurso de entrada de un Académico de número. Ser miembro de esta insigne Corporación supone para mí un gran honor. Quiero expresar mi más sincera gratitud al presidente, Excelentísimo Sr. Dr. D. Antonio Bascones Martínez y a todos los Académicos de esta Real Institución. De forma muy especial a los que generosamente avalaron mi candidatura para optar a la vacante de la Medalla N.º 16 correspondiente a la Sección de Farmacia (Sección 6ª Farmacia), según resolución del 20 de diciembre de 2021, publicada en el BOE el 4 de febrero de 2022. Gracias a la Excelentísima Sra. Dra. Dña. Rosa Basante Pol perteneciente a la Sección 6ª de Farmacia, al Excelentísimo Sr. Dr. D. José Manuel Ramírez Sebastián, perteneciente a la Sección 4ª de Medicina y al Excelentísimo Sr. Dr. D. Arturo Romero Salvador de la Sección 5ª de Ciencias Experimentales, todos ellos excelentes profesionales y distinguidísimos Académicos.

La Excma. Sra. Dra. Dña. Rosa Basante Pol, me hace el gran honor de contestar a este discurso. Nuestra amistad comenzó

en el entonces Departamento de Galénica bajo la dirección de Don Rafael Cadórniga Carro. Rosa ha sido para mí siempre un referente profesional y personal.

Quiero agradecer a mis mentores los Dres. Rafael Cadórniga y Miguel Refojo que me inculcaron el gusto por la investigación y me ayudaron en la toma de decisiones con sus expertos consejos.

Recuerdo con cariño aquellas aulas de la Facultad de Farmacia abarrotadas de alumnos en las que Don Rafael nos transmitía con entusiasmo los conceptos galénicos que relacionaba, magistralmente, con la Biofarmacia y Farmacocinética. Consideraba la investigación farmacéutica multidisciplinar, altamente diversificada y especializada. Tal y como plasmaba en su discurso de inauguración del Curso Académico 1993 de la Real Academia Nacional de Farmacia, situaba el medicamento en su génesis, transformación, administración y seguimiento en una encrucijada en la que confluyen muchas ramas del saber humano. La consideración multidisciplinar en la que encuadraba el medicamento quedaba patente.

Mis conversaciones con Miguel Refojo, comenzaron en mi estancia como *Research Fellow* en el *Schepens Eye Research Institute* de la Universidad de Harvard. Siempre podía acudir a él y fue no solo mi mentor sino un buen amigo. Científico de reconocido prestigio internacional en el campo de la oftalmología y especialista en biopolímeros y lentes de contacto, me enseñó que el diseño de las formulaciones va de la mano del conocimiento de las patologías a tratar y de la colaboración con otros especialistas. Comencé así a asistir a congresos y reuniones de oftalmólogos en los que comprendí la importancia del conocimiento de la enfermedad desde un punto de vista clínico para el desarrollo de nuestras investigaciones.

También quiero expresar mi gratitud a todas las personas que me han acompañado durante estos años a lo largo de mi trayectoria

profesional. A mis compañeros y amigos de las secciones de Tecnología Farmacéutica y de Historia y Legislación del Departamento de Farmacia y Tecnología Alimentaria de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, con los que he compartido mi actividad profesional desde que tomé la decisión de dedicarme a la docencia y a la investigación. A todos los miembros del grupo de investigación de la Universidad Complutense Innovación, Terapia y Desarrollo Farmacéutico en Oftalmología. En especial a las Dras. Irene Molina y Pilar Pastoriza a las que considero mis maestras, por su generosidad. Desde mi incorporación al Departamento siempre he contado con su apoyo incondicional y su lealtad. A los Dras. Irene Bravo, Vanessa Andrés, Marta Vicario y al Dr. Marco Brugnera, personas con gran espíritu de superación, con las que comparto proyectos de investigación, ciencia y conversaciones enriquecedoras. También agradecer a las Dras. Dolores Veiga y Esther Gil por su ayuda incondicional y a Beatriz de las Heras por haber aceptado formar parte de nuestro grupo de investigación. Con todas ellas disfruto de buenos momentos y mantengo una sincera amistad. A los oftalmólogos, siempre dispuestos a intercambiar opiniones y buscar mejoras en los tratamientos. En especial al Dr. Julián García Sánchez que fue uno de los promotores de la creación del grupo de investigación y a los Dres. José Manuel Benítez del Castillo y Julián García Feijoo que, tan generosamente, participaron en su creación y que continúan siendo miembros del mismo. A todos nuestros colaboradores, nacionales y extranjeros que nos permiten llevar a cabo los estudios de eficacia de las formulaciones que desarrollamos y con los que mantenemos una buena relación personal. Agradecer también a los investigadores predoctorales de nuestro grupo de investigación que me recuerdan siempre el privilegio de nuestro trabajo. A la anterior decana, la Dra. Irene

Iglesias y a la recién nombrada Dra. Pilar Gómez, así como a todos mis amigos y compañeros de la Facultad de Farmacia que me han mostrado siempre su afecto.

En el plano más personal, quiero agradecer a mis padres su esfuerzo, gracias al cual estoy hoy aquí. A mi padre, su ejemplo de lucha y fortaleza, que nos demostró durante su vida y de forma especial en sus últimos años. A mi madre su dedicación y su educación en principios de generosidad y afecto. A mis hermanos Paloma, Teo, Mar, Luis y Ramón, a sus cónyuges y a mis sobrinos con los que comparto las vivencias de una familia numerosa. A mis hijos Rocío, Alejandro y José Luis, a los que he visto crecer convirtiéndose en adultos, por todos los buenos momentos que pasamos juntos. A mi yerno Eduardo y a mi nieta Valeria.

Por último, a mi marido José Luis, persona incondicional con la que me siento afortunada de compartir la aventura de la vida.

Antes de proceder a la lectura del Discurso, debo rendir homenaje a mi predecesora en la Medalla número 16, la Excelentísima Sra. Dra. Dña. Evangelina Palacios Alaiz que tomó posesión como Académica de Número, en esta Academia el 25 de febrero de 1998 con el discurso de ingreso titulado: “Medio siglo de investigación bioquímica en la Facultad de Farmacia de Madrid” al que respondió la Excelentísima Sra. Dra. Dña. María Cascales Angosto. Licenciada y Doctora en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid, la Dra. Palacios fue Profesora Titular de Bioquímica y Biología Molecular del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid hasta 2009. Fue una docente excelente impartiendo diferentes asignaturas de Bioquímica de la Licenciatura en Farmacia, Licenciatura en Bioquímica (Bioquímica Toxicológica), y en el Programa de Doctorado -con mención de Calidad- de Bioquímica y Biología Molecular. Nombrada también Académica Correspondiente de

la Real Academia Nacional de Farmacia en el año 2003, destacó siempre por su profesionalidad, interés y gran dedicación. Ocupó distintos cargos en el ámbito académico dentro de los que destacan la Dirección del Instituto de Bioquímica (Centro Mixto CSIC-UCM) desde 1995 hasta 2000 y la Secretaría Académica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid desde el año 2000 al 2008. También fue miembro del Consejo de Gobierno de la Universidad Complutense de Madrid, por el Sector de Profesores Funcionarios Doctores del Claustro entre los años 2000 y 2006. La contribución a la ciencia realizada por la Dra. Palacios es, sin ninguna duda, destacada. Abordó el estudio del metabolismo y su función clave en la transducción de señales como precursores de mensajeros a nivel inter- e intracelular en el control de la muerte o supervivencia. También investigó las hepatopatías experimentales, destacando los estudios realizados en la hepatocarcinogénesis en modelos animales inducida por tioacetamida y/o etanol. La Dra. Evangelina Palacios falleció el 15 de enero de 2021.

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

El diseño de medicamentos eficaces y seguros requiere un abordaje multidisciplinar que combine el conocimiento de los aspectos clínicos de la enfermedad a tratar, las características biofarmacéuticas de la sustancia medicamentosa en la formulación adecuada a la vía de administración y las propiedades tecnológicas del preparado. El conocimiento de la patología permite una selección del tratamiento farmacológico, empleando el fármaco y la vía de administración más idónea para el objetivo propuesto. La vía de administración condicionará, a su vez, aspectos biofarmacéuticos como el acceso de la sustancia activa al lugar de acción, la forma farmacéutica más adecuada y sus requerimientos.

La tecnología farmacéutica sirve como herramienta para el desarrollo de un medicamento eficaz y seguro, ya que se encarga del diseño, la fabricación y el control de las formas de dosificación. El desarrollo de un medicamento engloba la combinación de un componente activo, responsable del efecto farmacológico, con sustancias auxiliares, conocidas con el nombre de excipientes o coadyuvantes que se transforman en una forma farmacéutica adaptada a la vía de administración. La transformación de un fármaco en un medicamento requiere del concurso de un proceso tecnológico que se compone, a su vez, de una serie de operaciones conocidas como operaciones básicas u operaciones unitarias. Cada operación va acompañada de un riguroso control del proceso y del producto obtenido. Así, la calidad se incorpora como pieza fundamental en la elaboración de los medicamentos y se exige tanto en producto acabado como en cada una de las etapas de la conversión de la sustancia activa en medicamento.

El tratamiento de las enfermedades oculares se lleva a cabo, en la mayoría de los casos, mediante la administración de formulaciones oftálmicas buscando un efecto local. A diferencia de otras rutas de administración, la aparición de un efecto sistémico cuando se emplea la vía ocular se considera una pérdida de la dosis. Dependiendo de la zona a la que deba acceder la sustancia activa se puede acudir a la instilación del preparado en la superficie del ojo o al depósito directo del mismo en una zona cercana al lugar de acción, que puede requerir la ruptura de tegumentos. La elección de la vía de administración más idónea en cada caso dependerá de la localización del tejido diana.

Las formulaciones oftálmicas incluyen preparados líquidos, semisólidos o sólidos que se destinan a la administración por vía tópica, intraocular o periocular. Todos ellos deben formularse teniendo en cuenta las condiciones anatómicas y fisiológicas de la zona de administración y cumplir con los requisitos de la vía

de administración, ya que si no se cumplen estas premisas pueden causar efectos graves que comprometan la visión del paciente. El requisito más importante de este tipo de formas de dosificación es la esterilidad. Tienen que elaborarse, por tanto, con las mismas exigencias que los preparados inyectables.

Las formas galénicas de administración oftálmica han ido evolucionando a lo largo de los años y la tecnología farmacéutica ha permitido el desarrollo de formulaciones más sofisticadas dentro del rango de la nanotecnología y la microtecnología contribuyendo así a un tratamiento más personalizado de la enfermedad, fin último del tratamiento.

Las patologías neurodegenerativas que afectan al segmento posterior son devastadoras y causantes de ceguera irreversible. Dentro de estas enfermedades se encuentran la retinopatía diabética (RD), la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), el glaucoma y distintas afecciones genéticas. Todas ellas tienen en común su cronicidad y sus tratamientos mejorarían significativamente con el empleo de sistemas de cesión controlada. Estas herramientas terapéuticas se sustentan en la combinación de uno o varios biomateriales con una o varias sustancias activas con el objeto de modular su liberación y facilitar su llegada al lugar de acción, manteniendo concentraciones eficaces durante un largo periodo de tiempo.

Es evidente que el desarrollo de sistemas de cesión controlada seguros y eficaces requiere un abordaje multidisciplinar mediante la colaboración estrecha de distintos especialistas. Por todo ello, espero consideren suficientemente justificado el tema objeto de este discurso, que lleva por título: **Nanosistemas y Microsistemas farmacéuticos como plataformas terapéuticas en las patologías neurodegenerativas de la retina.**

NANOSISTEMAS Y MICROSISTEMAS FARMACÉUTICOS COMO PLATAFORMAS TERAPÉUTICAS EN LAS PATOLOGÍAS NEURODEGENERATIVAS DE LA RETINA.

1. INTRODUCCIÓN

La visión es el más dominante de nuestros sentidos. Por esta razón tiene un papel fundamental en la interacción social e interpersonal cuando la comunicación es cara a cara, pudiendo expresarnos mediante señales no verbales como gestos y expresiones faciales⁽¹⁾.

Desde el nacimiento, la visión es fundamental para el desarrollo personal y sustenta la adquisición de habilidades relacionadas con la actividad física como las motoras, coordinación y equilibrio, así como mentales y cognitivas, permitiendo al sujeto relacionarse con el entorno, desarrollar habilidades sociales, fortalecer su autoestima y desenvolverse en el mundo que le rodea. Resulta evidente que la visión juega también un papel fundamental en la independencia.

1.1 El ojo

El ojo es el órgano encargado de la visión. Anatómicamente se divide en dos zonas claramente diferenciadas: el segmento anterior y el segmento posterior, separados por el cristalino. El segmento anterior se encuentra constituido por la superficie ocular, el iris, el cristalino, el cuerpo ciliar y las cámaras anterior y posterior. La superficie ocular se encuentra compuesta por la conjuntiva, la córnea y la película lagrimal. A su vez, el segmento posterior está formado por el vítreo, la retina y la coroides. La esclera también denominada esclerótica es la capa superficial que recubre el globo ocular.

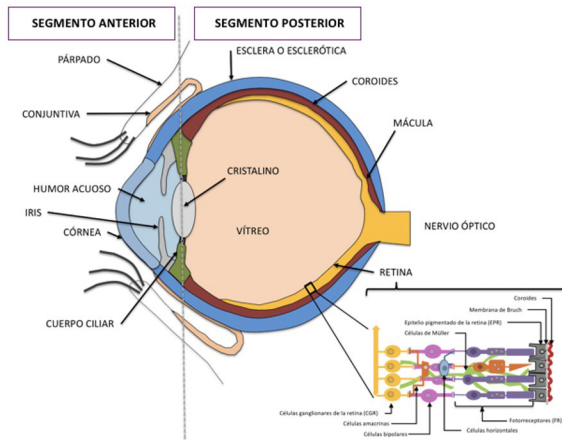


Figura 1- División anatómica del ojo: segmento anterior y segmento posterior. Retina.

La retina es la estructura más interna del globo ocular. Su función principal es transformar la luz en impulsos nerviosos que se transmiten al cerebro a través del nervio óptico. Se encuentra formada por 10 capas diferentes que, desde el punto de vista funcional, se dividen en dos: una capa pigmentada y otra neural. La capa pigmentada, denominada epitelio pigmentario de la retina, es una monocapa de células que contienen melanina. Existen cinco tipos de células neuronales en la retina: los fotorreceptores, las células bipolares, las células ganglionares, las células amacrinas y las células horizontales. La transmisión de la información visual discurre desde los fotorreceptores a las células bipolares y desde aquí hacia las células ganglionares. Los axones de estas últimas se reúnen en una zona denominada papila que forma el nervio óptico. El nervio óptico se considera una prolongación del sistema nervioso central.

La presencia de células gliales juega un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis de la retina. Los astrocitos y las células de Müller participan en la respuesta inflamatoria retiniana

como moduladores y contribuyen a la neuroprotección. En condiciones normales estas células nutren y proporcionan soporte, participan en el metabolismo y regulan la homeostasis de las neuronas. Constituyen además una conexión anatómica y funcional entre las neuronas retinianas y aquellos compartimentos donde se produce intercambio de moléculas como los vasos sanguíneos retinianos⁽²⁾.

1.2. Afecciones oculares y deficiencia visual. Organización mundial de la salud (OMS)

Se entiende por deficiencia visual la afección del sistema visual y una o más de sus funciones por una enfermedad. El informe de la OMS del año 2020 recoge las afecciones oculares comunes que pueden causar deficiencia visual e incluso ceguera. Así, una forma de clasificar las afecciones oculares puede ser atendiendo al criterio de si ocasionan o no deficiencia visual, sin olvidar que cualquiera de ellas puede resultar molesta y dolorosa, influyendo en la calidad de vida de los pacientes afectados. Dentro de las afecciones que pueden causar deficiencia visual e incluso ceguera se encuentran las cataratas como ceguera reversible, la retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad, la opacidad corneal, glaucoma, el error de refracción y el tracoma. En dicho informe, la retinopatía diabética, la degeneración macular asociada y el glaucoma se consideran dentro de las causas principales de ceguera crónica mundiales⁽³⁾

2. PATOLOGÍAS OCULARES NEURODEGENERATIVAS DEL SEGMENTO POSTERIOR

Las patologías neurodegenerativas del segmento posterior afectan a la retina y son causantes de ceguera irreversible. Aparte de la retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad

y el glaucoma también se pueden incluir dentro de este grupo distintas afecciones genéticas como la retinosis pigmentaria, la coroideremia, la acromatopsia o la amaurosis congénita de Leber. Todas ellas causan discapacidad ya que el paciente se enfrenta a deficiencias, limitaciones y restricciones para interactuar con su entorno y llevar a cabo actividades cotidianas.

Con independencia de su etiología, todas las patologías anteriormente mencionadas tienen en común cursar con una degeneración de la retina en el proceso que se conoce como neurodegeneración. Su cronicidad requiere tratamientos que garanticen concentraciones del agente farmacológico en la retina o zonas cercanas, mantenidas durante un largo periodo de tiempo⁽⁴⁾.

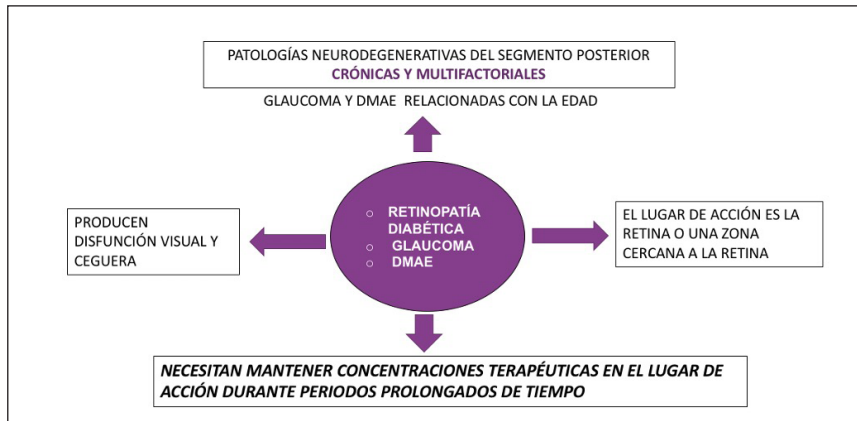


Figura 2- Características comunes de la retinopatía diabética, el glaucoma y la degeneración macular asociada a la edad (DMAE).

La patogénesis de estas enfermedades incluye una interacción compleja de factores metabólicos, funcionales, genéticos y ambientales que las dotan de un carácter multifactorial.

Aunque no existe actualmente un tratamiento curativo de las alteraciones que se producen en los tejidos retinianos se puede retrasar su progresión con un diagnóstico temprano y acudiendo a distintas herramientas terapéuticas.

2.1. Retinopatía diabética

La retinopatía diabética (RD) es una complicación ocular de la diabetes, siendo la primera causa de ceguera en adultos menores de 50 años. En esta patología, la hiperglucemia es la causa fundamental de las alteraciones microvasculares que se producen en la retina. En los primeros estadios, los pacientes no notan pérdida de visión que va siendo progresiva a medida que avanza la enfermedad. El mantenimiento de niveles de glucosa elevados durante largo tiempo conduce a la generación de microaneurismas y aumento de la permeabilidad de los capilares retinianos. En la primera fase, la patología recibe el nombre de retinopatía diabética no proliferativa. Con el transcurso de la enfermedad se producen extravasaciones de líquido, sangre y depósitos de grasa que provocan inflamación en la mácula y que pueden evolucionar a hemorragias intrarretinianas y aparición de edema macular diabético. Cuando la enfermedad se encuentra en un estado avanzado se puede producir una oclusión de los vasos sanguíneos con la consiguiente hipoxia. Al progresar la falta de oxígeno, se estimula la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular, conocido por sus siglas en inglés VEGF y se aumenta la proliferación de neovasos en la retina y en el vítreo, aumentando también la formación de tejido fibroso en lo que se conoce como retinopatía diabética proliferativa. La familia del VEGF cuenta con varios ligandos (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y el factor de crecimiento derivado de la placenta (PIGF)). El VEGF-A es el mediador principal de la señal proangiogénica. VEGF-A cuenta a su vez con cinco isoformas que difieren en la

longitud de su cadena (121, 145, 165, 189 y 206 aminoácidos). El VEGF-165 es la isoforma predominante y un agente clave en la neovascularización⁽⁵⁾.



Figura 3- Visión normal y visión en pacientes con retinopatía diabética.

2.2. Degeneración macular asociada a la edad

La degeneración macular asociada a la edad, conocida también por la sigla DMAE es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a la visión central. Está asociada al envejecimiento y se considera la primera causa de pérdida de visión en el mundo occidental en pacientes de más de 50 años. La DMAE tiene dos formas: húmeda y seca. El tipo más común es la seca (atrófica) que genera una pérdida gradual de la visión central. La patología tiene tres estadios: DMAE precoz, intermedia y avanzada⁽⁶⁾. En la forma seca, las últimas fases incluyen atrofia de la retina y recibe el nombre de atrofia geográfica. Si evoluciona hacia procesos de neovascularización se denomina DMAE húmeda, neovascular o exudativa, siendo la forma menos frecuente, aunque la más agresiva. En la forma húmeda se producen hemorragias y derrames en las distintas capas de la retina, fundamentalmente en la mácula. Los neovasos coroideos invaden la retina desestructurándola y produciendo una pérdida de visión central. Mientras que en la DMAE seca la degeneración se produce de forma lenta, la progresión en la DMAE húmeda se produce con rapidez.

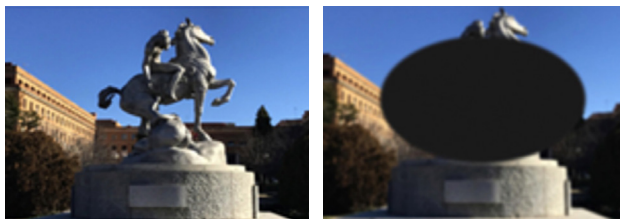


Figura 4- Visión normal y visión en pacientes con DMAE.

2.3. Glaucoma

El glaucoma es un conjunto de enfermedades que producen una lesión en el nervio óptico y la retina. La Academia Americana de Oftalmología, hace referencia a esta patología como una neuropatía óptica progresiva en la que existe una pérdida progresiva de las células ganglionares de la retina, que se traduce en un daño característico en la cabeza del nervio óptico por la desaparición de fibras nerviosas, con la consiguiente pérdida del campo visual⁽⁷⁾. En esta neuropatía óptica degenerativa la muerte gradual de las células ganglionares se extiende a otras células retinianas produciéndose una pérdida de visión periférica en la que la visión queda reducida a su parte central. El aumento de la presión intraocular (PIO), generado por un desequilibrio de la producción y drenaje del humor acuoso, se considera el primer factor de riesgo modificable. La elevación de la PIO compromete el suministro sanguíneo que llega a la retina, viéndose afectadas las estructuras neuronales con atrofia del nervio óptico. Además, se postula que el aumento de la presión sobre en el tejido conectivo de la cabeza del nervio óptico interrumpe el flujo axo-plasmático, bloqueando la llegada de factores neurotróficos endógenos al cuerpo neuronal desde los axones⁽⁸⁾.

Aunque se considera que al tener la presión intraocular elevada existe riesgo de padecer glaucoma, no todos los pacientes con valores altos de la presión intraocular desarrollan la enfermedad. Además, la disminución de la presión intraocular tampoco asegura

la protección frente al progreso de la misma⁽⁹⁾. A esto hay que añadir aquellos pacientes con valores normales de la PIO que padecen la enfermedad, en lo que se conoce como glaucoma normotensivo. Por esta razón, en las últimas décadas, se han estudiado otros factores importantes relacionados con la génesis y el proceso de la degeneración neuronal de la enfermedad, abriendo la puerta a las terapias neuroprotectoras.

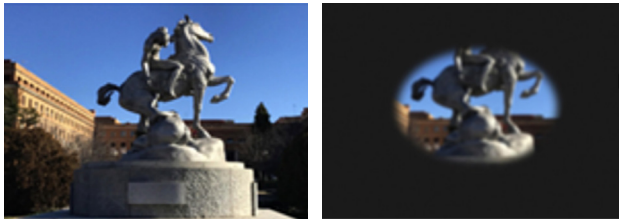


Figura 5- Visión normal y visión en pacientes con glaucoma.

2.4. Enfermedades genéticas

Existen enfermedades oculares hereditarias que afectan al segmento posterior del ojo y tienen su origen en anomalías cromosómicas. Dentro de las más comunes destacan las distrofias retinianas en las que se produce una pérdida progresiva de la agudeza visual y del campo visual en ambos ojos y terminan provocando la pérdida parcial o total de la visión. Algunas de ellas pueden producir ceguera nocturna como la retinosis pigmentaria, la coroideremia, la atrofia girata y la ceguera nocturna congénita estacionaria. También citar el monocromatismo congénito de bastones o acromatopsia congénita y el monocromatismo de conos azules ligados a cromosomas X. Dentro de las distrofias maculares destacan la enfermedad de Startgardt y Fundus Flavimaculatus asociadas a las mutaciones en ABCA4, la distrofia coroidea areolar central y el viteliforme macular de Best. Por *último*, citar las distrofias vitreoretinianas como el Complejo Wagner-Stickler, retinosquisis juvenil ligado al cromosoma X y vitreoretinopatía exudativa familiar⁽¹⁰⁾.

3. ADMINISTRACIÓN OFTÁLMICA DE MEDICAMENTOS

En la terapia oftalmológica se acude a la administración local de la formulación ya que las barreras hematoacuosa y hematorretiniana limitan la llegada al lugar de acción si se emplean vías que impliquen efecto sistémico. La barrera hematoacuosa se encuentra constituida por las células epiteliales del cuerpo ciliar y el endotelio de los vasos sanguíneos del iris. La barrera hematorretiniana, a su vez, cuenta con una interna y otra externa. Las células del endotelio de los capilares de la retina y sus conexiones forman la barrera hematorretiniana interna. Por otra parte, el epitelio pigmentado de la retina y la membrana de Bruch constituyen la barrera hematorretiniana externa que separa los tejidos de la retina de la circulación coroidea.

Las formulaciones oftálmicas pueden administrarse por distintas vías: tópica, periocular e intraocular. En la administración tópica se procede a la instilación del preparado en la superficie ocular mientras que en el resto de las administraciones se acude al depósito de la sustancia activa en zonas perioculares o intraoculares.



Figura 6- Barreras efectivas en el acceso de sustancias activas al interior del ojo. Administración tópica: córnea. Administración por una vía que implique efecto sistémico: barreras hematoacuosa y hematorretiniana.

La administración tópica destaca por su simplicidad ya que, en la mayoría de los casos, el propio paciente puede administrarse el preparado. Sin embargo, cuando se requiere que el fármaco acceda al interior del ojo esta vía de administración se asocia a bajas biodisponibilidades (se estima comprendida entre un 1% y un 5% de la dosis administrada)⁽¹¹⁾. La limitada biodisponibilidad se debe al corto tiempo de contacto de la formulación con la superficie ocular (en la mayoría de los casos reducida a 1-2 minutos), a la existencia de la córnea, barrera efectiva en este tipo de administración y a la producción de lágrimas reflejas cuando se instila la formulación, que produce una dilución de la concentración de la sustancia activa. Por estas razones se limita el empleo de la vía tópica para el tratamiento de patologías que afectan a la superficie ocular o en aquellos casos en los que el lugar de acción se encuentra en el segmento anterior, siempre y cuando la naturaleza del fármaco y las dosis administradas permitan alcanzar concentraciones terapéuticas como es el caso del tratamiento hipotensor en el glaucoma. La vía tópica no resulta de utilidad para alcanzar concentraciones eficaces en el segmento posterior, si estas tienen que ser elevadas. En estos casos se acude al depósito directo de la formulación en el lugar de acción o en zonas próximas al mismo mediante inyecciones perioculares o intraoculares.

Si la formulación se administra por vía periocular, el fármaco tiene que atravesar la esclera para acceder al interior del globo ocular. Cuando se acude a la administración intraocular se pueden utilizar las inyecciones intracamerulares en las que se deposita la formulación en la cámara anterior, y las intravítreas en el vítreo. Esta última es la más empleada para el tratamiento de patologías que afectan al segmento posterior del ojo.

4. TECNOLOGÍAS Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS PATOLOGÍAS NEURODEGENERATIVAS DEL SEGMENTO POSTERIOR

Los avances científicos y tecnológicos han supuesto una nueva era en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas que afectan al segmento posterior del ojo. Un ejemplo es el caso de la tomografía de coherencia óptica (OCT), técnica de imagen no invasiva, que permite la observación de las estructuras retinianas. Esta técnica se está estableciendo como una herramienta de utilidad para la evaluación de patologías retinianas, así como de otras que cursan con degeneración neuronal^(12,13). También hay que añadir las tecnologías de inteligencia artificial que, en conjunto con las de imagen, se consideran un avance en el tratamiento y seguimiento de las enfermedades neurodegenerativas. Por último, señalar los avances científicos en el campo de la nanomedicina y la ingeniería tisular que ofrecen grandes esperanzas en la mejora de los tratamientos^(14, 15).

Dentro de la terapia farmacológica, los fármacos anti-VEGF actualmente aprobados para el tratamiento de patologías que cursan con neovascularización, como es el caso de la retinopatía diabética y la DMAE, son ranibizumab, aflibercept y brolucizumab conocidos con los nombres comerciales de Lucentis, Eylea y Beovu, respectivamente⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. También se emplean anticuerpos humanizados específicos que actúan inhibiendo dos vías diferentes, la de la angiopoyetina-2 y el factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A) con el nombre comercial de Faricimab. Todos ellos se administran mediante inyecciones intravítreas⁽²⁰⁾. Además, la terapia puede incluir la administración de agentes antiinflamatorios esteroideos como en el caso del edema macular.

El tratamiento del glaucoma se basa en disminuir y controlar la PIO, con colirios hipotensores en el primer escalón terapéutico⁽²¹⁾. Los agentes hipotensores oculares se clasifican dos grandes

grupos. El primero se encuentra constituido por agentes que disminuyen la producción de humor acuoso como los antagonistas de los receptores adrenérgicos (bloqueantes β -adrenérgicos) y los inhibidores de la anhidrasa carbónica. El segundo por aquellos fármacos que aumentan el drenaje de humor acuoso como los agonistas colinérgicos, agonistas alfa-adrenérgicos y análogos de las prostaglandinas. Otros pueden actuar, de forma simultánea, por diferentes vías como los inhibidores de la rho-quinasa. En la práctica clínica se puede recurrir a la combinación de agentes hipotensores para controlar la presión intraocular de forma eficaz.

Si se trata de una patología genética, en la actualidad se encuentran aprobados por las agencias regulatorias vectores virales. La primera terapia génica aprobada en España ha sido para el tratamiento de la amaurosis congénita de Leber, un tipo concreto de distrofia hereditaria de la retina, producida por la mutación del gen RPE65, que afecta a niños y adultos jóvenes. Se trata de la forma más temprana y la más severa de todas las distrofias hereditarias de la retina, responsable de los casos de ceguera en la primera década de la vida⁽²²⁾. La terapia génica aprobada para el tratamiento de esta enfermedad -Voretigen Neparvovec-, tiene la denominación comercial de Luxturna[®]. Este tratamiento de reemplazo, consiste en un vector de transferencia genética que emplea la cápsida de un vector vírico adenoasociado de serotipo 2 (AAV2) como vehículo para introducir cADN de la proteína hRPE65 del epitelio pigmentario de la retina humana. En este tratamiento se administra una copia del gen sano en un vehículo viral como transportador del gen modificado en el espacio subretiniano.

La degeneración retiniana progresiva es un factor común en las patologías neurodegenerativas del segmento posterior. En el caso concreto del glaucoma, a pesar del tratamiento hipotensor, estudios fisiopatológicos han demostrado que, una vez iniciada la muerte neuronal se produce una cascada de sustancias proinflamatorias y

proapoptóticas de las células ganglionares de la retina que llevan a su vez a la muerte de las neuronas adyacentes en lo que se conoce como degeneración secundaria. De esta forma se explica como en pacientes en los que se consigue controlar la PIO y, encontrándose esta dentro de los límites considerados dentro de la normalidad, prosigue la muerte neuronal. Además, también hay pacientes con valores normales de la presión intraocular que padecen glaucoma en lo que se conoce como glaucoma normotensivo. Por estas razones, la neuroprotección se considera imprescindible en el tratamiento de la enfermedad glaucomatosa con independencia de su origen.

Por las razones antes mencionadas, hay un interés cada vez mayor en la búsqueda de dianas terapéuticas capaces de prevenir o enlentecer el proceso de degeneración neuronal en las enfermedades neurodegenerativas del segmento posterior. Además la terapia neuroprotectora se puede emplear como coadyuvante de los tratamientos autorizados actualmente.

4.1. Terapia farmacológica combinada

El empleo de fármacos multidiana o la combinación de distintos agentes farmacológicos con diferentes mecanismos de acción son estrategias terapéuticas que están despertando un gran interés en el tratamiento de las patologías neurodegenerativas del segmento posterior. Un ejemplo de este tipo de terapia es la administración conjunta de agentes anti-VEGF con corticoides o antiinflamatorios no esteroídicos en la DMAE⁽²³⁾. De hecho, se ha acudido ya a la combinación de la inyección de aflibercept (Eylea® 2mg) con bromfenaco (0,09%) administrado por vía tópica. En este caso, gracias a la administración del agente antiinflamatorio no esteroideo se pudieron disminuir el número de inyecciones del fármaco antiangiogénico⁽²⁴⁾.

4.2. Formulaciones convencionales. Colirios e inyecciones intraoculares

Las formulaciones convencionales empleadas en el tratamiento de las patologías neurodegenerativas del segmento posterior incluyen colirios de administración tópica para la disminución de la presión intraocular en el glaucoma y preparados de administración intraocular en la retinopatía proliferativa, el edema macular diabético y la DMAE neovasacular.

La Real Farmacopea Española (RFE) en su 5º edición define las preparaciones oftálmicas como preparaciones líquidas, semisólidas o sólidas, estériles, destinadas a ser administradas en el globo ocular y/o en las conjuntivas, o a ser introducidas en el saco conjuntival. Clasifica también los tipos de preparaciones oftálmicas en colirios, polvos para colirios y baños oculares, preparaciones oftálmicas semisólidas, inyecciones intraoculares e insertos oftálmicos, soluciones de limpieza y conservación de lentes de contacto además de nuevas formulaciones oftálmicas⁽²⁵⁾. Hay también otros preparados como las lágrimas artificiales que son soluciones oftálmicas que, en su mayoría, no contienen principios activos.

Los colirios de agentes hipotensores empleados en el tratamiento del glaucoma, se encuentran constituidos por un vehículo líquido, una o varias sustancias activas y excipientes. Estos últimos se utilizan para dotar a la formulación de unas propiedades adecuadas para su administración en la superficie ocular y que además cumplan con los requisitos que se les exigen. Dentro de las propiedades de estos preparados se encuentran la tonicidad, el pH, la tensión superficial o la viscosidad. También se acude a los excipientes si es necesario aumentar la solubilidad del fármaco o estabilizar la preparación. Las sustancias coadyuvantes no deben influir en el efecto del medicamento ni provocar irritación local tras su instilación.

La presentación de los colirios puede ser en envases monodosis o multidosis. Si se trata de un envase multidosis se debe incluir

un conservante antimicrobiano a no ser que la preparación tenga por sí misma propiedades antimicrobianas. Los conservantes utilizados en las formulaciones oftálmicas se pueden agrupar en fenoles, alcoholes, compuestos de amonio cuaternario, mercuriales orgánicos y antibióticos. Desde hace algunos años, se pueden encontrar preparados sin conservantes en envases multidosis gracias al desarrollo de dispositivos que impiden la contaminación de la formulación una vez abierta, gracias a la inclusión de una membrana esterilizante en el dosificador. En la mayoría de los casos, el periodo establecido de uso es de 4 semanas una vez abierto el envase.

La mayoría de las formulaciones oftálmicas de administración tópica para el tratamiento del glaucoma se formulan en forma de disoluciones isotónicas. Valores de osmolaridad no ajustados pueden alterar las uniones intercelulares y disminuir la formación de mucina por las células caliciformes cuando se administra el preparado⁽²⁶⁾. La osmolaridad de la lágrima en individuos sanos tiene un valor aproximado de 300 mOsm/L y se tiende a que la tonicidad de los preparados se ajuste a dicho valor⁽²⁷⁾.

Los colirios se formulan, en la mayoría de los casos, isotónicos con el líquido lagrimal. El ajuste de la tonicidad se puede llevar a cabo con sales o con distintos azúcares⁽²⁸⁾. Se admite que el ojo puede tolerar un amplio rango de tonicidades (equivalentes a soluciones de cloruro sódico en concentraciones comprendidas entre 0,6% y 1,8%, sin producir irritación, siempre y cuando se administren pequeños volúmenes. Hasta hace algunos años se consideraba que las soluciones hipertónicas se toleraban mejor que las hipotónicas. Así, la mayoría de los colirios que se encuentran en el mercado se han formulado como isotónicos o ligeramente hipertónicos. Sin embargo, este concepto se ha modificado en las lágrimas artificiales para el tratamiento de la enfermedad de ojo seco (EOS) que se elaboran, en determinados casos, como soluciones ligeramente hipotónicas, con valores comprendidos entre 200-290 mOsm/L y

que son bien toleradas por los pacientes que padecen la enfermedad. Este hecho se debe a la dilución de la hipertonidad de la lágrima que se presenta en esta patología. De hecho, valores de osmolaridad de la lágrima superiores a 308 mOsm/L son indicadores de inestabilidad de la película precorneal y cuando se incrementan por encima de 316 mOsm/L son indicadores de la EOS⁽²⁹⁾.

El pH de las formulaciones oftálmicas debe ser compatible con la de las lágrimas naturales cuyos valores oscilan entre 6,6 y 7,6⁽³⁰⁾. De acuerdo con alguno de los requerimientos establecidos para la administración tópica de formulaciones el rango de pH aceptado se encuentra entre 6 y 9⁽³¹⁾. En aquellos casos en los que las exigencias del fármaco lo requieran se pueden emplear soluciones de un pH diferente al neutro con la condición de emplear tampones de bajo poder de amortiguación. Un pH ácido en la superficie ocular puede resultar en incomodidad e inflamación. También el pH alcalino se relaciona con la aparición de efectos adversos⁽³²⁾.

Para que un colirio tenga una extensibilidad óptima su valor de tensión superficial debe ser cercano a 43,6 +/- 2,7mN/m que es el de las lágrimas naturales. Valores muy bajos de este parámetro se han relacionado con un daño en la superficie ocular^(33,34). Para conseguir una tensión superficial óptima se puede acudir al empleo de tensioactivos y dentro de estos a los de naturaleza no iónica como los polisorbatos 20 y 80, el poloxamer 282 o el tiloxapol⁽³⁴⁾. En determinados casos, se han empleado agentes catiónicos que, además, pueden contar con propiedades antisépticas. Un ejemplo es el cloruro de benzalconio, empleado como conservante en un gran número de formulaciones de administración tópica. Desde hace algunos años se ha limitado el uso de este tipo de conservantes ya que se ha comprobado que ejercen una acción directa en el epitelio corneal, generando una desestabilización de la película precorneal y daño en la superficie ocular.

El empleo de viscosizantes en los preparados oftálmicos tiene como objetivo aumentar el tiempo de retención de la formulación en la superficie ocular y conseguir así una mayor eficacia. Las soluciones poliméricas no deben interferir con la visión y para esto se recomienda que tengan un índice de refracción que se aproxime a 1,336, además de cumplir con las exigencias farmacotécnicas oportunas. Se recomienda no sobrepasar los 50 mPa's para no correr el riesgo de obstrucción del canal lagrimal. Por otro lado, viscosidades altas parecen no aportar ventajas ya que tienden a dejar un residuo perceptible en los párpados y producir visión borrosa. Dentro de los compuestos empleados para aumentar la viscosidad de los preparados se encuentran los derivados celulósicos (metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa) el ácido hialurónico y derivados de los ácidos acrílicos como el carbopol. También se emplean dextrano 70, gelatina, poloxamer 407 y polivinilpirrolidona (PVP).

Si se trata de preparados para inyección intraocular se pueden emplear tanto soluciones como suspensiones. Las formulaciones tienen que cumplir con los requisitos de las preparaciones inyectables.

5. SISTEMAS DE CESIÓN CONTROLADA PARA EL TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS NEURODEGENERATIVAS DE LA RETINA

En la terapia farmacológica actual de las patologías neurodegenerativas del segmento posterior, los oftalmólogos tienen que acudir a la administración de inyecciones intraoculares, gracias a las cuales se consigue alcanzar concentraciones eficaces en el lugar de acción. Al tratarse de enfermedades crónicas y debido a la corta semivida de los agentes administrados se requieren inyecciones frecuentes que aseguren la eficacia terapéutica. A pesar de las

ventajas que conlleva el depósito directo del fármaco en el lugar de acción o en zonas adyacentes, las inyecciones intraoculares son mal toleradas por los pacientes y se asocian con efectos secundarios tales como hemorragias, desprendimiento de retina, endoftalmitis o cataratas. Además, el riesgo de aparición de los efectos secundarios aumenta con el número de inyecciones.

Los sistemas de cesión controlada han suscitado mucho interés en el tratamiento de patologías crónicas neurodegenerativas que afectan al segmento posterior del ojo tanto si se acude a la administración tópica como en el glaucoma o a las inyecciones intraoculares, ya que permiten espaciar tanto el número de administraciones como favorecer la llegada del fármaco al lugar de acción.

Existe un amplio espectro de sistemas de cesión controlada en desarrollo. Desde formulaciones mínimamente invasivas como gotas que gelifican o implantes de aplicación en la superficie ocular hasta los dispositivos intravítreos pasando por los intracamerales e intraesclerales⁽³⁵⁾. Su empleo permite tratamientos individualizados y terapias más eficaces y seguras. Desde hace varias décadas, la búsqueda de nuevos dispositivos de administración intraocular basados en la microtecnología y nanotecnología ha suscitado el interés tanto de la industria farmacéutica como de un gran número de investigadores⁽³⁶⁾.

Atendiendo a la naturaleza de los polímeros empleados en la fabricación de los dispositivos y de su posible interacción con el organismo se clasifican en biodegradables y no biodegradables. En el primer caso, los biomateriales desaparecen del organismo con el proceso de biodegradación y pasan por distintos productos intermedios. Por el contrario, los biomateriales no biodegradables, a no ser que sean retirados, permanecen en el lugar de administración durante el resto de vida del paciente. La tolerancia es un aspecto crítico a tener en cuenta en el desarrollo de los sistemas de cesión

controlada. Además, cuando se trata de polímeros biodegradables debe garantizarse la ausencia de toxicidad de los productos de degradación intermedios.

En función de su tamaño, los sistemas se clasifican en implantes cuando son superiores a 1 mm, microsistemas si el tamaño se encuentra comprendido entre 1 y 1000 micrómetros y nanosistemas entre 1 y 1000 nanómetros.

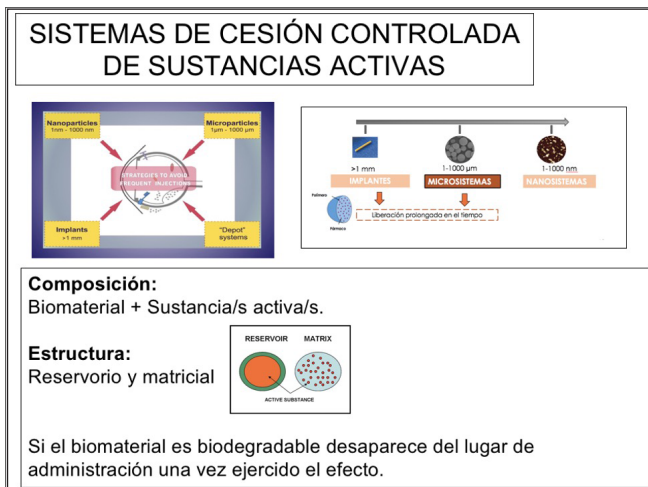


Figura 7- Sistemas de cesión controlada de sustancias activas. Clasificación en función del tamaño, estructura y composición.

Según su estructura interna, se clasifican en sistemas tipo reservorio o matricial. En los sistemas tipo reservorio, la sustancia activa forma un núcleo o pellet rodeado por una cubierta polimérica y reciben el nombre de microcápsulas o nanocápsulas. En los matriciales, la sustancia activa se encuentra dispersa en el seno de la red polimérica y se denominan microesferas o nanoesferas. Dependiendo del tamaño del dispositivo necesitarán ser implantados con una incisión o inyectados a través de una pequeña perforación con una aguja. En general, cuando se desea una cesión prolongada del fármaco se

acude a los implantes o a los microsistemas. Los nanosistemas se emplean cuando se pretende aumentar la penetración del principio activo o dirigirlo hacia el tejido diana para su liberación selectiva en el proceso que se conoce como “vectorización”.

6. IMPLANTES Y LENTES DE CONTACTO MEDICAMENTOSAS

6.1. Implantes en la práctica clínica

Los implantes de cesión controlada aprobados para su uso clínico son fundamentalmente de administración intraocular.

En el año 1995 se aprobó, por la agencia gubernamental americana *Food and Drug Administration* (FDA), el primer implante de administración intraocular. Este dispositivo no biodegradable, cargado con ganciclovir se empleó para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes que padecían el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en los que el microorganismo oportunista causaba ceguera. El dispositivo, tipo reservorio, fabricado a partir de etilvinilacetato y alcohol polivinílico se encuentra actualmente retirado del mercado. El segundo implante, también no biodegradable y del mismo tipo de estructura, fue aprobado casi 10 años más tarde. Se trata de un dispositivo de menor tamaño que el anterior y con su misma composición polimérica comercializado con el nombre de Retisert™. Este implante, cargado con acetónido de fluocionolona tiene como indicación el tratamiento de la uveítis no infecciosa. A pesar de sus indudables ventajas, los dispositivos no biodegradables tienen el inconveniente de requerir dos procesos quirúrgicos, uno para su implantación y otro para su retirada, a no ser que se deje en la zona de administración durante el resto de vida del paciente.

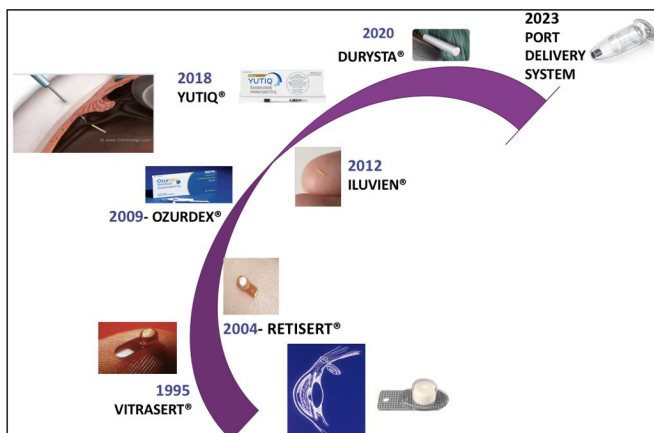


Figura 8- Implantes biodegradables y no biodegradables aprobados por las agencias regulatorias (EMA y FDA) para su utilización en la práctica clínica hasta el año 2023. (Figura creada a partir de imágenes de internet).

La aprobación de los implantes intraoculares resultó un avance significativo en el tratamiento de patologías del segmento posterior ya que se pudo prescindir de las inyecciones sucesivas. Gracias su comercialización la industria farmacéutica puso mucho interés en el desarrollo de implantes más sofisticados e incluso biodegradables.

En el año 2009, se aprobó por la FDA el primer implante intraocular biodegradable con el nombre de Ozurdex[®]. El dispositivo, de estructura matricial, cargado con dexametasona (DEX), fue aprobado posteriormente por la Agencia Europea del Medicamento. El implante, con un tamaño aproximado de 0,46 mm de diámetro y 6 mm de largo, se fabrica a partir del ácido poli (láctico-co-glicólico) conocido por sus siglas PLAGA o PLGA. Los biopolímeros derivados del ácido láctico y glicólico y sus co-polímeros tienen una gran aplicación biomédica. Este hecho se basa en la excelente biocompatibilidad tanto del propio polímero como de sus productos de degradación⁽³⁷⁾. Tras su administración, el PLGA se hidroliza en el organismo convirtiéndose inicialmente en los monómeros ácido láctico y glicólico para pasar finalmente a dióxido de carbono y

agua mediante el ciclo de Krebs. Dependiendo de la composición del polímero, de su peso molecular y de la zona de administración, las velocidades de degradación pueden oscilar desde meses hasta incluso años. A partir de la comercialización del implante Ozurdex y hasta el momento actual, la forma de los dispositivos ha sido cilíndrica tanto en los implantes biodegradables como en los no biodegradables, facilitando así su inserción. Además, los dispositivos de implantación diseñados son desechables y sencillos de manipular. También con forma cilíndrica, en el año 2012 se aprobó el implante no biodegradable con estructura tipo reservorio con el nombre de Iluvien® y en el 2018 el implante, también tipo reservorio y no biodegradable, Yutiq®. Ambos contienen en su interior una dispersión de alcohol polivinílico (PVA) y acetónido de fluocinolona recubierto por poliimina. En el año 2018 se ha aprobado por la FDA el uso del implante biodegradable Durysta® cargado con bimatoprost, prostaglandina empleada en el control de la presión intraocular en pacientes que padecen glaucoma. El polímero empleado es el mismo que en el implante Ozurdex®, el ácido poli(láctico-co-glicólico). Este dispositivo se administra en cámara anterior.

La FDA ha aceptado recientemente la solicitud de autorización para el primer implante recargable en el tratamiento de la DMAE húmeda, el edema macular diabético y la retinopatía diabética. El dispositivo, no biodegradable, comercializado con el nombre de *Port Delivery System* (PDS) o “Susvimo” consiste en un reservorio de silicona de forma cónica, con una capacidad de 20 microlitros, en el que se introduce una solución del agente anti-VEGF ranibizumab. En su parte más estrecha tiene un elemento de control de la liberación de la sustancia activa fabricado con titanio. El implante ha sido diseñado para su inserción escleral terminando en su parte exterior en una zona más ancha con un reborde preparado para facilitar el llenado inicial y los rellenos posteriores. Se inserta en *pars plana* y ha demostrado ser biocompatible⁽³⁸⁾.

6.2. Implantes en fase de desarrollo

Existen otros implantes en fase de investigación tanto de administración tópica como periocular e intraocular.

Si el sistema se diseña para la superficie ocular se puede acudir a su colocación en el párpado inferior, el fórnix conjuntival o el canal nasolacrimal. En el primer caso se encuentra el inserto TODDD, un depósito de elastómero que se ha cargado con agentes hipotensores como timolol o latanoprost. En el segundo caso, el dispositivo Helios™, anillo no biodegradable de polipropileno recubierto con silicona cargado con bimatoprost, que cuenta con un espesor de 1mm y un diámetro exterior de 24 a 29 mm, que tras su depósito en el fórnix conjuntival, es capaz de liberar el fármaco durante 6 meses dando lugar a una reducción de la PIO entre 3,2 a 6,4 mm Hg⁽³⁹⁾. El canal nasolagrimal permite la inserción de dispositivos como el tapón biodegradable en forma de punta cilíndrica cargado con travoprost conocido por las siglas OTX-TP. Se trata de un hidrogel de polietilenglicol en el que se encuentran embebidas microesferas de PLGA. El gel se hidrata y expande cuando se implanta gracias a la captación de agua y así, se consigue una liberación de la sustancia activa hasta 3 meses. El dispositivo es biodegradable y se reabsorbe y drena en el canal nasolacrimal dando lugar a reducciones de la PIO entre 5,4 y 7,5 mm de Hg 10 días después de su implantación⁽⁴⁰⁾. También citar Evolute, tapón de punto lacrimal no biodegradable en forma de L cargado con latanoprost. El fármaco se encuentra en la zona más larga del dispositivo que se inserta en el espacio canalicular y va eluyendo en la película lagrimal consiguiéndose una disminución de la presión intraocular de 7 mm de Hg en comparación con los 5 mm de Hg que se conseguía con la formulación comercial⁽⁴¹⁾. La principal desventaja asociada a este tipo de sistemas es la pérdida inadvertida de los mismos.

Dentro de los implantes de administración periocular se encuentran el iDose de Glaukos y la bomba replenish. El iDose de Glaukos es la segunda generación del implante trabecular de drenaje de cirugía mínimamente invasiva empleado para aumentar el flujo de salida de humor acuoso. La liberación de travoprost tiene lugar a través de una membrana durante 1 año y la porción del reservorio puede ser quitado o reemplazado⁽⁴²⁾.

La bomba Ophthalmic MicroPump (Replenish) se fabrica a partir de titanio, silicona y parileno. El sistema, no biodegradable, cuya dimensión ha sido calculada en función de la anatomía y curvatura del ojo se implanta en el espacio subconjuntival. Contiene un reservorio capaz de albergar 60 μL de la solución y un dispositivo electrónico. Además, cuenta con una válvula que se abre y se cierra en función de la presión. El sistema es recargable con una aguja 31G. El tubo intraescleral es capaz de liberar volúmenes de nanolitros en el ojo. El sistema de funcionamiento se basa en generar un aumento de presión en el reservorio mediante una electrolisis en la que se induce un cambio de agua a hidrógeno y oxígeno gas, forzando así la salida del fármaco. Antes de su implantación el reservorio se llena con ranibizumab (1 mg/0,1 mL) y se calibra para liberar un volumen de 0,0085 mL (equivalente a 0,085 mg de fármaco). Una vez implantado se realiza la conexión a un sistema de telemetría⁽⁴³⁾.

Entre los implantes intraoculares en fase de investigación se encuentra el implante biodegradable ENV515 Travoprost XR que incluye nano- y micropartículas basadas en la tecnología PRINT (*particle replication in non wetting templates*), diseñado para su inyección en cámara anterior⁽⁴⁴⁾. Por último, el implante intraocular NT-501 (Renexus). Este sistema reservorio no biodegradable contiene en su interior células del epitelio pigmentario de la retina genéticamente modificadas capaces de producir el factor de crecimiento neurotrófico ciliar (CNTF). El factor, una vez

sintetizado, se libera del implante gracias a los poros existentes en la cubierta que permiten también la entrada de nutrientes desde el exterior necesarios para la supervivencia de las células. En esta misma línea, se ha desarrollado también un implante capaz de liberar la proteína receptora del factor de crecimiento vascular VEGF⁽⁴⁵⁾

6.3. Lentes de contacto medicamentosas

Las lentes de contacto medicamentosas se consideran plataformas terapéuticas muy interesantes en el tratamiento hipotensor del glaucoma ya que se pueden incorporar en su interior sustancias activas de distinta naturaleza. Su empleo como sistemas de cesión controlada se sustenta en la renovación de la película lagrimal entre la zona posterior de la lente y la córnea que se realiza de forma más lenta en comparación con la de la superficie externa. De esta forma, la córnea se mantiene en contacto con el fármaco durante periodos más prolongados que los habituales de las formulaciones convencionales y se favorece la difusión del mismo⁽⁴⁶⁾.

En función de los biomateriales empleados en su fabricación, las lentes de contacto se clasifican en dos categorías principales: lentes de contacto blandas y lentes de contacto rígidas permeables a los gases. Las primeras resultan más confortables para el paciente ya que sus características mecánicas les permiten adaptarse mejor a la forma del ojo.

La utilización de lentes de contacto como sistemas de cesión controlada se puede conseguir por varios mecanismos que van desde el mojado de la lente en una solución medicamentosa a otras técnicas como la funcionalización del hidrogel empleado en su fabricación mediante técnicas más sofisticadas como moldeado o impresión molecular⁽⁴⁷⁾. Cuando se acude a sumergir la lente en una solución concentrada del principio activo, este puede incorporarse

a la fase acuosa o al entramado polimérico mediante adsorción inespecífica. La principal ventaja de utilizar este procedimiento de incorporación del fármaco es su simplicidad. Sin embargo, con el empleo de esta técnica la cesión del principio activo es difícil de controlar y si la solución contiene conservantes tiene el riesgo de generar efectos tóxicos al aumentar el tiempo de contacto con la superficie ocular. Para mejorar el rendimiento de este proceso se acude al empleo de la impresión molecular mediante la creación de un molde del fármaco durante la reacción de polimerización que puede cargarse posteriormente con la sustancia activa en la lente por simple mojado. Este recurso tecnológico ha demostrado resultados óptimos en el caso del timolol^(48,49). También se puede acudir a la adición de oligosacáridos como las ciclodextrinas y favorecer así la incorporación de fármacos hidrofóbicos⁽⁵⁰⁾. La adición de ciclodextrinas ha facilitado la inclusión *del inhibidor de la anhidrasa carbónica* etoxzolamida, consiguiéndose liberaciones del principio activo durante varias semanas⁽⁵¹⁾.

De forma más reciente se ha acudido a la incorporación de vitamina E en la matriz del hidrogel de las lentes de silicona para crear una barrera de difusión y conseguir prolongar la liberación de la sustancia activa. Con esta estrategia se ha conseguido la inclusión de timolol en lentes de contacto modificadas con el agente oleoso con solo un 20% de la dosis empleada en el tratamiento convencional con gotas, manteniéndose el efecto durante cuatro días⁽⁵²⁾. También con la combinación de timolol y dorzolamida se ha conseguido el mismo efecto que la solución comercial empleando una concentración seis veces menor⁽⁵³⁾. Un efecto similar se ha observado para bimatoprost con cesiones que duran hasta 10 días⁽⁵⁴⁾. Las mejoras observadas se han atribuido a la lipofilia de la vitamina E⁽⁵⁵⁾. A pesar de las ventajas que se han observado, hay que tener en cuenta que la adición de vitamina E puede tener un impacto negativo en la difusión de oxígeno y la permeabilidad de iones.

Otra estrategia tecnológica muy interesante es la inclusión de nanopartículas durante la reacción de polimerización de la lente si el tamaño de poro entre las cadenas poliméricas lo permite o estableciendo enlaces químicos⁽⁵⁶⁾. De esta forma, se han fabricado lentes de contacto con adición de nanopartículas de triacilato de gliceril propoxilato cargadas con timolol que han dado lugar a liberaciones del fármaco durante un mes sin interferir la calidad óptica ni la permeabilidad al oxígeno o a los iones⁽⁵⁷⁾. También se pueden crear dos fases diferentes en la matriz del hidrogel mediante la inclusión de películas poliméricas. Hay un estudio en el que se describe el empleo de una película de PLGA cargada con latanoprost que se dispone entre dos capas de hidrogel de silicona. Con esta estrategia se consiguieron mantener concentraciones terapéuticas durante más de seis días (descenso de 9,3 mm Hg frente a 5,4 mm Hg obtenidas con la administración de gotas en la formulación convencional) en monos glaucomatosos⁽⁵⁸⁾. En estos casos hay que tener en cuenta que debe mantenerse la transparencia de la lente.

El empleo de las lentes de contacto como sistemas de cesión controlada se encuentra condicionado por la posible interferencia con las propiedades ópticas de las lentes como son la transparencia y el índice de refracción. Debe además evitarse el mantenimiento de la lente en contacto con la superficie ocular durante mucho tiempo ya que puede resultar en molestia y sensación de sequedad en el paciente.

7. MICROSISTEMAS DE CESIÓN CONTROLADA

A pesar de los avances conseguidos hasta el momento, no hay un sistema de cesión controlada que funcione a plena satisfacción y se necesitan nuevas plataformas terapéuticas que supongan una mejora sustancial con respecto a las desarrolladas hasta el

momento y proporcionen terapias personalizadas. En este sentido, los microsistemas de cesión controlada y dentro de estos las micropartículas de administración intraocular, resultan de gran interés ya que pueden ser una alternativa a los implantes en el tratamiento de patologías retinianas⁽⁵⁹⁾. Atendiendo a su estructura reciben la denominación de microcápsulas o microesferas, si cuentan con una estructura tipo reservorio o matricial respectivamente

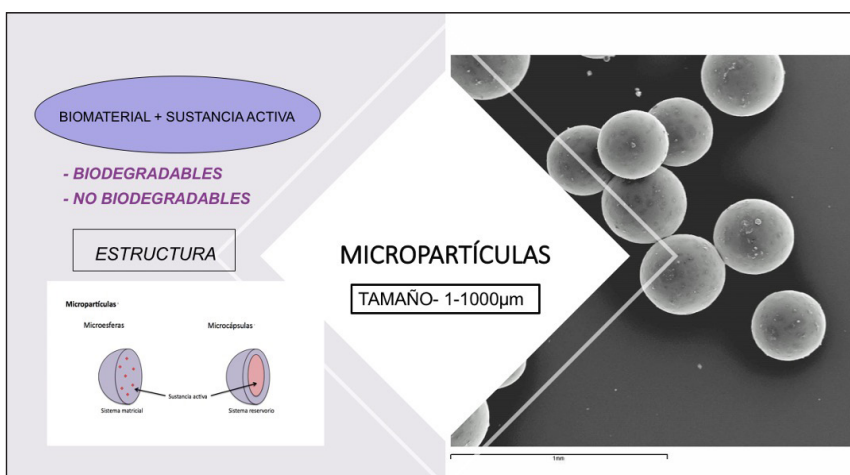


Figura 9- Micropartículas: tamaño y estructura. En función de las características del biomaterial se clasifican en biodegradables y no biodegradables. Las micropartículas con una estructura matricial reciben el nombre de microesferas y con una estructura tipo reservorio se denominan microcápsulas.

En función del biomaterial empleado para su elaboración pueden ser biodegradables o no biodegradables. Se han investigado, en la mayoría de los casos, polímeros biodegradables para elaborar estos microdispositivos, dentro de los que se encuentran la gelatina, albúmina, derivados poliacrílicos, poliortoésteres y particularmente los polímeros derivados de los ácidos láctico

y glicólico y sus copolímeros. Estos últimos, son los que se han empleado con más habitualidad ya que son biocompatibles y, como se ha señalado anteriormente, hay implantes desarrollados a partir de estos polímeros que se encuentran aprobados por las agencias regulatorias para su uso en humanos. La experiencia ha demostrado que el polímero con una proporción 50:50 (láctico:glicólico) es el que presenta una velocidad mayor de biodegradación.

7.1. Micropartículas de administración tópica

Las micropartículas en este ámbito tienen una utilización menos amplia que las de administración intraocular. Una de las razones es el corto tiempo de contacto de los sistemas, administrados por esta vía, con la superficie ocular. Además, hay que tener en cuenta que el tamaño de las micropartículas no debe producir irritación en la superficie ocular.

Dentro de los biomateriales empleados en la elaboración de micropartículas para administración tópica se recurre con frecuencia a aquellos capaces de interactuar con las mucinas de la superficie ocular. Un ejemplo de este tipo de polímeros es el policarbopil, derivado acrílico que interactúa con las mucinas oculares incrementando el tiempo de contacto⁽⁶⁰⁾. También el polietilenglicol (PEG) que se ha utilizado como promotor de la mucoadhesión y como material de recubrimiento de estructuras matriciales del ácido poli(láctico-co-glicólico). En este caso, las partículas recubiertas, de tamaño inferior a 10 micrómetros, mostraron una mejor adhesión a la mucosa comparadas con las partículas sin recubrimiento. Tras la administración en conejos se pudo constatar su permanencia durante 30 minutos en el fondo de saco⁽⁶¹⁾. Además, al cargar estas micropartículas de PLGA con brimonidina se consiguió un

aumento de la biodisponibilidad del agente hipotensor de más de dos veces en comparación con la formulación del agente hipotensor comercial⁽⁶²⁾.

7.2. Microesferas de administración intraocular

Desde hace algunos años, las microesferas de administración intraocular han adquirido mucho interés por parte de los investigadores y de la industria farmacéutica, ya que se trata de plataformas terapéuticas capaces de incorporar sustancias activas de distinta naturaleza, solas o en combinación, y cederlas durante largos periodos de tiempo. El objetivo de estos dispositivos es conseguir una eficacia del preparado igual al obtenido tras la administración de dosis repetidas de formulaciones convencionales disminuyendo así el número de inyecciones. A esto hay que añadir que el tamaño de las micropartículas permite el empleo de agujas de pequeño calibre que facilita su administración por parte de los oftalmólogos. Se trata además de sistemas muy versátiles ya que, según el tamaño de partícula, los perfiles de cesión de los principios activos son diferentes y se pueden ajustar al tratamiento que se persigue. Así, en función de las necesidades terapéuticas se pueden fabricar microesferas que liberen la sustancia activa durante distintos periodos de tiempo. Además, resultan idóneas para terapias individualizadas mediante el ajuste de la dosis de la sustancia activa, gracias a la administración de distintas cantidades de micropartículas que corresponderán a diferentes dosis del principio activo. Dependiendo del biomaterial empleado en su elaboración, las micropartículas pueden sufrir agregación en el lugar de administración, comportándose como un implante, con una menor interferencia en la visión del paciente.

La administración de las micropartículas se puede llevar a cabo mediante inyección en el vítreo, en el espacio subretiniano o en distintas zonas perioculares.

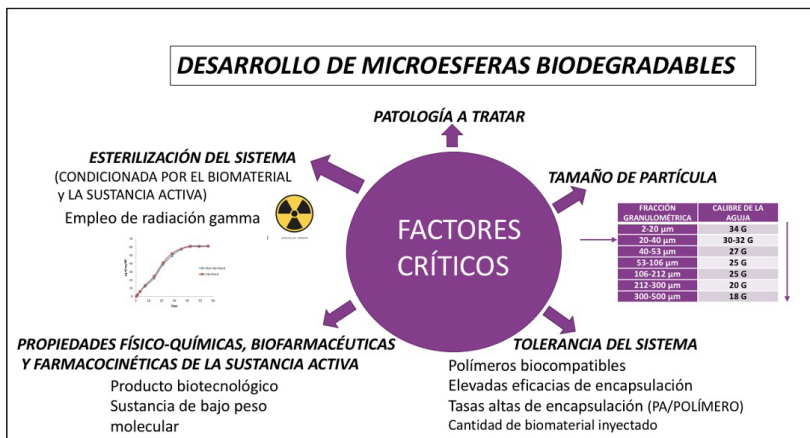


Figura 10- Factores críticos en el desarrollo de microsferas biodegradables: esterilización, tamaño de partícula, propiedades físico-químicas, biofarmacéuticas y farmacocinéticas de la sustancia activa y tolerancia del sistema.

7.2.1 Esterilización de las microsferas

Uno de los requisitos de los sistemas de cesión controlada inyectables como las microsferas de administración intraocular es la esterilidad. Aunque se puede acudir a la elaboración de los dispositivos en condiciones asépticas, siempre que sea posible, se debe seleccionar un método de esterilización final. Dentro de los métodos de esterilización habitualmente empleados en la elaboración de preparados estériles se descartan aquellos en los que se emplea el calor, húmedo o seco, si el biomaterial empleado en la elaboración del sistema es termosensible, como es el caso de los empleados habitualmente en la preparación de microsferas. Tampoco se puede emplear la filtración dado que el tamaño de las micropartículas supera el nominal de los poros de los filtros esterilizantes ($0,22 \mu\text{m}$). Por las razones anteriormente mencionadas, se acude a otros métodos de esterilización como son las radiaciones. La radiación ultravioleta no se recomienda ya que el alcance de esta radiación no ionizante queda limitada a la superficie de los dispositivos, razón por la cual se emplea

para otros fines como la reducción de la contaminación del aire, del agua y de las superficies en el proceso de fabricación de preparados farmacéuticos. Por el contrario, las radiaciones ionizantes beta y gamma tienen alto poder de penetración, atravesando completamente el dispositivo. Estas radiaciones inciden directamente sobre las moléculas de ADN de los microorganismos produciendo así una ruptura de cadenas y formación de enlaces transversales impidiendo la multiplicación celular. Cuando se emplea radiación gamma, la dosis mínima necesaria para garantizar la esterilidad de un producto farmacéutico, sin necesidad de realizar una validación biológica es de 25 kGy⁽⁶³⁾. Sin embargo, la ligera elevación de la temperatura de la muestra cuando se emplea este tipo de radiación puede afectar a algunos biomateriales y alterar su comportamiento. Los derivados del ácido poli(láctico-co-glicólico) tienen temperaturas de transición vítrea que oscilan entre 40-60°C, hecho que obliga a optimizar las condiciones de esterilización y así minimizar la variación en el comportamiento de la formulación tras el proceso. Uno de los recursos tecnológicos empleados con este fin consiste en llevar a cabo la esterilización del producto a baja temperatura. Dichas condiciones se pueden conseguir manteniendo las muestras en contacto con hielo seco durante el proceso de radiación. De esta forma, se asegura el mantenimiento de las propiedades iniciales de los microsistemas⁽⁶⁴⁾.

7.2.2. Administración intraocular de microesferas

En la práctica clínica, el empleo de las microesferas de administración intraocular requiere tener en cuenta determinados aspectos como son el vehículo empleado y la forma de administración. Para su inyección, las microesferas se suspenden en un vehículo y tras su homogeneización, el preparado se inyecta en el interior del ojo. Dentro de los líquidos empleados se encuentran el tampón fosfato o una solución salina balanceada de pH 7,4. En estas condiciones, se ha comprobado que una proporción de las microesferas puede quedar adherida a la pared de la jeringa. Por esta razón, algunos

autores acuden al empleo de vehículos viscosos como las soluciones de ácido hialurónico o hidroxipropilmetilcelulosa, que se utilizan en la práctica clínica como adyuvantes en la cirugía. Tanto las soluciones de ácido hialurónico como de hidroxipropilmetilcelulosa son transparentes, biocompatibles y resultan rápidamente diluidas en los fluidos intraoculares y eliminadas del ojo⁽⁶⁵⁾. Dependiendo del tamaño de las microesferas, para su inyección pueden utilizarse distintos calibres de aguja (34G, 30G, 27G, 26 G, 25 G y 18 G). También se puede acudir a la conexión a una micropipeta de vidrio, aunque esta opción no resulta útil en la práctica clínica⁽⁶⁶⁾.

7.2.3. Microesferas en el tratamiento de patologías neurodegenerativas del segmento posterior

Las microesferas son herramientas terapéuticas muy atractivas en el tratamiento de las patologías neurodegenerativas del segmento posterior por su versatilidad, ya que permiten la encapsulación de sustancias activas de distinta naturaleza, tanto moléculas de bajo peso molecular como productos biotecnológicos.

Dentro de las moléculas de bajo peso molecular se encuentran los agentes antiinflamatorios. Las microesferas cargadas con este tipo de agentes han demostrado su utilidad en el tratamiento del edema macular. En un estudio preliminar en humanos, se ensayó una formulación de microesferas cargadas con acetónido de fluocinolona para comprobar su eficacia en pacientes no respondedores a la fotocoagulación con láser. Tras la inyección intravítrea de las microesferas que los investigadores denominaron RETAAC, no se observaron efectos adversos durante un periodo de observación de un año⁽⁶⁷⁾. Este ha sido uno de los primeros estudios de eficacia de estos microsistemas en humanos.

Los productos biotecnológicos pueden ser también encapsulados en micropartículas para su liberación controlada. Micropartículas de PLGA (50:50; Mw: 10,000-12,000 g/mol) cargadas con un aptámero de RNA con actividad antiangiogénica de un tamaño

comprendido entre 14-16 μm , fueron capaces de liberar el aptámero a una velocidad de cesión de 2 mg/día durante 20 días. En esta formulación, se procedió a la liofilización de las microesferas incluyendo el producto biotecnológico con y sin adición de trehalosa, y se comprobó que el efecto inhibitor del aptámero resultó aumentado cuando el producto se liofilizó con ayuda del agente crioprotector⁽⁶⁸⁾.

En la terapia neuroprotectora, las microesferas también han despertado un gran interés ya que pueden utilizarse como tratamiento individual o como coadyuvante de otras terapias.

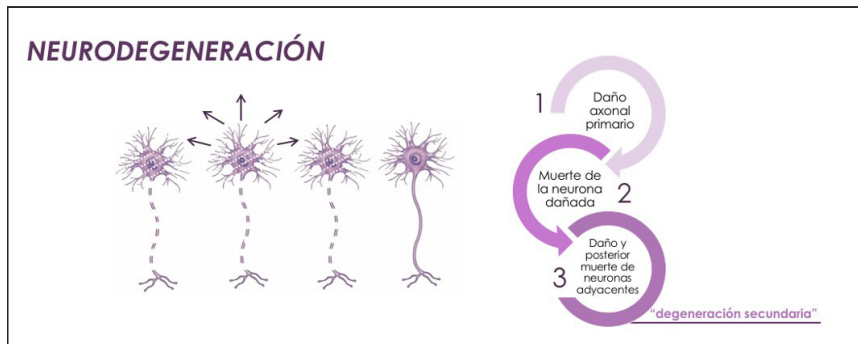


Figura 11- Proceso de neurodegeneración. Daño axonal primario y degeneración secundaria de las neuronas.

El diseño de una formulación neuroprotectora eficaz requiere el conocimiento del proceso de neurodegeneración y la etiología multifactorial de las enfermedades neurodegenerativas. La neurodegeneración puede describirse, de forma cronológica, en diferentes estadios. Inicialmente, se produce un daño axonal primario que genera la muerte de las neuronas afectadas. Esta lesión desencadena la producción y liberación de agentes citotóxicos como sustancias proinflamatorias y proapoptóticas, que inducen daño y posterior muerte de las neuronas adyacentes,

en lo que se conoce como degeneración axonal secundaria. De esta forma, la degeneración secundaria tiene lugar en neuronas que inicialmente no se encuentran dañadas, pero que acaban muriendo por exposición a las sustancias liberadas como consecuencia de la muerte de las neuronas con daño axonal primario. Este hecho explica, en gran medida, la extensión temporal del daño neurológico en estas enfermedades. La neuroprotección, por tanto, debe centrarse en el aumento de la supervivencia de las células neuronales dañadas tanto en los procesos de degeneración primaria como en la secundaria.

En cuanto a los mecanismos por los que se produce la neurodegeneración se encuentran, entre otros, excitotoxicidad, estrés oxidativo, inflamación, disfunción mitocondrial y plegamiento y agregación de proteínas. Teniendo en cuenta los mencionados procesos, en el tratamiento neuroprotector, se puede acudir a distintas dianas terapéuticas como la prevención de la citotoxicidad de las células neuronales inducida por glutamato, la suplementación con factores neurotróficos exógenos, la prevención de los procesos oxidativos y de la disfunción mitocondrial, la inhibición de proteínas pro-apoptóticas, la prevención de la agregación proteica y el control de la inflamación.

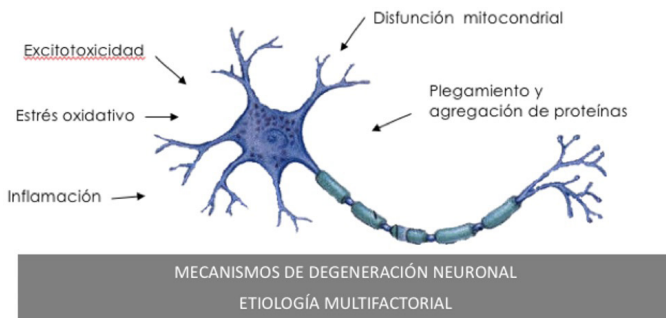


Figura 12- Mecanismos de degeneración neuronal.

El proceso de muerte neuronal en las patologías neurodegenerativas del segmento posterior es de larga duración. Por tanto, un tratamiento neuroprotector necesita la exposición prolongada a agentes neuroprotectores, solos o en combinación, en concentraciones eficaces mantenidas a lo largo del tiempo. Como ya se mencionó anteriormente, las barreras oculares impiden el acceso de los fármacos al interior del ojo cuando se instilan. Así, a diferencia del tratamiento empleado para disminuir la PIO, que actúa sobre el segmento anterior del ojo, pudiéndose acudir a la vía tópica, la aplicabilidad de las terapias neuroprotectoras se sustenta en la administración de las sustancias activas en zonas cercanas a los tejidos de la retina.

Gracias a la capacidad de las microesferas de incluir varios agentes farmacológicos en la misma formulación, se pueden preparar dispositivos de liberación lenta y prolongada de agentes neuroprotectores que actúen de forma simultánea frente a distintas dianas terapéuticas. Dentro de las sustancias activas neuroprotectoras encapsuladas en microesferas se encuentran agentes neurotróficos como el factor de crecimiento neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el factor de crecimiento neurotrófico derivado de la glía (GDNF), antiinflamatorios como la dexametasona y el ketorolaco (KET), antioxidantes como la melatonina (MEL) y vitamina E así como otros antioxidantes que actúan frente a la disfunción mitocondrial como la coenzima Q10 (Co-Q10) y agentes antiapoptóticos como los ácidos ursodeoxicólico (UDCA) y tauroursodeoxicólico (TUDCA).

Los factores neurotróficos han demostrado eficacia neuroprotectora tanto en forma de disolución como incluidos en sistemas de cesión controlada. Sin embargo, su empleo como componentes en las microesferas se encuentra limitado por la posible desnaturalización que puede sufrir el producto biotecnológico durante el proceso de elaboración de estas. Uno de los recursos tecnológicos empleados para proteger la

biomolécula de la posible degradación es el uso de agentes de naturaleza oleosa en los que la sustancia proteica puede suspenderse al estado sólido. Además, si se acude a vehículos lipídicos que tengan propiedades farmacológicas se dota a la formulación de un valor añadido. Uno de los agentes empleados con este fin es la vitamina E, agente antioxidante capaz de reducir el estrés oxidativo asociado a la neuropatía óptica. Hay estudios que han demostrado los beneficios de la incorporación de GDNF al estado sólido en vitamina E ya que se consigue proteger la biomolécula y conseguir liberaciones controladas durante más de cinco meses⁽⁶⁹⁾. La administración de una formulación de microesferas cargadas con GDNF en un modelo animal de glaucoma en ratas, empleando la estrategia antes mencionada, dejó patente la eficacia del sistema. En dicho modelo se produjo un daño de las células ganglionares de la retina generado por un aumento de la PIO mediante la administración sucesiva de inyecciones epiesclerales de una solución hipertónica de cloruro sódico en ratas. Las microesferas cargadas con el factor neuroprotector, de tamaño comprendido entre 30-40 μm se administraron en el vítreo de los animales, empleando una aguja 30 G, una semana después del inicio de las inyecciones epiesclerales. Se compararon el número de axones del ojo experimental frente al número en el ojo contralateral del animal a las 11 semanas después de la inyección del preparado. Se comprobó que la supervivencia de las células ganglionares resultó ser de un 72,68% en los animales tratados con las microesferas cargadas con la combinación del agente neurotrófico y vitamina E, en comparación con valores inferiores al 37% obtenidos en los grupos que recibieron GDNF en disolución, vitamina E o microesferas sin carga⁽⁶⁹⁾.

La misma formulación demostró que los microsistemas cedieron la proteína al menos durante 6 meses tras su administración intravítrea en conejos, ya que se detectaron niveles de GDNF superiores a los basales durante el tiempo de duración del ensayo⁽⁷⁰⁾.

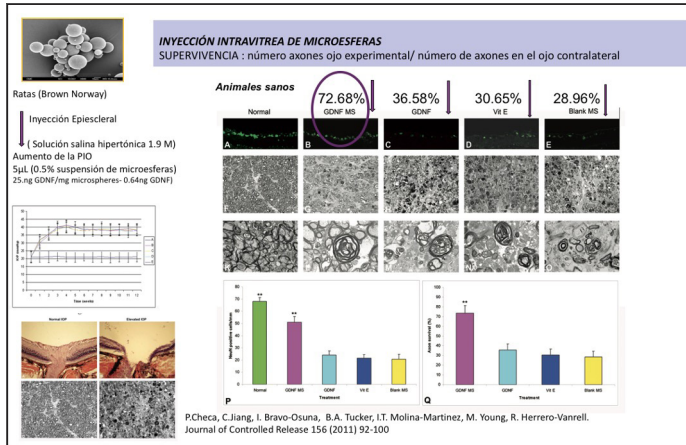


Figura 13- Inyección de microesferas cargadas con GDNF empleando vitamina E como aditivo en un modelo animal de glaucoma. El aumento de la presión intraocular de los animales se produjo mediante la administración de inyecciones epiesclerales sucesivas de una solución salina hipertónica. La supervivencia de las células ganglionares resultó ser de un 72,68% en los animales tratados con las microesferas cargadas con la combinación del agente neurotrófico y vitamina E, en comparación con valores inferiores al 37% obtenidos en los grupos que recibieron GDNF, vitamina E y microesferas sin carga.

En la retinosis pigmentaria, la pérdida de visión se produce como consecuencia de la muerte de los conos y bastones^(71,72). En los últimos estadios de la enfermedad tiene lugar una remodelación de la retina afectando tanto a las células gliales como a la vasculatura retiniana. El ácido tauroursodeoxicólico (TUDCA) es una sal biliar derivada del ácido ursodeoxicólico (UDCA) y la taurina que ha demostrado preservar los fotorreceptores en la degeneración retiniana. Además, el TUDCA se considera protector del daño vascular y de la degeneración glial⁽⁷³⁾. La eficacia del TUDCA ha sido demostrada tras su administración parenteral en modelos animales de degeneración retiniana como ratones rd10 y ratas transgénicas P23H. Como prueba de concepto y

para comprobar si el TUDCA liberado a partir de formulaciones de cesión controlada, en una zona cercana al lugar de acción, era capaz de proteger los fotorreceptores de la neurodegeneración se elaboraron microesferas de PLGA (50:50; Mw 35,000 g/mol) de un tamaño de 23 μm cargadas con la sal biliar ($12.5 \pm 0.8 \mu\text{g}$ TUDCA/mg microesferas). Estas formulaciones se inyectaron en ratas transgénicas P23H de 20 días de edad. Las ratas recibieron cuatro inyecciones mensuales de las microesferas a una concentración del 5% (p/v) en el ojo izquierdo, empleándose como vehículo tampón fosfato. El derecho se utilizó como control con una inyección de microesferas sin carga. La función retiniana se determinó mediante electroretinogramas a diferentes tiempos postnatales (Pdía) (P30, P60, P90 y P120). Se demostró una respuesta al electroretinograma (ERG) en las amplitudes de las ondas a y b en condiciones escotópicas superior en los ojos de los animales que recibieron las microesferas de TUDCA en comparación con los ojos inyectados con las microesferas sin carga. Además, los ojos de los animales tratados con la nueva formulación presentaron un número mayor de filas de fotorreceptores que los controles y los contactos sinápticos de los fotorreceptores con las células bipolares y horizontales se mantuvieron en los animales tratados. Los resultados de este estudio sugirieron que la liberación controlada de TUDCA a partir de microesferas de PLGA puede considerarse como una terapia de interés para retrasar la neurodegeneración y pérdida de visión en la retinosis pigmentaria⁽⁷⁴⁾.

7.2.4. Microesferas multicargadas

Las microesferas multicargadas permiten la liberación simultánea de los fármacos encapsulados y conseguir así una terapia múltiple con un solo sistema. Aunque siempre es posible administrar la combinación de principios activos en una mezcla física de microesferas cargadas con un único agente activo, esto iría asociado

a la presencia de una mayor cantidad de biomaterial en el lugar de administración y, por tanto, mayor riesgo de toxicidad, sobre todo si se trata de una zona aislada como el segmento posterior del ojo.

Con el objeto de comprobar si las microesferas de PLGA multicargadas ofrecen una ventaja en el tratamiento neuroprotector frente a la mezcla de microesferas incluyendo un único agente activo, se realizó un estudio en el que se encapsularon tres principios activos en la misma formulación. Las sustancias encapsuladas fueron el antiinflamatorio dexametasona y dos antioxidantes: melatonina y co-enzima Q10. El efecto neuroprotector se estudió comparando la administración de las microesferas cargadas con los tres agentes activos con una mezcla física de las mismas, conteniendo la misma dosis de cada uno de los fármacos que el de las microesferas tri-cargadas.

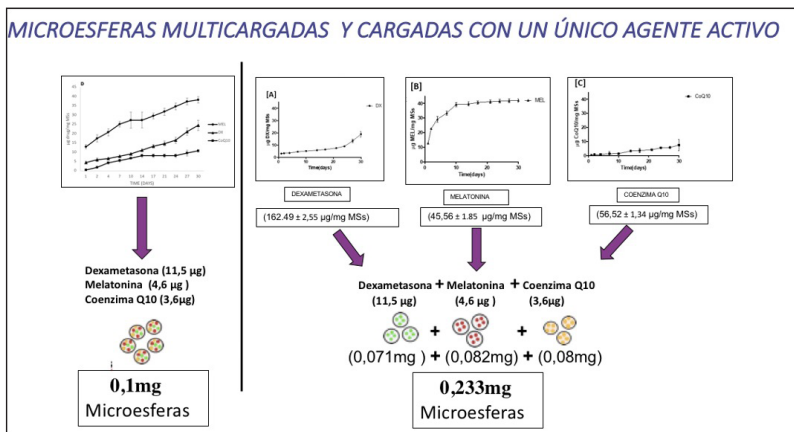


Figura 14- Microesferas tri-cargadas (DEX11,5µg/MEL4,6µg/CoQ103,6µg) y mezcla física de microesferas conteniendo las mismas dosis de los principios activos. La cantidad de microesferas cargadas con un único agente con la misma dosis de agentes activos contenidos en las microesferas multicargadas resulta más de dos veces superior.

El efecto de las formulaciones se determinó mediante la evaluación de la densidad de las células ganglionares de la retina en ratas a las que se indujo un aumento de la PIO mediante una inyección única episcleral de una solución de ClNa hipertónico (2M). Las microesferas se inyectaron en el vitreo de forma simultánea a la inyección episcleral. Se administró una cantidad de 0,1mg de microesferas, de tamaño $29,04 \pm 1,89 \mu\text{m}$, cargadas con las tres sustancias activas, conteniendo dosis de 11,5/4,6/3,6 μg de DX/MEL/CoQ10. La cantidad de microesferas cargadas con un único agente y que contuvieran la misma dosis de los principios activos que el de las microesferas tri-cargadas resultó ser de 0,233 mg, más de dos veces superior al de las partículas multidosis. En el grupo control se emplearon microesferas blanco. Las microesferas tri-cargadas dieron lugar a un aumento significativo ($p < 0,05$) de la supervivencia de las células ganglionares de la retina en el modelo animal de glaucoma, con valores de densidad que resultaron semejantes a los de los animales sanos. Por el contrario, la mezcla física, a pesar de contener la misma dosis de principios activos, no produjo ningún incremento en la supervivencia de las células neuronales al igual que las microesferas sin carga. El efecto observado, se asoció a la mayor cantidad del biomaterial inyectado en la mezcla física⁽⁷⁵⁾. De acuerdo con los resultados obtenidos, es evidente que las microesferas biodegradables multicargadas de administración intraocular se postulan como una herramienta terapéutica de gran interés en el tratamiento de patologías neurodegenerativas multifactoriales y crónicas del segmento posterior, gracias a la liberación simultánea de las sustancias activas encapsuladas y a la disminución de la cantidad de biomaterial inyectado^(76,77).

7.2.5. Microesferas como herramientas en ingeniería tisular y terapia génica

En la actualidad no existe ningún tratamiento para reinstaurar la función retiniana y la visión. La terapia celular se considera

como una estrategia muy prometedora para conseguirlo. Sin embargo, existen limitaciones importantes para que el trasplante de células de la retina resulte eficaz, dentro de las que destacan la ausencia de integración y la supervivencia de las células una vez trasplantadas. Al realizar el trasplante, moléculas como CD44 y neurocan actúan separando el injerto sub-retiniano e impiden su integración en la retina. La degradación temporal de dichas moléculas se considera una de las estrategias para facilitar la integración celular. Dentro de las sustancias capaces de producir dicho efecto se encuentra la metaloproteinasa 2 conocida por sus siglas MMP2. Sin embargo, la disrupción de la barrera tiene que llevarse a cabo durante un corto periodo de tiempo ya que un daño permanente se traduciría en una alteración irreversible de la retina. Partiendo de esta premisa, en una prueba de concepto de trasplante de células progenitoras de la retina, se procedió al diseño de una formulación de liberación controlada de MMP-2 capaz de liberar el agente activo durante unos días, con el fin de crear una apertura reversible facilitando así la integración celular. El comportamiento ideal, en este caso, consistía en conseguir una liberación inicial de la metaloproteinasa seguida de una cesión lenta durante una semana. Para esto, se elaboraron microesferas de PLGA50:50 de bajo peso molecular de un tamaño comprendido entre 10-20 μm que cedieron la metaloproteinasa activa en una concentración inicial de 0,35 ng/mL obteniéndose un máximo a los 3 días, seguido de una liberación lenta durante una semana. El empleo de esta formulación con las células progenitoras de la retina ($2 \times 10^5 \mu\text{L}$) en un modelo animal (ratones adultos Rho-/-) fue capaz de estimular la integración celular^(78,79).

En cuanto a la terapia génica, también se ha explorado el uso de microesferas de PLGA conteniendo RNA de silenciamiento (siRNA) con arginina o polietilénimina (PEI) demostrando que fueron capaces de conseguir un efecto de supresión de la expresión génica del VEGF⁽⁸⁰⁾.

7.3. Otros microsistemas

Dentro de esta categoría, se encuentran las microagujas. En este tipo de formulaciones se ha empleado la inyección periocular⁽⁸¹⁾.

8. NANOSISTEMAS DE CESIÓN CONTROLADA

Los nanosistemas en oftalmología se emplean fundamentalmente para aumentar la penetración de las sustancias activas a través de la córnea cuando se administran por vía tópica y como portadores tanto de la sustancia activa para facilitar su acceso al lugar de acción como del material genético en la terapia génica. Al contrario de los implantes y las micropartículas, los nanosistemas no se suelen utilizar para tratamientos prolongados ya que, debido a su elevada superficie específica, las liberaciones de las sustancias activas acontecen de forma rápida.

Dentro de los nanosistemas empleados en la vía tópica ocular se encuentran los hidrogeles, los nanogeles, los sistemas de gelificación *in situ*, los liposomas, los niosomas, las nanopartículas, los andamiajes estructurados, los dendrímeros, las nanoemulsiones y las microemulsiones.

8.1. Hidrogeles, microgeles y nanogeles. Polímeros bioadhesivos

En la terapia tópica oftalmológica, el conocimiento de la superficie ocular ha demostrado que se puede aumentar el tiempo de permanencia de la formulación instilada gracias al empleo de biomateriales formadores de geles, cuyos grupos funcionales son capaces de interactuar con los ácidos siálicos de las mucinas. Los polímeros con esta capacidad reciben la denominación de polímeros bioadhesivos o mucoadhesivos. Dentro de estos se encuentran los derivados de la celulosa (carboximetilcelulosa), los ácidos poliacrílicos como el carbopol y el ácido hialurónico.

En el tratamiento del glaucoma, las formulaciones de polímeros bioadhesivos han demostrado no solo aumentar la biodisponibilidad de los agentes activos sino también proteger la superficie de la alteración producida por la instilación repetida de los preparados antiglaucomatosos. Los efectos secundarios de la superficie ocular en la terapia del glaucoma se han asociado, fundamentalmente, a la presencia de conservantes en la formulación. Sin embargo, el principio activo puede producir también toxicidad, aunque no incorpore conservante en el preparado. La adición de polímeros bioadhesivos puede proteger la superficie ocular del daño. En uno de los estudios realizados con este fin se emplearon carboximetilcelulosa (CMC) (0,5%), ácido hialurónico (HA) (0,2%) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (0,3% o 0,5%) en formulaciones de maleato de timolol y se compararon con la formulación comercial con y sin cloruro de benzalconio como conservante. La concentración del agente activo fue del 0,5%. La adición de los polímeros bioadhesivos y la retirada de conservantes aumentó de forma significativa la tolerancia *in vitro* en células epiteliales corneales humanas y conjuntivales con valores de viabilidad celular superiores al 85% en comparación con las formulaciones comerciales cuyos valores resultaron inferiores al 50%. El efecto hipotensor máximo ($32,37\% \pm 2,05\%$ con respecto al valor basal) fue alcanzado por la formulación con CMC que resultó significativamente superior a los valores encontrados en la formulación comercial con una bajada de la PIO de $21,99 \pm 4,22\%$ ⁽⁸²⁾.

8.2. Sistemas de gelificación *in-situ*

Los sistemas de gelificación *in-situ* tienen la habilidad de convertirse en sol-gel en presencia de un determinado estímulo. Cuando se aplica en el ojo, son capaces de gelificar gracias a algún estímulo como puede ser fuerza iónica, temperatura o pH de las lágrimas. De esta forma se aumenta el tiempo de contacto con la superficie

ocular. La mayoría de las formulaciones gelificantes desarrolladas han sido soluciones cuyos polímeros se activan con los cationes presentes en las lágrimas^(83,84). Un ejemplo de este tipo son los geles de copolímeros pentabloque, cargados con brimonidina que, al ser administrados en el párpado inferior de conejos, actúan como reservorio y la sustancia activa puede liberarse durante varias semanas (28 días)⁽⁸⁵⁾.

8.3. Liposomas

Los liposomas han sido y siguen siendo nanosistemas muy atractivos en la terapia oftalmológica. Su interés se sustenta en su biocompatibilidad y su capacidad de incluir sustancias activas tanto de naturaleza hidrofílica como lipofílica o anfifílica. Las sustancias hidrofílicas se incorporan en la cavidad acuosa de los liposomas y disueltas en el vehículo en el que se dispersan las vesículas. Por el contrario, las lipídicas se incorporan en las bicapas lipídicas mientras que las anfifílicas se distribuyen entre ambas fases en función de su balance hidrofilia/lipofilia⁽⁸⁶⁾. Además, si se acude al empleo de lípidos funcionalizados se pueden unir ligandos o anticuerpos monoclonales a su superficie, convirtiéndolos en sistemas capaces de acceder a un tejido específico⁽⁸⁷⁾.

8.3.1 Liposomas para aumentar la biodisponibilidad de las sustancias activas hipotensoras

El empleo de liposomas como sistemas de cesión controlada ha suscitado un gran interés por su capacidad de interaccionar con las membranas celulares e incrementar así la penetración de fármacos. Los liposomas se encuentran compuestos fundamentalmente por fosfolípidos y las vesículas pueden ser neutras o tener carga negativa o positiva⁽⁸⁸⁾. Los liposomas son útiles para aumentar la penetración de principios activos cuando se administran por vía tópica y tienen también una gran aplicación en la vehiculización del material genético cuando tienen carga positiva⁽⁸⁹⁾. Además, las

propiedades intrínsecas de los liposomas como son una baja tensión superficial y su naturaleza lipídica les dotan de capacidad para incrementar la permeación corneal y por tanto, la biodisponibilidad de la sustancia activa además de restaurar la capa lipídica de la película precorneal⁽⁹⁰⁾. Esto supone una ventaja adicional ya que pueden mejorar la tolerancia de las formulaciones oftálmicas. Generalmente, las dispersiones de liposomas para administración tópica ocular se formulan con valores de viscosidad cercanos a los de las lágrimas naturales y que oscilan entre 1 y 8,3 mPa.s.. En el caso del inhibidor de la anhidrasa carbónica (brinzolamida) se comprobó que la instilación tópica de 50 μ L de una formulación liposomal de la sustancia activa al 0.1% en conejos fue capaz de reducir la presión intraocular durante 12 horas, mientras que la suspensión formulada con una concentración de la sustancia activa diez veces superior (1%) mantuvo su eficacia solo durante 30 minutos⁽⁹¹⁾. Para el latanoprost, liposomas neutros de fosfatidilcolina de huevo cargados con la prostaglandina a una concentración de 18 mM, incorporaron el principio activo con una alta eficacia de encapsulación (94% \pm 5%). Tras la administración de una dosis diaria de 1,5 μ g del principio activo por gota, encapsulado en vesículas de tamaño 109 \pm 18 nm, se observaron descensos de la PIO con una duración del efecto hipotensor de hasta 50 días⁽⁹²⁾.

Desde hace algunos años existe un interés creciente en el empleo de liposomas por *vía* tópica con el fin de alcanzar el segmento posterior del ojo. La administración tópica de una formulación liposomal de acetónido de triamcinolona con una concentración del agente activo de 2 mg/mL en conejos (50 μ L cada 2 horas, seis veces al día), dio lugar a concentraciones intraoculares del fármaco, a las 12 horas, de 252,10 \pm 90,00 ng /g en la retina y 32,6 \pm 10,27 ng/g en el humor vítreo⁽⁹³⁾. En un estudio piloto, se administró la formulación liposomal de acetónido de triamcinolona a la misma concentración en 12 pacientes que sufrían edema macular cistoide pseudofáquico. En este ensayo, la instilación de una gota de la

formulación liposomal, administrada cada dos horas durante 90 días, fue capaz de producir un aumento de $20,08 \pm 10,35$ letras en la mayor corrección de agudeza visual y una reducción de $206,75 \pm 135,72 \mu\text{m}$ en el espesor central de la fovea a las 20 semanas de comenzar el estudio^(94,95).

8.3.2 Liposomas para mejorar la tolerancia de preparados hipotensores

La integridad de la película precorneal juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis de la superficie ocular⁽⁹⁶⁾. Los tratamientos crónicos se relacionan, en determinados casos, con alteraciones que pueden empeorar una sintomatología ya existente o incluso provocar la aparición de la enfermedad de ojo seco. Estos efectos se relacionan con algunos componentes de la formulación. Como se ha señalado anteriormente, dentro de estos se encuentran principalmente los conservantes, aunque también se extienden a principios activos cuyo uso frecuente genera alteraciones en la superficie como las prostaglandinas y el maleato de timolol en el tratamiento del glaucoma⁽⁹⁷⁾.

La película precorneal, también conocida como *film* lagrimal o *film* precorneal cubre la superficie ocular y dota a la córnea de unas propiedades refractivas *óptimas*, así como una funcionalidad adecuada. Se encuentra constituida por una capa acuosa formada por componentes proteicos y acuomucinosos que se combinan para formar un gel. En el compartimento acuoso se encuentran componentes hidrosolubles como sales, glucosa, urea, albúmina y proteínas. La función de la capa acuosa es importante ya que aporta nutrientes y oxígeno a la córnea y ayuda a eliminar cuerpos extraños y toxinas de la superficie. Además, hay varias proteínas como la lisozima o la lactoferrina con propiedades antimicrobianas, que contribuyen también a la estabilidad de la película^(98,100). La capa acuosa queda recubierta por una película lipídica que impide la evaporación del agua⁽⁹⁸⁾.

El *film* lagrimal debe ser estable, y mantenerse continuo cuando el ojo está abierto entre parpadeos consecutivos. La estabilidad de la película desempeña también un importante papel en la protección y el mantenimiento del bienestar de la superficie corneal y proporciona la lubricación adecuada. Las mucinas cuentan con un papel muy relevante en la película precorneal y se relacionan con su capacidad de favorecer su extensibilidad, conferir un comportamiento reológico pseudoplástico y favorecer la humectación⁽¹⁰¹⁾. Gracias a la presencia de ácidos siálicos, las glicoproteínas presentan carga negativa y se favorece su movilidad. Las mucinas presentes en el *film* precorneal pueden ser mucinas secretadas o mucinas asociadas a membranas. Las mucinas secretadas se clasifican en mucinas formadoras de geles y en mucinas solubles. La presencia de mucinas solubles ha demostrado jugar un papel importante en la extensibilidad de la película gracias a su capacidad de reducir la tensión superficial⁽¹⁰²⁾. A su vez, las mucinas formadoras de geles, que pueden alcanzar pesos moleculares de 400 KDa, junto con las proteínas, confieren a la película precorneal un comportamiento reológico pseudoplástico. De esta forma, se favorece el parpadeo ya que la película es menos viscosa durante el mismo y aumenta de viscosidad cuando el ojo permanece abierto. Una de las mucinas formadoras de geles más importantes de la superficie ocular es la MUC5AC, producida por las células conjuntivales caliciformes⁽¹⁰³⁾. Las mucinas asociadas a membrana también conocidas con el nombre de mucinas transmembrana se caracterizan por la presencia de un dominio hidrofóbico gracias al cual pueden unirse a la superficie del epitelio de la córnea. Dentro de esta categoría se encuentran la MUC1, MUC4 y MUC16^(103,105).

La película lipídica es la capa más externa de la película precorneal y ha sido generalmente asociada con la reducción de la tensión superficial, favoreciendo la extensibilidad de la lágrima sobre la superficie ocular y protegiendo además la superficie de la

evaporación de líquido⁽¹⁰⁵⁾. La producción de la película lipídica tiene lugar en las glándulas de meibomio e incluye una variedad compleja de lípidos tanto de naturaleza anfifílica como apolar⁽¹⁰⁵⁾. Gracias a su naturaleza, los lípidos anfifílicos orientan sus grupos polares hacia la capa acuosa actuando como punto de anclaje entre la capa lipídica y la capa acuosa. Los lípidos apolares, a su vez, se disponen entre los anfifílicos y el medio externo^(106, 108). Los lípidos anfifílicos se componen, entre otros, de fosfolípidos como fosfatidilcolina, lisofosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina. También cuentan con esfingolípidos^(109,110). Los lípidos no polares presentes en la capa lipídica son, fundamentalmente, ésteres de cera, colesterol y triglicéridos. Esta zona apolar se encuentra en contacto con el aire⁽¹¹¹⁻¹¹²⁾. En esta capa se encuentran también proteínas que contribuyen a la estabilidad de la película como la lipocalina, capaz de unirse con los lípidos como el colesterol, ácidos grasos y fosfolípidos contribuyendo también a la viscosidad de la lágrima⁽¹¹³⁾. La desestabilización de la capa lipídica conduce a la evaporación del agua de la lágrima produciendo un aumento de su tonicidad, en lo que se conoce como lágrima hipertónica^(114,115).

La formulación de liposomas con fosfolípidos semejantes a los existentes en la película precorneal y colesterol es una estrategia de interés ya que pueden ayudar a reponer estos lípidos en la lágrima. Además, al tratarse de componentes propios de la película resultan bien tolerados. La fosfatidilcolina y en particular la derivada de soja ha sido uno de los fosfolípidos más empleados en la elaboración de preparados liposomales de administración oftálmica^(116,117). La fosfatidilcolina cuenta dentro de su composición con ácidos grasos como el palmítico (C16:0), esteárico (C18:0), oleico (C18:1), linoleico (C18:2) y linolénico (C18:3). Algunos de ellos se encuentran insaturados y tienen la ventaja de actuar como antioxidantes tanto en la superficie ocular como en la propia formulación⁽¹¹⁸⁾. Hay también otros fosfolípidos como el dioleilfosfatidilglicerol que ha sido empleado por su

baja inmunoreactividad, resultando además beneficioso para la regeneración corneal⁽¹¹⁹⁾. Como se ha comentado anteriormente, el colesterol, elemento también presente en la película precorneal, desde el punto de vista tecnológico proporciona rigidez a la bicapa lipídica de los liposomas⁽¹²⁰⁾. Además, las formulaciones liposomales que contienen estos componentes han demostrado su capacidad de restaurar la capa lipídica de la película precorneal, y mejorar también la sintomatología derivada del tratamiento crónico del glaucoma que se encuentra ligada estrechamente a la pérdida de la homeostasis del *film* lagrimal^(117,121).

A pesar de las ventajas que supone el empleo de la fosfatidilcolina de origen natural en la elaboración liposomas, hay mucha variabilidad en su composición y esto afecta a la reproducibilidad de las formulaciones liposomales. Por esta razón, se emplean cada vez con más frecuencia fosfolípidos sintéticos con composición de ácidos grasos homogénea como el 1,2-dioleil-sn-glicero-3-fosfolina (DOPC) o el 1,2-dimyristoil-sn-glicero-3-fosfolina (DMPC). En trabajos recientes, liposomas elaborados con una mezcla de estos fosfolípidos sintéticos cargados con brimonidina o latanoprost, con un tamaño de vesícula alrededor de 200 nm presentaron una tolerancia *óptima* en cultivos celulares de córnea y conjuntiva con valores de viabilidad celular superiores al 91%. Además, gracias al empleo de estos nanosistemas se consiguió adelantar el comienzo del efecto hipotensor a la primera hora después de la administración frente a las dos horas de las formulaciones comerciales en conejos⁽¹²¹⁾. En estas formulaciones liposomales pueden añadirse además polímeros biodhesivos como la carboximetilcelulosa, el ácido hialurónico y los derivados del ácido poliacrílico. Estos biomateriales aumentan el tiempo de contacto de las formulaciones con la superficie ocular y como consecuencia, la eficacia de los preparados^(122, 123).

8.3.3 Liposomas de administración intraocular

El uso de liposomas por vía intraocular se encuentra más limitado que en la administración tópica. Tras su administración, pueden bien dispersarse en el vítreo o pasar a través de la membrana limitante interna de la retina. La capacidad de este tipo de sistemas para cruzar la membrana es dependiente de su habilidad para migrar desde el sitio de inyección hacia los tejidos retinianos⁽¹²⁴⁾.

Los tratamientos basados en liposomas fueron una de las primeras nanomedicinas que recibieron aprobación por la FDA, aunque no destinadas a la vía intraocular. Un ejemplo es la formulación liposomal de verteporfina, aprobada para el tratamiento de la neovascularización coroidea subfoveal en la DMAE, y comercializada con el nombre de Visudyne®. Una vez administrados los liposomas por vía intravenosa, se procede a la fotoactivación del agente activo⁽¹²⁵⁾.

Hay distintos trabajos en los que se desarrollan liposomas de administración intraocular destinados a la terapia génica. Al tratarse de un órgano de pequeño tamaño y compartimentado resulta muy útil para este tipo de tratamientos. Hasta el momento actual, la transfección en enfermedades retinianas se ha llevado a cabo fundamentalmente con ayuda de vectores virales, aprovechando la capacidad de los virus para infectar células. De hecho, como se ha comentado anteriormente, la primera terapia génica aprobada en España, Voretigén Neparvovec, comercializada con el nombre de Luxturna®, ha sido para la distrofia hereditaria de la retina producida por la mutación bialélica del gen RPE65. El virus modificado conteniendo la copia del gen RPE65 se administra en el espacio subretiniano. Los liposomas catiónicos se consideran transportadores no virales óptimos en la terapia génica intraocular. Se han estudiado liposomas en combinación con RNA para regular el epitelio pigmentario de la retina o la expresión de VEGF en el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa⁽¹²⁶⁾. La

inyección intravítrea de siRNA en lipoplexos recubiertos de ácido hialurónico demostraron un efecto neuroprotector significativo en un modelo animal de daño retiniano inducido por luz sin evidencia de toxicidad retiniana⁽¹²⁷⁾. A pesar de las ventajas que presentan este tipo de formulaciones, los liposomas catiónicos tienen el riesgo provocar una respuesta inflamatoria, hecho que puede limitar su empleo⁽¹²⁸⁾.

8.4 Niosomas

El empleo de niosomas en la terapia oftalmológica se ha basado en su capacidad de autoensamblado en medio acuoso gracias a la presencia de agentes surfactantes en su composición. Además de su estabilidad química, los tensioactivos aportan una mayor fluidez y resultan de utilidad en la administración tópica. Un ejemplo de este tipo de nanosistemas son niosomas de atenolol de tamaños comprendidos entre 56,5 y 155,3 nm, preparados a partir de span 60 y colesterol en diferentes proporciones molares. Para su administración, los niosomas fueron dispersados en un gel de carbopol consiguiéndose un máximo en la reducción de la presión intraocular del 49,8% después de 5,33 horas de la administración extendiéndose el efecto durante 8 horas⁽¹²⁹⁾. El recubrimiento de los nanosistemas con carbopol evita posibles toxicidades⁽¹³⁰⁾.

8.5. Nanopartículas

Las nanopartículas en oftalmología se han diseñado para actuar como portadores de múltiples moléculas terapéuticas. El rango de tamaño de las nanopartículas empleadas en oftalmología oscila entre 1 y 100 nm alcanzando, en algunos casos hasta 500 nm.

Dentro de los polímeros biodegradables empleados para la elaboración de nanopartículas en oftalmología se encuentran, entre otros, el ácido hialurónico, el ácido poli (láctico) PLA, el co-polímero PLGA, el quitosano, el polietilenglicol, la policaprolactona, el

alginato sódico, la gelatina y la albúmina, demostrando todos ellos resultados muy prometedores^(131,132). También se han empleado nanopartículas mesoporosas, metálicas y magnéticas.

Para su administración tópica, las nanopartículas pueden formularse con polímeros mucoadhesivos de carga positiva como el quitosano⁽¹³³⁾. La interacción de las nanopartículas mucoadhesivas con la superficie ocular permiten un aumento del tiempo de contacto. Ejemplos de este tipo de sistemas en la terapia antiglaucomatosa son nanopartículas de quitosano conteniendo betaxolol. Las partículas, de tamaño comprendido entre 168 y 260 nm, fueron capaces de ceder la sustancia activa durante 12 horas. Tras su administración en un modelo animal de glaucoma en conejos, con un aumento de la PIO inducido por dexametasona, se observó una reducción de la presión intraocular que resultó ser de $36,39 \% \pm 1,84\%$ durante 5 horas⁽¹³⁴⁾. La gelatina también ha dado buenos resultados en su administración tópica. Los nanosistemas de maleato de timolol, preparados a partir de este biomaterial, con un tamaño de 205 nm redujeron la PIO en un 52% en comparación con la formulación comercial del fármaco al 0,5% que dio lugar a una disminución del 31%⁽¹³⁵⁾.

El tamaño de las partículas es un factor a tener en cuenta en su distribución. En el caso de la administración subconjuntival se ha visto que, a diferencia de las micropartículas cuya permanencia en el lugar de administración después de su administración fue de varias semanas, aquellas de tamaños comprendidos entre 20 y 200 nm presentaron tendencia a desaparecer del espacio periocular⁽¹³⁸⁾. Si las nanopartículas se inyectan en el vítreo su distribución parece depender de sus características superficiales⁽¹³⁶⁾. Así, cuando los nanosistemas tienen carga positiva pueden presentar interacciones electrostáticas con las fibras de colágeno. Por el contrario, las

nanopartículas aniónicas parecen sufrir aclaramiento del vítreo⁽¹³⁷⁾. La toxicidad de las nanopartículas en el vítreo no se conoce bien, pero se postula que pueden activar la presencia de hialocitos⁽¹³⁹⁾.

El empleo de las nanopartículas en la terapia génica para la administración oftálmica supone un reto tecnológico. Por un lado, las características anatómo fisiológicas del ojo y sus sistemas de transporte limitan su paso a los tejidos internos oculares. Si se administran por vía tópica, la renovación de la película precorneal y el drenaje nasolacrimal favorece la eliminación de los nanosistemas. Además, las uniones intercelulares del epitelio de la córnea y de la conjuntiva oponen resistencia al paso de las partículas. A esto hay que añadir las redes de fibras de colágeno y las matrices de proteoglicanos que limitan el paso de los vectores no virales. Si se acude a la administración intravítrea la constitución propia del vítreo dificulta la movilidad de los nanosistemas, de forma más acusada si estos se encuentran cargados positivamente^(140, 141).

Con el fin de aumentar la capacidad de atravesar las barreras biológicas se ha acudido a la investigación del empleo de distintos metales. Como prueba de concepto, se ha estudiado la capacidad de las nanopartículas de oro de atravesar el epitelio pigmentario, tras su administración intravenosa. Las partículas de tamaño 20 nm fueron capaces de atravesar la barrera biológica sin causar inflamación o toxicidad⁽¹⁴²⁾. También se han estudiado las nanopartículas magnéticas por su capacidad de ser dirigidas al lugar de acción mediante campos magnéticos y alcanzar así las capas externa o interna de la retina⁽¹⁴³⁾. En otro estudio, nanopartículas de oro fueron capaces de inhibir la permeabilidad vascular y la migración celular del VEGF⁽¹⁴⁴⁾. Las nanopartículas de plata cuentan con el mismo efecto y han demostrado inhibir la IL-1beta que induce permeabilidad vascular. Este efecto es de gran interés en la degeneración macular asociada a la edad y la retinopatía diabética que cursan con un aumento de la permeabilidad⁽¹⁴⁵⁾. Las

nanopartículas mesoporosas de sílice, nanoesferas de carbón o de fosfato cálcico han recibido atención por su biocompatibilidad con otros tejidos. En concreto, las partículas mesoporosas cuentan con un tamaño de poro uniforme y pueden además ser decoradas y unirse con grupos funcionales para acceder a la retina. Estas partículas se han cargado con bevacizumab⁽¹⁴⁶⁾.

A pesar de la utilidad que parecen presentar estos sistemas, resulta necesario garantizar la ausencia de toxicidad a largo plazo.

8.6. Nanopartículas lipídicas

Las nanopartículas lipídicas sólidas se caracterizan por ser capaces de solubilizar moléculas lipofílicas en su matriz lipídica. En el desarrollo de estos nanosistemas para administración oftálmica hay que tener en cuenta la posible toxicidad de los agentes surfactantes empleados en su elaboración y seleccionar aquellos que presenten una tolerancia óptima. Para aumentar el tiempo de residencia de estos nanosistemas cuando se utilizan por vía tópica se pueden emplear surfactantes catiónicos o bien funcionalizar las nanopartículas con biopolímeros que aporten carga positiva como el quitosano⁽¹⁴⁷⁾.

8.7. Andamiajes nanoestructurados

En este grupo se incluyen, entre otros, las nanofibras y los nanotubos. Este tipo de sistemas se han diseñado fundamentalmente para favorecer la adhesión, supervivencia, migración, diferenciación e integración de las células retinianas^(148,149).

El trasplante de células del epitelio pigmentario de la retina ha cobrado un gran interés para el tratamiento de la DMAE y la enfermedad de Startgadt. Sin embargo, se ha visto que las condiciones en las que se encuentra la membrana de Bruch en la DMAE no es suficiente para soportar el crecimiento de las células trasplantadas. Con el fin de emular la membrana de Bruch, se han diseñado nanofibras de colágeno o PLGA para favorecer, de esta

forma, el crecimiento de la monocapa de las células epiteliales pigmentadas de la retina trasplantadas. Se ha visto que, estos andamiajes han servido de ayuda para el crecimiento de las células en la orientación correcta. De hecho, gracias al empleo de esta estrategia, las células presentaron forma hexagonal, presencia de microvellosidades en la superficie apical y uniones intercelulares similares a las del epitelio pigmentario de la retina⁽¹⁵⁰⁾. De la misma forma, se ha visto que células ganglionares de la retina cultivadas en nanofibras de PLGA y modificadas con polipirrol-grafeno o en nanotubos de carbono fueron capaces de generar crecimiento de las neuronas⁽¹⁵¹⁻¹⁵²⁾.

Existe, sin embargo, cierta controversia en cuanto a la toxicidad de estos sistemas que deberían ser estudiados antes de su empleo en la terapia oftalmológica⁽¹⁵²⁾.

8.8. Dendrímeros

Los dendrímeros son estructuras hiper-ramificadas que recuerdan la estructura de un árbol y pueden modular sus propiedades gracias a sus grupos terminales. Los dendrímeros más estudiados en oftalmología han sido los de poliamidoamina conocidos por sus siglas PAMAM^(153,155). Estos polímeros han demostrado tendencia a la creación de interacciones *in vitro* con mucinas humanas transmembrana⁽¹⁵⁶⁾. De hecho, los dendrímeros han sido propuestos para aumentar la biodisponibilidad de distintos agentes hipotensores en la terapia del glaucoma como los de poli(propilenoimina) (PPI) cargados con acetazolamida. Con estos nanosistemas se consiguieron reducciones de la presión intraocular durante al menos 4 horas manteniéndose únicamente 2 horas al emplear la solución medicamentosa⁽¹⁵⁷⁾. También se han comparado dendrímeros derivados de carbosilano decorados con grupos amonio con dendrímeros aniónicos con grupos terminales carboxílicos cargados con el mismo agente hipotensor. Ambos, presentaron una tolerancia óptima en concentraciones comprendidas entre 5 y 10

μM . Una formulación de este tipo de dendrímeros, catiónicos de tercera generación ($5 \mu\text{M}$), cargados también con acetazolamida a una concentración del 0,07%, fueron capaces de mantener el efecto hipotensor durante 7 horas. La tensión superficial de las soluciones de dendrímeros ($41,7 \text{ mN/m}$) garantizó una extensibilidad óptima de la formulación⁽¹⁵⁸⁾.

En general, los dendrímeros con carga positiva parecen asociarse a eficacias superiores. Sin embargo, pueden producir daños en las membranas biológicas cuando las interacciones con las cargas negativas son muy fuertes. Para reducir la toxicidad se puede acudir al empleo de distintos recursos tecnológicos como la acetilación, la conjugación peptídica y la combinación con polietilenglicol⁽¹⁵⁹⁾.

8.9. Microemulsiones y nanoemulsiones

Las microemulsiones y nanoemulsiones son sistemas coloidales compuestos por dos fases líquidas, inmiscibles entre sí, y una combinación de agentes surfactantes y co-surfactantes, en una proporción adecuada para estabilizar los sistemas. Las microemulsiones son termodinámicamente estables con un tamaño de gotícula a menudo inferior a 100 nm . Las nanoemulsiones tienen un tamaño de fase interna superior a las microemulsiones (del orden de $100\text{-}500 \text{ nm}$) aunque también pueden presentarse con tamaños inferiores a 100 nm . Ambas pueden incorporar principios activos de naturaleza hidrofílica y lipofílica. Mientras que las microemulsiones se forman espontáneamente, las nanoemulsiones necesitan energía para su formación.

Las microemulsiones, gracias a su baja tensión superficial pueden extenderse sobre la superficie ocular con facilidad. Además, si se introducen componentes con carga positiva se puede también aumentar el tiempo de retención^(159,161). Estas ventajas unidas a la formación espontánea y su estabilidad hacen de las microemulsiones sistemas muy interesantes en la práctica clínica tanto como

lágrimas artificiales como para el control de la PIO^(162,163). A esto hay que añadir el aumento de duración del efecto, como en el caso de microemulsiones de latanoprost con las que se consiguieron duraciones del efecto hipotensor de varios días. Además, la tolerancia de la formulación fue óptima⁽¹⁶⁴⁾.

Al igual que otros sistemas, si se introducen polímeros bioadhesivos en la fase externa de las microemulsiones se puede aumentar la biodisponibilidad de los principios activos incluidos en estos sistemas⁽³⁴⁾.

9 FORMULACIONES HÍBRIDAS

La formación de sistemas híbridos mediante la inclusión de nanosistemas en soluciones poliméricas ha demostrado resultados óptimos en la administración tópica de agentes hipotensores. Un estudio llevado a cabo con un derivado de la melatonina (5-metoxycarbonilamino-N-acetilriptamina) (5-MCA-NAT) encapsulado en liposomas y combinados con soluciones poliméricas de CMC al 0,5% (p/v) y HA 0,02% (p/v) dieron lugar a efectos hipotensores más intensos y duraderos. Además, estas formulaciones no causaron irritación ocular a las 24-horas⁽¹⁶⁵⁾. El empleo de esta estrategia tecnológica combinando liposomas cargados con latanoprost con derivados de poloxámeros, como el Pluronic 127, también ha demostrado aumentar la eficacia hipotensora. En este estudio, mientras que la PIO retornó a sus valores normales cuando se administró la formulación comercial (50 µg/mL) en conejos normotensos a las 24 horas, el efecto hipotensor se prolongó hasta los 3 días cuando se instiló la formulación híbrida desarrollada⁽¹⁶⁶⁾.

Los sistemas híbridos también se pueden emplear para modular la liberación del fármaco encapsulado tal y como se demuestra con la adición de quitosano a liposomas de acetónido de triamcinolona⁽¹⁶⁷⁾.

La formulación desarrollada para el tratamiento del edema macular se ensayó en un modelo animal en ratas. La administración tópica de 20 μ L de la formulación liposomal con una concentración de acetónido de triamcinolona de 160 mg/L dio lugar a una remisión del edema después de 10 días, similar al producido por una inyección intravítrea de una suspensión del fármaco⁽¹⁶⁸⁾.

10 SISTEMAS TROYANOS

La combinación de nanosistemas y microsistemas en sistemas troyanos ha surgido como una estrategia innovadora en la administración intraocular de sustancias activas ya que se pueden conseguir liberaciones de los agentes medicamentosos durante largos periodos de tiempo. Mientras que las nanopartículas aportan ventajas en términos de protección del principio activo e internalización celular, las micropartículas las liberan de una forma controlada. En estos sistemas, la distribución de las nanopartículas en las microesferas es un punto crítico para tener en cuenta y se debe garantizar que sea homogénea. Un ejemplo de formulaciones de este tipo es la combinación de nanopartículas de PLGA en micropartículas de fosfolípidos con ácido hialurónico. Los nanosistemas cargados con acetato de dexametasona fueron preparadas a partir de PLGA (75:25) y a su vez incluidas en micropartículas compuestas por una combinación del fosfolípido 1,2-Dipalmitoil-sn-glicerol-3-fosfocolina (DPPC) con ácido hialurónico⁽¹⁶⁹⁾.

Los sistemas troyanos también se pueden elaborar con el mismo tipo de biomaterial. Un ejemplo de este tipo de formulaciones son nanopartículas de bevacizumab preparadas a partir de PLA (1,0 dL/g) incluidas en microesferas de PLGA. Las nanopartículas con un tamaño de 265 nm (2,5 mg de proteína/500 mg de PLA) se incluyeron en microesferas de PLGA (50:50; 0,67 dL/g) de tamaño 1,6 μ m⁽¹⁷⁰⁾. En un estudio *in vivo* se comparó la inyección

intravítrea de 5 μL de la suspensión de micropartículas (30% p/v) conteniendo 7,2 μg de bevacizumab con una inyección de la misma dosis de fármaco en solución. Gracias a esta plataforma terapéutica, el fármaco se detectó en el vítreo, la retina, coroides y epitelio pigmentario de la retina en los ojos tratados con micropartículas dos meses después de la inyección mientras que no se detectó en los ojos que recibieron el anti-VEGF en solución, evidenciando la utilidad de estos sistemas para encapsular productos biotecnológicos.

CONSIDERACIONES FINALES

El diseño de medicamentos eficaces y seguros requiere un abordaje multidisciplinar que combine el conocimiento de los aspectos clínicos de la enfermedad a tratar con el de las características biofarmacéuticas de la sustancia activa en la formulación adecuada a la vía de administración y las propiedades tecnológicas del preparado.

En la administración oftálmica, la vía tópica es de elección si el lugar de acción se encuentra en la superficie ocular o el segmento anterior del ojo. Por el contrario, cuando el fármaco tiene que alcanzar el segmento posterior las vías intraoculares o perioculares resultan más adecuadas ya que la administración tiene lugar en una zona cercana al lugar de acción.

Las patologías neurodegenerativas del segmento posterior como la retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad y el glaucoma se consideran dentro de las causas principales de ceguera mundial. Con independencia de su etiología, todas ellas tienen en común su carácter multifactorial y que cursan con una degeneración de la retina. Su cronicidad requiere tratamientos que garanticen concentraciones eficaces del agente farmacológico en el lugar de acción mantenidas durante largos periodos de tiempo. Hay un creciente interés en la búsqueda de dianas terapéuticas centradas en frenar el proceso neurodegenerativo en estas enfermedades. Estudios fisiopatológicos han demostrado que, una vez iniciada la muerte de las neuronas prosigue el proceso de neurodegeneración tras el desencadenamiento de la cascada de sustancias proinflamatorias y proapoptóticas afectando a las neuronas adyacentes en lo que se conoce como degeneración secundaria.

La neuroprotección se centra en el aumento de la supervivencia de las células neuronales dañadas tanto en el proceso inicial como en

la degeneración secundaria. Las sustancias activas neuroprotectoras se pueden emplear solas y como coadyuvantes de los tratamientos autorizados actualmente.

A pesar de los logros obtenidos hasta el momento, la localización del tejido diana en estas patologías complica su tratamiento, ya que si se recurre a la administración del fármaco por una vía que implique efecto sistémico se necesitan dosis elevadas que pueden resultar tóxicas. Además, este tipo de administración no garantiza alcanzar concentraciones eficaces en la retina. Por otro lado, si se emplean preparados de administración tópica la baja biodisponibilidad dificulta la llegada del fármaco al lugar de acción. Las inyecciones intravítreas permiten el depósito de la sustancia activa en una zona cercana al lugar de acción. Además, la combinación de fármacos tiene la ventaja de abordar distintas dianas terapéuticas. Sin embargo, la corta semivida de las sustancias activas hace que se requieran administraciones sucesivas. A pesar de las ventajas que conlleva el depósito directo del fármaco en el lugar de acción o en zonas próximas, las inyecciones intraoculares son poco toleradas por los pacientes y se asocian con efectos secundarios tales como hemorragias, desprendimiento de retina, endoftalmitis o cataratas. Además, el riesgo de aparición de los efectos aumenta con el número de inyecciones.

Los sistemas de cesión controlada surgen como herramientas terapéuticas muy interesantes en el tratamiento de patologías neurodegenerativas del segmento posterior ya que su empleo permite tratamientos individualizados y terapias más eficaces y seguras.

Existe un amplio espectro de sistemas de cesión controlada en desarrollo. Desde formulaciones mínimamente invasivas como las gotas que gelifican y otros nanosistemas como nanopartículas, liposomas, niosomas, dendrímeros, microemulsiones

y nanoemulsiones de administración tópica hasta los dispositivos intravítreos como los implantes, microsistemas y nanosistemas pasando por los intracamerales e intraesclerales.

La localización del tejido diana en el ojo, así como el tipo de enfermedad a tratar determinarán la vía de administración y el sistema de administración más adecuado.

Si se acude a la vía tópica como en el caso del tratamiento hipotensor del glaucoma, el objetivo se centra en aumentar la biodisponibilidad de los agentes antiglaucomatosos con un número menor de administraciones. Se han desarrollado un gran número de nanosistemas con este fin. Siempre hay que tener en cuenta que las formulaciones deben ser bien toleradas por la superficie ocular y mantener la homeostasis de la película precorneal. Excepto los liposomas y los hidrogeles, la traslación clínica de los nanosistemas para la administración ocular es todavía limitada, fundamentalmente como consecuencia de la naturaleza de los biomateriales empleados en su fabricación y que condicionan su tolerancia. Se debe asegurar que si penetran a través de la córnea no se producen efectos secundarios. En las administraciones repetidas uno de los problemas es la posible acumulación de los nanosistemas si la velocidad de biodegradación es menor que el intervalo de administración.

Uno de los retos más importantes en oftalmología es disminuir el número de intervenciones invasivas que puede conseguirse gracias al empleo de sistemas de cesión controlada. Los dispositivos más adecuados para este fin son los implantes y las micropartículas que pueden liberar los fármacos encapsulados durante meses, manteniendo niveles eficaces de la molécula terapéutica con una sola administración del preparado. Sin embargo, el tiempo de liberación en las nanopartículas se encuentra más limitado debido a su mayor área superficial relativa.

Si se acude a los dispositivos biodegradables, estos tienen la ventaja de desaparecer del lugar de administración. En los sistemas

biodegradables, tanto los polímeros empleados como sus productos de degradación deben ser bien tolerados por los tejidos oculares. Las microesferas biodegradables son herramientas terapéuticas muy interesantes para el tratamiento de patologías neurodegenerativas multifactoriales ya que son capaces de incorporar principios activos de distinta naturaleza, como productos biotecnológicos y sustancias de bajo peso molecular, solas o en combinación. La inclusión de varios agentes medicamentosos en el sistema de cesión controlada permite disminuir la cantidad de biomaterial inyectado ya que la toxicidad del dispositivo puede tener su origen en la naturaleza del polímero empleado o en la cantidad de polímero inyectado. Con las microesferas se puede conseguir una terapia personalizada gracias a la administración de distintas dosis de los fármacos ajustando la cantidad de partículas a administrar. Además, los dispositivos multicargados resultan de utilidad en el tratamiento neuroprotector y como terapia adyuvante. Estos microsistemas pueden considerarse como una alternativa a los implantes y a las inyecciones intraoculares sucesivas.

En la actualidad no existe ningún tratamiento para reinstaurar la función retiniana y la visión. La terapia celular se postula como una estrategia muy prometedora para conseguirlo. Las microesferas pueden emplearse como coadyuvantes en el trasplante de células de la retina facilitando la apertura temporal de la barrera formada por la matriz extracelular inhibitoria y las células de adhesión facilitando la integración celular.

Existen también enfermedades oculares hereditarias que afectan al segmento posterior. En estas distrofias retinianas se necesitan tratamientos con vectores que faciliten el acceso del material genético al interior de la célula. El tratamiento de las patologías genéticas se realiza mediante terapia génica que en la actualidad incluyen vectores virales. Las nanopartículas, liposomas, niosomas y dendrímeros presentan gran interés en terapia génica y podrían

sustituir a la terapia génica viral. Para su empleo hay que asegurar que tienen una capacidad óptima de transfección además de ser capaces de difundir hasta las células diana. Las microesferas podrían ser también de utilidad como coadyuvantes en la terapia génica facilitando la apertura temporal de barreras y/o liberando agentes neuroprotectores.

En resumen, las patologías neurodegenerativas que afectan al segmento posterior son devastadoras y causantes de ceguera irreversible. Todas ellas se beneficiarían de los sistemas de cesión controlada que facilitarían la llegada de la sustancia activa al lugar de acción, manteniendo el efecto, si resulta necesario, durante un largo periodo de tiempo.

Dentro de las aportaciones de Don Santiago Ramón y Cajal se encuentra la descripción histológica de todas las capas de la retina, así como su misión en el proceso de la visión. Desde entonces se han realizado avances importantes en el descubrimiento de los factores desencadenantes de la neurodegeneración retiniana y de su tratamiento. Gracias a la Tecnología Farmacéutica existe un gran número de formulaciones en desarrollo, encontrándose algunas de ellas aprobadas por las agencias regulatorias en la práctica clínica.

Se ha recorrido ya un camino desde la comercialización del primer implante intraocular que sirvió además de impulso para el desarrollo de numerosos sistemas destinados a conseguir tratamientos personalizados que frenen la neurodegeneración en las patologías de la retina. El conocimiento, cada vez más profundo de la fisiopatología de estas enfermedades hace también que surjan sustancias activas nuevas o conocidas con aplicaciones diferentes a las empleadas hasta el momento. Todos los avances conseguidos y el trabajo conjunto de distintos profesionales ayudarán, en un futuro, a conseguir medicamentos neuroprotectores personalizados aumentando su eficacia y seguridad, fin último del tratamiento.

En este momento recuerdo una frase del insigne Premio Nobel:

“Es importante darse cuenta de que, si ciertas áreas de la ciencia parecen bastante maduras, otras están en proceso de desarrollo y aún quedan otras por nacer”.

He dicho.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1- Desrosiers J, Wanet-Defalque MC, Temisjian K, Gresset J, Dubois MF, Renaud J et al. Participation in daily activities and social roles of older adults with visual impairment. *Disability and Rehabilitation*. 2009;31(15):1227–34.
- 2- Zhao X, Sun R, Luo X, Wang F, Sun X. The Interaction Between Microglia and Macroglia in Glaucoma. *Front. Neurosci*. 2021; 15:610788. doi: 10.3389/fnins.2021.610788.
- 3- Organización mundial de la salud. Disponible en (www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment).
- 4- Pardue MT, Allen RS. Neuroprotective strategies for retinal disease *Progress in Retinal and Eye Research* 2018; 65: 50–76.
- 5- Neufeld G, Cohen Z, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *Faseb J*. 1999; 13(1):9-22. <https://doi.org/10.1096/fasebj.13.1.9>.
- 6- Gallego-Pinazo R, Doiz-Marco R, Díaz-LLopis M. Hacia la nueva clasificación de la degeneración macular asociada a la edad basada en tomografía de coherencia óptica de dominio espectral. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2012; 87(8): 247-252. <https://dx.doi.org/10.1016/j.oftal.2011.09.018>.
- 7- American Academy of Ophthalmology Glaucoma. Preferred practice pattern primary open-angle glaucoma. San Francisco, Ca. American Academy of Ophthalmology. 2005:3.
- 8- Pease ME, McKinnon SJ, Quigley HA, Kerrigan-Baumrinb LA, Zack DJ. Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2000; 41(3): 764-774
- 9-Ritch R. Complementary therapy for the treatment of glaucoma: a perspective. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18(4):597-609.

10- (CITA GUIA CANARIA)

(<https://funcanis.es/?s=Distrofias+Hereditarias+de+Retina>. Abril 2023).

11- Davies NM. Biopharmaceutical Considerations in Topical Ocular Drug Delivery. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000; 27(7):558–62. 10.1046/j.1440-1681.2000.03288.x.

12- Garcia-Martin E, Ortiz M, Boquete L, Sánchez-Morla EM, Barea R, Cavaliere C et al. Early diagnosis of multiple sclerosis by OCT analysis using Cohen's d method and a neural network as classifier. *Comput Biol Med*. 2021; Feb;129:104165. doi: 10.1016/j.combiomed.2020.104165. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33302162.)

13- Cerdón B, Orduna E, Viladés E, Garcia-Martin E, Garcia-Campayo J, Puebla-Guedea M et al. Analysis of Retinal Layers in Fibromyalgia Patients with Premium Protocol in Optical Tomography Coherence and Quality of Life. *Curr Eye Res*. 2022; Jan;47(1):143-153. doi:10.1080/02713683.2021.1951301. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34213409.)

14- Cardigos J, Ferreira Q, Crisostomo S, Moura-Coelho N, Cunha JP, Pinto LA et al. Nanotechnology-Ocular Devices for Glaucoma Treatment: A Literature Review. *Curr Eye Res*. 2019;44(2):111–7.

15- Yuxin Liu and Na Wu; Progress of Nanotechnology in Diabetic Retinopathy Treatment; *Int J Nanomedicine*. 2021; 16: 1391–1403. Published online 2021 Feb 24. doi: 10.2147/IJN.S294807 PMID: 33658779.

16-Stitt AW, Curtis TM, Chen M, Medina RJ, McKay GJ, Jenkins A et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research* 2016; 51:156-186.

17-Lowe J, Araujo J, Yang J, Reich M, Oldendorp A, Shiu V et al. Ranibizumab inhibits multiple forms of biologically active vascular endothelial growth factor in vitro and in vivo. *Exp Eye Res*, 2007; 85(4): p. 425-30.

- 18-Ashraf M, Souka AAR. Aflibercept in age-related macular degeneration: evaluating its role as a primary therapeutic option. *Eye*. 2017; 31(11): p. 1523-1536.
- 19-Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GF, Schmidt-Erfurth U, Brown DM et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolicizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020; 127(1): p. 72-84.
- 20-Ammar J, Hsu J, Chiang A, Ho AC, Regillo CD. Age-related macular degeneration therapy: a review. *Curr Opin Ophthalmol* 2020; 31: 215-221.
- 21-Actis AG, Rolle T. Ocular surface alterations and topical antiglaucomatous therapy: a review. *Open Ophthalmol J*. 2014; 8:67-72.
- 22- Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tilman A et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 390(10097):849–860. doi:10.1016/S0140-6736(17)31868-8.
- 23- Neto HO, Regatieri CV, Nobrega MJ, Muccioli C, Casella AM, Andrade RE et al. Multicenter, randomized clinical trial to assess the effectiveness of intravitreal injections of bevacizumab, triamcinolone, or their combination in the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalm Surg Lasers Imaging Retin*. 2017;48: 734–740.
- 24- Wyględowska-Promieńska D, Piotrowska-Gwóźdź A, Piotrowska-Seweryn A, Mazur-Piotrowska G, Combination of aflibercept and bromfenac therapy in age-related macular degeneration: a pilot study aflibercept and bromfenac in AMD. *Med. Sci. Monit*. 2015; 21: 3906–3912
- 25- Real Farmacopea Española 5º Edición.
- 26- Stahl U, Willcox M, Stapleton F. Osmolality and tear film dynamics. *Clin Exp Optom*. 2012; 95:3–11.

- 27- Foster JB, Lee WB. The Tear Film: Anatomy, Structure and Function . *Ocul. Surf.* 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-2876-3.00003-1>.
- 28-Vicario-de-la-Torre M, Caballo-González M, Vico E, Morales-Fernández L, Arriola-Villalobos P, de las Heras B et al. Novel Nanoliposome formulation for dry eyes with components similar to the precocular tear film. *Polymers.* 2018; 10:1–13.
- 29-Merayo Lloves J, Benítez del Castillo Sanchez JM, Montero Iruzubieta J, Galarreta D, Alejandre M. Guías Españolas para el tratamiento de la Enfermedad de Ojo Seco. 2017.Availablefrom:http://www.lasuperficieocular.com/resources/documents/guias_ojo_seco_SESOC_THEA.pdf.
- 30- Mark B. Abelson, MD; Ira J. Udell MJHW. Normal human Tear pH by Direct Measurement. *Arch. Ophthalmol.* 1981; 99:301–301.
- 31- Soriano-Romaní L, Vicario-de-la-Torre M, Crespo-Moral M, Lopez-García A, Herrero-Vanrell R, Molina-Martínez IT et al. Novel anti-inflammatory liposomal formulation for the pre-ocular tear film: In vitro and ex vivo functionality studies in corneal epithelial cells. *Exp. Eye Res.* 2017;154:79–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exer.2016.11.010>.
- 32-Coles WH, Jaros PA. Dynamics of ocular surface pH. *Br. J. Ophthalmol.* 1984; 68:549–552.
- 33-Tiffany JM, Winter N, Bliss G. Tear film stability and tear surface tension. *Curr. Eye Res.* 1989; 8:507–515.
- 34-Gómez-Ballesteros M, López-Cano JJ, Bravo-Osuna I, Herrero-Vanrell R, Molina-Martínez IT. Osmoprotectants in hybrid liposome/HPMC systems as potential glaucoma treatment. *Polymers.* 2019;11.
- 35- Gaudana R, Jwala J, Boddu SH, Mitra AK. Recent perspectives in ocular drug delivery. *Pharm Res.* 2009; 26:1197–1216.

- 36- Bravo-Osuna I, Andrés-Guerrero V, Pastoriza P, Molina-Martínez IT, Herrero-Vanrell R. Pharmaceutical microscale and nanoscale approaches for efficient treatment of ocular diseases. *Drug Deliv Transl Res.* 2016; 6(6):686-707.
- 37- Herrero-Vanrell R, Cardillo JA, Kuppermann BD. Clinical applications of the sustained-release dexamethasone implant for treatment of macular edema. *Clin Ophthalmol.* 2011; 5:139-46. doi: 10.2147/OPTH.S15783. Epub 2011 Feb 1.
- 38- Ranade SV, Wieland MR, Tam T, Rea JC, Horvath J, Hieb AR et al. The Port Delivery System with ranibizumab: a new paradigm for long-acting retinal drug delivery. *Drug Deliv.* 2022; 29(1): 1326–1334.
- 39- Brandt JD, Sall K, DuBiner H, Benza R, Alster Y, Walker G et al. Six-month intraocular pressure reduction with a topical bimatoprost ocular insert. *Ophthalmology.* 2016;123(8):1685-1694.
- 40- Perera SA, Ting DSW, Nongpiur ME, Chew PT, D Aquino M C, Sng CC et al. Feasibility study of sustained-release travoprost punctum plug for intraocular pressure reduction in an Asian population. *Clin Ophthalmol.* 2016; 10: 757–764.
- 41- Utkhede D, William R. Improving retention rates for sustained therapeutic delivery through punctal plugs. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59: 5675.
- 42- Szekely G, Katz L J, Voskanyan L A, Raymond ID, Yang J Y, Doan L V et al. Travoprost intraocular implant (iDoseTR®) delivers therapeutically relevant and durable aqueous humor drug concentration levels at 12 months and demonstrates safety of implant repeat dosing. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2023, 64, 4301.
- 43- Ranade SV, Wieland MR, Tam T, Rea JC, Horvath J, Hieb AR et al. The Port Delivery System with ranibizumab: a new paradigm for long-acting retinal drug delivery. *Drug Deliv.* 2022; 29(1): 1326–1334. doi: 10.1080/10717544.2022.2069301

- 44- Envisia Therapeutics. <https://prn.to/2xEcIcW>. Accessed June 1, 2018.
- 45- Mandal A, Pal D, Agrahari V, Trinh H M, Joseph M, Mitra AM. Ocular delivery of proteins and peptides: challenges and novel formulation approaches. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018; 126: 67–95. doi:10.1016/j.addr.2018.01.008.
- 46- Alvarez-Lorenzo C, Concheiro-Nine A. Lentes de contacto blandas medicadas. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 2008, 83, 2.
- 47- Xu J, Xue Y, Hu G, Lin T, Gou J, Yin T et al. A comprehensive review on contact lens for ophthalmic drug delivery. *J. Control. Release* 2018; 281: 97–118.
- 48- Alvarez-Lorenzo, C.; Concheiro, A. Molecularly imprinted polymers for drug delivery. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 2004; 804:231–245.
- 49- Hiratani H, Fujiwara A, Tamiya Y, Mizutani Y, Alvarez-Lorenzo C. Ocular release of timolol from molecularly imprinted soft contact lenses. *Biomaterials.* 2005; 26: 1293–1298.
- 50- Peral A, Martínez-Aguila A, Pastrana C, Huete-Toral F, Carpena-Torres C, Carracedo G. *Applied Sciences.* 2020; 10: 5151.
- 51- García-Fernández MJ, Tabary N, Martel B, Cazaux F, Oliva A, Taboada P et al. Poly-(cyclo)dextrins as ethoxzolamide carriers in ophthalmic solutions and in contact lenses. *Carbohydr Polym.* 2013; 98: 1343–1352.
- 52- Peng, CC, Burke MT, Carbia BE, Plummer C, Chauhan A. Extended drug delivery by contact lenses for glaucoma therapy. *J. Control. Release* 2012; 162: 152–158.
- 53- Hsu KH, Carbia B E, Plummer C, Chauhan A. Dual drug delivery from vitamine loaded contact lenses for glaucoma therapy. *Eur. J. Pharmaceut. Biopharm.* 2015; 94: 312–321.

- 54- Sekar P, Chauhan A. Effect of vitamin-E integration on delivery of prostaglandin analogs from therapeutic lenses. *J. Colloid Interface Sci.* 2019; 539: 457–467.
- 55- Lee D, Cho S, Park H S, Kwon I. Ocular drug delivery through pHEMA-Hydrogel contact lenses Co-loaded with lipophilic vitamins. *Sci. Rep.* 2016; 6.
- 56- Xu J, Ge Y, Bu R, Zhang A, Feng S, Wang J et al. Co-delivery of latanoprost and timolol from micelles-laden contact lenses for the treatment of glaucoma. *J. Control. Release* 2019; 305: 18–28.
- 57- Jung HJ, Abou-Jaoude M, Carbia BE, Plummer C, Chauhan A. Glaucoma therapy by extended release of timolol from nanoparticle loaded silicone-hydrogel contact lenses. *J. Control. Release* 2013; 165: 82–89.
- 58- Ciolino JB, Ross AE, Tulsan R, Watts AC, Wang R, Zurakowski D et al. Latanoprost-Eluting Contact Lenses in Glaucomatous Monkeys. *Ophthalmology* 2016; 123: 2085–2092.
- 59- Herrero-Vanrell R, Bravo-Osuna I, Andrés-Guerrero V, Vicario-de-la-Torre M, Molina-Martínez IT. The potential of using biodegradable microspheres in retinal diseases and other intraocular pathologies. *Prog Retin Eye Res.* 2014; 42:27-43. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.04.002. Epub 2014 May 10.
- 60- Sensoy D, Cevher E, Sarici A, Yilmaz M, Ozdamar A, Bergisadi N. Bioadhesive sulfacetamide sodium microspheres: evaluation of their effectiveness in the treatment of bacterial keratitis caused by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in a rabbit model. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009;72:487–95.
- 61- Choy YBPJH, Prausnitz MR. Mucoadhesive microparticles engineered for ophthalmic drug delivery. *J Phys Chem Solids.* 2008; 69:1533–6.

- 62- Park CG, Kim YK, Kim MJ, Park M, Kim MH , Lee SH et al. Mucoadhesive microparticles with a nanostructured surface for enhanced bioavailability of glaucoma drug. *J Control Release*. 2015; 220:180–8.
- 63- European Guideline 3AQ4a. The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products, Official Publications in the European Communities, London, 1992.
- 64- Fernández-Carballido A, Herrero-Vanrell R, Ramirez L, Refojo MF. Biodegradable PLGA microspheres loaded with ganciclovir for intraocular administration. Encapsulation technique, in vitro release profiles, and sterilization process. *Pharmaceutical Research*. 2000; 17: 1323 – 1328.
- 65- I.M. Chan, F.I. Tolentino, M.F. Refojo, G. Fournier, D.M. Albert, *Retina*. 1984; 4 :51.
- 66- Herrero-Vanrell R, Refojo M.F. Biodegradable microspheres for vitreoretinal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001; 52: 5-16.
- 67- Lavinsky D, Cardillo JA, Lima filho AAS, Costa R; Silva AA Jr, Belfort R Jr. et al. Phase I/II Study of Intravitreal Triamcinolone Acetonide Microspheres for Treatment of Diffuse Diabetic Macular Edema Unresponsive to Conventional Laser Photocoagulation Treatment. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008;49: 2698. Clinical Trial: www.clinicaltrials.gov NCT00407849.
- 68-Carrasquillo KG, Ricker JA, Rigas IK, Miller JW, Gragoudas ES, Adamis AP. Controlled delivery of the anti-VEGF aptamer EYE001 with poly(lactic-co-glycolic)acid microspheres. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(1):290-299.
- 69- Checa-Casalengua P, Jiang C, Bravo-Osuna I, Tucker BA, Molina-Martinez IT, Young MJ et al. Retinal ganglion cells survival in a glaucoma model by GDNF/Vit E PLGA microspheres prepared according to a novel microencapsulation procedure. *Journal of Controlled Release* 2011; 156:92 - 100.

70- Bravo-Osuna I, Garcia-Caballero C, Prieto-Calvo E, Checa-Casalengua P, Garcia-Martín E, Polo-Llorens V et al. Six-month delivery of GDNF from PLGA/vitamin E biodegradable microspheres after intravitreal injection in rabbits. *Eur J Pharm Sci* 2017; 103:19 - 21.

71-Piano I, Novelli E, Gasco P, Ghidoni R, Strettoi E, Gargini, C. Cone survival and preservation of visual acuity in an animal model of retinal degeneration. *Eur. J. Neurosci.*2013; 37: 1853–1862. doi: 10.1111/ejn.12196

72- Platania CBM, Cas MD, Cianciolo S, Fidilio A, Lazzara F, Paroni R et al. Novel ophthalmic formulation of myriocin: implications in retinitis pigmentosa. *Drug Deliv.* 2019; 26: 237–243. doi: 10.1080/10717544.2019.1574936

73- Fernández-Sánchez L, Albertos-Arranz H , Ortuño-Lizarán I , Lax , Nicolás Cuenca N. Neuroprotective Effects of Tauroursodeoxycholic Acid Involves Vascular and Glial Changes in Retinitis Pigmentosa Model. *Front. Neuroanat.*, 2022;16. | <https://doi.org/10.3389/fnana.2022.858073>

74-Fernandez-Sanchez L, Bravo-Osuna I, Lax P, Arranz-Romera A, Maneu V, Esteban-Perez S et al. Controlled delivery of tauroursodeoxycholic acid from biodegradable microspheres slows retinal degeneration and vision loss in P23H rats. *PLoS ONE.* 2017; 12(5): e0177998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177998>

75- Arranz-Romera A, Davis BM, Bravo-Osuna I, Esteban-Pérez S, Molina-Martínez IT, Shamsheer E et al. Simultaneous co-delivery of neuroprotective drugs from multi-loaded PLGA microspheres for the treatment of glaucoma. *Journal Control Rel* 2019: 297:26 – 38.

76- Bravo-Osuna I, Andrés-Guerrero V, Arranz-Romera A, Esteban-Pérez S.; Molina-Martínez I, Herrero-Vanrell R. Microspheres as intraocular therapeutic tools in chronic diseases of the optic nerve and retina. *Adv Drug Del Rev.* 2018; 126: 127 - 144.

- 77- Herrero-Vanrell R, Bravo-Osuna I, Andrés-Guerrero V, Vicario-de-la-Torre M, Molina-Martínez IT. The potential of using biodegradable microspheres in retinal diseases and other intraocular pathologies. *Progress in Retinal Eye Res.* 2014;42: 27 – 43
- 78- Rajendran DS, Seiler MJ, Patel KH, Thomas V, Camarillo JCM, Humayun MS et al. Tissue Engineering Strategies for Retina Regeneration. *Appl. Sci.* 202; 11: 2154.
- 79- Yao J, Tucker BA, Zhang X, Checa-Casalengua P, Herrero-Vanrell R, Young MJ. Robust cell integration from co-transplantation of biodegradable MMP2-PLGA microspheres with retinal progenitor cells. *Biomaterials.* 2011;32(4):1041-50.
- 80- Murata N, Takashima Y, Toyoshima K, Yamamoto M, Okada H. Anti-tumor effects of anti-VEGF siRNA encapsulated with PLGA microspheres in mice. *J Control Release.* 2008;126:246–254. doi: 10.1016/j.jconrel.2007.11.017.
- 81- Glover K, Mishra D, Gade S, Vora LV, Wu Y, Paredes AJ et al. Microneedles for advanced ocular drug delivery. *Adv Drug Del Rv.*2023;115082. doi: 10.1016/j.addr.2023.115082. Epub 2023 Sep 9.
- 82- Andrés-Guerrero V, Vicario-de-la-Torre M, Molina-Martínez IT, Benítez del Castillo JM, García-Feijoo J, Herrero-Vanrell R. Comparison of the in vitro tolerance and in vivo efficacy of traditional timolol maleate eye drops versus new formulations with bioadhesive polymers. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2011;52(6):3548-56.
- 83- Agrawal AK, Das M, Jain S. In situ gel systems as ‘smart’ carriers for sustained ocular drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012;9(4):383–402.
- 84- Rupenthal ID, Green C, Green CR, Alany RG. Comparison of ion activated in situ gelling systems for ocular drug delivery. Part 1: physicochemical characterisation and in vitro release. In *J Pharm.* 2011; 411:69–71.

- 85- Singh RB, Ichhpujani P, Thakur S, Jindal S. Promising therapeutic drug delivery systems for glaucoma: a comprehensive review. *Ther Adv Ophthalmol*. 2020;12: 1–17 DOI: 10.1177/2515841420905740.
- 86-Alavi M, Karimi N, Safaei M. Application of various types of liposomes in drug delivery systems. *Adv. Pharm. Bull*. 2017; 7:3–9.
- 87- Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, Joo SW, Zarghami N, Hanifehpour Y et al. Liposomes: Classification, preparation, and applications. *Nanoscale Res. Lett*. 2013; 8:1.
- 88- Kreutzberger MA, Tejada E, Wang Y, Almeida FP. GUVs Melt Like LUVs: The Large Heat Capacity of MLVs Is Not Due to Large Size or Small Curvature. *Biophys J*. 2015; 108:2619–2622. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpj.2015.04.034>.
- 89- Agarwal R, Iezhitsa I, Agarwal P, Nasir NAA, Razali N, Alyautdin R et al. Liposomes in topical ophthalmic drug delivery: an update. *Drug Deliv*. 2014; 7544:1–17.
- 90- Natarajan J V, Ang M, Darwitan A, Chattopadhyay S, Wong TT, Venkatraman SS. Nanomedicine for glaucoma: Liposomes provide sustained release of latanoprost in the eye. *Int. J. Nanomedicine*. 2012; 7:123–131.
- 91- Li H, Liu Y, Zhang Y, Fang D, Xu B , Zhang L et al. Liposomes as a Novel Ocular Delivery System for Brinzolamide : In Vitro and In Vivo Studies. *AAPS PharmSciTech*. 2016; 17:710–717. Available from: <http://dx.doi.org/10.1208/s12249-015-0382-1>.
- 92- López-Cano JJ, González-Cela-Casamayor MA, Herrero-Vanrell R, Molina Martínez IT. Liposomes as vehicles for topical ophthalmic drug delivery and ocular surface protection. *Expert Opin Drug Deliv*. 2021; 18:819–847.

- 93- Du JD, Fong WK, Caliph S, Boid BJ. Lipid-based drug delivery systems in the treatment of wet age-related macular degeneration. *Drug Deliv Transl Res.* 2016; 6:781–792. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13346-016-0299-6>.
- 94- Altamirano-Vallejo JC, Navarro-Partida J, Gonzalez-de la Rosa A, Hsiao JH, Olguín-Gutierrez JS, Gonzalez-Villegas AC et al. Characterization and Pharmacokinetics of Triamcinolone Acetonide-Loaded Liposomes Topical Formulations. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018; 00:416–425.
- 95- Gonzalez-De la Rosa AG, Navarro-Partida J, Altamirano-Vallejo JC, Hernandez-Gamez AG, Garcia-Bañuelos JJ, Armendariz-Borunda J et al. Novel Triamcinolone Acetonide-Loaded Liposomes Topical Formulation for the Treatment of Cystoid Macular Edema After Cataract Surgery : A Pilot Study. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2019; 35:1–10.
- 96- Foulks GN. The Correlation Between the Tear Film Lipid Layer and Dry Eye Disease. *Surv. Ophthalmol.* 2007; 52:369–374.
- 97- Muñoz-Negrete FJ, Pérez-López M, Won Kim HR, Rebolleda G. Nuevos desarrollos en el tratamiento médico del glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2009; 84:10.
- 98-Tiffany J. The normal tear film. *Dev Ophthalmol.* 2008; 41:1–20.
- 99- Cher I. A new look at lubrication of the ocular surface: Fluid mechanics behind the blinking eyelids. *Ocul. Surf.* 2008; 6:79–86.
- 100- Davidson HJ, Kuonen VJ. The tear film and ocular mucins. *Vet Ophthalmol.* 2004; 7:71–77.
- 101- Hodges RR, Dartt DA. Tear film mucins: Front line defenders of the ocular surface; comparison with airway and gastrointestinal tract mucins. *Exp. Eye Res.* 2013; 117:62–78.
- 102- Lemp MA, Holly FJ, Iwata S, Dohlman CH. The Precorneal Tear Film I. Factors in Spreading and Maintaining a Continuous Tear Film Over the Corneal Surface. *Arch. Ophthalmol.* 1970; 83:89–94.

- 103-Gipson IK. Distribution of mucins at the ocular surface. *Exp. Eye Res.* 2004; 78:379–388
- 104- Rolando M, Zierhut M. The Ocular Surface and Tear Film and Their Dysfunction in Dry Eye Disease. *Surv Ophthalmol.* 2001; 45:203–210.
- 105- Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar T et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul. Surf.* 2017; 15:366–403. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.03.006>.
- 106- Dean AW, Glasgow BJ. Mass Spectrometric Identification of Phospholipids in Human Tears and Tear Lipocalin. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53.
- 107- Green-Church KB, Butovich I, Willcox M, Borchman D, Paulsen F, Barabino S et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Tear Film Lipids and Lipid – Protein Interactions in Health and Disease OF THE. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52:1922–1929.
- 109- Paranjpe V, Galor A, Gramberg R, Mandal N. The role of sphingolipids in meibomian gland dysfunction an ocular surface inflammation. *Ocul Surf.* 2022; 26:100-110.
- 110- Deam AW, Glasgow BJ. Mass Spectrometric Identification of Phospholipids in Human Tears and Tear Lipocalin. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53.
- 111- Kulovesi P, Telenius J, Koivuniemi A, Brezesinski G, Vattulainen I, Holopainen JM. The impact of lipid composition on the stability of the tear fluid lipid layer. *Soft Matter.* 2012; 8:5826–5834.
- 112-Schuett BS, Millar TJ. Lipid Component Contributions to the Surface Activity of Meibomian Lipids. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;7208–7219.
- 113- Gouveia SM, Tiffany JM. Human tear viscosity: An interactive role for proteins and lipids. *Biochim Biophys Acta.* 2005; 1753:155–16

- 114- Rolando M, Merayo-LLoves J. Management Strategies for Evaporative Dry Eye Disease and Future Perspective. *Curr Eye Res.* 2022; 47(6):813-823. doi: 10.1080/02713683.2022.2039205. Epub 2022 May 6.
- 115- Schuett BS, Millar TJ. Lipid Component Contributions to the Surface Activity of Meibomian Lipids. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;7208–7219.
- 116- Pult H, Khatum FS, Trave-Huarte S, Wolffsohn JS. Effect of Eye Spray Phospholipid Concentration on the Tear Film and Ocular Comfort. *ye Contact Lens.* 2021 ;47(8):445-448. doi: 10.1097/ICL.0000000000000788.
- 117- Vicario-de-la-Torre M, Benítez-del-Castillo JM, Vico E, Guzmán M, de-Las-Heras B, Herrero-Vanrell R et al. Design and characterization of an ocular topical liposomal preparation to replenish the lipids of the tear film. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(12):7839-47. doi: 10.1167/iovs.14-14700.
- 118- Thomas AH, Catalá Á, Vignoni M. Soybean phosphatidylcholine liposomes as model membranes to study lipid peroxidation photoinduced by pterin. *Biochim Biophys Acta - Biomembr.* 2016; 1858:139–145.
- 119- Bollag WB, Olala LO, Xie D, Lu X, Qin H, Choudhary V et al. Dioleoylphosphatidylglycerol Accelerates Corneal Epithelial Wound Healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020; 61:29. doi: 10.1167/iovs.61.3.29.
- 120- Briuglia ML, Rotella C, McFarlane A, Lamprou DA. Influence of cholesterol on liposome stability and on in vitro drug release. *Drug Deliv Transl Res.* 2015; 5:231–242.
- 121- González-Cela-Casamayor MA, López-Cano JJ, Bravo-Osuna I, Andrés-Guerrero V, Vicario-de-la-Torre M, Guzmán-Navarro M et al. *Pharmaceutics.* Novel Osmoprotective DOPC-DMPC Liposomes Loaded with Antihypertensive Drugs as Potential Strategy for Glaucoma Treatment. 2022;14(7):1405. doi: 10.3390/pharmaceutics14071405.

122- Garrigue JS, Amrane M, Faure MO, Holopainen JM, Tong L. Relevance of Lipid-Based Products in the Management of Dry Eye Disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017;33:647–661.

123- Acar D, Molina-Martínez IT, Gómez-Ballesteros M, Guzman-Navarro M, Benitez-Del-Castillo JM, Herrero-Vanrell R. Novel liposome-based and in situ gelling artificial tear formulation for dry eye disease treatment. *Contact Lens Anterior Eye*. 2018; 41:93–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clae.2017.11.004>.

124- Peynshaert K, Devoldere J, Minnaert AK, De Smedt SC, Remaut K. Morphology and composition of the inner limiting membrane: species specific variations and relevance toward drug delivery research. *Curr Eye Res*. 2019;44(5):465–75.

125- Zolotarev AV, Malyshev AS, Fadeeva AV, Morozova IV, Podsevakina TA Photodynamic visudyne therapy for subretinal neovascularization. *Vestn Oftalmol*. 2007;123(6):21-3.

126- Amadio M, Pascale A, Cupri S, Pignatello R, Osera C, Agata VD et al. Nanosystems based on siRNA silencing HuR expression counteract diabetic retinopathy in rat. *Pharmacol Res* 2016;111:713–720. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.042>.

127- Ribeiro MCS, Miranda MC, da Silva Cunha P, Andrade GF, de Oliveira Fulgêncio G, Gomes DA et al. Neuroprotective effect of siRNA entrapped in hyaluronic acid-coated lipoplexes by intravitreal administration. *Pharmaceutics* 2021; 13: 845.

128- Bachu RD, Chowdhury P, Al-Saedi ZH, Karla PK, Boddu SHS. Ocular drug delivery barriers: role of nanocarriers in the treatment of anterior segment ocular diseases. *Pharmaceutics*. 2018; 10:28. doi: 10.3390/pharmaceutics10010028.

129- Abu Hashim II, El-Dahan MS, Yusif RM, Abd-Elgawad AE, Arima H. Potential use of niosomal hydrogel as an ocular delivery system for atenolol. *Biol Pharm Bull*. 2014; 37:541–51.

130-Aggarwal D, Garg A, Kaur IP. Development of a topical niosomal preparation of acetazolamide: preparation and evaluation. *J Pharm Pharmacol.* 2004; 56:1509–17.

131- Kwon S, Kim SH, Khang D, Lee JY. Potential therapeutic usage of nanomedicine

for glaucoma treatment. *Int J Nanomed.* 2020; 15:5745–65.

132- Mahaling B, Low SWY, Ch S, Addi U, Ahmad B, Connor TB et al. Next-Generation Nanomedicine Approaches for the Management of Retinal Diseases. *Pharmaceutics* 2023; 15: 2005.

133- Silva MM, Calado R, Marto J, Bettencourt A, Almeida AJ, Gonçalves L. Chitosan nanoparticles as a mucoadhesive drug delivery system for ocular administration. *Drugs.* 2017;15(12):370.

134- Jain K, Kumar RS, Sood S, Dhyanandhan G. Betaxolol hydrochloride loaded chitosan nanoparticles for ocular delivery and their anti-glaucoma efficacy. *Curr Drug Deliv.* 2013;10:493-499, 10.2174/1567201811310050001.

135- Shakry M, Hathout RM, Mansour S. Exploring gelatin nanoparticles as novel nanocarriers for Timolol Maleate: Augmented in-vivo efficacy and safe histological profile. *Int J Pharm.* 2018; 545: 229-239.

136- Martens TF, Vercauteren D, Forier K, Deschout H, Remaut K, Paesen R et al. Measuring the intravitreal mobility of nanomedicines with single-particle tracking microscopy. *Nanomedicine.* 2013; 8(12): 1955-1968.

137 - Koo H, Moon H, Han H, Na JH, Huh MS, Park JH et al. The movement of self-assembled amphiphilic polymeric nanoparticles in the vitreous and retina after intravitreal injection. *Biomaterials:* 2012; 33(12): 3485-3493.

138-AmriteAC, KompellaUB. Size-dependent disposition of nanoparticles and microparticles following subconjunctival administration. *J. Pharm. Pharmacol.* 2005; 57(12): 1555-1563.

139 - Prow TW. Toxicity of nanomaterials to the eye. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2010; 2(4): 317-333.

140- Pitkanen L, Ruponen M, Nieminen J, Urtti A. Vitreous is a barrier in nonviral gene transfer by cationic lipids and polymers. *Pharm Res.* 2003; 20: 576-583

141- Mains J, Wilson CG. The vitreous humor as a barrier to nanoparticle distribution.

J Ocul Pharmacol Ther. 2013; 29(2):143-150. doi: 10.1089/jop.2012.0138. Epub 2012 Oct 31.

142- Kim JH, Kim KW, Kim MH, Yu YS. Intravenously administered gold nanoparticles pass through the blood-retinal barrier depending on the particle size, and induce no retinal toxicity. *Nanotechnology.* 2009; 20: 505101.

143- Yanai A, Häfeli UO, Metcalfe AL, Soema P, Addo L, Gregory-Evans CY et al. Focused magnetic stem cell targeting to the retina using superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Cell Transplant.* 2012;211:137–1148.

144-Chan CM, Hsiao CY, Li HJ, Fang JY, Chang DC, Hung CF. The Inhibitory Effects of Gold Nanoparticles on VEGF-A Induced Cell Migration in Choroid-Retina Endothelial Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 21: 109.

145- Sheikpranbabu S, Kalishwaralal K, Venkataraman D, Eom SH, Park J, Gurunathan, S. Silver nanoparticles inhibit VEGF-and IL-1-induced vascular permeability via Src dependent pathway in porcine retinal endothelial cells. *J Nanobiotechnol.* 2009;7: 8.

146- Sun JG, Jiang Q, Zhang XP, Shan K, Liu BH, Zhao C et al. Mesoporous silica nanoparticles as a delivery system for improving antiangiogenic therapy. *Int. J Nanomed.* 2019; 14: 1489–1501.

- 147- Leonardi A, Bucolo C, Drago F. Cationic solid lipid nanoparticles enhance ocular hypotensive effect of melatonin in rabbits. *Int J Pharm.* 2015; 478 (1):180-186.
- 148- Rajendran DS, Seiler MJ, Patel KH, Thomas V, Camarillo JMC, Humayun MS et al. Tissue Engineering Strategies for Retina Regeneration. *Appl Sci* 2021; 11: 2154.
- 149- Wang P, Li X, Zhu W, Zhong Z, Moran A, Wang W et al. 3D bioprinting of hydrogels for retina cell culturing. *Bioprinting.* 2018; Dec:11:e00029. doi: 10.1016/j.bprint. 2018.e00029. Epub 2018 Sep 5.
- 150- Warnke PH, Alamein M, Skabo S, Stephens S, Bourke R, Heiner P et al. Primordium of an artificial Bruch's membrane made of nanofibers for engineering of retinal pigment epithelium cell monolayers. *Acta Biomater.* 2013; 9: 9414–9422.
- 151- Yan L, Zhao B, Liu X, Li X, Zeng C, Shi H et al. Aligned Nanofibers from Polypyrrole/Graphene as Electrodes for Regeneration of Optic Nerve via Electrical Stimulation. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2016; 8: 6834–6840.
- 152- Johnen S, Meißner F, Krug M, Baltz , Endler I, Mokwa W et al. Properties of Retinal Precursor Cells Grown on Vertically Aligned Multiwalled Carbon Nanotubes Generated for the Modification of Retinal Implant-Embedded Microelectrode Arrays. *J Ophthalmol.* 2016; 2016: 2371021.
- 153- Sultana Y, Maurya DP, Iqbal Z, Aqil M. Nanotechnology in ocular delivery: current and future directions. *Drugs Today.* 2011; 47:441–55.
- 154- Vandamme TF, Brobeck L. Poly(amidoamine) dendrimers as ophthalmic vehicles for ocular delivery of pilocarpine nitrate and tropicamide. *J Control Release.* 2005; 102:23–38.

- 155- Holden CA, Tyagi P, Thakur A, Kadam R, Jadhav G, Kompella UB et al. Polyamidoamine dendrimer hydrogel for enhanced delivery of antiglaucoma drugs. *Nanomedicine Nanotechnol Biol Med*. 2012;8:776–83.
- 156- Bravo-Osuna I, Noiray M, Briand E, Woodward AM, Argüeso P, Molina-Martinez IT et al. Interfacial interaction between transmembrane ocular mucins and adhesive polymers and dendrimers analyzed by surface plasmon resonance. *Pharm Res*. 2012; 29:2329–40.
- 157- Mishra V, Jain NK. Acetazolamide encapsulated dendritic nanoarchitectures for effective glaucoma management in rabbits. *Int J Pharm*. 2014; 461:380–90.
- 158- Bravo-Osuna I, Vicario-de-la-Torre M, Andrés-Guerrero V, Sánchez-Nieves J, Guzmán-Navarro M, de la Mata FJ et al. Novel Water-Soluble Mucoadhesive Carbosilane Dendrimers for Ocular Administration. *Mol Pharm*. 2016 Sep 6;13(9):2966-76. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00182.
- 159- Herrero-Vanrell R, Vicario De La Torre M, Andrés-Guerrero V, Molina-Martinez IT, Herrero-Vanrell R, Bravo-Osuna I. Nano and microtechnologies for ophthalmic administration, an overview. *J. Drug Deliv. Sci. Technol*. 2013;23:75–102. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1773-2247\(13\)50016-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1773-2247(13)50016-5).
- 160- Lawrence MJ, Rees GD. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev*. 2000; 45:89–121.
- 161- Chan J, Maghraby GM, Craig JP, Alany RG. Effect of water-in-oil microemulsions and lamellar liquid crystalline systems on the precorneal tear film of albino New Zealand rabbits. *Clin Ophthalmol*. 2008; 2:129–38.
- 162- Klang SH, Frucht-Pery J, Hoffman A, Benita S. Physicochemical characterization and acute toxicity evaluation of a positively charged submicron emulsion vehicle. *J Pharm Pharmacol*. 1994; 46:986–93.

- 163- Chan J, El Maghraby G, Craig JP, Alany RG. Phase transition water-in-oil microemulsions as ocular drug delivery systems: in vitro and in vivo evaluation. *Int J Pharm.* 2007; 328:65–71.
- 164- Lopez-Cano JJ, Gonzalez-Cela-Casamayor MA, Andres-Guerrero V, Vicario -de-la-Torrea M, Benítez-del-Castillo JM, Herrero-Vanrell R et al. New trends towards glaucoma treatment: Topical osmoprotective microemulsions loaded with latanoprost. *The Ocular Surface.* 2023; 29: 314–330.
- 165- Quinteros D, Vicario-De-La-Torre M, Andrés-Guerrero V, Palma S, Allemandi D, Herrero-Vanrell et al. Hybrid formulations of liposomes and bioadhesive polymers improve the hypotensive effect of the melatonin analogue 5-MCA-NAT in rabbit eyes. *PLoS One.* 2014;9.
- 166- Fathalla D, Ghareb MS, Fouad EA. Development and in vitro/in vivo Evaluation of Liposomal Gels for the Sustained Ocular Delivery of Latanoprost. *J Clin Exp Ophthalmol.* 2015;6.
- 167- Khalil M, Hashmi U, Riaz R, Abbas SR. Chitosan coated liposomes (CCL) containing triamcinolone acetonide for sustained delivery: A potential topical treatment for posterior segment diseases. *Int J Biol Macromol.* 2020; 143:483–491. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.10.256>.
- 168- Cheng T, Li J, Cheng Y, Zhang X, Qu Y. Triamcinolone acetonide-chitosan coated liposomes efficiently treated retinal edema as eye drops. *Exp. Eye Res.* 2019; 188:107805.
- 169- Gomez-Gaete C, Fattal E, Silva L, Besnard M, Tsapis N. Dexamethasone acetate encapsulation into Trojan particles. *J Control Rel.* 2008; 128 (1): 41-49.
- 170- Yandrapu, S.K.; Upadhyay, A.K.; Petrash, J.M.; Kompella, U.B. Nanoparticles in porous microparticles prepared by supercritical infusion and pressure quench technology for sustained delivery of bevacizumab. *Mol. Pharm.* 2013; 10(12): 4676-4686.

CONTESTACIÓN DE LA ACADÉMICA DE NÚMERO

Excma. Sra. Dra. Dña. ROSA BASANTE POL

CONTESTACIÓN DE LA ACADÉMICA DE NÚMERO

Excma. Sra. Dra. Dña. ROSA BASANTE POL

*“Voy con las riendas tensas
Y refrenando el vuelo,
Porque no es lo que importa llegar solo ni pronto
Sino llegar con todos y a tiempo.”*

Felipe Camino Galicia: LEÓN FELIPE.

(Tabara, 11 de abril de 1884, Ciudad de México, 18 de septiembre de 1968).

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Doctores de España.

Excelentísimos e Ilustrísimos Sras. y Sres. Académicos.

Respetables Autoridades.

Familiares y amigos de la Dra. Rocío Herrero Vanrell

Sras. y Sres.

Gran honor y satisfacción, es contestar al Discurso de Ingreso, en esta Real Academia de Doctores de España, de una nueva Académica, la Dra. Rocío Herrero Vanrell, por lo que ello supone de aporte de savia nueva y renovación, pero el gozo es aún mayor cuando con la recipiendaria me unen no solo lazos de amistad sino de haber realizado, durante tantos años, un fructífero, feliz, e ilusionado trabajo en equipo, en nuestro Departamento de Farmacia Galénica, luego Farmacia y Tecnología Farmacéutica, hoy Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria, de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid (UCM), al que ambas pertenecíamos y que, sabia y magistralmente, dirigía el profesor Rafael Cadórniga, Presidente que fue de la Real Academia

Nacional de Farmacia, al que, desde la memoria, profesamos afecto y admiración, y que estoy segura que allá donde se encuentre estará disfrutando de este momento.

Teníamos objetivos comunes; el ambiente era propicio al encuentro, el debate, y la motivación para intentar buscar la excelencia en nuestra actividad docente e investigadora, nos sentíamos orgullosos de pertenecer al referido Departamento, y esto era un acicate al trabajo y la superación, conscientes, parafraseando a A. Machado de que:

“Solo triunfa quien pone la vela donde sopla el aire, jamás quien pretende que sople el aire donde pone la vela”

He de manifestar que durante los más de 34 años, hasta mi jubilación administrativa, que tuve la fortuna de pertenecer al mismo, me he sentido muy a gusto, apoyada y querida por todos mis compañeros, ¡ gracias ¡.

Por ello es obvio que exprese mi gratitud a la Junta de Gobierno de esta Real Academia por su designación para contestar, en su nombre, a la Dra. Rocío Herrero Vanrell.

PINCELADAS BIOGRÁFICAS

Rocío Herrero, nació en Madrid, hija de Inocencia y Teodoro, ya fallecido, que le inculcaron el amor a la familia, el respeto a los demás, la importancia de la lealtad y la responsabilidad, y el gusto por el trabajo bien hecho. Segunda de seis hermanos, cursó los estudios de bachillerato en el Colegio madrileño Jesús Maestro, y el Curso de Orientación Universitaria (COU) en el Centro de Estudios Universitarios, (CEU). Nunca consideró el estudio como una obligación sino como: “una oportunidad de penetrar en el bello y maravilloso mundo del saber” que dijo Einstein.

Casada con José Luis Romero, inteligente esposo, faro que guía su itinerario vital, es madre de tres hijos: Rocío, Alejandro y José Luis, y abuela de Valeria, su nieta querida, nacida en septiembre del año 2022.

Rocío Herrero es una “madre coraje”, defensora de la familia por encima de cualquier otra consideración, que ha sabido, con muchas dificultades, conciliar siempre con una sonrisa, la vida familiar y la laboral. La fuerza del amor vence cualquier obstáculo.

Evocando a José Félix Olalla: “la luna será el sol / porque el sol, la ilumina en tu equilibrio”

Todo ello define su gran personalidad, respetuosa, humilde, de una desbordante humanidad, defensora de la importancia del trabajo bien hecho, del compromiso y la responsabilidad, de los principios de igualdad de todos los seres humanos, y sin duda del importante papel que la mujer debe desempeñar en una sociedad, sin caer en argumentos a veces manidos, y casi siempre sesgados.

ACTIVIDAD DOCENTE E INVESTIGADORA

Por sus obras les conoceréis (Mateo.7, 15-20)

La Dra. Herrero Vanrell decidió cursar la carrera de Farmacia en la Universidad Complutense. Dotada de una fina intuición, afán de superación, y capacidad de liderazgo, ya en 4º curso, como alumna interna, publica, bajo la dirección del profesor Dr. Francisco Sánchez Muñoz, su primer trabajo de investigación.

Su decidida vocación la lleva a entrevistarse con el profesor Cadórniga y, siguiendo sus consejos, bajo la dirección de la Dra. Irene Molina, inicia su actividad investigadora colaborando en diversos estudios biofarmacéuticos y farmacocinéticos con la Dra. Pilar Pastoriza Abal, simultaneándolos con la profesional, como farmacéutica adjunta en la farmacia madrileña de D. Manuel López

Gómez-Moreno, consiguiendo, tres años más tarde, una beca de los laboratorios Allergan que le permite realizar, a tiempo completo, su actividad investigadora en el Departamento de Galénica, bajo la tutela de los Dres. Cadórniga y Molina. Los mismos laboratorios financian un proyecto de investigación y en ese marco realiza, bajo la dirección del profesor Cadórniga, su tesis doctoral sobre: “Influencia del vehículo en el efecto midriático de la tropicamida”, que fue calificada con Sobresaliente cum laude y Premio “Abilio Rodríguez Paredes”.

Era el punto de partida de una inequívoca vocación investigadora hacia una diana: la oftalmología.

Ya doctora, es contratada como Profesor Ayudante (1991), años después Profesor Asociado Tipo 2, y en 2001, tras superar la correspondiente oposición, accede a una plaza de Profesor Titular. En 2015 es acreditada al cuerpo de Catedráticos de Universidad, y 4 años más tarde adquiere esa condición, al superar brillantemente la oposición convocada al efecto, cargo que sigue desempeñando en la actualidad en el Departamento Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria de la Facultad de Farmacia de la UCM.

Su vocación investigadora cristaliza, en 1992, al serle concedida una beca post-doctoral que le permite trabajar, bajo la dirección del Dr. Miguel Refojo, en el *Schepens Eye Research Institute* de la Universidad de Harvard, ello le obligó a trasladarse a Boston con su esposo y su hija mayor, de poco más de un año.

Allí se especializa en el desarrollo de preparaciones oftálmicas. Disfruta de una beca OTAN, contando también con la ayuda del Real Colegio Complutense de Harvard dirigido, entonces, por el Dr. Enrique Alonso García. La Dra. Herrero fue de las primeras promociones de alumnos de dicho Real Colegio. Uno de los resultados obtenidos durante esta estancia fue una patente en EE.UU.

Recuerdo con gran alegría nuestro encuentro, en Boston en 1993, en la cena que se ofrecía a Sus Majestades, D. Juan Carlos y Doña Sofía, con motivo de los actos correspondientes a la inauguración del referido Real Colegio, que tuve el privilegio de ser testigo ocular por mi cargo de Vicerrectora de alumnos de la UCM.

Regresa a Madrid y se incorpora a su Departamento, continuando su especialización en nano- y microsistemas de administración oftálmica obteniendo, en 2001, junto a su equipo, el primer premio de la Fundación Chemo para el Desarrollo y la Investigación.

Años después, 2005, se crean los grupos de investigación de la Universidad Complutense de Madrid y su inquietud investigadora la lleva, con otros compañeros: José Manuel Benítez del Castillo, catedrático de Oftalmología de la UCM y Jefe de la Sección de Unidad de Superficie Ocular e inflamación del Hospital Clínico San Carlos, Julián García Feijoo, Catedrático de Oftalmología de la UCM y Jefe del Servicio del mismo hospital, e Irene Molina Martínez, Catedrática de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria de la Facultad de Farmacia de la UCM, a constituir el grupo de investigación UCM 920415, denominado actualmente: “INNOVACIÓN, TERAPIA Y DESARROLLO FARMACÉUTICO EN OFTALMOLOGÍA” (INNOFTAL), del que es codirectora junto a José María Martínez de la Casa, Catedrático de Oftalmología y Jefe de la Sección de Glaucoma del Hospital Clínico San Carlos.

La actividad investigadora del grupo se centra en el diseño y evaluación de nuevos sistemas terapéuticos oculares, dentro del marco de la nano- y microtecnología, abarcando además la evaluación de nuevos biomateriales destinados a la administración ocular, así como estudios de tolerancia y eficacia de las formulaciones oftálmicas desarrolladas.

En la actualidad INNOFTAL integra a un equipo multidisciplinar, 15 profesores de distintas áreas cuales: Oftalmología, Tecnología

Farmacéutica, Farmacología, Veterinaria y Química Farmacéutica, entre otras, habiendo sido recientemente evaluado como “Excelente” por la Agencia Estatal de Investigación. El grupo intenta dar respuesta a las necesidades terapéuticas en distintas patologías oftálmicas. Este objetivo no se alcanzaría sin el necesario concurso de especialistas en diferentes disciplinas, realizando por ello estudios en colaboración con otros grupos nacionales e internacionales.

Las colaboraciones nacionales las ha desarrollado, en su mayoría, a través de la Red Temática de investigación cooperativa (RETICS) denominada Oftared: “Prevención, detección precoz, tratamiento y rehabilitación de las patologías oculares”. La Red, integrada por 19 grupos de investigación, uno de los cuales de Tecnología Farmacéutica, del que la Dra. Herrero era investigadora principal, y 7 grupos clínicos asociados, pertenecientes todos a diferentes comunidades autónomas: Galicia, Asturias, País Vasco, Navarra, Aragón, Cataluña, Castilla y León, Castilla La Mancha, Valencia, Murcia y Andalucía. La Dra. Rocío Herrero desempeñó, dentro de la Red, el cargo de presidenta del comité de transferencia.

A nivel internacional el grupo de investigación colabora con investigadores de países tales, EE.UU., Inglaterra, Alemania, Australia, Francia, Finlandia, Holanda, Irlanda, Argentina y Japón, entre otros.

Su actividad investigadora ha estado marcada por un carácter multidisciplinar en el que confluyen oftalmología y farmacia, participando de forma continuada en 26 proyectos de investigación, 25 como Investigador principal, de los cuales: 11 Nacionales, 4 Europeos, 2 RETICS, 1 Singular y Estratégico del Ministerio de Educación y Ciencia, 1 del programa CENIT-Ministerio de Industria, 6 financiados por la UCM y 1 autonómico además de 7 contratos de investigación con empresas farmacéuticas. En estos

proyectos ha tenido la oportunidad de establecer colaboraciones con investigadores de otras disciplinas cuales química, biología o veterinaria.

Esta actividad ha dado lugar a 120 publicaciones científicas recogidas en el *Journal Citation Report* (JRC), la mayor parte en revistas del primer cuartil de su categoría. Coautora de 15 capítulos de libros, ha presentado más de un centenar de comunicaciones a Congresos de Investigación, 30 presentaciones orales de las cuales ha sido ponente invitado en 22.

Durante estos años ha desarrollado, en colaboración con investigadores de otras disciplinas, formulaciones oftálmicas innovadoras, siempre con un interés en la transferencia de la tecnología.

Inventora de 5 patentes: 4 nacionales, dos de ellas extendidas a Europa, y 2 americanas, todas ellas de carácter multidisciplinar y relacionadas con formulaciones de administración oftálmica. Una de las patentes ha sido transferida a la industria farmacéutica.

La docencia, siempre inseparable de la investigación, ha sido para la Dra. Herrero una motivación y una responsabilidad. Consciente de que no basta con conocimientos, sino que es necesario preparar a sus discentes para su inserción en un mundo laboral cambiante, acorde al tiempo que vivimos, de aquí la necesidad de potenciar sus aptitudes y capacidades, y ello exige una necesaria innovación. Es lógico pues que la Dra. Herrero participe en proyectos de innovación docentes e implantación de nuevas tecnologías en el Grado de Farmacia.

Su humanidad, finura, talante conciliador, y excelente trato y preparación, hace que los alumnos califiquen la calidad de su actividad positivamente, siendo en algunos casos de excelente y de los profesores mejor valorados en la UCM.

Ha dirigido 18 tesis doctorales, 11 con mención internacional, 3 Memorias de Licenciatura, 4 Diplomas de Estudios Avanzados y 14 trabajos de Fin de Máster, supervisando también a alumnos de pre-grado para su participación en distintas jornadas.

Sus tareas de gestión se han centrado, básicamente, en la coordinación del Máster en Farmacia y Tecnología Farmacéutica, de tan grato recuerdo para mí, y durante 4 años, el cargo de Colaboradora Adjunta del Equipo de Coordinación en el Área de Tecnología de Materiales de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP). Es miembro del comité editorial de la revista “Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología”, habiendo sido también colaboradora del gestor del programa MAT (Ciencia de Materiales). Desde el año 2021 es miembro de la Comisión delegada del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico de San Carlos (IdISSC).

JUSTIFICACIÓN AL DISCURSO DE INGRESO EN LA REAL ACADEMIA DE DOCTORES DE ESPAÑA

El diseño de medicamentos eficaces y seguros requiere el conocimiento clínico de la enfermedad a tratar, la diana terapéutica, las propiedades biofarmacéuticas y farmacocinéticas de la sustancia activa empleada en la formulación, la vía de administración y las propiedades tecnológicas de la forma galénica seleccionada. Para culminar esta tarea resulta imprescindible un abordaje multidisciplinar. En el caso de las enfermedades oculares, el desarrollo de medicamentos se realiza gracias a la colaboración de distintos especialistas como oftalmólogos y farmacéuticos.

En la mayoría de los casos, el tratamiento de las patologías oftálmicas se lleva a cabo mediante la administración de preparados buscando un efecto local. Dependiendo de la zona a la que deba acceder el principio activo se puede acudir a la instilación de la formulación en la superficie ocular, o al depósito directo de la misma en una

zona cercana al lugar de acción mediante inyecciones. La elección de la forma de administración más idónea en cada caso dependerá de la localización del tejido diana.

Las patologías neurodegenerativas que afectan a la retina son devastadoras y son causa de ceguera irreversible. Dentro de estas enfermedades se encuentran la retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad, el glaucoma y distintas afecciones genéticas. Las tres primeras se consideran dentro de las causas principales de ceguera en el mundo. Con independencia de su etiología, estas patologías tienen en común cursar con una degeneración de la retina. Además, su cronicidad hace que se requieran tratamientos que garanticen concentraciones mantenidas del agente farmacológico durante largos periodos de tiempo. Los lugares de acción en estas enfermedades se encuentran en el segmento anterior del ojo como en el caso del manejo de la presión intraocular en el glaucoma, o en el segmento posterior como la retina y zonas adyacentes en la retinopatía diabética o en la degeneración macular asociada a la edad. En el tratamiento de estas últimas, se acude al empleo de inyecciones intraoculares para alcanzar concentraciones eficaces de la sustancia activa desde el primer momento de la administración. Para mantener el efecto farmacológico se requieren administraciones repetidas que suelen ser poco toleradas por el paciente y se asocian a efectos adversos.

Los sistemas de cesión controlada surgen como herramientas terapéuticas muy interesantes para dar respuesta a las necesidades en el tratamiento de las patologías neurodegenerativas de la retina. Estos dispositivos se sustentan en la combinación de uno o varios biomateriales, la mayoría de naturaleza polimérica, con una o varias sustancias farmacológicas. Así, se consigue modular la liberación del principio activo, facilitar su llegada al lugar de acción y mantener concentraciones terapéuticas durante largos periodos de tiempo.

Desde hace varias décadas, el diseño de nanosistemas y microsistemas farmacéuticos de administración oftálmica para el tratamiento de patologías neurodegenerativas de la retina ha suscitado un gran interés. Gracias a la tecnología farmacéutica se desarrollan este tipo de formulaciones que contribuyen a la obtención de medicamentos personalizados más eficaces y seguros, fin último de los tratamientos.

EPÍLOGO

Señoras y Señores Doctoras y Doctores Académicos, a través de esta breve semblanza he querido, con trazos finos, bosquejar los datos biográficos, los méritos científicos y académicos concurrentes en la personalidad de la nueva Académica, que les habrá permitido deducir que estamos ante una gran persona, docente e investigadora excelente.

Doctora Herrero Vanrell, querida Rocío, hoy recibirá la medalla número 16 de la Sección 6ª Farmacia, que perteneció a la Dra. Evangelina Palacios Alaiz, gran mujer, magnífica académica que no regateó nunca esfuerzos para conseguir la excelencia, y la verdad siempre en todas las actividades que realizó, desde la libertad, el respeto, y la tolerancia, sensible y con la mano tendida para ayudar a todo el que lo necesitaba, trabajadora incansable, amiga de sus amigos. Por ello el deseado compromiso que hoy usted adquiere, con la Real Academia de Doctores de España, que le hace el gran honor de recibirla como Académica de Número, es, si cabe, aun mayor.

El honor que le hace es posible gracias a la honra acumulada por la excelencia intelectual de las académicas y académicos de la misma, y de los que nos precedieron. A partir de ahora usted ha de ser quien la honre, a nosotros y a quienes nos sigan, con su valiosa colaboración al progreso de esta excelsa institución.

Dice Antoine de Saint Exupery en su bella obra, El Principito:

“Las cosas no valen por el tiempo que duran, sino por la huella que dejan”. Tengo la certeza que la huella científica suya será indeleble.

Por ello en nombre de la Junta de Gobierno, de esta Real Academia, y en el mío propio, le doy nuestra más entusiasta bienvenida deseándole venturosa y larga vida para seguir, con tanto entusiasmo y entrega, todas sus iniciativas, personales e intelectuales, para provecho suyo, de nuestra profesión, La Farmacia, de nuestra patria y de esta Real Corporación.

He dicho.

