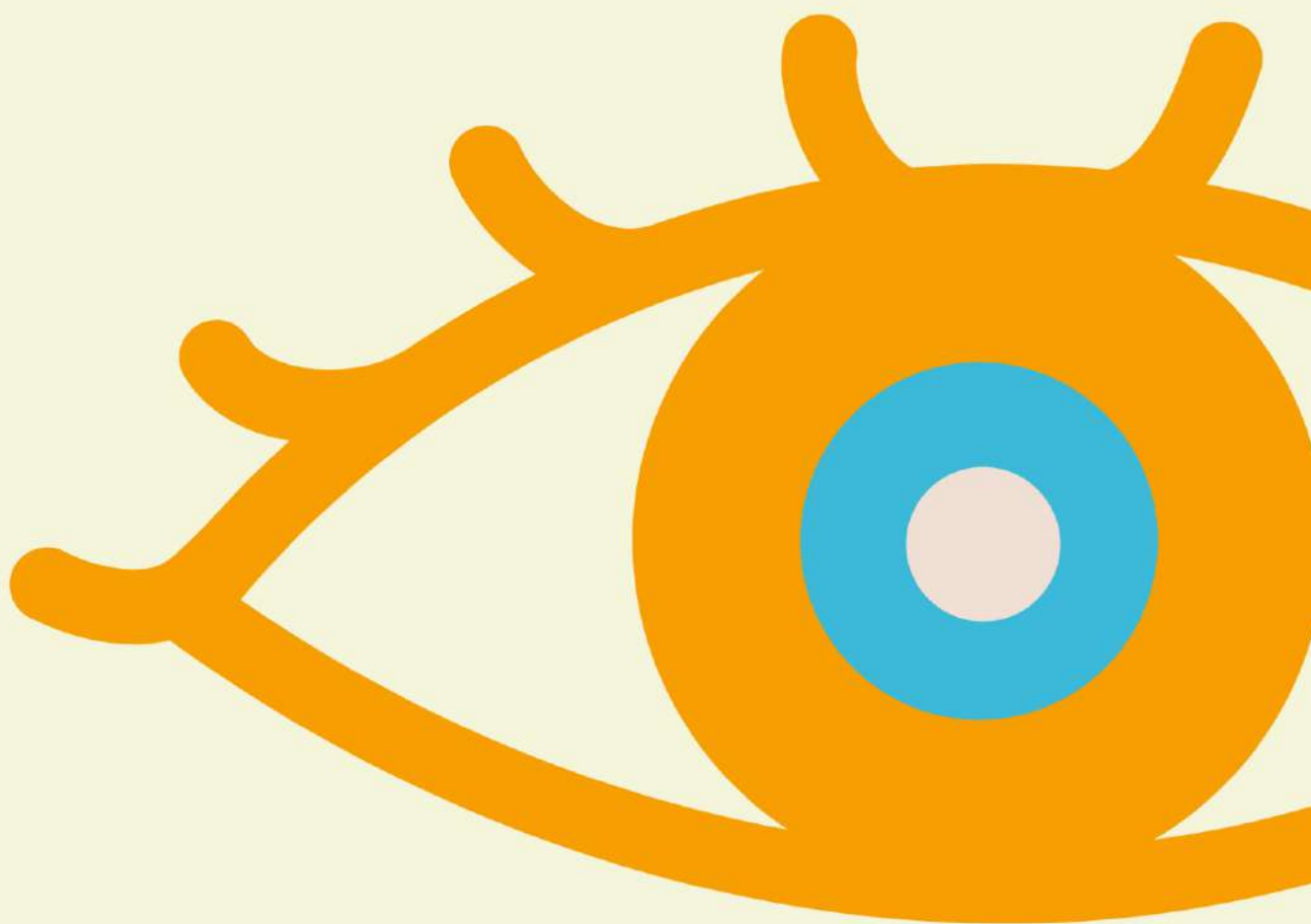




Treball de Recerca
Batxillerat de ciències i tecnologia

NANOPARTÍCULES LIPÍDIQUES, UN REVOLUCIONARI TRACTAMENT CONTRA EL GLAUCOMA

MEMÒRIA I ANNEXOS

Erin Pàmies Sánchez
2ABATX - Curs 2025-2026
Institut Escola del Treball
Tutora: Amèlia Paradis Alós
18. 12. 2025



INSTITUT
ESCOLA DEL TREBALL
DE BARCELONA

Índex

1. Introducció.....	2
1.1 Context social.....	3
1.2 Objectius i metodologia.....	4
1.3 Motivació pel treball.....	5
1.4 Conceptes clau.....	6
2. Marc teòric.....	8
2.1 L'ull en tres capes.....	9
2.1.1 Capa exterior: Capa fibrosa.....	9
2.1.2 Capa intermitja: Capa vascular.....	10
2.1.3 Capa interna: Capa nerviosa.....	11
2.2 Les cambres de l'ull.....	13
2.2.2 Cambra posterior ocular.....	13
2.2.3 Cambra vítreia.....	13
2.3 Què és el glaucoma?.....	14
2.3.1 Tipus de glaucoma.....	14
2.3.1 Factors de risc.....	16
2.3.3 Tractament amb medicaments.....	17
2.4 El nostre protagonista: el Clobetasol.....	20
2.5 Tipus de subministrament de medicaments oculars.....	22
2.6. Una revolucionària àrea, la Nanotecnologia Mèdica.....	24
2.7.1. Generacions de nanopartícules en l'aplicació mèdica.....	27
2.8. Processos de creació de nanopartícules lipídiques (NPLs).....	29
3. Marc Pràctic.....	36
3.1 Creació de Nanopartícules lipídiques de Clobetasol.....	36
3.2 Prova HET-CAM.....	39
3.2.1. HET-CAM TBS.....	40
3.3 Caracterització de nanopartícules.....	41
3.3.1 Mida.....	41
3.3.2 Mobilitat electroforètica.....	41
3.3.3 Estabilitat.....	42
4. Resultats i discussió.....	43
4.1 Creació de nanopartícules lipídiques.....	43
4.2 Prova HET CAM.....	43
4. 3 Caracterització de les NLC.....	44
5. Conclusions.....	45
6. Annexos.....	47
6.1 Informe de mida de CP_NLC Erin Tamaño Erin (1).pdf.....	47
6.2 Informe de la càrrega potencial Z de CP_ NLC Erin Potencial Zeta Erin.pdf.....	48
6.3 Resultats de sedimentació o creaming (estabilitat de la suspensió).....	49
7. Webgrafia.....	50

1. Introducció

Abstract

In a society where technology is constantly advancing and making its way into all areas, both social and professional, medicine is no exception. One branch of technology—nanotechnology—has become a new key player in the field of health, taking part in new processes of recovery, treatment, diagnosis, and pharmaceutical administration. Currently, research on nanometric solutions for different pathologies remains active, with ophthalmology being one of the areas of greatest focus.

In this study, a sample of lipid nanoparticles encapsulating an anti-inflammatory drug, Clobetasol, was created to treat a degenerative ocular disease: glaucoma. The process involved an emulsion followed by high-pressure homogenization to obtain a suspension of nanoparticles in an aqueous phase. Quality, characterization, and irritability tests were carried out in order to ensure the viability of this type of treatment in the human eye.

The results show that the Clobetasol lipid nanoparticles in aqueous suspension have the appropriate size, electrophoretic charge, stability, and irritability profile to be a viable treatment for humans. This work reinforces and demonstrates nanotechnology's ability to revolutionize current medical processes by providing new ways of intervention.

* * *

En una sociedad dónde la tecnología avanza constantemente y se hace hueco en todos los ámbitos tanto sociales como profesionales, la medicina no es ninguna excepción. Una rama de la tecnología, la nanotecnología, es la nueva protagonista en el campo de la salud, formando parte de nuevos procesos de recuperación, tratamiento, diagnóstico o administración farmacéutica. Actualmente la investigación de soluciones nanométricas a diferentes patologías sigue activa, siendo la oftalmología uno de los campos con más foco.

En este estudio se ha creado una muestra de nanopartículas lipídicas que encapsulan un fármaco antiinflamatorio, el Clobetasol, para tratar una enfermedad degenerativa ocular, el glaucoma. El proceso se ha hecho mediante una emulsión previa a una homogeneización a alta presión, para poder obtener una suspensión de las nanopartículas en una fase acuosa. Se han realizado pruebas de calidad, caracterización y irritabilidad con el objetivo de asegurar la viabilidad de este tipo de tratamiento en un ojo humano.

Los resultados muestran que las nanopartículas lipídicas de Clobetasol en suspensión acuosa, tienen el tamaño, carga electroforética, estabilidad i irritabilidad aptas para ser un tratamiento viable en humanos. Este trabajo refuerza y demuestra la capacidad que tiene la nanotecnología de revolucionar los procesos médicos actuales aportando nuevas maneras de actuación.

1.1 Context social

La vista té una òbvia rellevància en la nostra vida. Fem un ús d'ella des que ens llevem fins que anem a dormir, i al llarg del dia llegim, conduïm, utilitzem el mòbil i preparem el dinar amb la vista com a instrument principal. El 80% de la informació que processa el nostre cervell, és visual (Bayer, 2024). Una degeneració d'aquest sentit suposaria un gran canvi i repte a nivell diari per a qualsevol, qui hauria d'adaptar-se a una nova realitat sense l'observació del seu entorn com a majoritària guia. Aquesta és, desafortunadament, la realitat d'aproximadament 2200 milions de persones arreu del món, a causa de les malalties oculars (Dr. Benitez, sd).

Les malalties oculars, són patologies que passen molt desapercbudes i es consideren minoritàries, quan realment afecten a gran part de la nostra societat. Només cal fixar-nos en Espanya per tenir un clar exemple. S'estima que el 72% de la població espanyola pateix malalties oculars, i que aquest percentatge pot haver augmentat a causa de l'abús de les pantalles. En la mateixa ciutat de Madrid, un 77% d'habitants pateixen algun tipus de degeneració ocular, i un 72% utilitza ulleres correctives. Les malalties oculars causen des de símptomes lleus, com la vista borrosa, fins a pèrdues de capacitats com l'enfocament o la mateixa vista. (Dr. Benitez, sd).

El glaucoma, en específic, és un problema ocular que degenera els nervis i cèl·lules del globus ocular, disminuint progressivament la vista d'aquell que el pateix. Pot arribar a danyar l'ull de manera que provoqui ceguera; de fet és, juntament amb la diabetis, la principal causa evitable de ceguera a Espanya. Afecta a l'1% de la població mundial, comptant amb 76 milions de casos de degradació i ceguera visual pel 2020; que s'estima que arribaran a 180 milions cap a l'any 2040.

Amb totes aquestes dades en contemplació, podem afirmar que la salut ocular és un aspecte de la nostra societat que mereix d'estudi i recursos.

Diverses àrees de la medicina es dediquen a l'estudi oftalmològic per tal de trobar noves maneres d'aplicar tractaments, de fer intervencions quirúrgiques i/o implants; i aquest treball es basa en l'últim avenç en medicina, la nanotecnologia mèdica. Aquesta disciplina tracta de buscar maneres d'incorporar els avantatges que ofereix la nanotecnologia en els problemes que presenten certs tractaments o sistemes de diagnosi d'avui en dia. És en l'administració de tractaments on la nanomedicina ha fet un gran pas i ha aportat un nou punt de vista. S'han incorporat sistemes de nanopartícules que milloren els efectes secundaris dels medicaments, en reduir la seva dosi i focalitzar-se més en la zona d'acció.

Aquestes millores suposen un abans i un després en la medicina moderna i, més important encara, obren nous fronts d'investigació per seguir garantint el millor tractament mèdic possible a la nostra societat.

1.2 Objectius i metodologia

L'objectiu que té el marc pràctic d'aquest treball de recerca és crear nanopartícules lipídiques de Clobetasol (un principi actiu) que compleixin amb els paràmetres aptes per a sotmetre-les a aplicació en humans. Aquests paràmetres estan relacionats amb la capacitat d'irritació de les nanopartícules en teixits vasculars delicats, la seva mida, la seva càrrega i la seva estabilitat. En trets generals, idealment, han de resultar unes nanopartícules de mida de 178 nanòmetres màxim, una poli dispersió de 0,160, i una potencial zeta de -28 mV. D'aquesta manera podrem assegurar la creació d'unes nanopartícules viables per a l'administració de fàrmacs en el cas d'un globus ocular humà.

La creació de les nanopartícules es farà mitjançant un procés combinat d'emulsió i homogeneïtzació a alta pressió i temperatura.

L'objectiu és aconseguir les dades desitjades mitjançant proves de qualitat. Per estudiar la irritabilitat, duré a terme una prova HET-CAM, un assaig de laboratori in vitro on s'utilitza la membrana vascular d'un ou fecundat com a símil de l'ull humà. En el cas de l'estudi de l'estabilitat i la caracterització, faré proves basades en l'observació de la dispersió de la llum a través de la mostra, com el Backscattering o el DLS (dynamic light scattering).

L'ús d'aquest tipus de maquinària enllaça amb el meu segon i menys principal objectiu, aprendre de l'experiència de treballar en un laboratori professional. Com a persona que estudia el batxillerat tecnològic, el meu objectiu en l'àmbit professional no és treballar en un laboratori, però sí que és cert que ho considero una experiència única que em pot aportar diferents punts de vista i fins i tot em pot fer voler canviar de branca científica. Aspiro a aprendre tant dels mètodes més tècnics com de l'àmbit de treball i la convivència entre treballadors. En un principi, participaré en dos assajos de laboratori generals, la creació de nanopartícules i la caracterització de les dites partícules, però si és possible participar o presenciar cap altre treball que estigui en procés, no dubtaré en intentar-ho.

1.3 Motivació pel treball

Sincerament, jo no tenia pensat dedicar el meu TR a tractar aquest tema. Tenia pensat desenvolupar un estudi sobre el maquillatge i la millora del manteniment de la seva microbiota, però aquest treball presentava molts problemes en el marc pràctic; cosa que em va portar a aplicar per poder participar en aquesta proposta de la Universitat de Barcelona.

Pensava que no se'm presentaria aquesta oportunitat, tenint en compte que les aplicacions dels projectes venen de tota Catalunya, així que sento molta motivació sabent que he estat escollida per a poder gaudir d'una experiència professional on desenvoluparé processos complexos i podré treballar en unes instal·lacions immillorables.

Impulsada per aquesta primera onada de motivació, vaig començar a cercar informació sobre les malalties oftàlmiques, la nanomedicina i diferents processos i aplicacions en aquests camps. Com a resultat de la recerca, vaig aprendre que les patologies oftàlmiques, precisament el glaucoma, el qual estudiaré, són molt més comuns, danyoses i difícils de tractar del que pensava. Adonar-me d'aquesta gran i extensa problemàtica, em va impulsar a afegir-m'hi a la investigació de la recerca d'una solució.

Per començar, el glaucoma és una malaltia degenerativa ocular que, si no és tractada de manera precoç, acaba derivant en ceguera en un alt percentatge de pacients.

Segons l'Organització Mundial de la Salut, el 2018 s'estimava que unes 1.300 milions de persones, presentaven algun tipus de deficiència ocular; en total, 36 milions de persones patien ceguera a causa de diferents malalties oftàlmiques, entre elles el glaucoma, de les quals, el 80% dels casos es podia haver evitat.

Per una altra banda, la medicació a la que es sotmet la gent amb aquesta patologia concreta no és totalment eficaç. La medicació, aplicada comunament en la zona ocular, és absorbida parcialment pel conducte llagrimal, que condueix el fàrmac fins a la mucosa nasal i el corrent sanguini. El fet d'acabar en la sang, causa que el fàrmac provoqui efectes secundaris com hipotensió, dolor de cap o nàusees; aquests efectes depenen del medicament en qüestió.

Com ja he comentat, el major motor d'aquesta recerca és haver trobat una problemàtica tan complexa i que afecta a tanta gent i, a la vegada, tenir l'oportunitat de poder investigar sobre el tema mitjançant una tecnologia que presenta molts avantatges en el camp de la medicina; la nanotecnologia.

1.4 Conceptes clau

Per poder entendre completament el desenvolupament d'aquest TR, primer s'han d'aclarir certs termes.

- **Nanopartícules:** Són materials de tres dimensions de mida entre 1 i 100 nanòmetres. Un sol nanòmetre equival a 10^{-9} metres.
- **Nanotecnologia:** És una branca de la tecnologia que manipula els materials a nivell molecular per obtenir noves propietats o aplicacions d'aquest, i investiga els esdeveniments que succeeixen a escala microscòpia. Les partícules amb què treballen tenen una mida que oscil·la entre 1 i 100 nanòmetres (nanopartícules).
- **Nanomedicina:** és l'aplicació de la nanotecnologia en l'àmbit de la salut, per tal d'oferir un millor tractament i una millor qualitat de vida a les persones.
- **Oftalmologia:** És una especialitat medico-quirúrgica que aborda la prevenció, el diagnòstic i el tractament de les malalties oculars.
- **Biodisponibilitat:** Es tracta del grau i la velocitat en què una forma activa, un fàrmac, accedeix a la circulació i, així, a la seva zona d'acció.
- **Glaucoma:** És una malaltia ocular que deteriora el nervi ocular. Es dona sovint quan hi ha una acumulació de fluid a la part frontal de l'ull que augmenta la pressió de l'òrgan. Aquesta pressió va danyant progressivament els nervis de l'ull fins a causar la ceguera permanent si no es tracta correctament.
- **Humor aquós:** És un líquid transparent que es troba dins del globus ocular, concretament a la cambra anterior, entre la còrnia i el cristal·lí. Es regenera cada 90 dies i s'encarrega de nodrir el teixits oculars adjacents a la vegada que mantenir l'estructura de l'ull; per poder dur a terme les seves funcions és indispensable la seva correcta producció i drenatge.
- **Angle de drenatge:** És la part de l'ull on el líquid anomenat humor aquós és drenat. Si no fa la seva funció correctament o si es troba obstruït, la pressió de l'ull augmenta causant el glaucoma.
- **Pressió intraocular:** També anomenada PIO, la pressió ocular és la pressió del líquid que es troba dins de l'ull. S'ha de mantenir entre uns certs nivells per garantir el correcte funcionament de l'ull.
- **Principi actiu:** És un component responsable de les propietats tòxiques o farmacològiques d'una substància.
- **Tensioactiu:** Es tracta d'una substància que disminueix la tensió superficial entre dues fases immiscibles, com l'aigua i l'oli. Té una part que atrau l'aigua i una altra que atrau els lípids, que permet que es barregin.

- **Mobilitat electroforètica:** La velocitat a la que es desplaça una partícula carregada en un medi influenciat per un camp elèctric.
- **Potencial zeta:** Mesura de la càrrega elèctrica de les partícules quan estan en un líquid. Indica la seva estabilitat segons si les partícules es repelen o atrauen massa entre elles.

2. Marc teòric

L'ull és l'òrgan principal del nostre sistema visual, i juga un gran paper en el dia a dia de la majoria de nosaltres. Es tracta d'una esfera amb un petit turó a la part davantera, formada per una capa de membrana, una capa vascular intermitja i una capa interna on es troben totes les terminacions nervioses que ens permeten traslladar missatges visuals; el que ens fa percebre una imatge nítida del nostre entorn.

Es troba en una cavitat del crani, l'òrbita, que li serveix com a protecció òsea davant la seva gran sensibilitat i vulnerabilitat. Està envoltat per un teixit lipídic i una fina tela de fàscia (teixit fibrós connectiu) anomenada càpsula de Tenon (Dr. Juan Velez, 2023). Per a més protecció, comptem amb les parpelles i les pestanyes per evitar que entrin cossos externs de front en la primera capa del globus ocular (General Optica, sd).

La seva funció consisteix en detectar els estímuls visuals de l'exterior, així com la llum, les formes i les siluetes, anomenat fotorecepció, i enviar aquests estímuls cap al cervell mitjançant senyals nervioses. El nostre cervell és l'encarregat d'interpretar aquests missatges i formar la imatge que veiem.

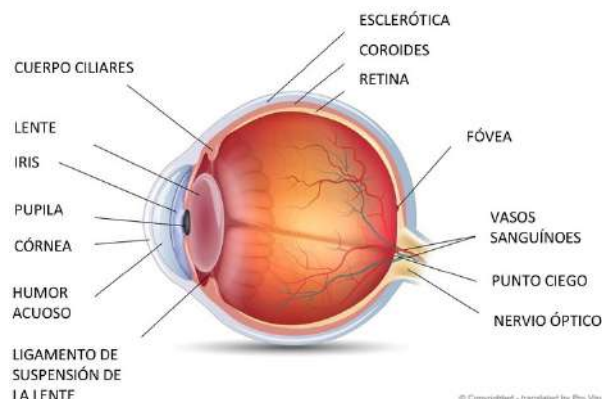
A causa de la seva estructura, l'ull té capacitats fascinants que fan que puguem apreciar el nostre entorn amb claredat i detall; per exemple, l'ull pot veure una gama d'aproximadament 100 tons diferents de colors amb una resolució que equival a 576 gigapixels (Dr. Juan Velez, 2023). Per tal de comparar, la fotografia més gran de Nova York té una resolució de 120 gigapíxeles, contra la més detallada del món, que compte amb una capacitat de 365 gigapíxeles.



Figura 1. Imatge més gran mai presa a Nova York. (Xataka, 2021)

2.1 L'ull en tres capes

Com hem comentat l'ull, a grans característiques, està format per tres capes que jeuen l'una sobre l'altra; les qual li donen la seva característica forma esfèrica amb un bollament a la part frontal. A la figura 2 es pot veure l'anatomia completa de l'ull.



2.1.1 Capa exterior: Capa fibrosa

En la capa externa de l'ull podem trobar tres parts diferents, la conjuntiva, l'escleròtica i la còrnia.

Figura 2. Anatomía de l'ull (QuirónSalud, 2020)

A part de controlar com la llum incideix en les parts més profundes del nostre ull, té com a principal funció la protecció de l'ull contra agents externs.

Conjuntiva: És una membrana transparent i mucosa que comprèn tant la cara interior de l'ull, en contacte constant amb les parpelles, anomenada conjuntiva palpebral, com la cara anterior d'aquest (excepte la còrnia), anomenada conjuntiva bulbar. Ens permet moure les parpelles suaument i lliurement, mentre manté el globus ocular hidratat i el protegeix d'agents externs i lesions per contacte. També pren part en el funcionament del sistema immunitari i en el procés de formació de llàgrimes.

Una de les malalties oculars més conegudes, la conjuntivitis, es dona quan aquesta membrana s'inflama per motius d'infecció o al·lèrgia (Serrano, 2023).

Escleròtica: Comunament coneguda com la part blanca de l'ull, l'escleròtica o esclera és una capa de teixit opac d'entre 1 mm a 0,4 mm de gruix que cobreix la gran majoria del globus ocular. L'extrem posterior de l'esclera es veu perforat pel nervi ocular, donant lloc al conegut com a foramen escleral posterior. També es perfora en altres parts de l'ull per donar pas a conductes vasculars, com artèries ciliars i venes vorticoses, i conductes nerviosos, com nervis ciliars.

L'esclera es adjacent amb l'última part de la capa fibrosa, la còrnia. La zona d'unió entre l'una i l'altra s'anomena limbe esclerocòrnial.

En la part interior de l'esclera, es pot trobar el canal de Schlemm, una part important a l'hora de parlar del glaucoma, de la qual aprofundirem més endavant.

L'esclera es pot dividir en tres parts principals:

- **Epísclera:** és la capa de teixit connectiu més exterior, que s'uneix amb la càpsula de Tenon. La travessen una xarxa d'artèries ciliars invisibles a la vista humana, però que es deixen veure en cas d'inflamació, resultant en l'efecte d'ulls vermells que es pateix en la majoria de malalties oculars.
- **Estroma escleral:** està composta per teixit connectiu dens, donant a l'esclera el seu color blanc característic.
- **Làmina fusca de l'esclera:** es tracta de la capa més interna de l'esclera. Cobreix la coròide, la part externa de la xarxa vascular de l'ull.

La funció de l'esclera és protegir a l'ull d'agents externs i traumatismes. A més a més, gràcies a la seva considerable duresa i a què recobreix la major part de l'ull, ajuda a mantenir la seva forma i les seves estructures en els llocs adients, especialment en els moments de moviment muscular oculars, com el pàrpelleig (Vélez, 2023).

Còrnia: És una mena de cúpula transparent que cobreix la zona on no hi ha esclera, protegint així la pupila, l'iris i la cambra anterior de l'ull. És un teixit avascular, és a dir, que no rep sang arterial. En comptes d'això, es nodreix gràcies a l'humor aquós, un líquid que omple la cambra anterior de l'ull.

La còrnia, és la gran responsable de tres quartes parts de la potència ocular que tenim. Amb una capacitat de refracció equivalent a 58 diòptries, la seva funció és la refracció de la llum que incideix a l'ull per tal de concentrar-la en la retina fotosensible ocular i així aconseguir una visió aguda i nítida. En formar part de la capa externa ocular, la còrnia també té com a objectiu protegir les capes interiors de l'ull. Per tal que faci bé la seva funció, és important mantenir la transparència de la còrnia el millor possible. Això pot complicar-se si els fluids de la cambra anterior accedeixen a la còrnia i la opaquen (Vélez, 2023).

2.1.2 Capa intermitja: Capa vascular

També coneguda com a tracte uveal o úvea, la capa vascular de l'ull està formada per tres parts adjacents l'una amb l'altra: la coroide, el cos ciliar i l'iris.

Coroide: És la capa ocular responsable del 90% de la vascularització de l'ull. S'estén des de la sortida del nervi òptic fins a la cara anterior ocular, específicament el cos ciliar (del que parlarem més endavant); com s'indica en la Figura 3 en color verd.

La seva funció és actuar com a via de pas per als vasos sanguinis oculars i regar sang cap a les capes externes de la retina (Vélez, 2023).

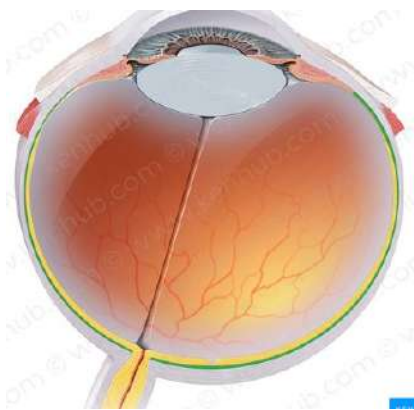


Figura 3. Coroide Choroidea (KenHub, 2023)

Cos ciliar: Envolta a l'iris formant un anell de forma triangular. Es conforma per tres parts: l'epiteli ciliar (format parcialment per cèl·lules pigmentàries), l'estroma ciliar (ric en vasos sanguinis) i el múscul ciliar.

El cos ciliar s'encarrega de dur a terme diverses funcions. Per una banda, els processos ciliars¹ produeixen humor aquós en la cambra anterior, el qual nodreix els teixits i manté l'estructura de l'ull. Per l'altra banda, el múscul ciliar, afavoreix l'acomodament de l'ull (Vélez, 2023).

Iris: És una estructura circular altament pigmentada capaç de contraure's que es troba rere l'esclera, submergit en humor aquós ocular. L'iris representa el marge entre la càmera anterior i la càmera posterior de l'ull.

Juga un gran paper en el possible desenvolupament de glaucoma, ja que l'espai que hi ha entre la perifèria de l'iris i l'esclera, anomenat angle de filtració, conté el teixit esponjós que

¹ Plecs triangulars que, entrellaçant-se crean un anell darrere de l'iris.

s'encarrega de drenar l'humor l'aquós pel canal de Schelmm. Per tant, si l'iris pateix d'una malformació o malaltia, podria acabar desembocant en el desenvolupament d'un glaucoma d'angle tancat.

El nostre color d'ulls, s'atribueix a què l'iris està ple de melanòcits², però la seva concentració varia segons la persona; per això trobem ulls que van des d'un gris suau fins a un marró molt fosc.

L'iris és capaç de contraure's, ja que té dos músculs llisos: el múscul constrictor de la pupil·la, o múscul esfínter, i el múscul dilatador de la pupil·la. El propòsit de la contracció (miosis) o dilatació (midriasis) de la pupil·la i l'iris és controlar la quantitat de llum que entra en el nostre ull. Per aquesta raó, si rebem molta llum directament als ulls, les nostres pupil·les es veuen diminutes; mentre que, si estem a les fosques, les nostres pupil·les es dilaten considerablement per intentar deixar entrar la major quantitat de llum possible (Vélez, 2023).

Cristal·lí: És un teixit transparent en el nostre ull que es troba darrere de l'iris.

Realment no està classificada en cap de les capes de l'ull; es considera una estructura interna de l'ull.

Es tracta d'una lent natural que actua com a lent biconvexa³. És flexible i no disposa de vasos sanguinis per nodrir-se.

La seva funció principal és la d'enfocar els objectes des de les diferents distàncies en les que es trobin. Ho fa projectant i concentrant la llum que li arriba en un sol punt, la retina (Admiravision, 2022).

2.1.3 Capa interna: Capa nerviosa

És la capa més interna del globus ocular i és comunament coneguda com a retina.

Pupil·la: És l'obertura circular que es troba al centre de l'iris. Com hem dit es veu afectada pels moviments dels músculs pupil·lars, i la seva mida pot variar entre l'1 i els 8 mil·límetres de diàmetre (Vélez, 2023).

Retina: S'estén des del punt de sortida del nervi ciliar, fins al marge intern del cos ciliar, ocupant gran part del globus ocular. És l'àrea encarregada de transformar els rajos de llum que percebem del nostre entorn i convertir-los en impulsos neuronals; que seran transportats cap al cervell gràcies als nervis òptics.

Consta de dues parts principals: la retina neurosensorial interna i l'epiteli pigmentari de la retina, també conegut com a EPR. Normalment, aquestes dues capes jeuen l'una sobre l'altra, la seva unió es dona en l'espai conegut com a ora serrata; però es pot donar l'anomalia on queda un estret espai entre aquestes, anomenat espai subretinià.

Per aclarir l'anatomia de la retina, cal parlar de dues de les seves parts: la màcula lútea i el disc òptic. La màcula lútea es troba en el centre de la capa retinal posterior de l'ull. És on la visió és més nítida, ja que compta amb nombroses cèl·lules fotoreceptores. La nostra visió

² Cèl·lules pigmentàries de melanina.

³ Lent que té les dues cares corbades cap enfora (convexes). Convergeix la llum cap a un sol punt focal.

és encara més aguda en la fòvea central, una petita depressió en el centre de la màcula lútea.

L'altra part, el disc òptic està lleugerament apartat de la màcula lútea, per tres mil·límetres. És el lloc on el nervi òptic surt de l'ull cap al cervell. És una zona que manca de cèl·lules fotoreceptores, inhabilitant la visió, per tant, es considera el punt cec de l'ull (Vélez, 2023).



Figures 4, 5 i 6. Retina, fòvea central i disc òptic, respectivament; marcats en verd (KenHub, 2023)

La retina neuronal consta de diferents tipus de cèl·lules, totes i cadascuna d'elles amb una funció específica per garantir una visió nítida i aguda. Aquestes són les següents:

- **Fotoreceptores:** Dividides en cons i bastons. Aquests es reparteixen en diferents quantitats per diferents zones retinals segons la naturalesa de cadascuna. Els cons són els encarregats de captar la llum intensa i interpretar-la donant-nos la capacitat de veure l'escala de colors. D'una altra banda, els bastons capten la llum més lleu i produeixen imatges en una escala de grisos.
- **Cèl·lules ganglionars de la retina:** Són considerades cèl·lules visuals de segon ordre. Reben informació per part d'altres cèl·lules i envien càrregues elèctriques d'aquesta informació a través dels seus axons (ressaltat en groc a la Figura 7). Els axons de les cèl·lules ganglionars conformen el nervi òptic (Oftalvist, 2024).

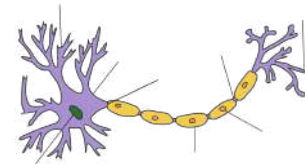


Figura 7. Estructura de cèl·lula neuronal amb axons destacats (Wikipedia, 2025)

- **Cèl·lules bipolars:** són cèl·lules visuals de primer ordre. Mantenen connexions tant amb les cèl·lules fotoreceptores com amb les ganglionars. D'aquesta manera reben impulsos d'informació de les fotoreceptores i les transmeten per la cadena cap a les ganglionars.
- **Cèl·lules horitzontals:** Estan disperses i connectades amb els cons i bastons; i puntualment amb les cèl·lules ganglionars. Duen a terme processos que permeten transmetre informació des dels fotoreceptors més excitats, això contribueix a aconseguir una visió més nítida.
- **Cèl·lules amacrines:** estan unides per dos extrems amb les cèl·lules bipolars i les ganglionars, conformant així la seva connexió. La seva funció és regular els processos de fotorecepció ocular i refinar la informació visual que reben abans de

transmetre-la al nervi òptic, per tal de garantir l'adequada estimulació de les cèl·lules ganglionars.

- **Cèl·lules de sostén:** Hi ha diferents tipus de cèl·lules de sostén repartides per la retina; les més comunes són les de Müller (Vélez, 2023).

2.2 Les cambres de l'ull

L'ull humà, a part de ser estudiat per les seves diferents capes, parts, funcions i la seva naturalesa, també pot ser dividit segons les cambres que el conformen i els fluids que hi trobem a dins. L'ull es conforma per tres cambres: la cambra anterior, la posterior i la vítria; les qual s'indiquen a la Figura 8 (la cambra vítria s'indica com a "Humor vítreo").

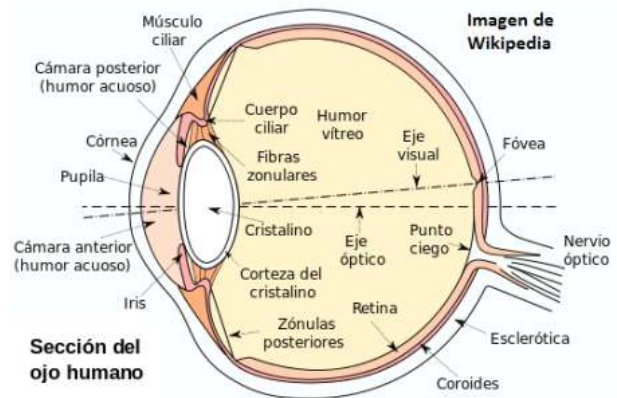


Figura 8. Secció de l'ull humà, (Admiravision, 2019)

És una de les estructures anatòmiques oculars més importants. Es tracta de la zona que hi ha entre la còrnia i l'iris (Admiravision, 2022). Està ple d'humor aquós, fluid format pels processos ciliars que es drena pel canal de Schlemm (l'angle que es forma entre l'iris i la còrnia), del qual ja hem parlat anteriorment. Produïm més o menys entre 2 i 3 mil·lilitres d'humor aquós diàriament, i la mateixa quantitat que es produeix, s'ha d'anar drenant per garantir la nostra salut ocular (IOM, sd).

2.2.2 Cambra posterior ocular

Es troba en el segment anterior ocular i és delimitada per la part posterior de l'iris i la part anterior del cristal·lí. Està plena d'humor aquós, igual que la cambra anterior ocular. És on es duen a terme processos fonamentals fisiològics com la regulació de concentració d'humor aquós en l'ull, cosa que afecta la pressió intraocular i la salut ocular. També és la zona que fa possible la nutrició de tots els teixits avasculars oculars.

2.2.3 Cambra vítreia

Es tracta de la zona compresa entre el cristal·lí i la retina. És la cambra que ocupa més àrea ocular, aproximadament el 80%, i és la responsable de mantenir la forma esfèrica característica del globus ocular (Vélez, 2023). Està plena d'un fluid transparent i avascular anomenat humor vitri. Aquest fluid està format en un 99% per aigua, però l'1% restant conté proteïnes, sals, sucres, àcid hialurònic i col·lagen, entre altres compostos. El fet de contenir col·lagen causa que aquest fluid tingui una textura gelatinosa, cosa que el diferencia de la resta de fluids oculars (Admiravision, 2019).

L'humor vitri, a part d'encarregar-se de mantenir la forma de l'ull, duu a terme altres funcions

essencials, com mantenir la retina en la seva posició, o permetre el pas de la llum gràcies a la seva transparència, per poder obtenir una bona visió de l'entorn.

2.3 Què és el glaucoma?

El glaucoma és una malaltia degenerativa ocular crònica, progressiva i irreversible, que deteriora les cèl·lules ganglionars de l'ull; les quals conformen el nervi ocular. D'aquesta manera el pacient va perdent progressivament la visió fins a arribar a la ceguera total si no s'intervé mèdicament. La malaltia avança, en la majoria de casos, de manera asimptomàtica durant les primeres etapes, només manifestant-se en estadis molt avançats de la patologia, quan ja s'ha perdut gran part de la qualitat i camp visual del pacient. Això ocorre perquè normalment hi ha una asimetria de la malaltia en els dos ulls, és a dir que no tots dos ulls pateixen la mateixa pèrdua i el nostre cap inconscientment omple aquells buits que causa el glaucoma en la nostra visió, per tant, el pacient no s'alerta fins que el dany ja és molt notable. (Jayram, Kolko, Friedman, Gazzard, 2023).

L'única raó del desenvolupament d'un glaucoma és el deteriorament del nervi ocular, que sol estar relacionat amb una pressió intraocular elevada.

La pressió ocular massa elevada és causada per una regularització ineficaç de l'humor aquós de l'ull. El nostre ull, gràcies als processos ciliars, genera un fluid necessari anomenat humor aquós, el qual no s'absorbeix per si sol, sinó que ha de ser drenat per una petita obertura anomenada canal de Schlemm. Una sobreproducció d'aquest fluid o un canal massa estret poden inhabilitar el seu drenatge i resultar en un glaucoma (Navalón, 2024).

El glaucoma sol afectar entre un 1,5% i un 2% de persones a partir dels 40 anys i la seva incidència augmenta a mesura que ho fa l'edat. Altres aspectes com la genètica o el patiment d'altres patologies també tenen un paper important com a factors de risc (Institut Català de la Retina, sd).

És una malaltia greu i perillosa per a la nostra societat especialment per la seva dificultat de diagnosi. Com hem comentat, aquesta malaltia sol ser detectada en etapes bastant avançades, quan ja s'ha perdut molta visió i no es podrà recuperar; i la seva detecció accidental és molt poc freqüent. Amb això vull dir que, per poder detectar amb seguretat un glaucoma, s'ha de sotmetre al pacient a un examen no rutinari, i reservat només per a persones amb símptomes de pèrdua de visió. És molt poc comú detectar un glaucoma abans que afecti greument i negativament en la visió del pacient.

2.3.1 Tipus de glaucoma

Podem trobar diferents tipus de glaucomes tenint en compte la seva causa:

Glaucoma primari d'angle obert: Els pacients que pateixen aquest tipus de malaltia presenten una anomalia en la capa extracel·lular de la malla trabecular⁴ de l'ull. Aquesta

⁴ Teixit esponjós en la part frontal per on s'expulsa l'excés d'humor aquós.

anomalia pot semblar un envelliment precoç de l'ull, però realment les seves causes són una forta cicatrització del teixit a l'haver patit alguna lesió o infecció, o l'obstrucció del canal de drenatge per pigment després de l'iris o acumulacions de proteïnes.

Aquesta patologia s'afronta inicialment amb el consum de fàrmacs, en format col·liri, com, per exemple, el timolol; però també es pot tractar amb cirurgia làser o procediments de drenatge clínicament controlat (Douglas J. Rhee, 2025).

Glaucoma d'angle tancat: En aquest cas, l'humor aquós no pot ser expulsat de l'ull perquè l'iris bloqueja l'angle de drenatge incapacitant la sortida de cap fluid. Pot bloquejar el pas de manera gradual (anomenada crònica) o pot desplaçar-se ràpidament, donant pas a un cas de glaucoma agut, l'únic tipus de glaucoma que si presenta certs símptomes i permet un diagnòstic clar i ràpid (American Academy of Ophthalmology, 2025).

En aquest tipus de malaltia, es sol fer una intervenció quirúrgica directament, acompanyada d'un tractament de medicaments postoperació per mantenir el benestar ocular. Les operacions làser per a aquest glaucoma poden ser dues:

- Iridotomia: Consisteix a foradar l'iris per crear un espai de sortida per a l'humor aquós.
- Iridoplastia: L'oftalmòleg encongeix l'iris i el separa de l'angle de drenatge.

Glaucoma de tensió normal: És cert que el glaucoma sol estar relacionat amb una pressió ocular per sobre dels nivells convencionals, però existeix el glaucoma de tensió normal, on el nervi òptic pateix danys encara que l'ull es mantingui en rangs de pressió intraocular segurs. Encara no es coneix la raó per la qual té lloc aquest tipus de glaucoma, sembla ser que el nervi òptic és tan susceptible que pateix deteriorament fins i tot amb un nivell de pressió ocular normal.

El tractament en aquests casos sol consistir a intentar reduir el PIO als nivells mínims mitjançant medicació o cirurgia amb làser, per intentar parer el perjudici de la visió del pacient.

D'un terç a una meitat dels pacients de glaucoma pateixen de glaucoma de tensió normal (Rhee, 2025).

Glaucoma secundari: Es tracta de glaucomes causats per problemes i condicions prèvies o ja existents. Normalment són derivats d'altres enfermetats oftalmològiques (McManes, 2024).

Glaucoma congènit primari: És un glaucoma que es dona quan, durant la gestació, no s'han format correctament determinades parts de l'ull del nadó. És poc freqüent, donant-se en un de cada 10.000 a 30.000 nadons.

A diferència d'altres glaucomes, on la primera opció és un tractament és mèdic o amb làser, la cirurgia és el tractament principal per el glaucoma congènit, ja que els efectes secundaris que comporta el consum de determinats fàrmacs no són aptes per a infants (Sanitas, 2023).

Glaucoma congènit secundari: És, al igual que el glaucoma congènit primari, un problema que es dona durant la gestació, però la seva causa són aspectes externs a l'ull del nadó, com per exemple: malformacions en altres òrgans, conseqüència de traumatismes oculars que ha patit la mare, etc.

En aquest tipus de glaucoma el tractament varia segons quina hagi estat la causa en cada cas (Sanitas, 2023).

2.3.1 Factors de risc

El factor de risc principal del glaucoma és l'edat, ja que la majoria de casos es diagnostiquen a persones amb més de 40 anys. De fet, el 10% de les persones d'ascendència europea de més de 75 anys, pateixen glaucoma d'angle obert; i el percentatge augmenta en les persones hispanes o africanes, ja que la genètica és un altre factor influent en les probabilitats de tenir aquesta afecció. Tenir ascendència africana suposa un risc fins a quatre vegades major que la resta a patir glaucoma, una aparició més primerenca i més gravetat de l'afecció.

A part d'això, la població hispana també es veu afectada pels riscos dels factors genètics. Les seves poblacions pateixen tasses més altes de glaucoma que la resta de població mundial.

Si parlem d'Àsia, aquesta queda en primer lloc en quantitat de casos de glaucoma d'angle tancat; aquest sent detectat majoritàriament en dones d'edat avançada.

Per continuar, cal afegir que el glaucoma és una malaltia de tipus hereditari. En el cas de tenir antecedents familiars d'aquesta malaltia, un descendent de primer grau, tindria una probabilitat vuit vegades més gran que la resta de la població de desenvolupar l'afecció.

Finalment, hi ha estudis centrats en com les afeccions que tenen lloc al cap, que afecten el cervell o a la pressió sanguínia, com les migranyes, la diabetis o la hipertensió, podrien formar part de la llista de factors de risc del glaucoma.

Entrant a les característiques oculars, un factor de risc a afegir a la llista és una pressió intraocular, també coneguda com a PIO, de nivells elevats.

També cal comentar la importància de la miopia en la probabilitat de desenvolupament de glaucoma d'angle obert. Aquesta informació és alarmant, ja que l'augment de miopia a nivell mundial és una realitat. Les persones amb tres diòptries, tenen una probabilitat 3,3 vegades major, i aquelles que sobrepassin les 6 diòptries, tenen un percentatge encara més elevat.

Per últim, les dues afeccions oculars que també suposen un gran risc són la pseudoexfoliació i la síndrome de dispersió pigmentària. La primera té lloc quan l'ull produeix una proteïna fibril·lar⁵ que causa una pressió intraocular elevada, i que pot derivar en dany glaucomatós greu. La darrera presenta un iris arquejat que pot causar el desprendiment pigmentari de l'iris, i dificultar el drenatge de l'humor aquós.

Finalment, els factors de risc habituals de les malalties, com les addiccions, tabaquisme o alcoholisme, no suposen un perill en aquest cas. Tampoc ho fa la pressió arterial de la persona, ja que cap estudi ho ha aconseguit concloure per definitiu; es mostren pacients tant amb la pressió arterial alta com baixa. (Goyal, A; Turbert, D. 2025)

⁵ Proteïna llarga y resistent que dona suport y estructura a determinades parts del cos.

En resum, els factors de risc de patir glaucoma es poden dividir en característiques individuals i característiques oculars. Queda repartit de la següent manera:

Característiques individuals:

- - Tenir ascendència africana, hispana o asiàtica.
- - Tenir un historial familiar de glaucoma.
- - Patir diabetis, migranyes o hipertensió.

Característiques oculars:

- - Tenir PIO, o pressió intraocular elevada.
- - Patir miopia
- - Patir pseudoexfoliació o síndrome de dispersió pigmentària

Cal destacar la importància de tenir en compte aquestes característiques en una consulta oftalmològica. El glaucoma només es detecta amb seguretat, mitjançant un examen ocular no rutinari, i és per això que moltes vegades es detecta quan ja es troba en fases avançades de la malaltia. Quan un pacient, a part de presentar un símptoma de glaucoma, té un o més d'aquests factors, hauria de sotmetre's a aquesta prova, i així tractar de diagnosticar aquesta malaltia més d'hora per poder curar-la amb més facilitat.

2.3.3 Tractament amb medicaments

Per l'interès d'aquest treball de recerca ens centrarem en els tractaments via medicació del glaucoma.

Com ja s'ha esmentat, el tractament més comú una vegada diagnosticat el glaucoma són gotes pels ulls, que ajuden a disminuir la pressió ocular i a prevenir el maltractament dels nervis oculars.

La funció del col·liri és mantenir el glaucoma a ratlla, impedit que empitjori. No reverteix els seus efectes o fa que desaparegui, ja que el mal en els nervis òptics és irreversible. La gran importància de la medicació és la constància. Moltes persones deixen d'utilitzar-les amb el temps, perquè no veuen millores, afavorint així la possibilitat de perdre la visió (National Eye Institute, 2024).

Hi ha diversos actius per tractar el glaucoma, cadascun amb funcions i efectes secundaris diferents.

Alguns col·liris estan enfocats a la reducció de la pressió ocular, mitjançant l'afavoriment del drenatge de l'humor aquós. Entre aquests trobem:

Anàlegs de prostaglandina: Anomenats, segons el nom comercial, Xalatan, Travatan Z, Zioptan i Lumigan, són alguns medicaments d'aquesta categoria. No presenten efectes secundaris generalitzats, però sí que poden causar canvis en l'ull com creixement de les pestanyes o fer que canviï el color de l'iris del pacient (Radhakrishnan, sd).

Inhibidors de la rho quinasa: Es tracta de compostos farmacèutics que bloquegen l'activitat de la quinasa rho, una molècula involucrada en el control del citoesquelet⁶ i processos d'adhesió cel·lular.

Aquest medicament relaxa la malla trabecular i el canal de Schelmm per millorar el drenatge de l'ull i, encara que no estigui provat en pacients, es creu que també estimulen la supervivència de les cèl·lules ganglionars de la retina, aquelles que moren a causa del glaucoma.

Està demostrat que els pacients sota aquest tractament pateixen més efectes secundaris que els que prenen altres actius. Alguns d'aquests efectes inclouen envermelliment ocular, dipòsits corneals⁷, sagnats en la part blanca de l'ull i cremor ocular.

Malgrat els possibles contres del consum dels inhibidors de quinasa rho, la combinació d'aquest medicament amb un altre fàrmac per la pressió ocular podria mostrar resultats molt més efectius (Clement Freiberg J, von Spreckelsen A, Kolko M, Azuara-Blanco A, Virgili G, 2022).

Òxids nítrics: Vyzulta és un innovador tractament pel glaucoma que al ser aplicat es divideix en dos actius: latanoprost i òxid nítric. El primer és un anàleg de prostaglandina, esmentat prèviament, que redueix la pressió de l'ull; per l'altra banda, la funció de l'òxid nítric és la relaxació de l'angle de drenatge promovent l'expulsió de fluids oculars per la via tradicional.

Vyzulta sol presentar els mateixos efectes secundaris que el latanoprost sol, com poden ser: envermelliment dins i al voltant dels ulls, irritació, enfosquiment permanent de l'iris, etc. (Ou, 2021).

Agents miòtics o colinèrgics: l'Isopto Carpine és un actiu utilitzat per prevenir l'augment de la pressió ocular després d'haver passat per una cirurgia làser ocular. Els seus efectes secundaris comuns són mals de cap, dolor a les celles, ulls vidriosos i sensibles a la llum i visió borrosa o fosca entre d'altres. També hi ha la possibilitat de patir una reacció al·lèrgica contra aquest medicament, el que desembocaria en efectes adversos molt més greus com dificultat per respirar o inflament de cara, llavis, llengua o gola (Medline Plus, 2025).

D'altra banda, hi ha medicaments que limiten el glaucoma disminuint la producció d'humor aquós. Entre ells podem trobar:

Agonistes alfa-adrenèrgics: Aquests fàrmacs són coneguts per la seva doble acció, ja que no només disminueixen la producció d'humor aquós obstruint els vasos del cos ciliar, sinó que també estimulen l'expulsió del líquid fora de l'ull (Radhakrishnan, sd).

Beta blocadors: El timolol es troba entre aquest grup de fàrmacs. És el segon medicament més comú utilitzat contra el glaucoma i la primera opció a l'hora de tractar el glaucoma primari d'angle obert. Presenta bastants comoditats comparat amb altres actius:

- Es troba de forma genèrica, per tant, no comporta una gran despesa econòmica.

⁶ Xarxa feta de proteïnes que dona estructura i suport a les cèl·lules.

⁷ Acumulació de material en diverses capes de la còrnia.

- Els seus efectes secundaris són minimitzables si s'usen tècniques específiques, com el tancament de l'ull després de la dosi o l'oclusió del punt llagrimal, per evitar que el fàrmac entri a la circulació general (Radhakrishnan, sd).

Els inhibidors de l'anhidrasa carbònica: Disminueixen la producció de líquid intraocular. Poden combinar-se amb altres medicaments per afavorir la millora en l'ull. Es poden trobar en col·liri o comprimits orals. Alguns dels efectes secundaris que presenta són: visió borrosa, envermelliment dels ulls, nàusees i erupcions cutànies. Els efectes adversos es poden minimitzar amb les mateixes tècniques utilitzades amb els beta blocants (Radhakrishnan, sd).

2.4 El nostre protagonista: el Clobetasol

El propionat de Clobetasol, conegut per les sigles CP, és un glucocorticoide molt potent. Els glucocorticoides són compostos dins del grup dels corticoides⁸, que regulen funcions cardiovasculars, metabòliques, immunològiques i homeostàtiques⁹. Són coneguts pels seus efectes en el metabolisme i les seves propietats antiinflamatòries i immunosupressores. Aquests compostos poden ser produïts naturalment, hormones, o, com en aquest cas, poden ser sintètics i administrats via medicació (Nair, Kumar, Dalal, Napgal, Dalal, Rao, Shreeharsha, Jacob, 2022).

Els glucocorticoides, s'utilitzen generalment en el tractament de malalties cutànies que presenten manifestacions inflamatòries o d'irritació.

Quan aquests compostos s'enfoquen amb una finalitat d'aplicació mèdica, es classifiquen en quatre grups segons el seu rendiment terapèutic: lleu, moderat, potent i superpotent. El nostre subjecte d'estudi, el propionat de Clobetasol, pertany a la categoria de glucocorticoides superpotents, cosa que garanteix la seva efectivitat, però també presenta diverses desavantatges.

El CP bloqueja l'enzim fosfolipasa A2, que és el que allibera una substància que causa la inflamació, l'àcid araquidònic. Pot funcionar de dues maneres:

- ❖ **Forma genòmica:** El compost entra dins de la cèl·lula i s'agrupa amb les proteïnes receptores. Des d'aquí entren al nucli, on en troba l'ADN, i canvien el funcionament de certs gens. D'aquesta manera, el cos comença a produir proteïnes encarregades de disminuir la inflamació.
Aquest mode d'acció triga més a manifestar els seus efectes, però aquests són més duradors.
- ❖ **Forma no genòmica:** En aquest cas, el clobetasol actua fora del nucli, o bé en el citoplasma o en la membrana cel·lular. Aquesta alternativa ajuda a baixar la reacció del sistema immunitari ràpidament, però el seu efecte no és durador.

Al ser molt potent, té una capacitat vasoconstrictora¹⁰ 1800 vegades més potent que un corticoide com la hidro cortisona. Tot i la seva potència, el clobetasol presenta característiques perjudicials tant per la seva utilitat com per a la salut del pacient.

Per començar, presenta una baixa solubilitat en aigua, el que fa més difícil aplicar aquest compost en formats de crema, gels, gotes, etc (Nair, Kumar, Dalal, Napgal, Dalal, Rao, Shreeharsha, Jacob, 2022).

En segon lloc, es tracta d'un compost fotodegradable, el que vol dir que l'exposició d'aquest a la llum solar pot fer malbé el medicament i disminuir els seus efectes.

Per últim, es tracta d'un medicament que pot passar al corrent sanguini mitjançant l'absorció sistemàtica del cos. Això pot derivar en efectes secundaris repartits per tot el cos.

Per aquestes raons, el propionat de clobetasol, està restringit a un ús màxim de dues setmanes; limitació indicada per la FDA (United States Food and Drug Administration).

⁸ Substància, semblant a les hormones, que disminueix la inflamació i modula les respostes del sistema immunitari.

⁹ Efecte que ajuda a mantenir l'equilibri intern del cos.

¹⁰ Que causa que els vasos sanguinis s'estretin.

Actualment, s'està buscant fer front a aquests obstacles per poder aprofitar el gran potencial que presenta el CP, sense haver d'assumir els riscos que presenta la seva aplicació en un pacient.

Els investigadors estan enfocats en noves maneres de càrrega d'aquesta substància que puguin millorar la seva biodisponibilitat. Entre aquestes innovacions es troben microesferes, nanopartícules polimèriques i portadors lipídics nano estructurats (dels que parlarem més endavant).

El fet d'administrar el fàrmac en petites dosis fa que el consum de l'actiu redueixi i així també, la gravetat dels seus potencials efectes secundaris. També permet una concentració més eficaç de l'agent terapèutic en el lloc d'acció i més facilitat per travessar capes de teixit fins a arribar al destinatari.

En resum, aquestes noves càrregues de Clobetasol presenten una solució assequible que millora l'eficàcia terapèutica de l'actiu, i disminueixen la seva toxicitat.

2.5 Tipus de subministrament de medicaments oculars

Les preparacions de substàncies estèrils dissenyades per ser administrades en el globus ocular, la conjuntiva o el sac conjuntival, s'anomenen formes farmacèutiques oftàlmiques. Es cataloguen com formes farmacèutiques complexes, en requerir una meticulosa preparació i aprenentatge previ per poder administrar-les. Aquestes poden ser líquides, semisòlides o sòlides i pertànyer a diferents categories (Morillo, sd).

Col·liris o gotes oftàlmiques: Es tracta de dissolucions i/o suspensions aquoses o olioses que contenen mínim un principi actiu destinat a la seva instal·lació a l'ull amb una finalitat de diagnòstic o terapèutica. S'apliquen deixant caure les gotes necessàries del medicament en la cavitat ocular. El seu fàcil i ràpid ús, la seva aplicació i actuació no invasiva i el seu cost generalment baix, el fan una de les formes farmacèutiques més populars conformant, juntament amb les pomades, un 90% dels medicaments oftàlmics comercialitzats.

Tot i això, els col·liris presenten un gran desavantatge, la seva poca biodisponibilitat. Els col·liris comprenen una baixa penetració corneal i si tenim en compte el recanvi llagrimal ocular, el parpelleig i l'eliminació conjuntival (el fet que la conjuntiva remogui un fàrmac abans de ser absorbit per l'ull) podem suposar que gran part del principi actiu no arriba a poder actuar. Es considera que la pèrdua és tal que, menys del 5% de substància instal·lada s'arriba a absorbir. La solució més lògica és augmentar la dosi de medicament perquè s'absorbeixi una major part d'actiu i que hi tingui més efecte, però això podria provocar reaccions adverses com la irritació ocular.

És per aquesta raó que cada vegada s'estan estudiant més els processos i vies d'absorció així com les proporcions de substàncies de les dissolucions per garantir una biodisponibilitat més eficaç.

Suspensions aquoses: Són preparacions líquides que compten amb partícules sòlides disperses en elles. Aquestes partícules es dispersen per agitació i disposen d'una suspensió òptima perquè hi hagi la quantitat apta i necessària en cada dosi. La seva aplicació és idèntica a la del col·liri (Morillo, sd).

Banys oculars: Són dissolucions aquoses estèrils destinades a ser utilitzades per rentar, esbandir o impregnar gases per col·locar-les posteriorment sobre els ulls. Tot i requerir una aplicació més tediosa i lenta, és sovint usada en el cas de solucions antisèptiques¹¹. S'apliquen mitjançant bandatges, o amb un aparell anomenat rentaülls, que permet mantenir el líquid intacte en contacte amb la superfície ocular durant el temps desitjat. Va ser de les primeres formes farmacèutiques usades en la via ocular (Real Farmacopea Española, 2015).

Preparacions oftàlmiques semisòlides: Quan parlem de preparacions semisòlides, parlem de pomades, cremes i gels estèrils que contenen un o més principis actius dissolts o dispersos en una base d'aspecte homogeni. Estan destinats a ser aplicats sobre la conjuntiva, en la part interior de les parpelles, per tant, la base utilitzada en aquests preparats no pot comptar amb substàncies amb propietats irritatives. També és important considerar la seva fluïdesa i capacitat d'extensió, tenint en compte que s'han de distribuir per tota la superfície ocular.

¹¹ Substància que elimina microbis per evitar infeccions a qualsevol superfície del cos.

L'aplicació d'aquesta forma farmacèutica compta amb més precaucions, ja que causa visió borrosa i parcial; per aquesta raó es recomana la seva aplicació nocturna (Real Farmacopea Española, 2015).

Inserits oculars: Són preparacions sòlides o semisòlides que s'insereixen principalment en el sac conjuntival inferior de l'ull. Estan dissenyats per què, el principi actiu que contenen, es vagi alliberant progressivament.

Es tracta d'una de les formes farmacèutiques oculars més antigues, datada del segle XIX, on hi ha registre de persones impregnant paper de filtre en diferents substàncies i introduint-les a l'ull. De fet, aquestes persones ja feien bé, ja que aquest mètode presenta molts punts forts i avantatges. En primer lloc, manté la substància en contacte amb l'ull durant més temps, cosa que afavoreix a l'efectivitat del principi actiu. També requereix un número més baix d'aplicacions, fent-ho un mètode més pràctic i suportable. Per últim, garanteix una administració d'una dosi exacta de medicament, el qual es va alliberant amb el pas del temps i permet una major eficàcia en el seu efecte.

Tot i això, aquesta forma farmacèutica presenta un gran desavantatge, la sensació molesta d'un cos estrany a l'ull. Aquest aspecte ha estat la raó de la impopularitat d'aquest mètode i ha estat el centre de nombrosos estudis oftalmològics que tenen com a objectiu buscar una major ergonomia i comoditat en la col·locació i tractament amb inserits (Saettone and Salminen, 1995).

Implants oftàlmics: És una forma farmacèutica oftàlmica destinada a instal·lar-se en la cambra posterior ocular o, en alguns casos, en la cambra vítria, la zona de l'ull més interna. Això es deu al fet que els implants són utilitzats per tractar malalties més internes, en el segment posterior de l'ull exactament, com la degeneració macular¹² associada a l'edat o el glaucoma.

El desavantatge que presenta aquesta forma farmacèutica, és la invasivitat de la seva administració, perquè requereix una intervenció quirúrgica per inserir l'implant i, en cas de no ser biodegradable, requereix una segona intervenció per poder-ho retirar. El fet de requerir cirurgia augmenta el risc de possibles complicacions greus com desprendiment de la retina, infeccions o hemorràgies (Martínez, 2020).

¹² Afecció en la màcula (la part central de la retina).

2.6. Una revolucionària àrea, la Nanotecnologia Mèdica

La nanotecnologia és la manipulació de materials a escala nanomètrica, per poder dissenyar i construir dispositius i sistemes funcionals d'entre 1 i 100 nanòmetres. Un nanòmetre és una mil·lionèsima part d'un metre, mil vegades més petit que el gruix d'un cabell humà.

A aquesta escala, les propietats dels materials canvien i ofereixen diferents comportaments. La nanotecnologia explora aquests fenòmens i els aprofita per crear sistemes innovadors (Repsol, 2024).

Els nanomaterials han existit des de l'antiguitat. El nostre planeta és una gran font de nano estructures, i els éssers que hi vivim en ell, plantes, insectes, animals, també ho som. Els incendis, les tempestes de pols o l'escuma de mar, a part de ser fenòmens naturals, són processos que produeixen nanopartícules. Els ossos dels animals o el nostre propi ADN està nano estructurat. Les nanopartícules estan tan presents que fins i tot es poden trobar a l'espai en forma de pols lunar (European Union Observatory for Nanomaterials, sd).

De fet, els nanomaterials no han estat només amagats a plena vista a la naturalesa, també han passat per les mans dels humans molt abans que poguessin reconèixer allò que estaven tractant. En l'antic Egipte, utilitzaven tints de cabell amb base de plom que contenien nanocristalls en la seva fórmula (European Union Observatory for Nanomaterials, sf). Un altre exemple és la copa de Licurg, una relíquia romana del segle IV admirada per la seva capacitat de canviar de color depenent del punt des del qual era il·luminada. Si s'il·luminava des del front, la copa presentava un color verdós, mentre que si s'il·luminava des de darrere, la copa es tornava de color vermell; el fenomen es pot observar a la Figura 9. El gran misteri va ser resolt el 1990, quan van descobrir que les responsables del canvi de color eren unes nanopartícules d'or i plata que es trobaven dins del vidre (Parc Científic Tecnològic, Universitat Autònoma de Sinaloa, 2024).



Figura 9. La copa de Licurg canviant de color (Schwarz, 2024)

El naixement de la nanotecnologia moderna es dona el 1959, quan Richard Feynman assenta les bases de la revolució dels nanomaterials. En la seva conferència "*Hi ha molt espai en el fons*", Richard presenta la idea de manipular directament els àtoms de manera individual com un mode més potent de crear materials. Feynman va obrir pas a la creativitat dels científics més ambiciosos llençant dos reptes al món.

El primer repte consistia a construir un motor elèctric i funcional amb una mida d'1/64 polzades cúbiques, i el segon consistia a miniaturitzar una pàgina d'un llibre a una escala d'1/25000, una mida suficient per a fer cabre tota l'enciclopèdia britànica en el forat d'una

agulla. Els dos reptes van trigar 26 anys a ser aconseguits, i de segur que van impulsar el desenvolupament d'un àmbit completament nou, la nanotecnologia.

Durant l'últim segle s'han atribuït numerosos premis Nobels a descobriments en aquesta branca tecnològica, i avui en dia es segueix estudiant per tal de millorar la nostra societat (European Union Observatory for Nanomaterials, sd).

La nanotecnologia ha aportat un diferent mode de pensar i actuar davant els reptes que es presenten en gairebé tots els camps de la ciència.

En camps com l'electrònica, la computació o el medi ambient, la nanotecnologia ha guanyat una considerable popularitat a l'haver aportat solucions i processos més eficients i pràctics com circuits integrats nanomètrics o nano filtres d'aigua. La medicina també ha experimentat significants avenços gràcies a aquesta revolucionària tecnologia. Des de nano sensors fins a nanopartícules que encapsulen fàrmacs, la nanotecnologia mèdica ha millorat el sector sanitari aconseguint reduir els efectes secundaris de diversos medicaments i diagnosticar de manera ràpida i senzilla (Repsol, 2024).

Les principals aplicacions de la nanotecnologia en medicina són:

- Alliberació dirigida de medicaments: En aquest àmbit, es desenvolupen biomaterials amb nano estructures que siguin capaços d'alliberar principis actius. D'aquesta manera es millora la biodisponibilitat dels medicaments i els efectes secundaris dels tractaments es redueixen (Duncan, 2003).
- Nano teràpia i medicina regenerativa: Combinant la nanomedicina amb la biologia molecular, s'han aconseguit crear teixits sintètics per implantar al cos i/o reparar òrgans danyats; que suposen un gran avenç en la medicina regenerativa (Duncan i Gaspar, 2011).
- Diagnòstic eficaç i ràpid: En aquesta branca, es dissenyen nanodispositius que, mitjançant components biològics, siguin capaços d'analitzar l'anatomia humana a nivell cel·lular, per així poder detectar qualsevol anomalia (Duncan i Gaspar, 2011).
- Desenvolupament de materials antimicrobians: Aquesta àrea es basa en l'ús de materials nanoestructurats que poden actuar contra bacteris, virus o fongs infecciosos (Caeme, 2021).
- Teràpies contra el càncer: Recentment, investigadors del Centre d'Investigació del Càncer del Consell Superior d'Investigacions Científiques i de la Universitat de Salamanca han aconseguit crear un fàrmac a partir de nanopartícules que ha demostrat ser efectiu en el tractament i seguiment de les teràpies oncològiques (Consell Superior d'Investigacions Científiques, 2022).

2.7. Les nanopartícules

Com el seu propi nom indica, les nanopartícules són partícules de mida microscòpica. Ocupen un espai inferior a 100 nanòmetres, que equivalen a mil àtoms (Smallops, 2020). Les nanopartícules es poden classificar en dos grans tipus segons la seva naturalesa: orgàniques o inorgàniques. Aquesta classificació es veu representada a la Figura 10.

Les nanopartícules inorgàniques són aquelles formades de materials no orgànics, com els metalls o els minerals, i s'obtenen mitjançant un procés de precipitació. La precipitació, en aquest cas consisteix a barrejar sals inorgàniques amb una substància líquida, normalment aigua, fins que es formen partícules sòlides dins la suspensió. Aquestes partícules queden unides a un suport, anomenat matriu, que facilita la captació, el transport i l'alliberació controlada d'aquestes. Alguns exemples de nanopartícules són les nanopartícules d'or o les nanopartícules magnètiques¹³ (Barrio, 2020).

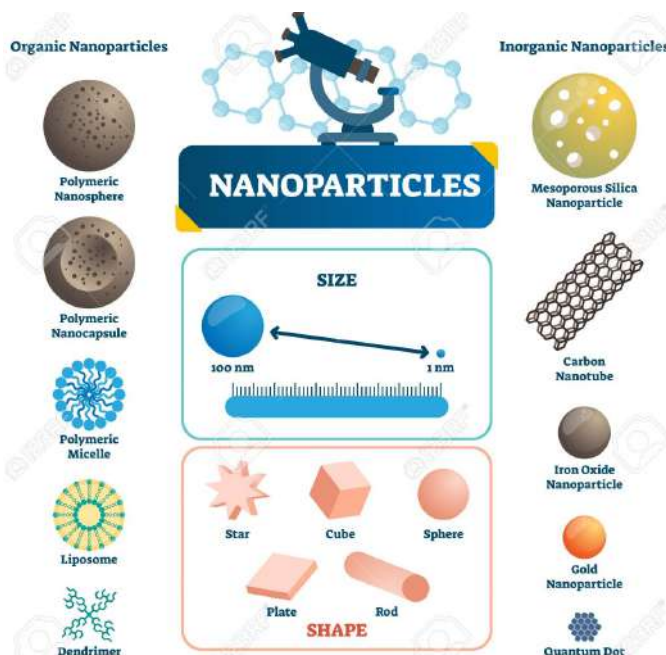


Figura 10. Infografia de les nanopartícules, (123RF s.f)

Les nanopartícules orgàniques poden estar fetes de diversos materials orgànics, i tenen la capacitat de carregar principis actius en si mateixes, ja sigui en la capa externa, el nucli o estant encapsulats físicament al seu interior. Aquesta capacitat fa a les nanopartícules orgàniques una atractiva alternativa per l'alliberació controlada de fàrmacs.

Per la norma general, les nanopartícules orgàniques es poden dividir en dos grans grups: els sistemes polimèrics i els sistemes lipídics (Sanvicens i Marco, 2008).

Les nanopartícules de sistemes polimèrics estan fetes totalment o parcialment (és a dir, només la capa externa) de materials polimèrics. Els polímers són materials fets de cadenes de molècules microscòpiques; alguns exemples són el plàstic o la gelatina. Els polímers tenen propietats que afavoreixen la possibilitat d'aplicar aquest tipus de nanopartícules en l'àmbit mèdic. La seva biocompatibilitat (capacitat de ser absorbit pel cos), la seva capacitat de degradar-se i alliberar fàrmac progressivament i la possibilitat de modificar les nanopartícules per poder enfocar-les en certs teixits, són alguns exemples. Tot i això, els sistemes polimèrics són utilitzats clínicament de manera limitada, ja que suposen un cost de producció i matèries primeres elevat. A més a més, alguns compostos utilitzats durant la

¹³ Partícules microscòpiques que reaccionen a camps magnètics.

seva producció poden arribar a ser perjudicials si arriben a entrar en contacte amb el cos humà. Com a millor opció, es presenten els sistemes lipídics, que estan fets amb materials que ja es troben de manera natural en el cos, cosa que els fa altament tolerables i mínimament tòxics.

Les nanopartícules de sistemes lipídics, si ens centrem en l'aspecte estructural, es poden subdividir en tres categories:

Liposomes: Tenen l'estructura d'una vesícula¹⁴ feta de bicapes lipídiques concèntriques que encapsulen un nucli aquós. Les bicapes estan fetes de fosfolípids, que són lípids que tenen propietats tant hidrofíliques com hidrofòbiques; depenent de la part del lípid en la que ens fixem. Aquests fosfolípids poden ser tant naturals com sintètics.

Existeixen liposomes de diverses mides i amb una varietat de nombre de bicapes. S'anomenen unilaminars aquells que compten amb una única bicapa, mentre que els plurilaminars, són aquells formats per vàries.

Els liposomes han estat intensament estudiats com a mètode d'administració de fàrmacs, perquè tenen la capacitat d'encapsular tant fàrmacs amb propietats hidrofíliques, com fàrmacs amb propietats hidrofòbiques. Aquests no són els únics avantatges que presenta aquest mètode, sinó que els liposomes, també es poden enfocar en determinats teixits per assegurar la màxima acció del principi actiu en la zona desitjada (Barrio, 2020).

Nano emulsions: Es tracta de dispersions de lípid en fase aquosa (O/W) o viceversa (W/O) que mesuren uns 100nm de diàmetre.

La seva producció consisteix a establir dues substàncies immiscibles mitjançant les propietats d'un o diversos tensioactius.

Es caracteritzen per la seva estabilitat a llarg termini, ja que la petita mida de les gotes emulsionades, no permet que es creïn aglomeracions de partícules o, eventualment, la sedimentació (Barrio, 2020)

2.7.1. Generacions de nanopartícules en l'aplicació mèdica.

Des que MR Gasco i RH Müller, el 1990, van desenvolupar les nanopartícules lipídiques, que consisteixen en una matriu lipofílica nanomètrica i una fase aquosa, en l'aplicació mèdica han sorgit dues generacions d'aquestes nanopartícules.

- **Primera generació: Nanopartícules Lípides Sòlides (SLN):** Es fabriquen a partir de lípids que són sòlids a temperatura corporal. El fàrmac es sol afegir a la fase lipídica, ja que la majoria de principis actius no són gaire solubles a l'aigua.

Normalment, en la formulació d'aquestes partícules, s'afegeixen agents estabilitzants (com podrien ser els tensioactius) que disminueixen l'energia interfacial entre la fase aquosa i la fase lipídica.

Quan aquestes nanopartícules s'estabilitzen, el lípid tendeix a generar cristallitzacions que causen que el fàrmac quedi encapsulat en elles; així s'emmagatzema al seu interior. Tot i això, aquest procés presenta una gran

¹⁴ Sac petit que transporta, emmagatzema o paeix substàncies.

inestabilitat, perquè les cristal·litzacions es poden reorganitzar amb el temps en estructures més estables i causar l'expulsió del fàrmac encapsulat.

- **Segona generació: Nanostructured Lipid Carriers (NLC)**: La segona generació de nanopartícules lipídiques va sorgir amb l'objectiu de resoldre el problema d'inestabilitat de les SLN. En la matriu, a part d'incorporar el lípid sòlid, també compten amb un lípid líquid que crea una matriu més imperfecta; la qual cosa afavoreix a l'encapsulació del fàrmac. Resulten en estructures més estables, ja que no permeten la recristal·lització del lípid sòlid.

Aquest tipus de partícules, obren la possibilitat d'utilitzar olis naturals que poden aportar altres efectes terapèutics, a part del mateix principi actiu.

Ambdues són fàcils de produir a gran escala, són capaces d'encapsular substàncies hidròfiles i hidròfobes, i tenen una composició biocompatible i biodegradable.

2.8. Processos de creació de nanopartícules lipídiques (NPLs)

Al llarg de la història de la nanotecnologia s'han estudiat i millorat processos de creació i obtenció de nanopartícules lipídiques. Cada manera de preparació resulta en unes característiques fisicoquímiques i una estabilitat, del fàrmac i de les nanopartícules diferent; és per això que l'elecció del procés de creació té molta importància en qualsevol projecte.

Homogeneïtzació d'alta pressió: Aquest procés, representat gràficament a la Figura 11, es basa a fer passar un fluid a alta pressió per un espai molt estret. Quan el líquid es veu empès a una alta velocitat per un conducte tan petit les forces de cisallament i de cavitació entren en joc i trenquen les partícules a un nivell microscòpic.

La força de cisallament es desenvolupa quan dues forces de diferents sentits o direccions s'apliquen en un objecte desplaçant o trencant part d'ell (com en el cas d'unes tisores). La força de cavitació per l'altra banda, és la força que succeeix quan es formen i esclaten bombolles dins d'un líquid a causa d'un canvi de pressió.

Es tracta d'una tècnica potent i ben establerta que es pot dur a terme de dues maneres diferents:

Homogeneïtzació d'altra pressió en calent: tot el procés es fa a temperatures que sobrepassen el punt de fusió del lípid sòlid. Tant els lípids com el fàrmac es fonen i més tard es mesclen amb aigua calenta amb tensioactius. Més tard la barreja es deixa refredar, el lípid es solidifica i es formen les nanopartícules lipídiques (Bonilla, L; Espina, M; Camins, A; García, ML; Souto, EB; Sánchez-López, E. 2022).



Figura 11. Esquema d'un procés UHPH ([enoReports.com](https://www.enoReports.com), 2024)

Aquest mètode presenta una manera fàcil de produir a escala en un ambient industrial i de laboratori, i requereix un cost baix. És una manera apta de desenvolupament de nanopartícules amb alts continguts lipídics i com a resultat, s'obtenen nanopartícules de gran estabilitat. Malgrat això, es tracta d'un procés que consumeix molta energia i resulta inadequat en el cas d'ús de sistemes termo sensibles, hidrofílics (molt afins amb substàncies aquoses) o sensibles al cisallament. L'homogeneïtzació en calent, si no es repeteix el varies vegades, pot donar com a resultat una mostra amb un índex de polidispersió (diferència de mides entre partícules) elevat. Per últim, pot presentar problemes i

modificacions en els lípids i en la mostra gràcies a l'alta temperatura requerida. (Yoon G, Park JW, Yoon I-S. 2013) (Barrio, 2020)

- **Homogeneïtzació d'alta pressió en fred:** En primer lloc, els lípids es fonen i el fàrmac s'afegeix i es dissol en el fluid resultant. Seguidament, la barreja es refreda utilitzant gel sec o nitrogen líquid. Un cop el fluid s'ha solidificat, es tritura per poder obtenir una pols de micropartícules, la qual es dispersa en una solució aquosa freda que conté els tensioactius (Bonilla, L; Espina, M; Camins, A; García, ML; Souto, EB; Sánchez-López, E. 2022).

Aquest procés, al contrari que l'anterior, sí que és adient per a substàncies termosensibles i no causa modificacions en els lípids, cosa que minimitza la pèrdua de substància activa. També permet comptar amb una major capacitat de càrrega de principi actiu en les estructures lipídiques.

No obstant, l'homogeneïtzació d'alta pressió en fred també presenta desavantatges, com l'índex elevat de poli dispersió en els resultats o la necessitat de grans quantitats d'energia per dur-lo a terme (Yoon G, Park JW, Yoon I-S. 2013) (Barrio, 2020).

Ultrasons o homogeneïtzació d'alt cisallament: Aquest procés també requereix dur-lo a terme a temperatures superiors al punt de fusió del lípid sòlid.

Primerament, es fonen els lípids i s'afegeix a una solució aquosa que compta amb tensioactius. Després aquesta barreja s'emulsiona agitant-la a grans velocitats o mitjançant ultrasons. Seguidament, l'emulsió s'introdueix en un bany d'aigua gelada i es sotmet a una segona tanda d'ultrasons (Bonilla, L; Espina, M; Camins, A; García, ML; Souto, EB; Sánchez-López, E. 2022).

L'ús d'ultrasons en l'obtenció de nanopartícules et permet tenir un major control del procés, ja que pots modificar l'amplitud d'ona que apliques, i també resulta un mètode amb un muntatge fàcil de rentar. Per altra banda, aquest procés no requereix una força de cisallament especialment forta, així que resulta més senzill i suau. Tanmateix, és un mètode que requereix molta energia, que presenta riscos d'intoxicació de la mostra per metalls i que proporciona resultats poc estables (Yoon G, Park JW, Yoon I-S. 2013) (Barrio, 2020).

Procés de microemulsions: Es dur a terme barrejant un àcid gras (lípid), aigua i un emulsionant (que afavoreix la barreja entre greix i aigua). Tots aquests ingredients s'agiten a una temperatura prou elevada com perquè el lípid es fongui, resultant en una microemulsió. Aquesta es dispersa en aigua freda sota un altre procés d'agitació (Bonilla, L; Espina, M; Camins, A; García, ML; Souto, EB; Sánchez-López, E. 2022).

Aquest procés dona un resultat de baixa concentració de nanopartícules i només és apte per nanopartícules amb un contingut lipídic baix. Tot i això, és un procés senzill que no requereix ni d'un gran equip especialitzat ni de molta energia, i que pot ser fàcilment escalable a majors magnituds (Yoon G, Park JW, Yoon I-S. 2013) (Barrio, 2020).

Emulsificació - difusió de solvents: Un dissolvent és una substància que és capaç de dissoldre altres substàncies, i és un dels compostos d'aquest mètode. Es comença per saturar un dissolvent amb aigua, el que vol dir barrejar les substàncies fins a no poder combinar-les més. De seguit, es dissolen el fàrmac i el lípid en aquesta barreja, que acaba resultant en una fase de greix que conté fàrmac.

Per un altre costat, es prepara una fase aquosa que conté dissolvent i un estabilitzador, que ajuda a mantenir la solució homogènia, semblant a un emulsionant. Aquesta solució es

barreja i emulsiona amb la fase de greix mitjançant agitació mecànica.

Per últim, s'afegeix una mica més d'aigua per afavorir la formació de nanopartícules i s'elimina el dissolvent de l'emulsió. Aquest últim pas es pot fer de dues maneres: amb destil·lació al buit (semblant a l'evaporació) o mitjançant liofilització, que consisteix en congelar l'emulsió i eliminar l'aigua en forma de vapor. D'aquesta manera s'acaben de formar les nanopartícules desitjades (Bonilla, L; Espina, M; Camins, A; García, ML; Souto, EB; Sánchez-López, E. 2022).

Aquest mètode, tot i no requerir un equip sofisticat i ser fàcil d'escalar, només és apte per la formació de nanopartícules amb un baix contingut de lípid, la qual cosa limita les possibilitats d'aplicació (Yoon G, Park JW, Yoon I-S. 2013) (Barrio, 2020).

Emulsificació - evaporació de dissolvents: El primer pas d'aquest mètode consisteix a dissoldre el lípid en un dissolvent que, per la seva composició, es barregi bé amb el greix, però no amb l'aigua. Quan el lípid està completament dissolt, la solució s'afegeix a una fase aquosa i, ja que el dissolvent no és hidrofílic, s'aplica un procés d'homogeneïtzació d'alta velocitat per agitació per emulsionar els components. Finalment, per poder obtenir les nanopartícules, hem de retirar el dissolvent de la solució creada. Per fer-ho s'agita la substància a temperatura ambient i a baixa pressió, cosa que redueix el punt d'evaporació del dissolvent i augmenta la superfície d'exposició de la substància, aconseguint un efecte i resultat més ràpid i eficaç (Bonilla, L; Espina, M; Camins, A; García, ML; Souto, EB; Sánchez-López, E. 2022).

L'emulsificació-evaporació de dissolvents és un procés pràctic que presenta diversos avantatges, però també resulta un procés químicament enrevessat i amb possibles dificultats. Per una part, les nanopartícules que s'obtenen són petites i estables, però al retirar el dissolvent de l'emulsió, cap la possibilitat que aquestes s'aglomerin i acabin formant grumolls de mides molt més grans de les desitjades. Per una altra part, per molt que aquest sistema funcioni amb substàncies termosensibles, no funciona en el cas de voler obtenir nanopartícules d'alt contingut lipídic, ja que els processos d'elaboració requereixen certa estabilitat, que es veuria afectada per grans quantitats de lípid. Malgrat això sí que és cert que és un mètode que requereix poca energia, és fàcilment escalable i no necessita un gran equip especialitzat (Yoon G, Park JW, Yoon I-S. 2013) (Barrio, 2020).

Mètode de doble emulsió: Es tracta d'una tècnica de creació de nanopartícules lipídiques quan el fàrmac es dissol correctament en aigua (hidrosoluble).

Es comença per tenir la dissolució de substància activa i aigua preparada, i barrejar-la amb el lípid sòlid fos (ja que aquest pas es fa a una temperatura per sobre del punt de fusió del lípid sòlid). A aquesta emulsió, també s'afegeix tensioactiu. En aquesta primera emulsió el fàrmac es troba atrapat en petites gotes de lípid. Seguidament, es fa una segona emulsió que conté aigua, tensioactiu i la substància que prèviament s'ha tractat. D'aquesta manera obtenim una substància on el fàrmac està atrapat en petites gotes d'aigua, que estan atrapades en petites gotes de lípid, les quals estan també atrapades en gotes més grans d'aigua. Seguidament, l'emulsió es dispersa en aigua freda, per poder solidificar el lípid i crear les nanopartícules. Per últim, la substància es purifica mitjançant un procés d'ultrafiltració. L'ultrafiltració consisteix a fer passar una substància per una membrana amb forats microscòpics, cosa que fa que les partícules de pes molecular alt i els sòlids

dispersos es filtrin i es pugui obtenir una substància sense excessos i amb nanopartícules netes i funcionals (Bonilla, L; Espina, M; Camins, A; García, ML; Souto, EB; Sánchez-López, E. 2022).

Semblant a altres tècniques ja esmentades, aquesta no requereix un equip sofisticat ni grans quantitats d'energia, però tampoc pot ser aplicat en l'obtenció de nanopartícules d'alt contingut lipídic (Yoon G, Park JW, Yoon I-S. 2013) (Barrio, 2020).

Injecció de dissolvent: Aquesta tècnica s'emprea en cas d'utilitzar un dissolvent miscible en aigua, és a dir que es barreja perfectament amb l'aigua, sense crear capes, durant el procés.

El primer pas d'aquest mètode és dissoldre el lípid, que pot ser sòlid o líquid, en el dissolvent. A continuació, aquesta solució s'injecta, o bé gota a gota o bé amb un raig molt petit, en una barreja d'aigua amb tensioactiu. Com ja s'ha esmentat, el tensioactiu no permet que les partícules de lípid s'ajuntin entre elles, i així s'obtenen nanopartícules ben disperses. La barreja es manté en agitació. A l'haver afegida aigua a la solució, el dissolvent es barreja ràpidament amb aquesta i el lípid perd solubilitat i es separa, formant les nanopartícules. Per últim, la substància es filtra per poder rebutjar l'excés de lípid i les impureses que hi puguin haver (Bonilla, L; Espina, M; Camins, A; García, ML; Souto, EB; Sánchez-López, E. 2022).

Aquesta tècnica permet fer una dispersió del lípid ràpida i senzilla, per tant la producció es pot fer a gran velocitat. Igual que la majoria dels mètodes de creació de nanopartícules, la injecció de dissolvent necessita poca energia i no requereix d'un equip sofisticat, cosa que el fa un mètode fàcil d'escalar. És aplicable en substàncies termo sensibles, però no és apte per formar nanopartícules d'alt contingut de lípid. Un altre desavantatge és el residu orgànic que s'obté en filtrar la substància (Yoon G, Park JW, Yoon I-S. 2013) (Barrio, 2020).

Extracció d'emulsions amb fluid supercrític: Per poder crear nanopartícules lipídiques mitjançant aquesta tècnica, s'ha de començar mesclant el material lipídic (que pot ser líquid o sòlid), la substància activa (el fàrmac) i el tensioactiu en aigua. Aquesta barreja es fica dins d'un homogeneïtzador, s'agita i passa per un conducte estret. D'aquesta manera es crea una emulsió. De seguit es duu a terme l'extracció amb fluid supercrític. El contingut anterior es fica dins d'un tub que té dos conductes. Per un conducte passa l'emulsió a un cabal constant. Per l'altre conducte, en sentit contrari, passa un fluid supercrític, és a dir una substància que es troba en un estat entre el líquid i el gas. Aquest fluid és capaç de dissoldre l'aigua de l'emulsió sense afectar els lípids o al principi actiu, per tant, és perfecte per poder eliminar allò que no es desitja i obtenir les nanopartícules lipídiques (Bonilla, L; Espina, M; Camins, A; García, ML; Souto, EB; Sánchez-López, E. 2022).

Aquest mètode encara no està establert específicament per a les NLCs, encara que sigui una possibilitat. Per una altra part, els fluids supercrítics i l'equip necessari per a aquest procés, tenen un cost elevat. Malgrat això, aquest mètode presenta una llarga llista de punts positius. Per una banda, és un mètode de ràpida eliminació de solvents, que no requereix de condicions d'elevada pressió o temperatura. Per l'altra banda, s'obtenen les nanopartícules pures i en sec, no en una suspensió d'una altra substància, i és un procés apte per substàncies sensibles a la calor i al pH (Yoon G, Park JW, Yoon I-S. 2013) (Barrio, 2020).

Mètode de temperatura d'inversió de fases: Es tracta d'una manera de crear nanopartícules utilitzant canvis de temperatura.

Una fase és una substància o barreja que té les mateixes propietats i comportaments en tota la seva extensió, i es diu que en aquest mètode hi ha una inversió de fases perquè, a causa dels canvis de temperatura, les molècules dels ingredients (o fases) es reorganitzen completament.

Per començar amb aquest mètode, s'ha de tenir una barreja del lípid (que pot ser sòlid o líquid) a temperatura ambient, el tensioactiu, el principi actiu (que sol ser un fàrmac o una vitamina) i una fase aquosa (aigua o qualsevol altra solució líquida). Aquesta barreja es sotmet a agitació constant per crear una emulsió. El resultat que s'obté, es sotmet a tres cicles de canvi de temperatura, escalfament i refredament. Això es fa perquè els canvis de temperatura afecten a l'estructura molecular dels lípids i els tensioactius i, per tant, afavoreixen la reorganització de les fases lipídica i aquosa, i amb això també permeten la futura formació de les nanopartícules en suspensió.

A l'acabar amb els cicles tèrmics, s'afegeix aigua freda (entre 4 ° i 10 °) a l'emulsió. Això causa una desestabilització en l'emulsió i, a causa de les condicions tèrmiques, les partícules lipídiques s'ensamblen en nanopartícules. El resultat d'aquest mètode són nanopartícules amb nucli lipídic, recobertes de tensioactiu (per assegurar la seva estabilitat) i que encapsulen un principi actiu (Bonilla, L; Espina, M; Camins, A; García, ML; Souto, EB; Sánchez-López, E. 2022).

Aquest procés, encara que no ho sembli, és apte per a substàncies termo sensibles, ja que els temps d'exposició a temperatures elevades són molt curts (Yoon G, Park JW, Yoon I-S. 2013) (Barrio, 2020).

Mètode de coacervació: Aquesta tècnica es centra en un fenomen anomenat coacervació, que tracta de separar fases en una solució.

El primer pas és dissoldre el fàrmac en etanol. Això es fa per assegurar que el fàrmac sigui soluble en aigua. Seguidament, es prepara una fase lípida que es manté en agitació constant per tenir el lípid ben distribuït en tot moment. A continuació el fàrmac amb etanol, s'afegeix a la fase lipídica i es segueix agitant fins a obtenir una substància homogènia. De seguit, se li afegeix una mica d'aquesta substància a una solució coacervant. Un coacervant, és una substància que altera la solubilitat dels components d'una dissolució, i fa que s'agrupin certes molècules i se separin de la resta de components. Per tant, després d'aquest pas, es duu a terme una separació de fases que resulta en l'agrupació de gotes petites riques en lípids; que seran la base de les nanopartícules. Una vegada tenim la suspensió llesta, s'introdueix en un bany d'aigua freda, mentre es sotmet a agitació. Això aconsegueix que les partícules es solidifiquin, donant lloc a les nanopartícules lipídiques, i que no s'agrupin entre elles (Bonilla, L; Espina, M; Camins, A; García, ML; Souto, EB; Sánchez-López, E. 2022).

El mètode de coacervació és perfecte per l'ús de fàrmacs lipofílics o hidrofòbics, ja que es dissol en alcohol i adquireix les seves propietats; però no és apte per substàncies actives sensibles al pH. Tampoc és apte per lípids que no contenen sals alcalines, ja que aquest component garanteix la capacitat de dissolució, coacervació i solidificació de partícules.

No és un mètode que requereix d'un equip sofisticat, i és fàcil d'escalar (Yoon G, Park JW, Yoon I-S. 2013) (Barrio, 2020).

Mètode de dispersió per ultrasons de pel·lícula: Es tracta d'un mètode mecànic que s'utilitza per obtenir nanopartícules lipídiques a partir d'una pel·lícula (fina capa) de lípid. És una tècnica molt comuna en laboratoris per encapsular fàrmacs.

Es comença per barrejar el lípid amb el fàrmac i dissoldre'ls en un dissolvent orgànic, que pot ser un alcohol o acetona. En aquest pas es forma una solució homogènia. El segon pas és evaporar el dissolvent que s'ha afegit prèviament; es poden escollir dos mètodes: al buit (utilitzant un evaporador) o amb calor lleu i corrent de gas. Una vegada ja s'ha evaporat el dissolvent, ens queda una pel·lícula prima de lípid amb el fàrmac incorporat. Aquesta pel·lícula s'afegeix a una solució aquosa amb tensioactiu. Aquest pas fa que la pel·lícula s'hidrati i que les capes de lípid es vagin separant. Per últim, s'utilitza una sonda d'ultrasons, que emet ones mecàniques d'alta freqüència, per trencar les agrupacions grans de lípid, reduir les partícules i acabar formant les nanopartícules lipídiques amb fàrmac que es buscaven (Bonilla, L; Espina, M; Camins, A; García, ML; Souto, EB; Sánchez-López, E. 2022).

Per a dur a terme aquest mètode no és necessari l'ús d'un equip gaire sofisticat, cosa que el fa pràctic. Malgrat això, és possible que la mostra resultant sigui lleugerament inestable i irregular pel que fa a la mida de les partícules (Yoon G, Park JW, Yoon I-S. 2013) (Barrio, 2020).

Mètode del contractista de membranes: És una tècnica física que consisteix a fer passar la fusió del lípid amb el fàrmac per una membrana amb porus petits, per formar gotes a nivell nanomètric que més tard es refredaran i solidificaran.

Per explicar el procés més detalladament, cal començar per dir que cal escalfar el lípid fins que es fon. Una vegada es pot treballar amb el lípid en fase líquida, es barreja amb tensioactiu i el fàrmac desitjat. Més tard, aquesta barreja es fa passar, com ja hem dit, per una membrana que té forats cilíndrics micromètrics. Al premsar-se i passar entre els porus del teixit, el lípid es fragmenta en microgotes. En passar per la membrana, les gotes passen per un circuit d'aigua que s'encarrega d'escombrar i estabilitzar les partícules. D'aquesta manera es forma una emulsió de lípid i fase aquosa. Finalment, l'emulsió es deixa refredar a temperatura ambient. D'aquesta manera les gotetes es solidifiquen donant lloc a les nanopartícules lipídiques (Bonilla, L; Espina, M; Camins, A; García, ML; Souto, EB; Sánchez-López, E. 2022).

Es tracta d'un mètode net i econòmic que és senzill de replicar i escalar. A més a més, també et permet controlar la mida de les nanopartícules que es faran.

Per una altra part, aquest mètode requereix certs aspectes que el fan poc pràctic o aplicable. En primer lloc, requereix lípids fosos, és a dir que no poden ser sensibles a la calor; i també es necessita l'ús d'una membrana especialitzada. Finalment, aquesta tècnica pot presentar obstacles com l'obstrucció dels porus o el desequilibri d'algun dels paràmetres, com la temperatura o la pressió, que han de tenir uns valors precisos pel correcte funcionament del procés (Yoon G, Park JW, Yoon I-S. 2013) (Barrio, 2020).

Mètode PSSG: És el mètode de Partícules de Solució Saturades de Gas. Es tracta d'un mètode molt avançat, que utilitza CO₂ supercrític.

Per començar, s'escalfa el lípid per sobre del seu punt de fusió, per assegurar que es troba en estat líquid, i es barreja amb el fàrmac que es vulgui. A continuació la barreja es satura

amb el diòxid de carboni en estat supercrític creant una escuma o emulsió molt pressuritzada. L'emulsió es passa a una cambra que està a menys pressió que la pròpia barreja (normalment pressió atmosfèrica). Els canvis de pressió causen l'evaporació del CO₂, el refredament de l'emulsió i la solidificació i formació de les nanopartícules lipídiques amb el fàrmac encapsulat (Bonilla, L; Espina, M; Camins, A; García, ML; Souto, EB; Sánchez-López, E. 2022).

Els principals avantatges d'aquest mètode és el bon control de la mida de les nanopartícules (ja que segons la mida del conducte es poden modificar), el seu poc impacte mediambiental (perquè és una tècnica neta que no requereix de dissolvents tòxics) i la seva capacitat de ser escalable a nivell industrial.

De l'altra banda, aquesta tècnica també presenta un parell de desavantatges. En primer lloc, requereix de material, equip tècnic i personal especialitzats. En segon lloc, només es pot utilitzar amb lípids que es puguin fondre (Yoon G, Park JW, Yoon I-S. 2013) (Barrio, 2020).

3. Marc Pràctic

3.1 Creació de Nanopartícules lipídiques de Clobetasol

El procés de creació de nanopartícules es pot fer mitjançant múltiples mètodes, com ja hem esmentat. En el meu cas el meu laboratori només tenia la capacitat de produir nanopartícules mitjançant dos mètodes: per ultrasons, o per homogeneïtzació a alta pressió combinada amb emulsificació. Degut a experiments previs, jo ja havia vist el funcionament de la màquina d'ultrasons, així que ens va semblar més interessant utilitzar la màquina d'homogeneïtzació a alta pressió en aquest cas, que a més suposava un mètode senzill i ràpid.

Abans de posar-nos els guants i començar amb la producció, s'han de tenir uns passos previs complets, per tenir clares les quantitats d'ingredients.

Tenint en compte els tipus de nanopartícules lipídiques que vam realitzar (Nanostructured Lipid Carriers), en primer lloc, havíem d'estudiar les quantitats necessàries per a la creació d'aquestes, ja que havien de complir amb unes certes característiques. Vam aconseguir les mesures dels ingredients correctes, gràcies a un programa informàtic simulador d'experiments.



Vam fer una primera recerca enfocada a obtenir rangs de quantitat òptims per a nanopartícules de cada ingredient i, a l'introduir-los en el programa, aquest va contemplar totes les possibles combinacions de percentatges dels ingredients entre ells i va estudiar les propietats que tindria cada mostra de nanopartícules depenent de quina combinació s'escollís. L'elecció de les quantitats, es fa d'acord amb la funció que vulguem donar a les nostres nanopartícules i, per tant, a les seves característiques desitjades. En aquest cas buscàvem una bona estabilitat i biodisponibilitat en la menor mida possible.

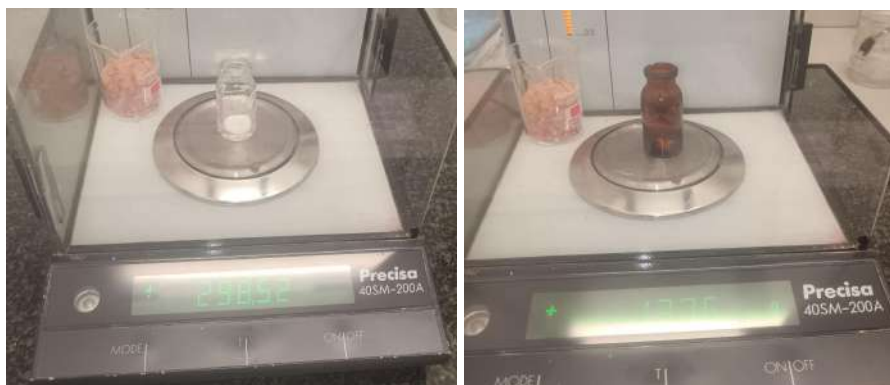
Els resultats obtinguts del simulador ens indicaven que utilitzéssim les següents mesures:

- Lutrol (tensioactiu) → 3% → 300mg
- Clobetasol (principi actiu) → 0,12% → 12 mg
- Fase lipídica → 8% → 800 mg

La fase lipídica està composta d'un lípid sòlid i un lípid líquid; en aquest cas, dos lípids líquids (dos tipus d'oli). Les proporcions dels dos tipus de lípids són 80% (576 mg) de fase sòlida, per a la qual utilitzarem cera d'abelles; i 20% (224 mg) de fase líquida, que serà una barreja de 90 ml de dos olis essencials (oli de menta i oli de lavanda). L'ús d'olis essencials en un medicament, pot aportar beneficis terapèutics secundaris, a part del propi efecte del principi actiu del fàrmac.

Amb aquestes mesures, el producte final d'aquest experiment, hauria de ser una suspensió de nanopartícules d'uns aproximadament 178 nanòmetres de diàmetre, amb càrrega

potencial zeta de -28 mV i una polidispersió de 0,160; característiques perfectes per a l'administració de medicaments oculars.



Figures 13 i 14. Pesatge de la fase aquosa i fase lipídica, respectivament.

Amb aquests preparatius a punt, ja vam poder començar amb la creació de nanopartícules.

En primer lloc, vam pesar curosament totes les quantitats necessàries de cada ingredient, com es pot observar a les Figures 13 i 14..

Per tal de dividir les substàncies en dues fases, vam dipositar tots els lípids en un mateix vial i, el tensioactiu amb una fase aquosa en un altre. Per mesurar correctament les quantitats d'ingredients, vaig utilitzar una bàscula de laboratori. Primer vaig dipositar el vial a la bàscula, i vaig cancel·lar el seu pes. A partir d'allà vaig anar afegint lentament quantitat d'ingredient fins a arribar a aquella que volia. Se'm va fer un procés llarg i delicat, ja que en ser mesures tan exactes, no volia afegir molta substància al vial d'un sol cop.

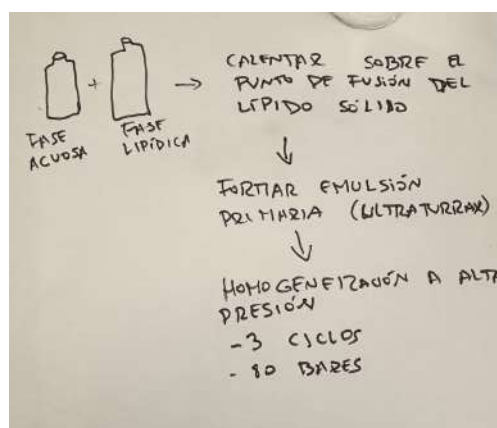


Figura 15. Esquema del procés de creació de nanopartícules.

Amb tot mesurat i separat en dos vials, vaig començar el procés d'emulsificació entre les dues fases. El primer pas va ser escalfar totes les substàncies per sobre del punt de fusió del lípid sòlid, per aconseguir una textura líquida en ambdues fases. Ho vaig fer amb el mètode del bany maria, com es pot veure a la Figura 16. Juntament amb els dos vials amb els ingredients, també vaig escalfar l'Ultraturrax, eina que s'utilitza per emulsionar substàncies i que funciona a mode de molinet, i tres vials més que vaig utilitzar més tard en l'homogeneïtzació.

Una vegada tots els ingredients van estar fosos, els vaig dipositar en un sol vial i vaig emulsionar la substància amb l'Ultraturrax. La part més costosa d'aquest pas va ser haver de subjectar el vial mentre l'Ultraturrax emulsificava, perquè, a l'haver estat prèviament escalfat i a l'haver-ho de subjectar per uns minuts, cremava bastant els dits, tot i l'ús d'uns guants protectors.

Seguidament, vaig passar l'emulsió per la màquina d'homogeneïtzació a alta pressió durant tres cicles. Cada cicle a una pressió de 80 bars. En cada cicle la substància homogeneïtzada es vertia en un vial diferent, d'aquells que havien estat escalfats

prèviament. Aquesta part del procés no era gaire dinàmica ni participativa, sinó que consistia en fer recircular la substància per la màquina repetides vegades fins a obtenir la suspensió de nanopartícules que desitjavem, però em va servir per observar i formar part del tracte amb material de laboratori professional, ja que després de cada cicle i de l'ús general de la màquina s'havia de netejar profundament.

Finalment, després de mesurar ingredients, escalfar-los, emulsificar-los i homogeneïtzar-los, vaig obtenir una suspensió de nanopartícules lipídiques de segona generació; *"Nanostructured Lipid Carriers"*.

Per emmagatzemar-les, les vaig cobrir amb paper de plata, per garantir la seva bona conservació, ja que són partícules fotosensibles.



Figura 16. Escalfament de l'equipament i les fases al bany maria

3.2 Prova HET-CAM

Aquesta prova s'utilitza per determinar la tolerància ocular de nanopartícules de diversos materials fetes servir en l'administració de medicaments. Es tracta d'un mètode alternatiu als assajos toxicològics i farmacològics, centrat en promoure el desús dels animals en aquest caire de proves.

Es dur a terme en la membrana corioal·lantoide, indicada a la figura 17, d'un ou de la gallina fecundat (CAM), una capa que conté artèries, venes i capil·lars que responen a les lesions amb un procés inflamatori o hemorràgic, de la mateixa manera que ho faria la conjuntiva ocular. Per aquesta raó, l'estudi HET-CAM es basa en l'observació de possibles irritacions en els vasos sanguinis de la CAM; que són fàcilment detectables a simple vista.

Materials necessaris:

- Ou fèril de 9 dies amb un pes d'entre 40 - 60 g.
- Lauril sulfat sòdic
- NaOH
- NaCl 0.9%
- Solució d'Azul de Tripan al 0,1% en PBS (pH 7.4)
- Formamida
- Pinces còniques

El procediment que vaig dur a terme va ser el següent.

Es comença per ubicar l'extrem superior de l'ou, el pic més pronunciat. En la punta contrària, on hi ha una cambra d'aire, es fa una petita perforació amb unes tisores de laboratori, que seguidament s'engrandirà amb unes pinces, per deixar a l'aire lliure l'interior de l'ou.

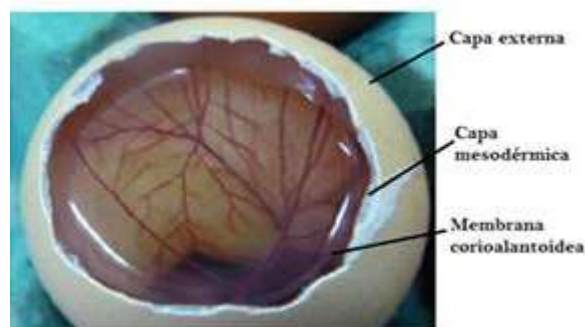


Figura 17. Estructura de l'embrió de gallina (SciELO, 2021)

El següent pas consisteix en retirar la membrana mesodèrmica, una capa que es troba entre la closca de l'ou i la membrana que volem estudiar. Per poder fer-ho amb més delicadesa, s'humiteja la membrana mesodèrmica amb una solució d'aigua i sal sòdica 0.9% i es retira en la major quantitat possible. Seguidament, amb unes pinces còniques, començant pels extrems, s'estira de la membrana fins que es trenca i es retira.

A aquestes alçades, ja tenim la membrana vascular de l'ou exposada a l'exterior, i és molt sensible a qualsevol acció o força brusca que se li apliqui, per tant, els següents passos requereixen de molta delicadesa.

A continuació, s'aplica una mostra del fàrmac de 300 µl sobre la membrana vascular i es manté l'ou sota observació durant 5 minuts. En aquest període de temps ens centrem en la detecció de possibles hemorràgies (sagnat des dels vasos), lisis vascular (estretament dels vasos sanguinis) i/o coagulació (taques fosques i denses sense fluxe sanguini).

S'observa l'ou durant els 5 minuts d'espera i, es van anotant les lesions que es detectin juntament amb el temps que han trigat a aparèixer. Seguidament, es col·loca l'ou sota una

lupa de laboratori i es compara amb l'ou a l'inici del procediment, per corroborar les possibles lesions que s'han anat detectant.

Per arribar a una conclusió sobre la irritació del fàrmac utilitzat, es calcula l'índex d'irritació ocular segons les lesions dels vasos sanguinis; fent servir la següent fórmula:

$$IIO = \frac{(301 - H) \times 5}{300} + \frac{(301 - V) \times 7}{300} + \frac{(301 - C) \times 9}{300}$$

En aquesta equació, l'H és el temps d'aparició de l'hemorràgia, la V és el temps d'aparició de la vasoconstricció i la C és el temps d'aparició de la coagulació; tots ells en segons.

A partir del valor obtingut amb els nostres càlculs, podem conclure la viabilitat d'aquest tractament en un ull humà basant-nos en la següent taula:

Taula 1. Taula d'irritabilitat de substàncies.

IIO	CLASSIFICACIÓ
0 - 0.9	Pràcticament no irritant
1 - 4.9	Lleument irritant
5 - 8.9	Moderadament irritant
9-21	Irritant

3.2.1. HET-CAM TBS

Un segon mètode pel qual mesurar la irritabilitat d'un tractament ocular, és mesurant la quantitat de cèl·lules mortes que hi han en el teixit, després d'haver estat 5 minuts en contacte amb el medicament.

Aquesta prova pot arribar a ser imprecisa, perquè es poden produir lesions durant el procediment de l'experiment anterior que causen mort cel·lular i poden alterar els resultats. Per això la prova HET-CAM requereix moltíssima precisió.

El procediment comença per, una vegada retirat el medicament de la membrana corioal·lantoide de l'ou, s'aplica una solució de Azul de Tripan al 0,1% en PBS de pH 7,4. Es deixa el tint actuar durant un minut i, seguidament es dilueix curosament amb aigua destil·lada. El següent pas és el més delicat de tots, i consisteix a injectar aire sota la membrana CAM, per crear una bombolla que faciliti la recollida del teixit. Per fer-ho, cal punxar la closca de l'ou amb una xeringa mèdica que conté aire. En aquest pas hem de tractar de no tocar l'embrió que es troba dins de l'ou, perquè, encara que no senti dolor, podem injectar l'aire per equivocació dins l'embrió, i no al seu voltant. Una vegada hem aconseguit fer la bombolla d'aire, amb unes pinces i unes tisores de laboratori retallem una petita part de membrana corioal·lantoide. A continuació pesem la mostra que acabem d'obtenir i la introduïm en un vial juntament amb 5 mL de Formamida. Passats cinc minuts, la membrana es retira i s'estudia la quantitat de tint que ha quedat restant en la solució de Formamida.

3.3 Caracterització de nanopartícules

3.3.1 Mida

La tècnica per estudiar la mida de les nanopartícules es basa en la dispersió dinàmica de la llum, també coneguda com a DLS (Dynamic Light Scattering) i en el meu cas es va fer utilitzant l'equip Zetaseizer; com es pot veure en la Figura 18.

Per començar, es fa una petita dissolució de l'emulsió de les nostres nanopartícules en una gran quantitat d'aigua. Normalment les proporcions d'aquesta barreja són 1% de la mostra i 99% d'aigua.

A l'introduir la dissolució en l'equip, aquest fa incidir un raig de llum a través d'ella. El moviment brownià de les nostres nanopartícules, és a dir el moviment aleatori de les nanopartícules produït pel xoc

amb molècules de solvent, causa que es produeixin

fluctuacions de la intensitat de llum que travessa la mostra. Aquestes fluctuacions passen per un detector que processa els resultats. Com més ràpid sigui el moviment, més petites seran les partícules i a l'inrevés. L'equip processa les dades i, mitjançant l'equació de Stokes-Einstein (en la figura 20), calcula el radi hidrodinàmic de les nanopartícules, és a dir, el radi de la partícula sense tenir en compte la membrana de dissolvent que l'envolta.

L'equip Zetaseizer també calcula la polidispersió de la mostra de nanopartícules per poder veure si la mida és homogènea en totes les nanopartícules o no. Aquest procés es fa durant tres fases, i a partir dels resultats obtinguts es calcula una mitjana amb desviació estàndard.

En el meu cas, aquest procés no va ser especialment difícil o costós, ja que només vaig haver de preparar la barreja de dissolvent amb la mostra i la resta d'anàlisi el feia

automàticament l'equip. El que em va resultar interessant va ser veure el funcionament del programa tècnic mentre calculava les dades i poder entendre els gràfics resultants que vaig obtenir.



Figura 18. Equip Zetaseizer

Stokes-Einstein equation

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\mu R_0}$$

D – diffusion coefficient

μ – solvent viscosity

R_0 – solute radius

k_B – Boltzmann's constant

T – temperature (K)

Figura 20. Equació Stokes-Einstein

(Rangamani, 2007)

3.3.2 Mobilitat electroforètica¹⁵

En aquesta prova, la mostra es diposita en una cubeta que té dos elèctrodes. A la dispersió de partícules se li aplica un camp elèctric, que causa que les partícules que tenen una determinada càrrega, en el meu cas càrrega negativa, es traslladin a l'elèctrode oposat.

L'equip tècnic s'encarrega de mesurar la velocitat en què les partícules es mouen cap al pol corresponent mitjançant la dispersió de la llum electroforètica i d'aquesta manera pot calcular la càrrega de potencial zeta¹⁶ de la nostra mostra.

¹⁵ La velocitat a la que es desplaça una partícula carregada en un medi influenciat per un camp elèctric.

¹⁶ Mesura de la càrrega elèctrica de les partícules quan estan en un líquid. Indica la seva estabilitat segons si les partícules es repelen o atrauen massa entre elles.

Al igual que amb la prova anterior, es fan tres cicles de prova dels quals s'extreu una mitjana amb una desviació estàndard.

Aquesta prova no va sortir correctament la primera vegada que la vaig fer, ja que rebia uns resultats massa erronis i dispersos si els comparava amb els resultats de la resta de proves i el tipus de nanopartícules amb què estava tractant. Resulta que la meua proveta tenia un problema en els elèctrodes que impedia que les nanopartícules es moguessin correctament. Vaig haver de canviar de proveta per poder assegurar que la meua mostra no era defectuosa i, efectivament, vaig rebre resultats més adients.

3.3.3 Estabilitat

Aquesta tècnica d'anàlisi d'una mostra es basa en la retrodispersió de la llum, anomenada Backscattering en anglès, i jo la vaig fer utilitzant l'equip Turbiscan (exposat en la Figura 20). Aquest equip emet llum infraroja a la mostra i observa, no només la llum que travessa la mostra, sinó que també detecta la llum retrodispersada.

Quan les partícules s'acumulen en una zona específica del vial, el percentatge de llum retrodispersada augmenta; això ens permet estudiar possibles fenòmens d'inestabilitat com la sedimentació (acumulació al fons del vial) o el creaming (acumulació en la part superior del vial).

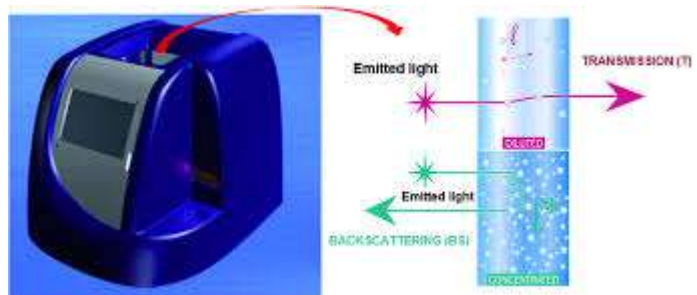


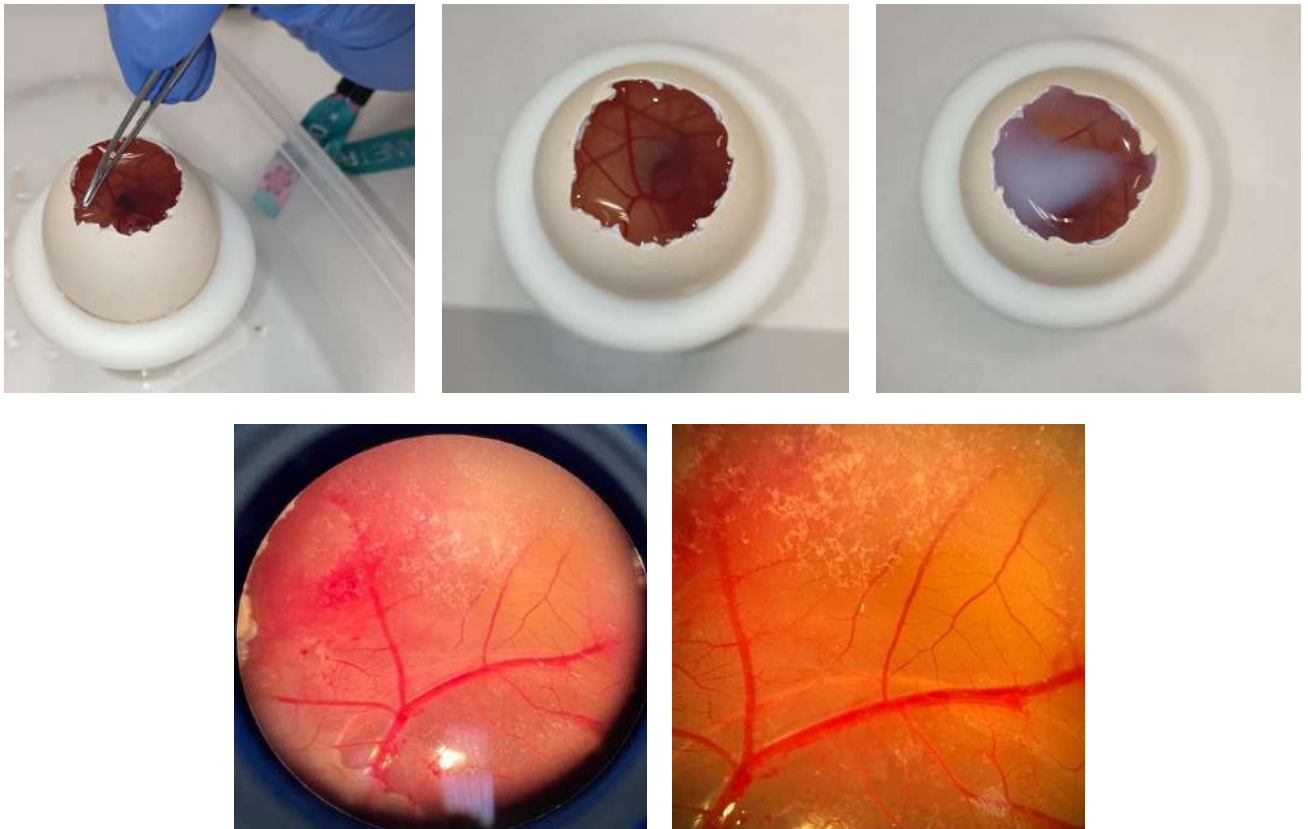
Figura 20. Equip Turbiscan. (Yang H; Kang W; Wu H; Sarsenbekuly B; 2017)

4. Resultats i discussió

4.1 Creació de nanopartícules lipídiques

Arrel del procés pràctic vaig obtenir una mostra d'una suspensió de nanopartícules lipídiques de segona generació NLC en una fase aquosa. Gràcies a les proves de qualitat, vaig poder concloure sobre la seva viabilitat com a medicament en l'ull humà.

4.2 Prova HET CAM



Figures 21, 22, 23, 24 i 25. Imatges del meu procés d'HET-CAM (filera superior). Imatges de l'abans i el després (filera inferior)

Com es pot observar en les imatges, en el meu cas era complex poder observar la mostra després de l'aplicació del fàrmac, ja que la meua substància era bastant opaca i, al ser tan sensible la membrana de l'ou, costava molt retirar completament les nanopartícules sense danyar-la i alterar els resultats. Per tant, vaig haver de treure les meves conclusions amb petites dificultats.

Vaig poder repetir la prova i en el segon intent es pot veure que els vasos no pateixen cap mena de lesió. La primera imatge de la filera de baix mostra l'ou abans d'haver aplicat les nanopartícules i la segona imatge mostra el després del mateix ou. He ampliat la imatge de la vena més notòria de la membrana per mostrar com continua intacta després d'haver estat en contacte amb el medicament.

És cert que, segons altres opinions de companys de laboratori, era possible que s'hagués produït una lleugera vasoconstricció de les artèries (els vasos més gruixuts i notables) al segon 120s. Aquesta observació ens portaria a la conclusió de què l'índex d'irritació de les meves nanopartícules lipídiques, és de 4.2, és a dir, lleugerament irritant. És possible que aquest baix índex d'irritació, s'atribuís a una conservació de les nanopartícules deficient, però no a la seva composició en si.

En conclusió, en el meu cas, no vaig observar cap lesió vascular a la membrana corioal·lantoide de l'ou de la meua prova HET-CAM, cosa que indicaria que les meves nanopartícules no són irritants per cap concepte.

D'altra banda, els resultats de la prova HET-CAM TBS no van servir per fer un estudi concloent sobre l'irritabilitat de la mostra; per tant, vaig descartar aquesta part de la prova de qualitat.

4. 3 Caracterització de les NLC

Gràcies a les tres proves de caracterització que vaig dur a terme vaig poder comprovar si les nanopartícules que havia produït es trobaven dins dels paràmetres esperats i si, per tant, eren viables en un cas hipotètic d'administració en l'ull humà.

En el cas de la mida, la prova del Dynamic Light Scattering va concloure en que les meves nanopartícules medien uns 155,3 nanòmetres (nm) de mitjana amb una dispersió de $\pm 0,9$ nm; i que tenien una polidispersió de $0,165 \pm 0,012$. Els paràmetres esperats eren d'uns 178 nm i de polidispersió, 0,160. En comparar els resultats ens adonem de que, mentre la polidispersió es troba en uns valors òptims, la mida de les nanopartícules es desvia bastant dels paràmetres esperats. Això no significa que la mostra sigui defectuosa o no sigui apta, ja que encara que la mida esperada fos superior a la obtinguda, al ser un medicament destinat als ulls, contra més petites siguin les nanopartícules, poden tenir millor biodisponibilitat i un millor efecte en la zona d'acció. Per tant., podem considerar els 178 nm com a valor límit màxim per la nostra mostra.

Les proves de mobilitat electroforètica van resultar en que la meua mostra de nanopartícules comptava amb un potencial zeta de $-28,4 \pm 0,9$ mV. El potencial zeta té uns rangs determinats d'estabilitat òptima que són $\zeta > +30$ mV o $\zeta < -30$ mV; entre el qual les partícules es repelen i no s'agreguen. En el cas de la meua mostra, el valor esperat era de -28 mV, per tant, tenint en compte la lleugera diferència que hi ha en els valors i la dispersió estàndard amb la que compta la mitjana de càrrega zeta, podem assegurar que la mostra té una mobilitat electroforètica apta per a ser un medicament estable i viable.

Per estudiar l'estabilitat de les nostres nanopartícules el que vam fer va ser observar els paràmetres de llum retrodispersada durant diferents períodes de temps. Per la meua mostra, vam fer una anàlisi un dia després de la creació de les nanopartícules i, 10 dies després, des del laboratori van repetir la prova per observar si s'havia donat cap fenomen d'inestabilitat i em van enviar els resultats. Els perfils dels gràfics dels resultats eren pràcticament iguals, i mostraven que les meves nanopartícules eren aptes i estables fins a 10 dies de la seva creació. Això vol dir que no només són estables i aptes per a l'ús en

humans per si soles, sinó que també es podrien utilitzar en altres components, com per exemple, en un gel.

Tots els resultats es poden consultar en la Figura 26, on es poden veure els valors de les tres fases de cada prova realitzada (menys les proves d'estabilitat). A l'apartat d'annexos es poden consultar els informes amb els valors d'una de les fases de cada prova i una comparació dels resultats obtinguts el dia 1 i el dia 10 de la prova d'estabilitat.

Records View (Intensity PSD (M)) (Zeta Potential (M)) (Molecular weight (M)) (Autotitration (M)) (Aggregation Point (M)) (Chromatogram summary (M)) (Expert Advice (M))															
Record	Type	Sample Name	Measurement Date and Time	T °C	Z-Ave d.nm	Pdl	Aggregation Index	ZP mV	Mob μmcm/Vs	MW kDa	Cond mS/cm	pH	IEP(s)	IEP Units	Result Origin
1	Size	CP-NLC Erin 1	miércoles, 16 de julio de 2025 11:16:14	25.1	155.7	0.159						0.00			Nano series
2	Size	CP-NLC Erin 2	miércoles, 16 de julio de 2025 11:18:11	24.9	155.9	0.157						0.00			Nano series
3	Size	CP-NLC Erin 3	miércoles, 16 de julio de 2025 11:20:08	25.1	154.2	0.179						0.00			Nano series
4	Zeta	CP-NLC Erin 1	miércoles, 16 de julio de 2025 11:21:52	24.9				-28.2	-2.211		0.00502	0.00			Nano series
5	Zeta	CP-NLC Erin 2	miércoles, 16 de julio de 2025 11:25:19	24.9				-27.6	-2.166		0.00758	0.00			Nano series
6	Zeta	CP-NLC Erin 3	miércoles, 16 de julio de 2025 11:26:24	25.0				-29.4	-2.303		0.00543	0.00			Nano series

Figura 26. Resum dels resultats de les proves de caracterització

5. Conclusions

Aquest treball està enfocat en la producció d'estructures lipídiques nanomètriques capaces d'encapsular un fàrmac, el Clobetasol, per tal de tractar el glaucoma, una malaltia ocular fortament extensa en la societat. L'objectiu és que siguin viables per a l'aplicació a l'ull humà, és a dir, biodisponibles i no irritables. Per poder fer el seu efecte correctament, també haurien de complir uns paràmetres específics de mida, estabilitat i mobilitat electroforètica.

Els paràmetres esperats per a les meves nanopartícules eren els següents:

- Mida: 178 nm
- Mobilitat electroforètica: -28 mV.
- Polidispersió: 0,160

Vaig dur a terme la producció de les nanopartícules lipídiques mitjançant un mètode que combinava l'emulsió de fases i l'homogeneïtzació a alta pressió, dues tècniques conegudes en l'àmbit de producció de nanoestructures. Com a resultat vaig obtenir una suspensió de nanopartícules de les següents característiques:

- Tamany: mitjana de 155,3 nm ± 0,9 nm
- Polidispersió: mitjana de 0,165 ± 0,012.
- Mobilitat electroforètica: mitjana de -28,4 ± 0,9 mV

Aquests resultats, malgrat una lleugera desviació dels paràmetres esperats, indiquen que les nanopartícules tenen característiques favorables de cara a la seva biodisponibilitat i la seva viabilitat en l'aplicació humana, ja que presenten estabilitat, bona conservació i un tamany adient per l'aplicació ocular.

L'altra característica de les nanopartícules lipídiques que aquest treball està enfocat a estudiar era la seva capacitat d'irritabilitat en l'ull humà. Per a aquestes proves és probable que s'utilitzin ulls de conill, per la seva semblança al nostre globus ocular; però en el meu cas, vaig dur a terme la prova HET-CAM; un mètode més conscienciat amb la crueltat animal. Els ous fecundats presenten moltes similituds vasculars amb l'ull humà i reaccionen de maneres molt semblants. Gràcies a aquesta prova vaig comprovar que la meua substància, la suspensió de nanopartícules, es trobava en el rang d'irritabilitat que la

classificava com a pràcticament no irritant i, per tant, segura per a l'administració en humans.

Tenint en compte tot el treball que vaig realitzar al laboratori de la facultat de farmàcia, puc assegurar que el meu segons objectiu, l'aprenentatge de l'experiència de treballar en un laboratori professional, també ha estat complet. No només em vaig implicar en les tècniques necessàries per al meu marc pràctic i vaig tractar amb l'equip professional que se m'oferia, sinó que també vaig poder observar processos externs al meu TR quan se'm va oferir l'oportunitat; específicament una prova de caracterització de partícules que havia de realitzar el meu director de TR per la seva universitat. Vaig tenir l'oportunitat d'escoltar l'explicació de part del meu director, veure com funcionava la maquinària i poder donar un cop d'ull als resultats; sense analitzar-los evidentment.

Personalment, considero que aquest treball dona impuls, encara que sigui minúscul, i suport a la continuació de la recerca d'aplicacions de la nanotecnologia en la medicina. Com aquesta és un camp relativament nou, ofereix una àmplia varietat de possibilitats de futurs estudis i projectes que segur que derivaran en avenços increïbles; per tant, la nanomedicina és una branca tremendament prometedora. Específicament parlant d'aquest estudi, considero que la creació de nanopartícules aplicables en humans mitjançant emulsió i homogeneïtzació a alta pressió no només demostra la viabilitat de la implementació de noves tècniques en l'administració de medicaments, sinó que obre les portes a futures hipòtesis d'investigació; com per exemple, quin procés de producció és el més adequat per a crear nanopartícules de fàrmac enfocades a l'aplicació cutània.

A nivell personal, aquest no ha estat un treball gens fàcil per a mi, sobretot pel fet d'endinsar-me en uns camps que mai havia estudiat i en els que no penso estar en un futur: la biologia, la química i la farmàcia. Durant el procés d'aquest TR m'he arribat a sentir bastant perduda, havent d'explicar termes i processos dels quals no havia sentit parlar mai i, tenint en compte aquest aspecte, potser hauria escollit un tema més familiar o conegut per poder sentir que soc capaç d'explicar-ho el millor possible. Tot i això, considero que haver-me sentit fora de lloc, no només ha suposat desavantatges, sinó que m'ha obligat a estar totalment atenta en cada explicació al laboratori, i m'ha fet invertir tota la meva atenció cada vegada que llegia un article, per així poder plasmar bé la informació, i això m'ha fet guanyar ètica de treball i nous coneixements en àmbits completament desconeguts.

En conclusió, els dos objectius d'aquest treball han quedat complets i satisfets. S'ha creat una mostra de nanopartícules aptes per a actuar en l'ull humà sense causar efectes nocius, i en el procés he hagut de tractar amb equip de laboratori professional i he pogut aprendre l'ambient de treball que es dona en camps externs als quals jo conec. És cert que m'hagués agradat conèixer més a fons el tema, o la branca de biologia, per poder explicar amb més fluïdesa i eficiència, però considero que haver escollit un tema tan fora de la meva zona de confort m'ha acabat beneficiant.

6. Anexos

6.1 Informe de mida de CP_NLC Erin

PDF Tamaño Erin (1).pdf

Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: CP-NLC Erin 3

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

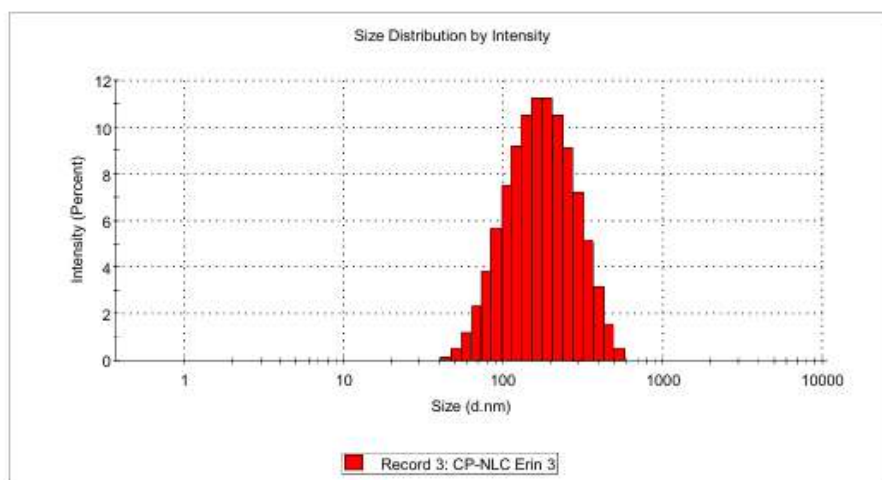
File Name:	NP Erin.dts	Dispersant Name:	Water
Record Number:	3	Dispersant RI:	1,330
Material RI:	1,33	Viscosity (cP):	0,8872
Material Absorbtion:	0,020	Measurement Date and Time:	miércoles, 16 de julio de 20...

System

Temperature (°C):	25,1	Duration Used (s):	50
Count Rate (kcps):	206,6	Measurement Position (mm):	0,45
Cell Description:	Disposable sizing cuvette	Attenuator:	6

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 154,2	Peak 1: 191,1	100,0	91,26
Pdl: 0,179	Peak 2: 0,000	0,0	0,000
Intercept: 0,934	Peak 3: 0,000	0,0	0,000
Result quality Good			



6.2 Informe de la càrrega potencial Z de CP_NLC Erin

 Potencial Zeta Erin.pdf

Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd. - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: CP-NLC Erin 3

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: NP Erin.dts

Dispersant Name: Water

Record Number: 6

Dispersant RI: 1,330

Date and Time: miércoles, 16 de julio de 2025...

Viscosity (cP): 0,8872

Dispersant Dielectric Constant: 78,5

System

Temperature (°C): 25,0

Zeta Runs: 20

Count Rate (kcps): 287,1

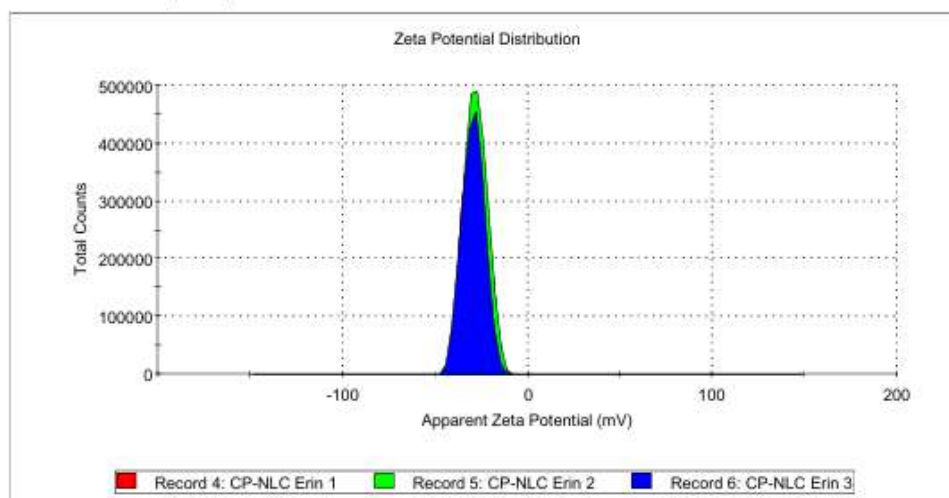
Measurement Position (mm): 2,00

Cell Description: Clear disposable zeta c...

Attenuator: 6

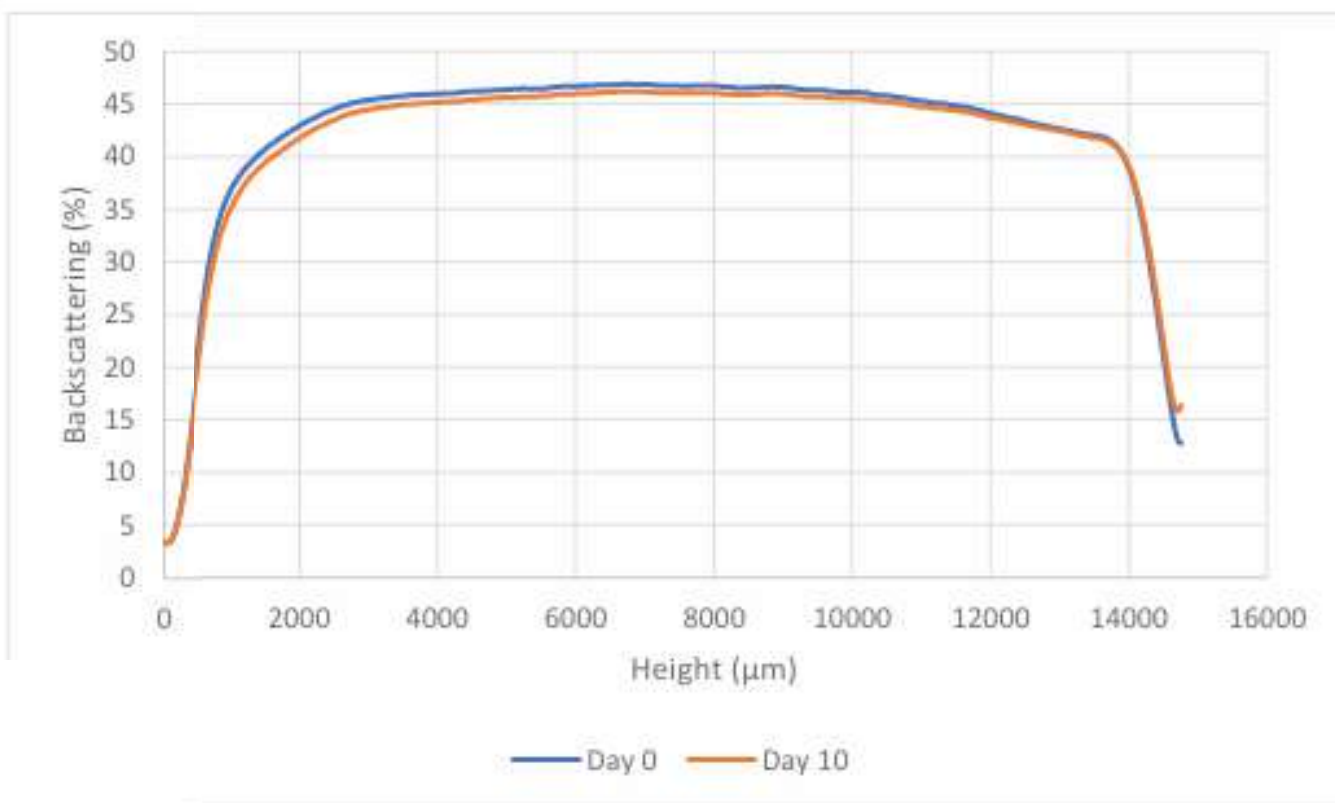
Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -29,4	Peak 1: -29,4	100,0	5,93
Zeta Deviation (mV): 5,93	Peak 2: 0,00	0,0	0,00
Conductivity (mS/cm): 0,00543	Peak 3: 0,00	0,0	0,00
Result quality Good			



6.3 Resultats de sedimentació o *creaming* (estabilitat de la suspensió)

PDF Estabilitat CP-NLC Erin (1).pdf



7. Webgrafia

Sociedad Mexicana de Oftalmología, (05 de Maig de 2020), *Aplicaciones de la nanotecnología en el campo de la oftalmología: ¿dónde estamos?* [en línea] SciELO [Consulta: 25 maig 2025]
https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2604-12272020000500221

Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE), (23 de Juny de 2021), *De las nanobiomoléculas a la nanobiología y nanomedicina* [en línea] SciELO [Consulta: 25 maig 2025]
https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-56912013000100045

Dr. BENITEZ del CASTILLO SANCHEZ, Jose Manuel. (s.d.) *Enfermedades oculares más frecuentes en España* [en línea]. Ocumed [Consulta: 28 de maig 2025]
<https://ocumed.es/enfermedades-oculares-frecuentes-espana/>

Bayer (11 de setembre de 2024). *La necesidad no cubierta de la oftalmología: extender los tratamientos* [en línea]. El Mundo [Consulta: 28 de maig 2025]
<https://www.elmundo.es/uestudio/2024/06/27/667d1e55fdddf58068b458e.html>

TURBERT David. (16 de gener de 2025), *¿Qué es el glaucoma? Causas, síntomas, diagnóstico, tratamiento* [en línea], American Academy of Ophthalmology [Consulta: 09 de juny 2025]
<https://www.aaio.org/salud-ocular/enfermedades/que-es-la-glaucoma>

OCCHIUTTO, Marcelo Luís; MARANHAO, Raul; COSTA, Vital Paulino; KONSTAS Anastasios G. (11 de Decembre de 2019). *Nanotechnology for Medical and Surgical Glaucoma Therapy-A Review* [en línea], National Library of Medicine [Consulta: 09 de juny 2025]
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31823205/>

Instituto Roche. (s.d.). *Nanomedicina* [en línea]. [Consulta: 10 juny 2025]
<https://www.institutoroche.es/observatorio/nanomedicina>

Instituto Oftalmológico de Granada. (2023, 14 febrero). *7 hábitos perjudiciales para la vista* [en línea]. [Consulta: 10 juny 2025]
<https://iogranada.com/7-habitos-perjudiciales-para-la-vista/>

Quirón Salud. (s.d.). *Oftalmología* [en línea]. [Consulta: 10 juny 2025]
<https://www.quironsalud.com/es/especialidades/oftalmologia>

MSD Manual. (juny de 2022). Biodisponibilidad de los fármacos [en línea]. [Consulta: 10 juny 2025]
<https://www.msdmanuals.com/es/professional/farmacología-clínica/farmacocinética/biodisponibilidad-de-los-fármacos>

Institut Català de Retina. (s.d.). Glaucoma: qué es, síntomas y tratamiento [en línea]. [Consulta: 09 juliol 2025]
<https://icrcat.com/enfermedades-oculares/glaucoma/>

Clínica Baviera. (s.d.). Qué es el humor acuoso y qué función tiene [en línea]. [Consulta: 12 de juliol 2025]
<https://www.clinicabaviera.com/blog/humor-acuoso-que-es-funcion/>

Dr. VÉLEZ, Juan. (05 d'octubre de 2023). Anatomía del ojo [en línea], Kenhub [Consulta: 12 de juliol 2025]
<https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/anatomia-del-ojo>

General Óptica. (s.d.). El ojo: Definición, Partes y Funcionamiento del ojo humano [en línea]. [Consulta: 12 de juliol 2025]
<https://www.generaloptica.es/es/ojo>

Dr. GUZMÁN, Marcell. (30 d'octubre de 2023) Esclera [en línea], Kenhub [Consulta: 12 de juliol 2025]
<https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/esclera-es>

American Academy of Ophthalmology. (2020, diciembre 13). Ángulos estrechos [en línea]. [Consulta: 12 de juliol 2025]
<https://www.aao.org/salud-ocular/anatomia/ángulos-estrechos>

American Academy of Ophthalmology. (2018, abril 2). La presión ocular [en línea].
<https://www.aao.org/salud-ocular/anatomia/la-presion-ocular> [Consulta: 12 de juliol 2025]

HClinicas. (s.d.) Anatomía del ojo [en línea] [Consulta: 14 de juliol 2025]
<https://oftalmouba.com.ar/pacientes/anatomia-del-ojo>

Ignite Healthwise LLC. (31 de juliol de 2024) Anatomía y función del ojo [en línea]. Cigna healthcare [Consulta: 14 de juliol 2025]
<https://www.cigna.com/es-us/knowledge-center/hw/anatoma-y-funcin-del-ojo-hw121946>

Dr. GARCÍA GÓMEZ, Pío. (28 de septiembre de 2020) *La córnea: ¿Qué es y para qué sirve?* [en línea], Hospital Quirónsalud Vitoria [Consulta: 14 de julio 2025]
<https://www.quironsalud.com/blogs/es/ojo/cornea-sirve>

Instituto Ocular Marcos. (s.d.). *¿Qué es el humor acuoso y por qué es importante?* [en línea] [Consulta: 14 de julio 2025]
<https://www.clinicaocularmarcos.es/blog/humor-acuoso/>

Dr. NAVALÓN, Jorge. (24 de setembre de 2024) *¿Que es el humor acuoso del ojo y qué función tiene?* [en línea], Clínica Baviera [Consulta: 14 de julio 2025]
[https://www.clinicabaviera.com/blog/humor-acuoso-que-es-funcion/#%C3%82%C2%BFQue es el humor acuoso](https://www.clinicabaviera.com/blog/humor-acuoso-que-es-funcion/#%C3%82%C2%BFQue%20es%20el%20humor%20acuoso)

Dr. GARCÍA GÓMEZ, Pío. (19 de juny de 2020) *Anatomía del ojo* [en línea]. Hospital Quirónsalud Vitoria [Consulta: 14 de julio 2025]
<https://www.quironsalud.com/blogs/es/ojo/anatomia-ojo>

GARRITY, James. (març 2024). *Estructura y función de los ojos* [en línea], Mayo Clinic College of Medicine and Science [Consulta: 14 de julio 2025]
<https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-oft%C3%A1lmicos/biolog%C3%A1a-da-de-los-ojos/estructura-y-funci%C3%B3n-de-los-ojos>

Dra. SERRANO, Cinthia. (30 d'octubre de 2023) *Conjuntiva: Anatomía y función* [en línea], Kenhub [Consulta: 15 de julio 2025]
<https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/conjuntiva>

Oftalvist. (12 de novembre de 2021). *¿Qué es el cristalino del ojo?* [en línea] [Consulta: 15 de julio 2025]
<https://www.oftalvist.es/blog/que-es-el-cristalino-del-ojo>

Admira Visión. (05 d'abril de 2022). *Anatomía ocular: segment anterior y posterior* [en línea] [Consulta: 15 de julio 2025]
<https://admiravision.es/ca/anatomia-ocular-segment-anterior-i-posterior/>

Oftalvist. (11 de març de 2024). *Células ganglionares de la retina ¿Para qué sirven?* [en línea] [Consulta: 15 de julio 2025]
<https://www.oftalvist.es/blog/celulas-ganglionares-de-la-retina#3>

Manual MSD. (s.d.). *Glaucoma primario de ángulo abierto* [en línea]. [Consulta: 16 julio 2025]
https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-oft%C3%A1lmicos/glaucoma/glaucoma-primario-de-%C3%A1ngulo-abierto#Diagn%C3%B3stico_v956155_es

American Academy of Ophthalmology. (s.d.). ¿Qué es el glaucoma crónico de ángulo cerrado? [en línea]. [Consulta: 16 juliol 2025]

<https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/que-es-el-glaucoma-cronico-de-angulo-cerrado>

All About Vision. (s.d.). Glaucoma secundario [en línea]. [Consulta: 16 juliol 2025]

<https://www.allaboutvision.com/es/condiciones/glaucoma-secundario/>

Sanitas. (02 d'octubre de 2023). Glaucoma congénito [en línea]. [Consulta: 16 juliol 2025]

<https://www.sanitas.es/biblioteca-de-salud/pediatrica-infancia/glaucoma-congenito>

Glaucoma Foundation. (s.d.). Glaucoma de tensión normal [en línea] [Consulta: 16 de juliol 2025]

<https://glaucoma.org/es/articles/glaucoma-de-tension-normal>

JAYARAM, Hari; KOLKO, Miriam; FRIEDMAN, M. David; GAZZARD, Gus. (21 de setembre de 2023) Glaucoma: now and beyond . Eye Hospital NHS Foundation Trust [Consulta: 16 de juliol 2025]

https://drive.google.com/file/d/1H6wM7FPkJZ-PqrE1k-KOfcuKZh8RVZS/view?usp=drive_link

Mácula Retina (11 de desembre de 2024). Qué es el humor vítreo [en línea] [Consulta: 16 de juliol 2025]

<https://www.macula-retina.es/que-es-el-humor-vitreo/>

National Eye Institute. (s.d.). Medicamentos para el glaucoma [en línea]. [Consulta: 18 de juliol 2025]

<https://www.nei.nih.gov/espanol/Glaucoma/medicamentos-para-el-glaucoma>

Glaucoma.org. (s.d.). Medicamentos para tratar el glaucoma y sus efectos secundarios [en línea]. [Consulta: 18 de juliol 2025]

<https://glaucoma.org/es/articles/medicamentos-para-tratar-el-glaucoma-y-sus-efectos-secundarios>

MedlinePlus. (s.d.). Isopto Carpine [en línea]. [Consulta: 18 de juliol 2025]

<https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a618014-es.html>

Cochrane. (2021, 21 julio). Inhibidores de la roquinasa (medicinas) para el glaucoma de ángulo abierto primario y la hipertensión ocular [en línea]. [Consulta: 18 de juliol 2025]

https://www.cochrane.org/es/CD013817/EYES_inhibidores-de-la-roquinasa-medicinas-para-el-glaucoma-de-angulo-abierto-primario-y-la-hipertension

OU, Yvonne. (17 de novembre de 2021), *Dos nuevos medicamentos para el glaucoma: entérese* [en línia], National Glaucoma Research [Consulta: 18 de juliol 2025]
<https://www.brightfocus.org/resource/dos-nuevos-medicamentos-para-el-glaucoma-entrese/>

WERNER, Mark. (s.d.) *Medicamentos nuevos para el glaucoma: Preguntas y respuestas* [en línia], Glaucoma Research Foundation [Consulta: 18 de juliol 2025]
<https://glaucoma.org/es/articles/medicamentos-nuevos-para-el-glaucoma-preguntas-y-respuestas>

Drugs.com. (s.d.), *Isopto Carpine* [en línia]. [Consulta: 18 de juliol 2025]
https://www.drugs.com/mtm_esp/isopto-carpine.html

MedlinePlus. (s.d.). *Medicamentos para el glaucoma* [en línia]. [Consulta: 18 de juliol 2025]
<https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a601232-es.html>

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, (s.d.) *Fármacos recomendados en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto* [en línia], [Guiasalud.es](https://guiasalud.es) [Consulta: 19 de juliol 2025]
<https://portal.guiasalud.es/egpc/glaucoma-tratamiento-farmacologico/>

OftalmoSalud. (s.d.). *Medicamentos que empeoran el glaucoma* [en línia]. [Consulta: 19 de juliol 2025]
<https://oftalmosalud.pe/blog/medicamentos-que-empeoran-glaucoma/>

DrugBank. (s.d.) *Apraclonidine* [en línia]. [Consulta: 19 de juliol 2025]
<https://go.drugbank.com/drugs/DB00964>

Admiravisión. (s.d.). *Anatomía ocular: segmento anterior y posterior* [en línia]. [Consulta: 20 de juliol 2025]
<https://admiravision.es/anatomia-ocular/>

Dr. LLOVET, Fernando. (3 de juliol de 2022) *Refracción ocular: ¿qué es?* [en línia], Clínica Baviera [Consulta: 20 de juliol 2025]
<https://www.clinicabaviera.com/blog/refraccion-ocular-que-es-y-como-medirla/>

TORRES GARCÍA, Jairo; DURÀN AGÜERO, Samuel. (s.d.) *Fosfolípidos: propiedades y efectos sobre la salud* [en línia]. SciELO [Consulta: 21 juliol 2025]
https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112015000100007

Instituto Nacional del Cáncer. (s.d.). Definición de melanocito [en línea] [Consulta: 21 de juliol 2025]

<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/melanocito>

NAIR, Anroop B; KUMAR, Sunil; DALAL, Pooja; NAPGAL, Chahat; DALAL, Sweta; RAO, Rekha; SREEHARSHA, Nagaraja; JACOB, Shery. (9 de febrer de 2022) *Novel Dermal Delivery Cargos of Clobetasol Propionate An Update*. MDPI [Consulta: 21 de juliol 2025]

https://drive.google.com/file/d/14I5wJwvPduHrIVicj35mMk5Q6k6-ZfCU/view?usp=drive_link

BONILLA, L; ESPINA, M; CAMINS, A; GARCÍA, ML; SOUTO, EB; SÀNCHEZ-LÓPEZ, E. (31 de desembre de 2021). *Lipid Nanoparticles for the Posterior Eye Segment*. MDPI [Consulta: 03 d'agost 2025]

https://drive.google.com/file/d/17V76b9jnYr46yddafKd6d42cgyKLWFj-/view?usp=drive_link

Izasa Scientific. (s.d.) *Nanopartículas lipídicas (LNPs)* [en línea] [Consulta: 03 d'agost 2025]

<https://www.izasascientific.com/es/tecnicas/equipos/biologia-molecular-y-celular/biologia-molecular/nanoparticulas-lipidicas-lnps>

Wikipedia. (2 de març de 2025) *Ultrafiltración* [en línea] [Consulta: 09 d'agost 2025]

<https://es.wikipedia.org/wiki/Ultrafiltraci%C3%B3n>

Instituto Nacional del Cáncer. (s.d.). Definición de glucocorticoide [en línea]. [Consulta: 10 d'agost 2025]

[Definición de glucocorticoide - Diccionario de cáncer del NCI](#)

Hospital del Mar. (s.d.). *Corticoides tópicos: mitos y realidades* [en línea]. [Consulta: 10 de d'agost 2025]

[Corticoides tópicos: mitos y realidades - Hospital del Mar](#)

Iberdrola. (s.d.). *Aplicaciones de la nanotecnología: Nanotecnología: una pequeña solución a los grandes problemas* [en línea] [Consulta: 21 d'agost 2025]

<https://www.iberdrola.com/innovacion/aplicaciones-nanotecnologia>

Repsol. (02 d'abril de 2024) *Nanotecnología: qué es, sus aplicaciones y tipos* [en línea] [Consulta: 21 d'agost 2025]

<https://www.repsol.com/es/energia-avanzar/innovacion/nanotecnologia/index.cshtml>

Wikipedia. (2 d'agost de 2025) Nanotecnologia [en línia] [Consulta: 21 d'agost 2025]
<https://es.wikipedia.org/wiki/Nanotecnolog%C3%ADa>

European Union Observatory for Nanomaterials. (s.d.) *La historia de los nanomateriales i la nanotecnología* [en línia] [Consulta: 21 d'agost 2025]
<https://euon.echa.europa.eu/es/history-of-nanomaterials-and-nanotechnology>

Parc Científic Tecnològic, Universitat Autònoma de Sinaloa (19 de juny de 2024) *La copa de Liturgo: Un misterio resuelto por la nanotecnologia* [en línia] [Consulta: 21 d'agost 2025]
<https://innovacion.uas.edu.mx/la-copa-de-licurgo-un-misterio-resuelto-por-la-nanotecnologia/>

Fundación Argentina de Nanotecnologia. (s.d.) *100 años del padre de la nanotecnología* [en línia] [Consulta: 21 d'agost 2025]
<https://www.fan.org.ar/noticias/100-anos-del-padre-de-la-nanotecnologia/>

BARRIO, Rocío. (s.d.) *Nanopartículas lipídicas como sistemas de administración de sustancias activas: aspectos tecnológicos y aplicaciones terapéuticas* [en línia]. Universidad del País Vasco [Consulta: 22 d'agost 2025]
https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/51089/TFG_Barrio.pdf?sequence=

Sanvicens Nuria; Marco M.Pilar. (agost de 2008) *Multifunctional nanoparticles-properties and prospects for their use in human medicine* [en línia]. ScienceDirect [Consulta: 22 d'agost 2025]
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167779908001406>

YOON, Goo; PARK, Jin Woo; YOON, In-Soo (11 d'agost de 2013) *Solid lipid nanoparticles (SLNs) and Nanostructured Lipid Carriers (NLCs): recent advances in drug delivery* [en línia]. Journal of Pharmaceutical investigation [Consulta: 22 d'agost 2025]
<https://link.springer.com/article/10.1007/s40005-013-0087-y>

Fisterra (s.d.). *Administración de medicamentos por vía oftálmica* [en línia] [Consulta: 30 d'agost 2025]
<https://www.fisterra.com/ayuda-en-consulta/tecnicas-atencion-primaria/administracion-medicamentos-por-via-oftalmica/>

Oftalvist. (26 de febrer de 2020). *Colirios y gotas para los ojos* [en línia] [Consulta: 30 d'agost 2025]
<https://www.oftalvist.es/blog/colirios-gotas-los-ojos#1>

MARTÍNEZ ESCUDERO, A. (juliol de 2020). *¿Existen en España equivalentes terapéuticos, para los insertos e implantes oftálmicos que se comercializan en Estados Unidos?* [en línea]. Universidad de Sevilla [Consulta: 30 d'agost 2025]
<https://idus.us.es/server/api/core/bitstreams/29cb2df1-596e-4fc9-aa5f-9f8695d8c586/content>

FERNÁNDEZ-FERREIRO, A; GONZÁLEZ BARCIA, M; GIL MARTÍNEZ, M; BLANCO MENDEZ, J; LAMAS DÍAZ, M.J; OTERO ESPINAR, F.J. (1 de juny de 2014). *Anàlisis de la toxicidad ocular de los colirios de voriconazol y fluconazol con HET-CAM* [en línea]. Farmacia Hospitalaria [Consulta: 30 d'agost 2025]
<https://scielo.isciii.es/pdf/fh/v38n4/06original06.pdf>

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza. (s.d.) *Formas Farmacéuticas Oftálmicas* [en línea] [Consulta: 30 d'agost 2025]
<https://cofzaragoza.org/formas-farmaceuticas-oftalmicas/>

Cegid. (24 d'octubre de 2025) *Aplicaciones de la nanotecnología en medicina* [en línea]
<https://www.ekon.es/blog/nanotecnologia-en-medicina/> [Consulta: 19 set. 2025]

Smallops. (28 d'octubre de 2020) *Las nanopartículas y la nanotecnología* [en línea]
<https://smallops.eu/que-son-las-nanoparticulas/> [Consulta: 19 set. 2025]

Solmeglas. (s.d.) *¿Qué son las Nanopartículas? Tipos y propiedades de estas partículas* [en línea] [Consulta: 19 set. 2025]
<https://solmeglas.com/que-son-nanoparticulas-tipos/>

ROJAS-AGUIRRE, Yareli; AGUADO-CASTREJÓN, Karina; GONZÁLEZ-MÉNDEZ, Israel. (s.d.) *Nanomedicine and drug delivery systems: the (r) evolution of cancer therapy?* [en línea]. Elsevier [Consulta: 23 set. 2025]
<https://www.elsevier.es/es-revista-educacion-quimica-78-articulo-la-nanomedicina-lo-s-sistemas-liberacion-S0187893X16300295>

MARTÍNEZ JIMENO, Christian. (07 d'agost de 2025). *Nanotecnología en imagen médica un viaje al interior del cuerpo a nivel molecular* [en línea]. Ocronos [Consulta: 23 set. 2025]
<https://revistamedica.com/nanotecnologia-imagen-medica/>

Caeme. (25 de novembre de 2021). *Qué es la nanotecnología antimicrobiana y cuáles son sus beneficios para la salud.* [en línea]. Caeme [Consulta: 23 set. 2025]
<https://www.caeme.org.ar/nanotecnologia-antimicrobiana-beneficios/>

CSIC. (27 de setembre e 2022). Diseñan nanopartículas eficaces contra el tratamiento y seguimiento de la inmunoterapia contra el cáncer. [en línea]. CSIC [Consulta: 23 set. 2025] <https://www.csic.es/es/actualidad-del-csic/disenan-nanoparticulas-eficaces-en-el-tratamiento-y-seguimiento-de-la-inmunoterapia-contra-el-cancer>