

Università degli Studi di Napoli “Federico II”

Scuola Politecnica e delle Scienze di Base
Area Didattica di Scienze Matematiche Fisiche e
Naturali

Dipartimento di Fisica “Ettore Pancini”



Laurea triennale in Ottica e Optometria

**Innovazione nella Somministrazione di
Farmaci Oculari:
Nuove Prospettive Terapeutiche**

Relatori:

Prof. Francesco Matarazzo

Candidato:

MariaPia Marmo

Matricola M44000775

A.A. 2023/2024

INDICE

INDICE	1
INTRODUZIONE	2
CAPITOLO 1: LA FARMACOLOGIA OCULARE	3
1.1 Cenni di anatomia e fisiologia dell'occhio	3
1.2 Barriere alla somministrazione farmacologica oculare	8
1.3 Meccanismi di assorbimento dei farmaci oculari	10
CAPITOLO 2: METODI TRADIZIONALI DI SOMMINISTRAZIONE DI FARMACI OCULARI	13
2.1 Gocce oculari	14
2.2 Unguenti e gel oculari	16
2.3 Iniezioni intraoculari	16
2.4 Limitazioni e svantaggi dei metodi tradizionali	19
CAPITOLO 3: NUOVE TECNOLOGIE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE	21
3.1 Lenti a contatto medicate	21
3.2 Idrogel e sistemi a rilascio controllato	24
3.3 Dispositivi impiantabili	27
3.4 Microsfere e nanoparticelle	30
3.5 Inserti nel fornice congiuntivale	33
CONCLUSIONI	35
4.1 Confronto tra innovazione e tradizione	35
4.2 Impatto delle innovazioni sulla terapia oculare: rischi e benefici	36
4.3 Nuovi orizzonti: modalità di somministrazione alternative per un futuro sicuro ed efficace	39
BIBLIOGRAFIA	42

INTRODUZIONE

La farmacologia oculare è una branca della farmacologia, ovvero una disciplina che si occupa di studiare gli effetti dei farmaci e le loro interazioni con l'organismo¹.

La somministrazione dei farmaci oculari è una delle sfide più ardue da affrontare in campo medico a causa della complessa anatomia e fisiologia oculare, che gioca un ruolo importante per la protezione dell'occhio, ma che rende a sua volta difficile quella che è la somministrazione dei farmaci stessa a causa della presenza di barriere fisiologiche. Per tale motivo vi sono tutt'oggi diversi studi e diverse ricerche che tentano di introdurre nuove modalità di somministrazione oculare con l'obiettivo di superare i limiti e le problematiche delle tecniche di somministrazione tradizionali.

Questo lavoro di tesi approfondirà il campo di ricerca della farmacologia oftalmica e le innovazioni riguardo la somministrazione farmacologica oculare. A partire dall'anatomia dell'occhio e dai principi della farmacodinamica oculare, verranno presentate le tradizionali modalità di somministrazione dei farmaci oculari, quali gocce oculari, unguenti e i diversi tipi di iniezioni intraoculari, i loro svantaggi ed effetti collaterali. Tali modalità saranno poi confrontate con le nuove tecnologie di somministrazione oculare, tenendo conto dell'efficacia e della sicurezza di queste ultime, per poi infine esporre i possibili miglioramenti futuri e gli sviluppi tecnologici emergenti riguardanti la terapia oculare che sappiamo essere di vitale importanza per preservare quella che è la vista, uno dei cinque sensi che ci permette di percepire il mondo che ci circonda discriminando la forma, la dimensione, i colori e per salvaguardare quella che è l'anatomia dell'occhio umano.

CAPITOLO 1: LA FARMACOLOGIA OCULARE

1.1 Cenni di anatomia e fisiologia dell'occhio

Per meglio comprendere la farmacologia oculare, è essenziale capire le peculiarità anatomiche e fisiologiche dell'occhio così da valutare correttamente come i farmaci interagiscono, vengono assorbiti e metabolizzati.

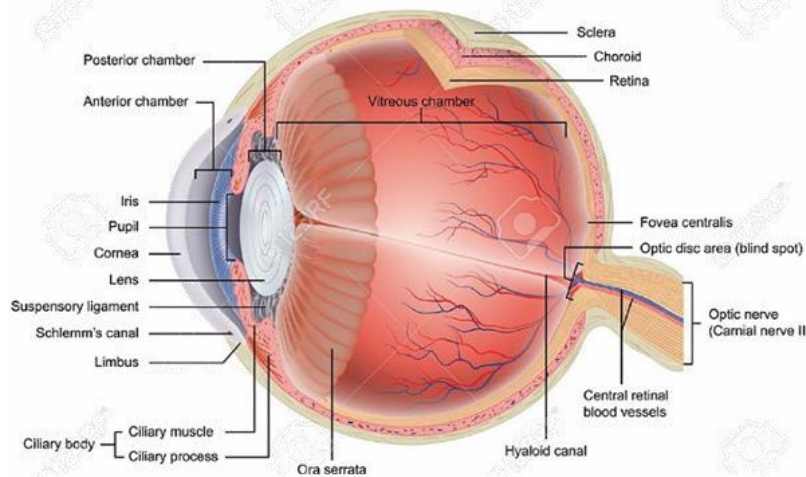


Figura 1: Anatomy of the eye¹

L'occhio umano è uno degli organi più complessi del nostro corpo; esso è l'organo di senso più utilizzato che ci permette di raccogliere la maggior parte delle informazioni sul mondo che ci circonda e che viene spesso paragonato ad una macchina fotografica che raccoglie la luce e la trasforma in immagini¹. Un occhio umano normale presenta un diametro anteroposteriore di circa 22-27 mm e una circonferenza di 69-85 mm² e poiché risulta essere molto complesso viene suddiviso in due segmenti principali:

- Il *segmento anteriore* che comprende la cornea, l'iride, la pupilla, la congiuntiva, il corpo ciliare, la camera anteriore, l'umore acqueo, la rete trabecolare e il cristallino;¹
- Il *segmento posteriore* che è costituito dall'umore vitreo, la sclera, la coroide, la retina, la macula e il nervo ottico.¹

Il segmento anteriore

La *cornea* è la componente più esterna del segmento anteriore dell'occhio ed è una membrana trasparente, spessa circa 500 µm, priva di vasi e composta da cinque strati di cellule e proteine altamente organizzate¹; dalla superficie anteriore a quella posteriore della cornea gli strati sono:

- L'epitelio superficiale è lo strato più esterno della cornea composto, a sua volta, da uno strato di cellule basali e cinque strati di cellule epiteliali squamose stratificate che non sono cheratinizzate. Tutte queste cellule sono ancorate alla membrana basale dell'endotelio e vengono tenute insieme da varie giunzioni formando una sorta di

barriera che evita la perdita di liquidi e la penetrazione di materiali estranei a livello corneale quali polvere e batteri¹; tale strato presenta una resistenza elevata alla permeazione dei farmaci somministrati localmente.

- Lo strato di Bowman è un sottile strato di tessuto sottostante alla membrana basale dell'epitelio composto da fibre di collagene molto deboli che non si rigenerano una volta danneggiate, infatti, a seguito di un trauma che interessa tale strato avremo la formazione di cicatrici;³
- Lo stroma, detto anche corpo della cornea, costituisce circa il 90% dello spessore corneale³; circa il 78% di esso è composto di acqua e la restante parte è composta da fibrille di collagene disposte in modo da formare delle lamelle che donano trasparenza, forza ed elasticità alla cornea³ e che ne conferiscono anche la forma¹;
- La membrana di Descemet è un sottile strato di tessuto formato da fibre di collagene, altamente resistente che funge da barriera contro le possibili lesioni e infezioni; esso è in grado di rigenerarsi a seguito di un infortunio e per tutta la vita viene prodotto ininterrottamente, il che lo rende molto resistente alle tossine e alla degradazione enzimatica¹.
- L'endotelio è lo strato più interno della cornea che concorre a mantenere la cornea trasparente ed a conservare la chiarezza dello stroma attraverso due funzioni; esso, infatti, pompa via il liquido in eccesso lontano dallo stroma e a sua volta permette ai nutrienti di uscire dall'umore acqueo¹.

Ritornando alla cornea in quanto tale, essa non presenta vasi sanguigni ma ottiene il suo nutrimento dal film lacrimale disteso sull'epitelio che fornisce ossigeno e nutrienti e dall'umore acqueo retrostante ad essa. La cornea inoltre è la porzione più sensibile dell'occhio in quanto contiene un'elevata concentrazione di fibre nervose che la rendono sensibile al dolore³ e provvede ai due terzi del potere refrattivo oculare totale¹.

L'*iride* è una membrana sottile e circolare il cui colore varia in base alla quantità di pigmento presente in essa; essa all'interno dell'occhio controlla il diametro pupillare ed è costituita da due strati: il primo strato è uno strato fibrovascolare pigmentato mentre il secondo strato è uno strato costituito da cellule epiteliali pigmentate. L'iride divide lo spazio che intercorre tra la cornea e il cristallino in due camere: la camera anteriore che rappresenta lo spazio tra la cornea e l'iride e la camera posteriore che rappresenta invece lo spazio che va dall'iride al cristallino¹.

La *pupilla* è un'apertura che si trova al centro dell'iride attraverso cui passa la luce prima di essere rifratta dal cristallino ed essere focalizzata a livello retinico. La dimensione della pupilla viene controllata dai muscoli intrinseci dell'iride e varia in base alla quantità di luce a cui sono esposti gli occhi¹.

La *coniuntiva* è una membrana sottile che riveste la superficie esterna dell'occhio e la superficie interna delle palpebre³; essa è composta da un epitelio stratificato non cheratinizzato

e da cellule caliciformi ossia ghiandole unicellulari che producono muco. Tale muco lubrifica l'occhio ed evita l'ingresso di microorganismi a livello bulbare; proprio per questo la congiuntiva risulta avere un ruolo importante per quanto riguarda la protezione dell'occhio¹. La congiuntiva inoltre risulta essere altamente vascolarizzata ed è allo stesso tempo trasparente; essa, oltre a proteggere l'occhio aiuta anche a ridurre la tensione del film lacrimale in modo da garantirne la stabilità¹ e viene distinta in tre parti:

- Congiuntiva palpebrale che riveste dunque la superficie interna delle palpebre superiori e inferiori;
- Congiuntiva bulbare che ricopre la parte più esterna del bulbo ovvero la sclera¹;
- Fornice congiuntivale.

Il *corpo ciliare* è un tessuto inspessito a forma di anello; esso è costituito dal muscolo ciliare, implicato nel processo di accomodazione del cristallino, e dall'epitelio ciliare, responsabile del processo di secrezione dell'umore acqueo. Il corpo ciliare fa parte dell'uvea ed è collegato al cristallino dalle fibre zonulari formate da tessuti connettivi¹.

La *camera anteriore* è una parte dell'occhio profonda circa 3 mm e contenente l'umore acqueo. L'*umore acqueo* è un fluido secreto dall'epitelio ciliare composto da ioni, carboidrati, urea, glutazione, amminoacidi, proteine, ossigeno, acqua e anidride carbonica che riempie la camera anteriore e la camera posteriore dell'occhio; esso dona nutrimento alla cornea ma presenta altre importanti funzioni come quella di eliminare i prodotti di scarto del metabolismo, di stabilizzare la struttura del bulbo e di regolare l'omeostasi dei tessuti oculari. Tale umore acqueo inoltre permette anche la circolazione di cellule infiammatorie in determinate condizioni patologiche ma è responsabile anche della distribuzione dei farmaci¹.

La *rete trabecolare* è costituita da vari strati di tessuti connettivi circondati tutti dall'endotelio e viene suddivisa in tre parti¹:

- La *rete uveale* è costituita da bande di tessuto connettivo che presentano diverse aperture irregolari; essa si estende lateralmente dall'iride e dal corpo ciliare fino alla periferia della cornea¹;
- La *rete corneo sclerale* è la porzione più vasta della rete trabecolare che presenta delle lamelle forate di fibre elastiche, glicoproteine, collagene ed acido ialuronico che risultano essere ricoperte da cellule endoteliali e che diventano più piccole man mano che ci si avvicina al canale di Schlemm¹;
- La *rete iuxtacanalicolare* composta da cellule immerse in una densa matrice extracellulare; tale rete è in contatto con le cellule endoteliali del canale di Schlemm¹.

Il *cristallino* è una lente chiara ed elastica retrostante alla pupilla¹; tale lente è una lente biconvessa formata da strati di cellule concentrici che permette di focalizzare le immagini sulla retina³. Il cristallino è contenuto in una capsula fibrosa ed elastica ricca di collagene di tipo IV

che è collegata, grazie alle fibre zonulari, al corpo ciliare. Il cristallino, inoltre, si distingue in due componenti: il nucleo che è la parte più centrale del cristallino formata da fibre presenti già alla nascita e la corteccia formata da fibre poste radialmente che sono state generate dopo la nascita³. Il cristallino con l'avanzare dell'età perde la sua elasticità e viene quindi meno anche il suo potere accomodativo ovvero la sua capacità di focalizzare la luce a livello della fovea¹; esso inoltre è privo di innervazione e di afflusso di sangue³ e talvolta può andare in contro ad un'opacizzazione per cui può perdere la sua trasparenza; tale condizione viene detta cataratta¹.

Il segmento posteriore

L'*umore vitreo* è un liquido molto consistente simile ad un gel trasparente che dona forma al bulbo; esso è privo di colore e riempie lo spazio che intercorre tra il cristallino e la retina, non presenta vasi sanguigni al suo interno ed è formato dal 98% di acqua, acido ialuronico e fibrille di collagene che formano una sorta di impalcatura¹.

La *sclera* è la parte bianca, opaca ed elastica dell'occhio ed è di natura prettamente fibrosa³; essa è costituita principalmente da fibre di collagene disposte in modo irregolare che ne garantiscono l'opacità¹, da proteoglicani, elastina, proteine, componenti cellulari ed acqua. Il compito della sclera è quello di proteggere e mantenere la forma del bulbo oculare. Essa può essere divisa in quattro parti:

- L'*episclera* che è la parte più esterna della sclera composta da fibre di collagene;
- Lo *stroma* della sclera che contiene i fasci di collagene, i proteoglicani, le glicoproteine e i fibroblasti;
- La *lamina fusca* che è lo strato più interno che contiene i melanociti e delle cellule pigmentate;
- Lo spazio *sopracoroidale* che è quello spazio che separa la sclera dalla corioide¹.

La *corioide* è lo strato vascolare dell'occhio che occupa la porzione posteriore del tratto uveale composto proprio dal corpo ciliare, dall'iride e dalla corioide; tale strato contiene tessuti connettivi, melanociti, fibroblasti e cellule immunocompetenti e si occupa non solo di fornire ossigeno e nutrimento alla retina ma anche di drenare l'umore acqueo dalla camera anteriore e di assorbire la luce in modo da ridurre la quantità di luce che arriva alla retina. La superficie interna della corioide è adesa all'epitelio pigmentato retinico mentre quella esterna è adesa alla sclera e il suo spessore tende a diminuire dalla nascita all'età adulta¹.

La *retina* è lo strato più interno dell'occhio spesso circa 0,5 mm; tale strato rappresenta la parte dell'occhio sensibile alla luce ed è costituito da milioni di cellule foto recettrici ovvero i coni e i bastoncelli; i bastoncelli sono presenti in numero maggiore e sono altamente sensibili alla luce infatti lavorano anche in condizioni di scarsa illuminazione, i coni invece sono presenti maggiormente a livello foveale e funzionano solo in condizioni di luce intensa, esistono tre tipi di coni che si diversificano in base alla risposta che danno alle diverse radiazioni con lunghezze

d'onda corte, medie e lunghe e che quindi portano alla separazione dei colori. Ogni fotorecettore è composto da un segmento esterno contenente un fotorecettore, l'opsina, che cattura i fotoni, da un segmento interno contenente i mitocondri e l'adenosina trifostato (ATP) e da un assone. Oltre ai fotorecettori a livello retinico abbiamo le cellule neuronali che si differenziano in cellule bipolari, ganglionari, orizzontali e amacrine. Le cellule bipolari connettono i fotorecettori alle cellule ganglionari con cui fanno sinapsi; le cellule orizzontali connettono le cellule bipolari tra loro e permettono agli occhi di adattarsi e infine ci sono le cellule amacrine di cui ne esistono circa quaranta tipi e che collegano le cellule bipolari alle cellule ganglionari. Oltre ai vari tipi di cellule elencati sopra abbiamo anche le cellule gliali dette anche cellule di supporto, tra cui troviamo le cellule di Muller che sono le più importanti cellule gliali che formano una matrice di supporto a livello retinico e formano le membrane limitanti interne ed esterne della retina¹. La retina, infatti, è formata da vari strati che, dall'interno ovvero dal vitreo verso l'esterno, fino alla corioide, sono:

- La membrana limitante interna che segna il confine tra il vitreo e la retina;
- Lo strato di fibre nervose contenente gli assoni delle cellule gangliari che si uniscono a formare il nervo ottico con l'aiuto delle cellule amacrine;
- Lo strato delle cellule gangliari contenente i nuclei delle cellule gangliari;
- Lo strato plessiforme interno contenente le sinapsi tra gli assoni delle cellule bipolari e i dendriti delle cellule gangliari e amacrine;
- Lo strato nucleare interno composto dai corpi cellulari delle cellule bipolari, orizzontali e amacrine;
- Lo strato plessiforme esterno in cui avvengono le sinapsi tra gli assoni dei fotorecettori con i dendriti delle cellule bipolari e delle cellule orizzontali;
- Lo strato nucleare esterno contenente i corpi cellulari dei coni e dei bastoncelli;
- La membrana limitante esterna che separa il segmento esterno dei fotorecettori dai loro corpi cellulari;
- Lo strato dei coni e dei bastoncelli contenente le cellule foto recettrici di questi ultimi;
- L'epitelio pigmentato, un monostrato di cellule cuboidali adeso alla corioide, tale strato contiene melanina che collabora nel meccanismo di assorbimento della luce¹.

A livello della retina distinguiamo una zona importante denominata *macula*, tale zona è un'area pigmentata al centro della quale vi è la *fovea*, una zona in cui abbiamo la massima acuità visiva a livello della quale vi è un'alta densità di coni che la rendono responsabile della visione nitida¹.

Infine, vi è il *nervo ottico* ovvero il secondo nervo cranico che collega l'occhio al cervello; esso contiene circa 1,2 milioni di fibre e ha il compito di trasferire gli impulsi visivi dalla retina al

cervello attraverso impulsi elettrici; il nervo ottico lascia l'occhio a livello di una zona retinica che prende il nome di *disco ottico* e che è conosciuto anche come punto cieco in quanto è una zona priva di cellule fotorecetttrici¹.

1.2 Barriere alla somministrazione farmacologica oculare

L'assorbimento dei farmaci a livello oculare è ostacolato da barriere fisiologiche che regolano e dirigono l'assorbimento di soluti e dei liquidi sia nella parte anteriore che nella parte posteriore dell'occhio. Tali barriere vengono denominate barriere oculari e, anche se giocano un ruolo importante nella protezione dell'occhio da sostanze esterne e da farmaci dannosi, al contempo limitano la biodisponibilità dei farmaci oculari. Tra le barriere oculari troviamo:

- il film lacrimale;
- la cornea;
- la congiuntiva;
- le barriere emato-oculari;
- le barriere emato-retiniche;

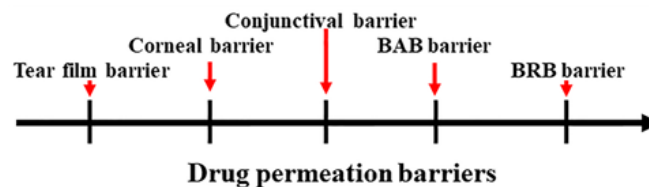


Figura 2: barriere nella somministrazione farmacologica oculare⁴

Le prime quattro governano quello che è l'assorbimento anteriore dei farmaci oculari a differenza della barriera emato-retinica che invece regola l'assorbimento dei farmaci nella porzione posteriore del bulbo¹.

Il *film lacrimale* è uno strato liquido contenuto tra i margini palpebrali che ricopre la superficie esterna della cornea; esso fornisce ossigeno e nutrienti alla cornea sottostante, garantisce la distribuzione di fattori regolatori e di cellule, ad esempio cellule infiammatorie ed è la principale fonte di protezione dell'occhio, infatti, funge da barriera fisiologica primaria per i farmaci instillati localmente. Il film lacrimale è composto da tre strati principali che sono lo strato acquoso, lo strato lipidico e lo strato mucoso che si estendono sulla superficie idrofobica dell'epitelio. In realtà lo strato mucoso e quello acquoso non sono nettamente distinguibili, infatti, vengono inglobati insieme in un unico strato dello strato muco-acquoso¹; quest'ultimo presenta uno strato interno di mucina, prodotto dalle cellule caliciformi congiuntivali, e da uno strato acquoso prodotto dalle ghiandole lacrimali a seguito di stimolazioni provenienti dai sistemi ormonali, simpatico o parasimpatico. Tale strato presenta diverse funzioni, infatti, si occupa in prima linea del trasferimento dei nutrienti alla cornea, della rimozione di corpi estranei, di materiali tossici e agenti patogeni e concorre a stabilizzare quello che è il film lacrimale¹. Lo strato lipidico invece è costituito da prodotto oleoso che viene essudato dalle ghiandole del Meibomio. I lipidi presenti in tale strato creano una barriera idrofobica che evita

o, meglio, riduce l'evaporazione delle lacrime e migliora la stabilità del film lacrimale; esso inoltre provvede anche alla rifrazione della luce nell'occhio per cui è indispensabile in quello che è il processo che porta alla formazione dell'immagine a livello retinico¹.

Per quanto riguarda la *congiuntiva* e la *cornea* osserviamo che il drenaggio lacrimale e l'assorbimento sistemico dovuto al lavaggio della congiuntiva riducono quella che è la biodisponibilità dei farmaci somministrati localmente. La cornea riesce ad assorbire le molecole idrofobiche di piccole dimensioni mentre l'assorbimento delle molecole idrofile di grandi dimensioni avviene grazie alla congiuntiva e alla sclera¹.

La *cornea* è formata da vari strati a livello dei quali troviamo giunzioni stette, che impediscono la diffusione attraverso le cellule, e giunzioni gap; essa, infatti, è un'importante barriera meccanica e chimica che limita l'accesso di sostanze esogene nell'occhio proteggendo i tessuti intraoculari. La cornea consente sostanzialmente solo il trasferimento passivo di materiali e tale trasferimento è influenzato da vari fattori quali il peso molecolare, la lipofilia, la carica e il grado di ionizzazione del farmaco¹.

La *congiuntiva* è una membrana mucosa riccamente vascolarizzata, essa insieme alla cornea presenta una barriera fisiologica ai farmaci somministrati localmente in quanto anche essa presenta delle giunzioni strette tra le cellule a livello apicale, infatti, la prima barriera per la penetrazione dei farmaci applicati localmente è proprio la congiuntiva bulbare che permette il passaggio trasversale di sostanze grosse e idrofile anche se queste non riescono ad essere assorbite dalla cornea. Vari studi infatti hanno dimostrato la presenza di fori a livello dell'epitelio congiuntivale che sono più grandi e più densi rispetto all'epitelio corneale il che significa che la permeabilità delle molecole a livello congiuntivale è superiore rispetto alla cornea¹.

La *sclera* è il successivo tessuto oculare che permette la diffusione dei materiali in quanto è costituita da collagene e polisaccaridi ed è scarsamente vascolarizzata rispetto alla congiuntiva¹.

Tra le barriere oculari troviamo anche le *barriere oculari ematiche* che, a causa della loro presenza e in concomitanza con lo scarso flusso sanguigno a livello oculare, riducono la biodisponibilità dei farmaci oftalmici somministrati per via sistemica a livello del segmento posteriore dell'occhio, per via orale e per via endovenosa. Queste barriere causano anche un aumento degli effetti collaterali dei farmaci in quanto per raggiungere l'efficacia terapeutica devono essere somministrate dosi elevate di farmaco. Le barriere emato-oculari si distinguono in *barriera emato-acquosa* e *barriera emato-retinica* che a causa della loro posizione nell'occhio e della loro composizione intaccano la penetrazione dei farmaci¹.

La *barriera acquosa del sangue (BAB)* è posizionata anteriormente nell'occhio ed è formata dalle cellule endoteliali dei vasi sanguigni che si trovano nell'iride e dallo strato cellulare non pigmentato dell'epitelio ciliare; questi strati presentano delle giunzioni stette che inibiscono il movimento dei soluti nella porzione anteriore dell'occhio e che allo stesso tempo garantiscono l'equilibrio chimico dei fluidi oculari. Tale barriera permette il passaggio di farmaci idrofobici

di piccole dimensioni che poi vengono eliminati rapidamente ma inibisce la penetrazione di macromolecole anche se alcune risultano essere comunque in grado di attraversare i capillari fenestrati del corpo ciliare¹. Tale barriera, grazie alle sue proprietà, contribuisce a mantenere la trasparenza dell'occhio anche se una sua possibile infiammazione altererebbe la sua integrità¹.

La *barriera emato-retinica (BRB)* garantisce una permeabilità limitata tra il sangue e la retina; essa agisce su due livelli che sono i vasi retinici e la superficie corioepiteliale; a livello di questa superficie distinguiamo una BRB interna composto dalle cellule endoteliali capillari retiniche e una BRB esterna formata dalle cellule epiteliali pigmentate retiniche. Il monostrato dell'epitelio pigmentato retinico separa la superficie della retina neurale dalla coroide e quindi concorre a mantenere la funzione della retina neurale; esso inoltre è responsabile dell'assorbimento della luce e della dissipazione dell'energia termica dovuta alla luce incidente e partecipa attivamente alla risposta immunitaria retinica. Oltre a queste funzioni, esso in realtà rappresenta una barriera altamente resistente che presenta delle giunzioni strette che sigillano gli spazi intercellulari ma che, a sua volta, consente alcuni processi di trasporto specifici che modulano il passaggio di nutrienti e composti, quindi anche di prodotti farmaceutici, che vengono assorbiti selettivamente per poi essere interscambiati tra la coroide e la retina. Per quanto riguarda invece lo strato di cellule endoteliali capillari retiniche che formano lo strato BRB interno, vediamo che queste ultime formano una barriera per le molecole presenti a livello della circolazione sanguigna; anche questo strato presenta delle giunzioni strette e presenta anche delle cellule gliali, gli astrociti, che lo rendono una vera e propria barriera ematica che impedisce la penetrazione di proteine e piccole sostanze lipofobiche. Quindi da ciò possiamo ben capire che la somministrazione sistemica e intravitreale, a causa di queste barriere, consente solo una sufficiente biodisponibilità dei farmaci e ciò richiede l'aumento delle concentrazioni farmaceutiche che a loro volta aumentano gli effetti collaterali¹.

1.3 Meccanismi di assorbimento dei farmaci oculari

Come già noto, affinché un farmaco possa garantire un effetto terapeutico, è necessario che superi le barriere fisiologiche che si interpongono tra il sito di somministrazione e il tessuto o l'organo bersaglio, raggiungendo poi il sito d'azione su cui esercita la sua azione terapeutica. Come descritto nel paragrafo precedente, le barriere che incontra il farmaco sono diverse a seconda del tessuto target e presentano specificità diverse nei vari compartimenti oculari¹.

In questo capitolo verrà esposto il meccanismo con cui i farmaci riescono ad attraversare queste barriere per poi essere assorbiti dalle varie componenti oculari e quindi verrà spiegato come avviene la somministrazione dei farmaci oculari nel segmento anteriore o posteriore dell'occhio, considerando anche gli ostacoli fisiologici che limitano l'efficacia terapeutica¹.

Il segmento anteriore costituisce circa un terzo dell'occhio ed è composto da varie componenti esposte nel paragrafo 1.1. Per quanto riguarda la somministrazione farmacologica, molte formulazioni topiche garantiscono il passaggio dei farmaci a livello di tale segmento ma la concentrazione del principio attivo nel sito previsto risulta spesso ridotta proprio a causa di diverse barriere fisiologiche, quali¹:

- *Barriere statiche* tra cui vi sono l'epitelio corneale, lo stroma corneale e la barriera emato-acquosa¹;
- *Barriere dinamiche* rappresentate dal flusso sanguigno congiuntivale, dal flusso linfatico e dal drenaggio lacrimale¹;
- *Barriere metaboliche* collegate alla presenza dell'enzima esterasi¹;
- *Barriere* create dalla presenza di *pompe di efflusso proteiche*, tra le quali vi è la glicoproteina P e la proteina di resistenza multi farmaco¹.

La somministrazione oftalmica nel segmento anteriore avviene principalmente tramite due vie principali: la *via trans-corneale* e la *via congiuntivale*¹.

La *via trans-corneale* rappresenta un importante meccanismo di assorbimento dei farmaci oftalmici mediante il quale i farmaci attraversano la cornea per poi diffondersi attraverso le diverse componenti oculari quali l'iride, l'umore acqueo, il cristallino e il corpo ciliare. L'assorbimento a livello corneale è regolato da specifiche caratteristiche strutturali. L'epitelio corneale, infatti, a causa delle giunzioni strette, ostacola il passaggio dei farmaci idrofili e favorisce quello dei farmaci idrofobici che però incontrano difficoltà a penetrare a livello dello stroma idrofilo. Il processo di assorbimento è ulteriormente regolato da diversi meccanismi attivi, in particolare dalle pompe di efflusso transmembrana presenti sulla superficie corneale che riducono significativamente l'assorbimento dei farmaci. Un altro fattore determinante è rappresentato, infine, dalle proprietà elettrochimiche della cornea; essa, infatti, poiché è caricata negativamente, garantisce l'assorbimento efficace solamente dei farmaci con carica positiva¹.

La *via congiuntivale* è una via di assorbimento secondaria che presenta come primo ostacolo la congiuntiva. Il farmaco, infatti, deve attraversare la congiuntiva per poi raggiungere la sclera, la coroide, l'epitelio pigmentato retinico e infine la retina. La congiuntiva costituisce una barriera bi-stratificata in quanto è composta da uno strato epiteliale esterno, dotato di giunzioni strette che impediscono la diffusione passiva dei farmaci, e da uno strato stromale interno, ricco di nervi, vasi sanguigni e linfatici che fungono da barriere dinamiche. L'assorbimento farmacologico in tale via è ulteriormente modulato da diversi sistemi fisiologici quali il film lacrimale, che influenza la biodisponibilità del farmaco, le pompe di efflusso transmembrana, che regolano l'espulsione dei farmaci, e gli enzimi esterasi che intervengono nella degradazione delle molecole farmacologiche¹.

Il segmento posteriore, che occupa i restanti due terzi dell'occhio, è responsabile del rilevamento della luce e presenta barriere più complesse e resistenti quali la sclera, la retina, la barriera ematoretinica, l'umor vitreo e la coroide. La penetrazione dei farmaci a livello del segmento posteriore è trascurabile, infatti, solo il 5% dei farmaci oftalmici risulta essere disponibile per il trattamento delle patologie che colpiscono tale segmento ed è guidata dalla *via sclerale* o dalla *via vitreoretinica*¹.

La *via sclerale* rappresenta un importante meccanismo di assorbimento dei farmaci per il segmento posteriore dell'occhio. Tale via presenta come barriera principale la sclera che occupa circa il 95% della superficie oculare; essa è più permeabile della cornea e la sua permeabilità risulta essere inversamente proporzionale al peso molecolare e alla lipofilia del farmaco dal momento che la sua composizione strutturale, ricca di fibrille di collagene, conferisce al tessuto proprietà idrofile. La sclera, inoltre, presenta canali ricchi di liquido al suo interno; il che favorisce il passaggio selettivo di molecole idrofile e con carica positiva¹.

La *via vitreo-retinica*, detta anche via posteriore, rappresenta un complesso sistema di assorbimento in quanto coinvolge diverse strutture oculari che influenzano la biodisponibilità dei farmaci¹. La retina risulta essere la componente fondamentale di questo sistema; essa presenta una struttura multistrato ricca di glicosamminoglicani, che interagiscono con le molecole farmacologiche caricate positivamente, ed è delimitata da membrane limitanti esterne ed interne che separano lo strato retinico sottostante dall'umor vitreo e formano una barriera rinforzata che ostacola la penetrazione dei farmaci¹. La barriera emato-retinica (BRB) costituisce un ulteriore ostacolo alla diffusione farmacologica in quanto quest'ultima è costituita da vasi sanguigni endoteliali ricchi di giunzioni strette che limitano il passaggio del principio attivo e fungono, dunque, da barriera dinamica¹. Anche l'epitelio pigmentato retinico svolge un ruolo cruciale nell'assorbimento farmacologico; esso, infatti, limita il passaggio dei farmaci, soprattutto lipofili e caricati positivamente, in particolare dopo la somministrazione sistemica. L'epitelio pigmentato, inoltre, così come la coroide, è un tessuto lipofilo e la sua permeabilità solitamente aumenta con l'aumentare della lipofilia del farmaco fino a raggiungere un plateau¹. In tale via anche il corpo vitreo ha un'importanza specifica; esso è composto per il 98% da acqua e in quantità inferiori da componenti solidi quali collagene e glicosamminoglicani e funge da barriera selettiva, particolarmente per i farmaci ad alto peso molecolare¹. La coroide, struttura altamente vascolarizzata, complica ulteriormente la somministrazione dei farmaci a livello retinico in quanto agisce come barriera selettiva per i farmaci macromolecolari. Essa, inoltre, è maggiormente resistente al passaggio dei farmaci lipofili e, a causa della sua natura pigmentata, può determinare delle interazioni specifiche con i farmaci. L'assorbimento dei farmaci nel segmento posteriore, infine, è ulteriormente influenzato dalla presenza di trasportatori di efflusso, in particolare della glicoproteina P, che limita la permeabilità del farmaco dalla coroide alla retina e alla camera vitrea¹.

Comprendere tali vie di assorbimento oculare e tali meccanismi è fondamentale per analizzare successivamente i vari metodi di somministrazione e per sviluppare nuovi approcci terapeutici efficaci per la cura e la gestione dei disturbi di un organo così complesso¹.

CAPITOLO 2: METODI TRADIZIONALI DI SOMMINISTRAZIONE DI FARMACI OCULARI

Prima di analizzare i metodi tradizionali di somministrazione dei farmaci oculari, è fondamentale chiarire la distinzione tra somministrazione topica (*topical delivery*) e somministrazione locale intraoculare (*local/intraocular delivery*).

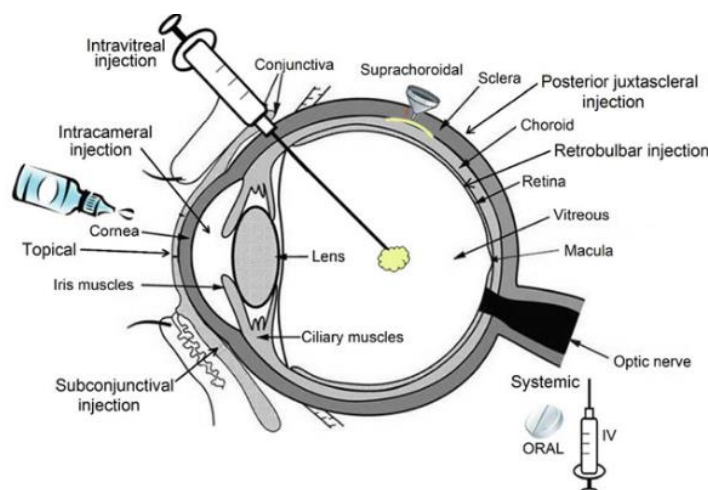


Figura 3: metodi tradizionali di somministrazione farmacologica oculare²³

La *somministrazione topica* si riferisce all'applicazione di un farmaco sulla superficie oculare anteriore, principalmente sulla cornea e sulla congiuntiva; tale approccio rappresenta la modalità di somministrazione più accettata dai pazienti grazie ai diversi vantaggi che offre quali la semplicità di formulazione, la facilità di utilizzo e la ridotta invasività. La somministrazione topica è una tecnica comunemente impiegata per trattare condizioni quali secchezza oculare, irritazioni e infezioni superficiali e, in alcuni casi, viene utilizzata come anestetico in quanto risulta avere una bassa invasività che, unita alla riduzione delle complicanze associate alle tecniche che implicano l'uso degli aghi, la rende particolarmente vantaggiosa. Le opzioni di somministrazione topica possono presentarsi sotto forma liquida, solida o semisolida e consentono di personalizzare i trattamenti in base alle esigenze del paziente e alle specificità delle patologie, il che le rende un pilastro nella gestione delle patologie oculari¹.

Tra i metodi tradizionali, i più comuni sono le *gocce oculari*, i *gel oftalmici* e gli *unguenti*, che verranno analizzati nei paragrafi successivi.

La *somministrazione intraoculare* è, invece, una modalità di somministrazione che permette di depositare il farmaco direttamente sul sito d'azione, consentendo quindi un intervento finalizzato su specifiche aree o tessuti, inclusi quelli appartenenti ai segmenti oculari più interni. Questa tecnica permette di ridurre la distanza di diffusione del farmaco, aumentando così la concentrazione locale di quest'ultimo e riducendo l'esposizione ai siti extra-bersaglio; tali vantaggi consentono, dunque, di minimizzare gli effetti collaterali indesiderati. Un ulteriore beneficio della somministrazione intraoculare è la capacità di bypassare l'epitelio oculare e le

ulteriori barriere oculari, migliorando significativamente la biodisponibilità del farmaco. Grazie alla sua elevata precisione e al suo effetto prolungato, questa tecnica è ampiamente utilizzata in oftalmologia per trattare patologie, anche severe, che coinvolgono i tessuti oculari più interni, quali la retina e il corpo vitreo ed è frequentemente impiegata anche a scopo anestetico¹.

Tra i metodi tradizionali di somministrazione intraoculare si annoverano le *iniezioni intraoculari* che saranno approfondite nel paragrafo 2.3, con particolare attenzione alle diverse tipologie di trattamento disponibili¹.

2.1 Gocce oculari

Le gocce oculari sono una delle forme di somministrazione oculare topica più comune e utilizzata nel trattamento dei disturbi oculari; esse, infatti, rappresentano il 95% dei prodotti oculari commercializzati⁴. Tali gocce oculari sono delle soluzioni liquide oftalmiche che vengono erogate direttamente nella parte anteriore dell'occhio, in particolare sulla superficie oculare per cui non sono invasive e risultano essere facili da somministrare¹.

Quando si discute delle gocce oculari è importante considerare una serie di caratteristiche fondamentali che ne garantiscono l'efficacia e la sicurezza quali:

- Il *pH*: le gocce oculari devono avere un pH che si avvicini il più possibile al pH fisiologico del film lacrimale, che è di circa 7,4. Qualora il pH di tali soluzioni si discosti significativamente da tale valore, il farmaco causerebbe irritazioni oculari e ci sarebbe una riduzione della sua biodisponibilità per cui un pH non conforme andrebbe ad alterare la capacità del farmaco di essere assorbito limitando anche i possibili effetti terapeutici¹;
- La *tonicità*: tale caratteristica riguarda la differenza di pressione osmotica tra due soluzioni. Le gocce oculari generalmente devono essere isotoniche rispetto al film lacrimale ovvero devono presentare la stessa tonicità, compresa tra 0,6 e 1,8. Una tonicità diversa comporterebbe gravi danni alla superficie oculare del paziente con eccessivo dolore e irritazione per cui è cruciale il mantenimento di una tonicità adeguata al fine di evitare reazioni avverse¹;
- La *stabilità*: tale proprietà indica la capacità del farmaco, e quindi delle gocce oculari, di mantenere invariata la propria composizione chimica e fisica durante il periodo di validità, che si estende dal momento della produzione fino al consumo, durante il quale il farmaco deve rimanere stabile e senza alterazioni. Le gocce oculari devono possedere una certa longevità che dipende anche dal pH e dalla tonicità e che può essere messa a repentaglio da fattori quali l'esposizione alla luce, al calore, all'umidità e all'ossigeno che possono accelerare la degradazione del farmaco¹.
- La *sterilità*: tale caratteristica è essenziale per tutti i farmaci, e in particolare per le gocce oculari in quanto l'apertura del flacone espone il farmaco a rischi di contaminazione, in particolare da parte di batteri patogeni come *Pseudomonas aeruginosa*. Tale contaminazione può avere effetti dannosi sulla salute oculare compromettendo anche l'efficacia terapeutica del prodotto ma può essere prevenuta utilizzando delle gocce

oculari contenenti dei *conservanti*, ovvero degli additivi progettati per mantenere la stabilità del prodotto che si suddividono in due categorie: battericidi e batteriostatici; i primi agiscono uccidendo i batteri mentre i secondi ne impediscono la proliferazione¹;

- I *veicoli*: tali agenti non hanno alcuna efficacia terapeutica diretta a livello oculare ma vengono inseriti nelle formulazioni farmaceutiche per regolare la solubilizzazione e la dispersione del farmaco. Essi sono essenziali per garantire la stabilità, la viscosità e la consistenza della formulazione, influenzando dunque l'applicazione e la durata del farmaco. Proprio in base ai veicoli distinguiamo diverse forme farmaceutiche quali colliri, pomate e gel che presentano caratteristiche diverse in termini di consistenza, rilascio del farmaco e modalità di applicazione¹;

Le gocce oculari sono disponibili sotto forma di colliri (*Eye Drops*), di sospensioni oculari (*Eye Suspensions*) e di emulsioni oculari (*Eye Emulsions*)¹.

I *colliri* sono formulazioni oftalmiche liquide in cui il principio attivo è completamente disciolto all'interno della soluzione acquosa. Essi sono progettati per un'applicazione semplice direttamente nel sacco congiuntivale dove avviene l'assorbimento, tuttavia, solo una piccola quantità del farmaco raggiunge i tessuti bersaglio poiché gran parte viene rapidamente eliminata dal drenaggio lacrimale. Per ottenere dunque una concentrazione adeguata, spesso è necessario somministrare dosi frequentemente, il che potrebbe aumentare il rischio di effetti collaterali, sia locali che sistemici⁴.

Le *sospensioni oculari* sono un tipo di somministrazione farmacologica che differiscono dai colliri in quanto presentano un principio attivo che non è completamente disciolto nel solvente acquoso bensì è sospeso sotto forma di particelle solide. Ciò migliora il tempo di contatto con il *cul-de-sac* congiuntivale e garantisce quindi una maggiore ritenzione del farmaco. Tali sospensioni vengono utilizzate per trattare vari disturbi oculari ma, prima di essere utilizzate, devono essere agitate per garantire una distribuzione uniforme delle particelle all'interno del farmaco. Durante la preparazione di tale farmaco, inoltre, è fondamentale valutare la dimensione delle particelle, il loro tasso di dissoluzione nel liquido lacrimale e la loro solubilità in quanto particelle con diametro inferiore ai 10 μm tendono ad avere un'elevata biodisponibilità senza provocare irritazione a differenza delle particelle di diametro maggiore che possono causare diversi fastidi e possono causare anche una lacrimazione riflessa.

Le *emulsioni oculari* rappresentano formulazioni più sofisticate e sono costituite da un sistema bifasico con una fase acquosa e una fase oleosa che vengono stabilizzate mediante tensioattivi o agenti emulsionanti. Questi sistemi sono utili per veicolare farmaci idrofobici e permettono di migliorare il tempo di contatto e la biodisponibilità del principio attivo. Le emulsioni di tipo olio-in-acqua (O/W), in particolare, sono meno irritanti per la superficie oculare e sono dunque particolarmente indicate per il trattamento di patologie che richiedono un rilascio prolungato del farmaco⁴.

2.2 Unguenti e gel oculari

I gel e gli unguenti oculari sono due tipologie di formulazioni semisolide impiegate nella somministrazione topica tradizionale differenti a causa della loro composizione e del loro meccanismo di rilascio.

I *gel oculari* sono formulazioni semisolide caratterizzate da un'elevata componente acquosa e da una viscosità superiore rispetto alle soluzioni oftalmiche trattate nel paragrafo precedente (2.1). La loro viscosità è una caratteristica ottenuta grazie all'aggiunta di polimeri o di eccipienti quali il polivinilpirrolidone e derivati della cellulosa che migliorano il tempo di ritenzione del farmaco a livello della superficie oculare, aumentandone anche la sua biodisponibilità. I gel oculari vengono spesso denominati *sistemi "sol-to-gel"* in quanto questi ultimi si presentano inizialmente come soluzioni liquide viscosi che si trasformano in gel quando entrano in contatto con la superficie oculare a causa di variazioni significative del pH, della temperatura e delle concentrazioni degli elettroliti. Grazie a tale trasformazione viene ridotto il drenaggio lacrimale e quindi prolungato il contatto del farmaco con l'occhio¹. Tra i gel oculari approvati dalla FDA (*agenzia per gli alimenti e i medicinali*) troviamo:

- **Pilocarpina** e **timololo** (*Timoptic-XE®*) per il trattamento del glaucoma¹;
- **Tobramicina** (*Tobradex-ST®*) e **ciprofloxacina** per il trattamento di infezioni batteriche¹;
- **Fluconazolo** e **ganciclovir** per il trattamento di infezioni fungine o virali¹.

Gli *unguenti oculari* sono delle formulazioni semisolide costituite da una base lipidica generalmente composta da vaselina bianca o olio minerale. La loro consistenza garantisce una maggiore ritenzione nel sacco congiuntivale rispetto ai colliri o ai gel e contribuisce a prolungare la biodisponibilità del farmaco. Tali unguenti, grazie alla temperatura corporea, si fondono gradualmente e rilasciano il principio attivo in modo lento e costante. Essi vengono somministrati nella palpebra inferiore, ma, poiché la loro applicazione causa una temporanea visione offuscata, sono più indicati per l'uso notturno¹. Tra gli unguenti oculari più utilizzati troviamo:

- **Acicloguanosina** (*Avaclyr®*) utilizzato per il trattamento della cheratite erpetica¹;
- **Loteprednololo Etabonato** (*Lotemax®*) un cortisone utile per il ridurre l'infiammazione oculare¹.

2.3 Iniezioni intraoculari

Come precedentemente discusso, le iniezioni intraoculari rappresentano un approccio tradizionale per la somministrazione locale di farmaci mirato al trattamento dei tessuti oculari più profondi. Tale modalità consente una gestione più efficace di patologie che coinvolgono le

strutture oculari più interne difficilmente raggiungibili con altri metodi di somministrazione¹. Esistono diverse opzioni di iniezione intraoculare, ognuna progettata per specifici scopi terapeutici, tra cui:

- *Iniezione intrastromale*: è una tecnica utilizzata per somministrare farmaci oftalmici e macromolecole direttamente nello stroma corneale. Tale modalità permette di superare gli ostacoli legati alla diffusione dei farmaci attraverso lo stroma che presenta una struttura densa, compatta e ricca di proteoglicani che ostacolano il passaggio delle molecole, soprattutto di grandi dimensioni. Tale iniezione richiede una precisione tecnica e una particolare attenzione ai protocolli sanitari e permette di prolungare l'emivita del farmaco¹.
- *Iniezione intracamerale*: è una tecnica di somministrazione farmacologica che prevede l'iniezione diretta dei farmaci nel segmento anteriore dell'occhio⁴; tale approccio migliora significativamente la biodisponibilità del farmaco in questa regione, garantendo una distribuzione limitata, ma non trascurabile, anche nel segmento posteriore¹. L'iniezione intracamerale è impiegata solitamente durante interventi chirurgici e, in particolare, a seguito dell'intervento di cataratta dove viene utilizzata per somministrare antibiotici al fine di prevenire l'endofthalmitis e contrastare la formazione di agenti patogeni responsabili di infezioni corneali profonde⁴. Tuttavia, il continuo e rapido ricambio di fluidi nel segmento anteriore causa una riduzione della concentrazione terapeutica del farmaco nel tempo, il che rende necessarie somministrazioni ripetute che, però, causano un incremento del rischio di infezioni¹.
- *Iniezione sopracoroidale*: è una tecnica progettata per la somministrazione dei farmaci nello spazio sopracoroidale, quindi tra la sclera e la coroide, che consente di aumentare la biodisponibilità del farmaco, garantendo una maggiore concentrazione terapeutica di quest'ultimo a livello della coroide. Le iniezioni sopracoroidali sono ideali per formulazioni a rilascio prolungato in quanto l'elevato flusso sanguigno dei corio-capillari causa una rapida rimozione sia delle molecole di piccole dimensioni che delle macromolecole. Questa somministrazione, mirata e prolungata nel tempo, è particolarmente utile per il trattamento di patologie retiniche e coroidali¹.
- *Iniezione intravitreale*: è una tecnica di somministrazione farmacologica che consente l'iniezione di farmaci oftalmici direttamente all'interno del corpo vitreo, favorendo, quindi, un'azione terapeutica nel segmento posteriore dell'occhio⁴. Tale approccio permette ai farmaci di superare le diverse barriere fisiologiche oculari e di raggiungere tutti gli strati oculari, inclusi la coroide, la retina e l'epitelio pigmentato. Per ottenere un effetto terapeutico adeguato, le molecole del farmaco devono attraversare il corpo vitreo diffondendosi successivamente attraverso la coroide e i vari strati retinici per poi essere eliminate mediante due principali vie: anteriore, ovvero attraverso l'umore acqueo, o posteriore, attraverso la retina e la coroide¹. Questa tecnica è ampiamente utilizzata per trattare patologie quali l'edema maculare diabetico, la degenerazione maculare

neovascolare legata all'età e, più recentemente, il glaucoma in quanto essa garantisce un rilascio controllato e prolungato dei farmaci, assicurando una durata d'azione terapeutica di circa sei mesi¹.

- *Iniezione sottoretinica*: è una tecnica di somministrazione intraoculare avanzata che consente la distribuzione diretta dei farmaci nello spazio sottoretinico, una regione extracellulare di pochi micron di spessore situata tra lo strato dei fotorecettori retinici e l'epitelio pigmentato retinico (RPE). Questa modalità di somministrazione, particolarmente utilizzata in ambito clinico per trattamenti sperimentali, permette di indirizzare le macromolecole verso la retina migliorandone la biodisponibilità¹. Nonostante tale potenziale beneficio, la sicurezza di questa tecnica a lungo termine non è stata ancora completamente studiata e dunque confermata¹.
- *Iniezione sottocongiuntivale*: è una tecnica che consente ai farmaci di oltrepassare la barriera congiuntivale e raggiungere i tessuti del segmento anteriore dell'occhio. In passato, questa modalità veniva impiegata anche per scopi anestetici ma, poiché non consentiva al farmaco di raggiungere lo spazio retrobulbare, non garantiva un'adeguata acinesia, motivo per cui il suo utilizzo risulta meno comune oggi. Attualmente, tale tecnica viene utilizzata nel trattamento dell'uveite, dove permette l'iniezione di steroidi e garantisce un'azione antinfiammatoria sostenuta e prolungata, con una durata di circa un mese. L'iniezione sottocongiuntivale, inoltre, è impiegata anche per approcci innovativi che consentono una gestione efficace della pressione intraoculare per circa dieci giorni⁴.
- *Iniezione iuxtasclerale*: è una tecnica di somministrazione mirata al trattamento di patologie che interessano il segmento posteriore dell'occhio che non possono essere gestite attraverso le modalità topiche convenzionali e consente il trasporto di farmaci e materiale genetico a livello retinico. Questa procedura permette il trattamento di condizioni quali la degenerazione maculare legata all'età (ADM), l'edema maculare cistoide, traumi oculari o complicazioni oculari correlate al diabete. L'utilizzo di microaghi avanzati per l'iniezione trans-sclerale ha ampliato le potenzialità di tale tecnica, che viene, attualmente, ritenuta adatta al trasporto di virus adeno-associati per il trattamento genico retinico⁴.
- *Iniezione retrobulbare*: tale tecnica prevede l'uso di un ago lungo, progettato per attraversare la palpebra e la fascia orbitale, consentendo dunque la somministrazione farmacologica nella parte posteriore del bulbo oculare. Questa tecnica viene utilizzata in diverse applicazioni quali la gestione di occhi ciechi e di dolore oculare, attraverso l'iniezione di clorpromazina, e il trattamento dell'edema maculare dovuto ad occlusioni della vena retinica. Tale modalità di somministrazione è ampiamente utilizzata per scopi anestetici in quanto consente di bloccare il nervo ottico, garantendo l'assenza di

percezione visiva, i nervi motori causando quindi immobilità del bulbo e i nervi sensoriali eliminando la sensazione di dolore⁴.

2.4 Limitazioni e svantaggi dei metodi tradizionali

Ogni metodo di somministrazione farmacologica tradizionale, sebbene efficace per specifiche condizioni, presenta comunque degli svantaggi che ne limitano l'efficacia e la sicurezza. In questo paragrafo verranno esaminate le principali criticità e i principali svantaggi delle diverse tecniche di somministrazione oculare, che spingono tutt'oggi la comunità scientifica a sviluppare approcci terapeutici innovativi.

Per quanto riguarda la **somministrazione topica**, essa è il metodo di somministrazione più diffuso e costituisce il pilastro della terapia oftalmica grazie alla sua facilità d'uso¹; tuttavia, presenta limiti significativi quali:

- La *ridotta biodisponibilità*: a causa delle barriere fisiologiche oculari solo una piccola quantità di farmaco raggiunge il sito bersaglio¹;
- La *perdita di farmaco*: a causa del drenaggio lacrimale a livello precorneale si ha una perdita significativa del principio attivo¹;
- La *somministrazione frequente*: necessaria per mantenere dosi terapeutiche adeguate che però aumenta il rischio di effetti collaterali¹.

I *colliri*, in particolare, rappresentano il 95% dei farmaci oftalmici disponibili in commercio ma non sono privi di svantaggi⁴. Essi, infatti, presentano una ridotta ritenzione oculare che limita l'assorbimento del farmaco stesso e possono essere responsabili di irritazioni e danni oculari a causa della presenza di conservanti, di valori di pH diversi da quelli fisiologici e di dosaggi errati¹.

Le *sospensioni oculari* offrono, a differenza dei colliri, tempi di rilascio più lunghi ma presentano specifici limiti quali la scarsa stabilità: la solubilità e l'efficacia del farmaco può, infatti, essere compromessa dal congelamento del farmaco che causa un'agglomerazione delle particelle. Tali sospensioni, inoltre, sono responsabili di gravi irritazioni dovute alla presenza di particelle di diametro superiore a 10 µm che possono causare discomfort e lacrimazione riflessa⁴.

L'*emulsioni oculari*, come analizzato precedentemente, sono composte da fasi oleose e acquose che migliorano la disponibilità del farmaco, ma richiedono tensioattivi e stabilizzanti che possono irritare la superficie oculare. Tali emulsioni, inoltre, hanno problemi di stabilità a lungo termine che compromettono l'efficacia del farmaco⁴.

I *gel* e gli *unguenti oculari* sono una valida modalità di somministrazione farmacologica ma non sono privi di criticità. Entrambi, infatti causano una visione temporanea offuscata dovuta

al fatto che la loro consistenza viscosa interferisce con la vista e risultano essere anche poco accettati dai pazienti in quanto causano una sensazione di corpo estraneo¹. La **somministrazione intraoculare** è una modalità che consente di raggiungere i tessuti più interni dell'occhio, garantendo una valida efficacia terapeutica¹.

Tuttavia, la sua invasività e i rischi associati rappresentano dei limiti e delle sfide specifiche quali:

- *La necessità di una competenza tecnica*: tale modalità infatti richiede operatori altamente qualificati che rispettino i protocolli sanitari al fine di minimizzare le complicanze¹;
- *Eventuali rischi di infezioni*: tale modalità può causare complicanze infettive quali, nei casi più gravi, uveite ed endoftalmite¹;
- *Eventuali danni strutturali*: tale modalità può causare, infatti, emorragie vitreali, distacco di retina o cataratta¹.

Tra le varie opzioni di somministrazione intraoculare esposte in precedenza vi è *l'iniezione intracamerale*; quest'ultima, a causa del rapido ricambio dei liquidi nel segmento anteriore, richiede frequenti iniezioni per mantenere concentrazioni terapeutiche farmacologiche adeguate, il che però aumenta il rischio di infezioni¹.

L'*iniezione intravitreale* risulta, invece, un metodo invasivo che può causare danni a livello retinico quali distacco di retina ma anche ulteriori complicanze come irite, uveite, endoftalmite, emorragie intraoculari e cataratta⁴.

L'*iniezione sottoretinica* è un'opzione terapeutica molto utilizzata in campo clinico la cui sicurezza a lungo termine non è completamente documentata, il che rappresenta un limite invalidante per tale modalità¹.

Infine, l'*iniezione retrobulbare* è sicuramente una tecnica molto utilizzata che però espone il paziente a complicazioni neurologiche e vascolari⁴.

In conclusione, è possibile affermare che tali modalità di somministrazione tradizionale, nonostante i vantaggi specifici, presentano svantaggi evidenti che ne limitano l'efficacia e la sicurezza. Ciò, dunque, sottolinea la necessità di sviluppare nuove strategie terapeutiche e di ottimizzare le tecniche già esistenti, al fine di garantire trattamenti oftalmici sicuri, efficaci e ben tollerati.

CAPITOLO 3: NUOVE TECNOLOGIE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Nel capitolo precedente sono stati analizzati i limiti e gli svantaggi dei metodi tradizionali di somministrazione farmacologica oculare. Tali criticità, come già evidenziato, hanno spinto la ricerca scientifica verso la progettazione di tecnologie innovative che fossero capaci di superare le barriere fisiologiche dell'occhio. Tali modalità di somministrazione presentano come obiettivo principale quello di garantire trattamenti mirati, minimamente invasivi, con una riduzione significativa degli effetti collaterali e un miglioramento della biodisponibilità del farmaco, anche a lungo termine.

Tra le varie soluzioni proposte si annoverano le *lenti a contatto medicate*, gli *idrogel* e *sistemi a rilascio controllato*, i *dispositivi impiantabili*, le *microsfere* e *nanoparticelle* e gli *inserti nel fornice congiuntivale*.

3.1 Lenti a contatto medicate

Le lenti a contatto sono dispositivi medici progettati per correggere difetti refrattivi, quali miopia, ipermetropia e astigmatismo; esse, generalmente, si suddividono in lenti rigide e lenti morbide, ciascuna con caratteristiche specifiche:

- Le *lenti rigide* sono realizzate con materiali meno flessibili ed offrono una maggiore precisione ottica. Esse sono particolarmente indicate in casi di astigmatismo elevato e in altre condizioni particolari quali, ad esempio, il cheratocono;
- Le *lenti morbide* sono, invece, generalmente composte da materiali idrofili. Esse garantiscono un maggior comfort e sono, generalmente, più indicate per l'uso quotidiano.

Attualmente più di 100 milioni di persone nel mondo indossano lenti a contatto per la correzione degli errori refrattivi però, oltre alla loro funzione correttiva, tali dispositivi possono essere utilizzati come bende protettive trasparenti per la cornea e la sclera e, se progettate con una struttura che meglio si adatti alle caratteristiche molecolari di un farmaco, possono agire come sistemi di somministrazione farmacologica, permettendo un rilascio prolungato del principio attivo nel film lacrimale post-lente⁵.

Le lenti a contatto medicate sono delle lenti morbide utilizzate per il trattamento di patologie che interessano il segmento anteriore dell'occhio. Tale trattamento terapeutico generalmente richiede che il farmaco rimanga localizzato a lungo sulla superficie oculare per trattare condizioni che colpiscono direttamente quest'area, come alcune infezioni, oppure richiede che il farmaco debba raggiungere l'umore acqueo, per trattare patologie più profonde del segmento anteriore; risultati difficili da ottenere sia con la somministrazione sistemica che con la somministrazione topica. L'uso di lenti a contatto come sistemi di somministrazione farmacologica rappresenta di fatto una soluzione innovativa e promettente, capace di superare i limiti dei metodi tradizionali e migliorarne, dunque, l'efficacia terapeutica⁵.

Il meccanismo di rilascio del farmaco contenuto nelle lenti a contatto medicate consente di regolare i livelli del principio attivo nelle strutture oculari in base alla velocità di rilascio. Una volta rilasciato, il farmaco, di fatto, viene rapidamente trasferito attraverso il liquido lacrimale post-lente nell'arco di pochi secondi e rimane sulla superficie corneale per diverso tempo. Tale permanenza prolungata favorisce un maggiore accumulo intraoculare, migliorando significativamente la risposta terapeutica rispetto alla somministrazione tradizionale tramite colliri. Le lenti a contatto medicate, infatti, se progettate opportunamente, possono aumentare la biodisponibilità oculare fino al 50% e possono consentire una riduzione della dose necessaria per ottenere l'effetto terapeutico desiderato, riducendo al contempo gli effetti collaterali sistemici associati ai colliri, grazie ad un rilascio controllato che minimizza l'assorbimento attraverso la congiuntiva o il sistema nasolacrimale⁵.

Tra i vantaggi delle lenti a contatto terapeutiche riscontriamo anche:

- Un *dosaggio preciso* e personalizzato⁵;
- La *possibilità di incorporare due o più principi attivi* anche in quantità elevate⁵;
- La *conservazione dell'integrità dell'epitelio corneale* e, dunque, il mantenimento della qualità visiva⁵;
- La *permanenza prolungata sulla superficie oculare* che permette un'applicazione comoda una volta al giorno⁵;
- Un *turnover lacrimale ridotto* che permette un maggiore accumulo del farmaco sulla superficie corneale⁵;
- L'*assorbimento sistemico minimizzato*⁵;
- La *possibilità di personalizzazione* in termini di dosi, velocità di rilascio e dimensioni in modo da coprire aree specifiche della cornea e della sclera e garantire una penetrazione efficace del farmaco⁵;
- La *correzione simultanea* dei difetti refrattivi combinata con il trattamento terapeutico⁵.

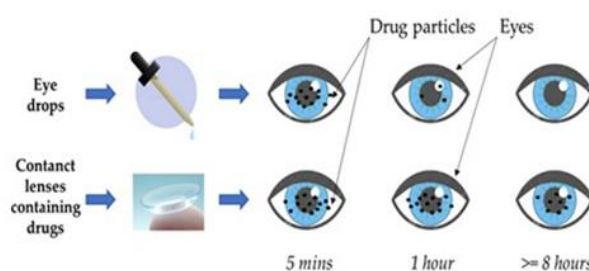


Figura 4: rappresentazione del tempo prolungato di rilascio farmacologico sulla superficie oculare delle lenti a contatto medicate rispetto alle gocce oculari²⁷

Numerosi studi hanno evidenziato come i pazienti affetti da patologie oculari croniche mostrano una maggiore accettazione delle lenti a contatto medicate rispetto ad altri sistemi di somministrazione farmacologica, quali le iniezioni sottocongiuntivali o i tappi lacrimali; inoltre è stato dimostrato anche come l'utilizzo di lenti a contatto terapeutiche, a seguito di interventi chirurgici, quale ad esempio l'intervento per la cataratta, migliora significativamente il comfort

del paziente e la stabilità del film lacrimale, senza compromettere la guarigione dell'incisione corneale⁵.

In merito alla progettazione delle lenti a contatto medicate, è possibile notare come quest'ultima abbia compiuto notevoli progressi a partire dagli anni 2000, grazie allo sviluppo di tecnologie innovative che consentono di caricare quantità adeguate del farmaco, senza compromettere le proprietà ottiche e la biocompatibilità delle lenti, e che permettono di regolare il rilascio controllato del farmaco in base al periodo di trattamento desiderato⁵.

Attualmente, esistono diverse strategie per preparare le lenti a contatto caricate con farmaci, che vengono classificate in due principali categorie a seconda del materiale di partenza utilizzato⁵:

- *Lenti a contatto commerciali adattate alla somministrazione farmacologica*: questa categoria include lenti già disponibili in commercio progettate per la correzione visiva che vanno incontro ad un'ulteriore lavorazione mediante la quale il farmaco viene caricato. Tale farmaco può essere incorporato nella fase acquosa dell'idrogel oppure può essere iniettato in modo da interagire con i componenti polimerici della lente e garantire un tasso di rilascio che dipende dall'affinità che vi è tra il farmaco e il materiale. Il processo di caricamento dipende dalla concentrazione del farmaco, infatti, quando più maggiore è la concentrazione, tanto più elevata sarà la quantità caricata e richiede tempo, diverse ore o addirittura giorni, in quanto il farmaco deve diffondersi attraverso la matrice della lente fino agli strati più profondi raggiungendo un equilibrio ottimale, indispensabile per garantire successivamente un rilascio prolungato ed efficace del farmaco. Diversi studi hanno però dimostrato come l'agitazione termica, ad ultrasuoni e il riscaldamento moderato (fino a 60 °C) possono accelerare tale processo di caricamento⁵.
- *Lenti a contatto progettate su misura*: questa categoria, invece, comprende le lenti sviluppate specificamente per la somministrazione farmacologica mediante la polimerizzazione di monomeri funzionali che conferiscono alla lente proprietà specifiche per interagire con le molecole del farmaco. Tali monomeri vengono selezionati con cura per controllare la capacità di legare il farmaco mediante interazioni chimiche specifiche (es. scambio ionico) e garantire la conservazione delle proprietà ottiche, della biocompatibilità e delle dimensioni della lente. Ad esempio, i monomeri ionici come il metacrilammide propiltrimetilammonio cloruro (MAPTAC) o il 2-metacrilossietilfosfato (MOEP), integrati in lenti a base di pHEMA, consentono di caricare e rilasciare farmaci con carica opposta, sfruttando interazioni ioniche stabili⁵.

Più recentemente è stata progettata un'ulteriore strategia innovativa per la progettazione delle lenti a contatto che si basa su un *approccio bio-ispirato*; tale approccio imita i processi naturali biologici umani in modo da migliorare la progettazione di sistemi di somministrazione farmacologica, tra i quali ritroviamo anche le lenti a contatto medicate. La bio-ispirazione consente di ottimizzare il carico dei farmaci e il rilascio controllato di questi ultimi utilizzando

i sistemi biologici naturali quali, ad esempio, le proteine sensibili agli stimoli fisiologici oppure i lipidi che vengono combinati con precisione in modo da ottenere materiali con alte prestazioni sfruttando l'imprinting molecolare; una tecnologia che, durante la polimerizzazione, permette di generare delle cavità con elevata affinità per determinati farmaci. Gli approcci bio-ispirati permettono di sviluppare idrogel flessibili e funzionali capaci di riconoscere selettivamente i farmaci e di adattarsi all'ambiente fisiologico e trovano applicazioni concrete nella progettazione di lenti a contatto per il rilascio di farmaci antistaminici o inibitori enzimatici.⁵

In conclusione, i vantaggi di tali lenti medicate sono innumerevoli ma, nonostante ciò, vi sono tutt'oggi sfide significative da risolvere per ottenere lo sviluppo industriale di tale tecnologia, tra le quali si annoverano l'assorbimento limitato dei farmaci nei materiali commerciali, il rilascio rapido e spesso inefficace e l'assenza di test standardizzati in vitro per la dinamica del film lacrimale. La composizione delle lenti a contatto di fatto determina una certa affinità di legame per ciascun farmaco ma ancora non è stato individuato un metodo valido per adattare con precisione la quantità di farmaco caricato e il profilo di rilascio a quelle che sono le esigenze di ciascuna patologia che richiederebbero un approccio personalizzato e una specifica coppia farmaco-lente a contatto. Tali svantaggi e incertezze comportano, dal punto di vista normativo, rischi di approvazione e commercializzazione che dunque costituiscono ulteriori ostacoli per l'adozione industriale di queste soluzioni innovative⁵.

Progressi come modelli matematici, test ex vivo e dispositivi "eye-on-a-chip" potrebbero essere d'aiuto per ottimizzare le prestazioni delle lenti a contatto e, più in generale, le conoscenze raccolte negli ultimi vent'anni e l'attuazione degli approcci bio-ispirati potrebbero fornire un feedback adeguato per l'ottimizzazione dei progetti e per trasformare tali lenti a contatto in dispositivi teranostici ovvero dispositivi in grado di garantire un effetto terapeutico e al contempo di permettere la diagnosi di varie patologie⁵.

3.2 Idrogel e sistemi a rilascio controllato

Come già precedentemente accennato, tra le innovazioni nella somministrazione farmacologica oculare si annoverano gli idrogel, che rappresentano un avanzato sistema di rilascio controllato dei farmaci⁶.

Gli idrogel sono dei sistemi idrofili formati da lunghe catene tridimensionali polimeriche in grado di assorbire elevate quantità di acqua rimanendo comunque insolubili nelle soluzioni acquose. Tali sistemi presentano condizioni per la fabbricazione relativamente miti rispetto ai polimeri idrofobici, infatti, la formazione del gel avviene a temperatura ambiente e raramente sono necessari solventi. Essi possono essere composti sia da polimeri naturali che da polimeri sintetici⁶:

- Gli *idrogel a base di polimeri naturali* presentano proprietà meccaniche limitate, possono presentare potenziali rischi di contaminazione da parte di agenti patogeni ed evocare eventuali risposte immunitarie ed infiammatorie; ciò nonostante, essi offrono

caratteristiche e proprietà vantaggiose quali la biocompatibilità intrinseca e la biodegradabilità⁶;

- Gli *idrogel a base di polimeri sintetici*, al contrario, non possiedono tali proprietà bioattive intrinseche, tuttavia, presentano strutture ben definite e facilmente modificabili in modo da conferire degradabilità e funzionalità personalizzate⁶.

Gli idrogel sono dei sistemi che trovano impiego in molti settori e, grazie alle loro proprietà fisiche e chimiche uniche, risultano essere molto vantaggiosi nel campo delle applicazioni biomediche, in particolare per il rilascio controllato dei farmaci. Essi, infatti, permettono al farmaco di diffondersi all'interno del gel e vengono considerati degli ottimi serbatoi di farmaci. Inoltre, grazie alle loro caratteristiche quali la biocompatibilità, la capacità di incapsulare farmaci e bio-macromolecole, quali proteine e DNA, e di rilasciare questi ultimi in modo controllato sono ritenuti dei validi candidati per la somministrazione farmacologica⁶.

Nel campo della farmacologia oculare, tali sistemi offrono una soluzione promettente per superare le criticità delle terapie convenzionali, quali i colliri. Come già precedentemente detto, infatti, a causa delle barriere fisiologiche, meno del 5% della dose del collirio raggiunge il tessuto target. Gli idrogel rappresentano dunque dei sistemi in grado di migliorare la biodisponibilità dei farmaci oculari, aumentando il tempo di permanenza del farmaco a livello della superficie oculare, proteggendo il principio attivo dal drenaggio lacrimale e garantendo un rilascio controllato nel tempo di quest'ultimo in modo da ridurre la frequenza di dosaggio e migliorare la compliance del paziente⁷.

Gli idrogel possono essere progettati in modo da rilasciare farmaci in risposta a degli stimoli specifici che possono essere, ad esempio, variazioni della temperatura o del pH come succede per gli idrogel termosensibili⁸.

Esistono diverse tipologie di idrogel per la somministrazione dei farmaci oculari, tra le quali si annoverano:

- *Lenti a contatto morbide a rilascio farmacologico*: sono la forma più comune di idrogel nel campo della somministrazione oculare. Esse sono caricate con farmaci e offrono un rilascio controllato di quest'ultimo nel segmento anteriore dell'occhio. Tale modalità viene utilizzata per somministrare una varietà di farmaci, tra i quali vi è il timololo maleato utile per il trattamento del glaucoma⁸.
- *Idrogel per il rilascio topico di farmaci*: sono formulati per rilasciare in modo controllato il farmaco sulla superficie oculare. Un esempio significativo di tale tecnologia sono gli anelli di idrogel progettati per rilasciare ofloxacina nel segmento posteriore dell'occhio. Tale strategia si dimostra altamente efficace per superare le barriere fisiologiche e, dunque, aumentare la biodisponibilità del farmaco a livello del segmento posteriore⁹;
- *Idrogel per il rilascio di farmaci intravitreali*: sono progettati per rilasciare farmaci direttamente nel vitro senza la necessità di iniezioni intravitreali ripetute che possono comportare una serie di complicanze. Tali idrogel occupano solo un piccolo volume

dello spazio vitreo senza interferire con la funzione visiva e sono progettati per degradarsi nel tempo⁹;

- *Idrogel iniettabili*: tra i quali vi sono gli *idrogel in situ gelificanti*, vengono somministrati tramite iniezione nell'umor vitreo e rappresentano un'opzione avanzata per la somministrazione farmacologica nel segmento posteriore dell'occhio. Tali idrogel in situ gelificanti sono liquidi a temperatura ambiente e poi gelificano a contatto con i componenti oculari. Essi vengono utilizzati per il rilascio di farmaci e di anticorpi anti-VEGF, utili per il trattamento di malattie retiniche, quali la degenerazione maculare legata all'età e la retinopatia diabetica⁷;
- *Sostituti del vitreo a base di idrogel*: sono impiantati generalmente a seguito della vitrectomia, ovvero della rimozione del vitreo, che può essere necessaria per diverse patologie oculari. Tali sostituti sono in grado di simulare le proprietà fisiche e chimiche dell'umor vitreo biologico senza andare ad alterare la qualità della visione⁹.

Attualmente, in commercio, sono disponibili diversi prodotti oftalmici a base di idrogel, tra cui si annoverano:

- Il *Timoptic® GFS*, il *Timoptic-XE*, entrambi contenenti come principio attivo il Timololo maleato e il *Pilopine HS®* a base di Pilocarpina, per il trattamento del glaucoma⁷;
- L'*Iluvien®*, a base di Fluocinolone Acetonide, e l'*Ozurdex®*, a base di Desametasone per il trattamento dell'edema maculare⁷;
- Il *Retisert®*, contenente come principio attivo il Fluocinolone Acetonide, per il trattamento dell'uveite posteriore cronica non infettiva⁷.

La ricerca nel campo degli idrogel per la somministrazione oculare di farmaci è tutt'oggi in continua evoluzione e le attuali ricerche si soffermano sulla possibilità di risolvere le criticità associate a tali sistemi⁷, quali:

- *Proprietà meccaniche*: alcuni idrogel possono presentare proprietà meccaniche non compatibili con l'applicazione oculare; essi, infatti, possono risultare troppo fragili o poco resistenti alla degradazione nell'ambiente oculare e ciò potrebbe causare problemi durante la lavorazione e potrebbe alterare la velocità e il controllo del rilascio⁹;
- *Biocompatibilità a lungo termine*: generalmente i materiali in idrogel sono biocompatibili ma alcuni componenti o i prodotti di degradazione potrebbero causare irritazione o infiammazione a lungo termine⁹;
- *Caricamento e rilascio del farmaco*: il caricamento dei farmaci idrofobici negli idrogel può essere problematico così come il controllo preciso del rilascio di questi ultimi;
- *Sterilizzazione*: la procedura di sterilizzazione degli idrogel può risultare complessa e potrebbe alterare la struttura e le proprietà del materiale, influenzando il meccanismo di rilascio del farmaco^{8/9};
- *Costo di produzione*: la produzione degli idrogel con proprietà specifiche risulta essere molto costosa, soprattutto nel caso di tecnologie avanzate⁸.

Diverse strategie sono state sviluppate per contrastare tali svantaggi e migliorare il caricamento e il rilascio dei farmaci dagli idrogel, tra le quali vi sono l'uso di sistemi colloidali come microemulsioni, l'imprinting molecolare e l'impregnazione con solventi supercritici⁸.

In conclusione, nonostante i limiti, gli idrogel rappresentano un'area di ricerca promettente per il rilascio controllato dei farmaci oculari. Tali sistemi, infatti, offrono numerosi vantaggi rispetto ai metodi convenzionali e grazie alla loro efficacia, accertata mediante la sperimentazione in vivo, risultano candidati ideali per il trattamento di diverse patologie oculari⁸.

3.3 Dispositivi impiantabili

Un metodo innovativo per la somministrazione farmacologica è rappresentato dai *dispositivi o sistemi impiantabili* (IDDS) utilizzati principalmente per il trattamento di diverse patologie oculari croniche. Tali dispositivi offrono vantaggi significativi rispetto ai metodi di somministrazione convenzionali e sono progettati per essere impiantati nei tessuti oculari, garantendo un rilascio prolungato del farmaco per periodi che possono durare mesi o addirittura anni, permettendo un controllo prolungato delle condizioni patologiche nel tempo. L'impianto sito-specifico, infatti, consente di raggiungere concentrazioni farmacologiche più elevate nell'area target, evitando il coinvolgimento di tessuti extra-bersaglio e migliorando l'efficacia del trattamento¹⁰.

Gli IDDS presentano come vantaggio quello di minimizzare il dolore associato ai trattamenti parenterali e garantire il mantenimento della concentrazione del farmaco nella finestra terapeutica, grazie a un rilascio controllato e continuo¹⁰. Mediante tali caratteristiche questa tecnologia è stata impiegata con successo per la produzione di farmaci destinati al trattamento di patologie oculari croniche come il glaucoma, l'uveite, l'endofthalmitis, le sindromi dell'occhio secco, la degenerazione maculare legata all'età e la retinopatia diabetica. Tra i prodotti commerciali più noti si annoverano l'*Ozurdex*®, (Allergan Co., Ltd.), il *Retisert*® (Bausch & Lomb), il *Vitraser*® (Bausch & Lomb) a base di Ganciclovir e l'*I-vation*® (Surmodics Inc.) a base di Desametasone¹⁰.

I dispositivi impiantabili possono essere classificati in due categorie principali, in base alla scelta del polimero utilizzato che è un elemento cruciale per regolare il profilo di rilascio del principio attivo¹⁰:

- *Dispositivi impiantabili biodegradabili*: questi impianti sono realizzati con polimeri biodegradabili che si degradano progressivamente una volta impiegati nei tessuti biologici, escludendo la necessità di una successiva rimozione chirurgica. La dinamica di degradazione è influenzata dal tipo di polimero e dal grado di reticolazione. Tra i polimeri più utilizzati si annoverano il *PLGA*, il *policaprolattone* e l'*acetil-trietilcitrato*, impiegati nello sviluppo di dispositivi commerciali come l'*Ozurdex*®, il *Posurdex*®, il

Dexycu® a base di Desametasone e il *Durysta®* avente come principio attivo il Bimatoprost¹⁰;



Figura 5: impianto biodegradabile (Ozurdex)²⁸

- *Dispositivi non biodegradabili*: questi impianti sono realizzati con polimeri non biodegradabili. Essi garantiscono un rilascio del farmaco a lungo termine e presentano un'elevata biocompatibilità; tuttavia, una volta esaurito il principio attivo, è necessaria la loro rimozione chirurgica. Tra i polimeri comunemente utilizzati si annoverano l'EVA, il poliimmide, il polietilene-tereftalato e i siliconi impiegati in vari dispositivi quali il *Retisert®* e l'*Iluvien®* entrambi a base di Fluocinolone acetone, il *Vitrasert®* contenente Ganciclovir e il *Renexus®* che presenta come principio attivo un fattore neurotrofico ciliato¹⁰.



Figura 6: impianti non biodegradabili (Iluvien/ Retisert, Vitrasert)²⁸

Le tecniche principali per la preparazione degli IDDS includono¹⁰:

- *La colata con solvente*: tecnica efficiente utilizzata per produrre inserti polimerici e impianti attraverso la fusione di soluzioni polimeriche contenenti farmaci e plastificanti. La scelta delle condizioni sperimentali, quali il riscaldamento e la liofilizzazione, in tale tecnica dipende dal tipo e dalla stabilità termica del farmaco¹⁰.
- *L'estrusione hot-melt*: tecnica che prevede la fusione o l'ammorbidimento dei polimeri inseriti all'interno di uno stampo mediante un sistema di trasposto. In questa tecnica ogni fase (riscaldamento, miscelazione, flusso nello stampo e lavorazione) influisce sulle caratteristiche finali del prodotto¹⁰.
- *L'elettrofilatura*: tecnica che permette di controllare la forma, il diametro, le proprietà superficiali e la porosità dell'impianto, consentendo anche la produzione di dispositivi nanometrici e offrendo la possibilità di somministrare contemporaneamente più farmaci¹⁰.

Con le nuove innovazioni tecnologiche sono state implementate ulteriori tecnologie per sviluppare tali inserti, quali¹⁰:

- La stampa 3D che permette di creare impianti personalizzati, regolandone la forma, le dimensioni e i dosaggi, tenendo conto delle esigenze cliniche¹⁰;
- La pressatura isostatica a caldo che permette la produzione di impianti metallici (es. in titanio o in acciaio ossidabile) andando a comprimere polveri e altre componenti ad alta temperatura¹⁰;
- La fusione laser selettiva che utilizza un laser ad alta intensità per fondere le polveri e creare impianti più complessi¹⁰;

I sistemi in situ che vengono progettati attraverso meccanismi di reticolazione chimica, fotosensibilizzazione e cambiamenti di pH o temperatura e che offrono una maggiore stabilità, un rilascio controllato e una semplicità di somministrazione¹⁰.

La scelta del sito di impianto del dispositivo dipende da diversi fattori, tra cui la farmacocinetica, la biocompatibilità e le esigenze cliniche specifiche e deve tener conto del fatto che una stretta vicinanza tra il sito di inserimento e il tessuto bersaglio consente di ottenere un'elevata concentrazione di farmaco nel tessuto target, massimizzandone l'efficacia¹⁰.

I siti di impianto più comuni per tali dispositivi impiantabili includono:

- Le *iniezioni intravitreali*, utilizzate in particolare per la somministrazione di corticosteroidi, agenti antiVEGF ed antivirali¹⁰;
- Le *iniezioni intra-camerale*, che negli ultimi anni hanno ricevuto particolare attenzione¹⁰;
- Le *iniezioni sottocongiuntivali*, ritenute un metodo molto efficace per raggiungere livelli elevati di farmaco nelle aree vitreali e retiniche¹⁰.

Gli IDDS, infine, per essere approvati e commercializzati negli Stati Uniti devono seguire diverse linee guida di progettazione e produzione dettate dalla FDA in modo da rispettare le pratiche di fabbricazione. Essi, inoltre, devono essere sottoposti ad una serie di test di laboratorio richiesti prima del commercio che controllano la sterilità, quindi l'assenza di microorganismi sulla superficie del dispositivo, la biocompatibilità, che stabilisce se il materiale è sicuro e non causa reazione avverse, e le caratteristiche fisiche, chimiche e meccaniche di tali tecnologie. A seguito di tali valutazioni sarà dunque garantita la sicurezza, l'efficacia e l'idoneità di tali dispositivi clinici¹⁰.

In conclusione, è possibile affermare che l'impiego degli IDDS rappresenta una soluzione vantaggiosa per la gestione di numerosi disturbi oculari cronici in quanto, rispetto alle tradizionali forme di somministrazione farmacologica oculare, essi offrono benefici significativi, quali la somministrazione meno frequente, l'azione farmacologica sostenuta e localizzata e il superamento di diverse barriere oculari. Tuttavia, questi dispositivi non sono privi di limitazioni che ne condizionano l'efficacia e l'applicazione. In primo luogo, gli IDDS sono considerati una tecnica invasiva e, in particolare, i dispositivi non biodegradabili

presentano lo svantaggio di richiedere un intervento chirurgico per la loro rimozione a seguito dell'esaurimento del principio attivo. Un altro ostacolo significativo è rappresentato dalle dimensioni ridotte di questi dispositivi che necessitano però di farmaci estremamente potenti per garantire un rilascio prolungato, infatti, sebbene questo approccio sia efficace con la maggior parte degli steroidi, può risultare problematico per molecole di grandi dimensioni. Infine, il costo degli IDDS, rispetto ai metodi convenzionali, costituisce un ulteriore svantaggio che limita l'accessibilità e la diffusione su larga scala di questa tecnologia¹⁰.

3.4 Microsfere e nanoparticelle

Le *microsfere* e le *nanoparticelle* sono dei sistemi di somministrazione indicati per i farmaci colloidali, le cui dimensioni variano nell'intervallo micrometrico e sub-micrometrico¹¹.

Le *microsfere* sono particelle di dimensione superiore ad 1 μm , a differenza delle nanoparticelle che presentano dimensioni nell'intervallo nanometrico inferiori ad 1 μm ¹¹.

Tali sistemi sono stati sviluppati per superare le problematiche legate alla scarsa solubilità di alcuni farmaci, per consentire la formulazione di soluzioni iniettabili a lunga durata, quindi a rilascio prolungato, e per garantire una somministrazione mirata con conseguente targeting farmacologico specifico¹¹.

Negli ultimi anni, il loro impiego è stato rivalutato per la somministrazione dei farmaci oftalmici¹¹. L'obiettivo primario di questi sistemi, nel campo della farmacologia oculare, è ottimizzare le formulazioni aqueose dei colliri, abolendo gli svantaggi associati alla rapida eliminazione a livello pre-corneale. Tali sistemi cercano, inoltre, di conservare la facilità di applicazione dei colliri liquidi garantendo allo stesso tempo un'azione oftalmica prolungata ed efficace¹¹.

Le microsfere sono composte da materiali biodegradabili e biocompatibili, quali polimeri naturali e sintetici, ed offrono svariati vantaggi¹¹. Esse, infatti:

- Proteggono i farmaci dalla degradazione e dalla clearance fisiologica grazie all'incapsulamento del farmaco¹³;
- Rilasciano farmaci ad una velocità controllata che permette di mantenere alti i livelli terapeutici del farmaco nel tessuto bersaglio per un periodo di tempo prolungato in modo da ridurre la frequenza di dosaggio^{13/12};
- Consentono una terapia personalizzata grazie alla somministrazione di dosi adeguate di principio attivo, che dipendono, a loro volta, dalla quantità di microsfere iniettate¹³.

La dimensione di tali microsfere è un fattore rilevante da considerare nel caso della somministrazione farmacologica oftalmica; di fatto, le particelle più piccole sono maggiormente tollerate dai pazienti rispetto alle particelle più grandi che, inoltre, presentano una cinetica di eliminazione più lenta che rappresenta uno svantaggio significativo¹².

D'altro canto, le microsfere non sono prive di limitazioni e criticità. Esse, infatti:

- Possono essere difficili da produrre con dimensioni coerenti e con particelle uniformi^{12/17};
- Possono causare irritazione e infiammazione nel sito di iniezione¹²;
- Potrebbero non essere adatte per somministrare alcuni farmaci, soprattutto quelli instabili e con basso peso molecolare¹².

Tali microsfele possono essere somministrate a livello oculare attraverso diverse vie, tra cui l'iniezione intravitreale, l'iniezione supracoroidea e l'impianto sottocongiuntivale. La scelta dipenderà dalle proprietà del farmaco e dal tessuto oculare^{11/13}. Ad esempio, l'iniezione intravitreale è adatta per la somministrazione di farmaci alla retina, mentre l'iniezione supracoroidea è più indicata per i farmaci che devono raggiungere anche la coroide^{13/17}.

Un esempio significativo di tale tecnologia è rappresentato dall'uso di microsfele di polimetimetacrilato (PMMA) caricate con ketorolac in un dispositivo chiamato bobina oculare¹⁴.

Le nanoparticelle, così come le microsfele, possono essere composte da vari materiali, tra cui vi sono i polimeri, i lipidi e i metalli. Tali tecnologie, rispetto alle microsfele, presentano vantaggi più notevoli che includono la biodegradabilità, la non tossicità, la biocompatibilità e la muco-adesività¹⁵. Esse, inoltre:

- Aumentano la solubilità e la stabilità del farmaco¹⁵;
- Migliorano la permeabilità e la biodisponibilità del farmaco in quanto, grazie alle loro dimensioni, riescono a penetrare le diverse barriere oculari¹⁵;
- Prolungano il rilascio del farmaco¹⁵;
- Riducono la degradazione dei farmaci instabili¹⁵;
- Riducono al minimo gli effetti collaterali¹⁵.

Le nanoparticelle trovano impiego in diverse applicazioni oftalmiche, tra cui:

- La somministrazione di farmaci per il trattamento di patologie retiniche, quali retinopatia diabetica, retinoblastoma, retinite pigmentosa e per il trattamento della neovascolarizzazione coroidale^{16/17};
- La somministrazione genica per il trattamento delle malattie genetiche oculari^{16/17};
- L'imaging per la diagnosi e il monitoraggio delle malattie oculari^{16/17};
- La progettazione di protesi retiniche per il ripristino della vista¹⁷.

Tali sistemi possono essere somministrati attraverso diverse vie che includono la via topica, l'iniezione intravitreale, l'iniezione endovenosa, trans-sclerale, supracoroidea, subretinica e la somministrazione sistemica¹⁷. Anche in questo caso la scelta dipende dalla tipologia di farmaco e dal tessuto target; ad esempio, l'applicazione topica è particolarmente promettente per il trattamento delle patologie del segmento anteriore, quali glaucoma e la secchezza oculare¹⁷.

Le nanoparticelle trovano un impiego sicuramente più vasto rispetto alle microsfele; il che, però, non le rende prive di criticità¹⁷. Esse infatti:

- Possono essere difficili da produrre in modo uniforme¹⁷;
- Possono essere costose da produrre¹⁷;
- Possono presentare un certo grado di tossicità a lungo termine che dipende dalle dimensioni, dalla forma, dal materiale e dalla superficie delle particelle stesse¹⁷.

Tra i diversi tipi di nanoparticelle studiate per la somministrazione farmacologica oftalmica vi sono le nanoparticelle polimeriche, i nanogel, i liposomi, le micelle, i dendrimeri, le nanoparticelle di chitosano, le nanoparticelle proteiche, le nanoemulsioni, le nanosospensioni, le nanoparticelle lipidiche solide e i vettori lipidici nanostrutturati^{16/17}.

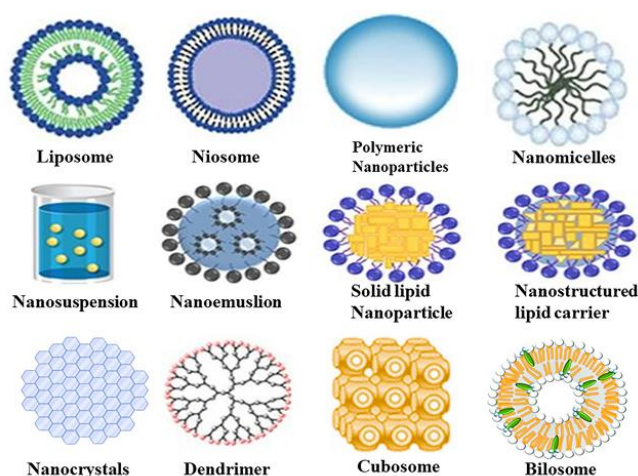


Figura 7: illustrazione delle varie piattaforme nanostrutturate²⁶

Alcune delle nanoparticelle oftalmiche approvate dalla FDA sono:

- *Iluvien*, un impianto a base di Fluocinolone acetone non biodegradabile, impiegato nel trattamento dell'edema maculare diabetico¹⁸;
- *Triesence*, una sospensione avente come principio attivo il Triamcinolone acetone, utilizzata per l'edema maculare¹⁸;
- *Visudyne®*, un liposoma avente come principio attivo la Verteporfina, utilizzato per il trattamento dell'edema maculare legato all'età (AMD)¹⁸;
- *Macugen®*, una nanoparticella di Pegaptanib sodico, utilizzata per il trattamento dell'AMD umida¹⁸.

La somministrazione oculare dei farmaci a base di microsfere e nanoparticelle è, tutt'oggi, in continua evoluzione. Tra le varie tecnologie promettenti si annoverano i sistemi di rilascio di farmaci stimolanti che includono microsfere e nanoparticelle progettate per rilasciare i principi attivi in risposta a stimoli specifici, quali cambiamenti di pH o di temperatura¹⁸.

In conclusione, è possibile affermare che, nonostante la ricerca preclinica sulle microsfere abbia assistito a progressi tecnologici distintivi, pochi sistemi hanno raggiunto l'approvazione sul mercato per l'uso clinico¹⁷. Le nanoparticelle, in alternativa, risultano essere una tecnologia avente un enorme potenziale nel campo oftalmico in quanto migliorano l'efficacia del farmaco,

riducono gli effetti collaterali e migliorano la compliance del paziente¹⁸. Tali nanoparticelle presentano comunque sfide significative che riguardano la stabilità delle nanoparticelle, la loro sicurezza a lungo termine e la possibilità di sviluppare nanoparticelle uniformi tra loro, indirizzate verso specifici tessuti¹⁸. Ciò nonostante, la ricerca e lo sviluppo in questo campo sono promettenti; il che accentua la possibilità di rendere tali tecnologie più sicure ed efficaci in modo da essere impiegate per il trattamento di un'ampia gamma di malattie oculari¹⁸.

3.5 Inserti nel fornice congiuntivale

La congiuntiva, come già precedentemente detto, svolge diversi ruoli, quali la protezione della superficie oculare e la produzione di film lacrimale. Essa è particolarmente attiva nel trasporto dei farmaci verso i tessuti più profondi dell'occhio e nei processi di eliminazione del farmaco a livello della circolazione sistemica. Ciò è reso possibile dalla presenza di diversi processi di trasporto che rendono la congiuntiva una via di somministrazione farmacologica di rilevante importanza¹⁹.

Gli inserti congiuntivali sono, infatti, dei dispositivi oftalmici solidi progettati per essere inseriti nel fornice congiuntivale, ovvero nella zona di transizione tra la congiuntiva bulbare e la congiuntiva palpebrale¹⁹. Tali sistemi innovativi permettono di somministrare il farmaco oftalmico in modo controllato e preciso¹⁹.

Gli inserti congiuntivali possono essere realizzati con diversi materiali, tra cui:

- Il *silicone*: materiale biocompatibile che può essere caricato con un'ampia gamma di farmaci^{19/20};
- L'*idrogel*: materiale morbido e flessibile che può fornire un rilascio controllato del farmaco¹⁹;
- I *polimeri biodegradabili*: materiali che si dissolvono gradualmente nell'occhio dopo aver rilasciato il principio attivo, eliminando la necessità di rimozione²⁰.

Gli inserti congiuntivali possono, inoltre, incorporare delle nanoparticelle che migliorano il targeting, la solubilità e la permeazione del farmaco attraverso le barriere fisiche²¹.

Tali sistemi possono essere progettati di diverse forme e dimensioni. In generale, se consideriamo la ritenzione nel sacco congiuntivale, la forma cilindrica è considerata la migliore e la dimensione tipica è di 3-10 mm di lunghezza e 1-2 mm di diametro¹⁹.

Gli inserti congiuntivali, rispetto alle soluzioni liquide tradizionali, offrono diversi vantaggi¹⁹. Essi, infatti:

- *Garantiscono un rilascio prolungato del farmaco* per periodi settimanali o mensili che permette di ridurre la frequenza delle somministrazioni e di aumentare la compliance del paziente^{19/20};
- *Migliorano la biodisponibilità* del principio attivo in quanto posizionano il farmaco vicino alla superficie oculare permettendo a quest'ultimo di raggiungere il tessuto

bersaglio ed evitando il drenaggio lacrimale che potrebbe causarne una rimozione rapida²⁰;

- *Riducono gli effetti collaterali sistemici* in quanto rilasciano il farmaco localmente quindi riducono la quantità di farmaco che entra nel flusso sanguigno e di conseguenza l'assorbimento sistemico del farmaco con gli annessi effetti collaterali¹⁹.

Tuttavia, essi presentano anche degli svantaggi importanti da considerare, quali:

- La *possibile espulsione* dell'inserto a causa della lacrimazione, del movimento palpebrale o semplicemente a causa della scarsa aderenza dell'inserto alla superficie oculare¹⁹. Tale espulsione compromette l'efficacia del farmaco ed è maggiormente probabile per gli inserti con elevato grado di rigonfiamento, come quelli a base di acido poliacrilico (PAA) rispetto agli inserti con un rigonfiamento inferiore, come quelli a base di acido polimetacrilico (PMA)¹⁹;
- Il *disagio* o l'*irritazione* dovuti alla presenza dell'inserto nell'occhio e spesso associati alla sensazione di corpo estraneo, alla secchezza oculare e all'aumento della lacrimazione che sono alcuni dei possibili effetti collaterali²². La gravità di tale disagio dipende dal materiale, dalle dimensioni e dalla forma dell'inserto¹⁹;
- Il *costo* rappresenta un ostacolo per alcuni pazienti, soprattutto per coloro che necessitano di un trattamento a lungo termine, in quanto tali inserti congiuntivali sono più costosi dei colliri tradizionali a causa dei materiali, dei processi di produzione e della tecnologia scelta per il rilascio del farmaco¹⁹.

Oltre a tali svantaggi, occorre considerare anche altri potenziali problemi relativi a tali inserti, quali:

- La *difficoltà di inserimento* nel fornice congiuntivale che può essere difficile per alcuni pazienti che hanno poca destrezza manuale²⁰;
- La *limitata disponibilità* in quanto non tutti i farmaci sono disponibili sotto forma di inserti congiuntivali¹⁹;
- Il *rischio di infezioni* presente per qualsiasi dispositivo medico inserito nell'occhio che può essere minimizzato seguendo le istruzioni del medico e avendo una corretta igiene oculare²².

Nonostante tali limitazioni associate, sono attualmente disponibili in commercio diversi inserti oculari, tra cui vi è il *Lacrisert*²⁰. Tale inserto, costituito da idrossipropilcellulosa, è indicato per il trattamento della secchezza oculare e si dissolve nell'arco di una giornata, aumentando la viscosità e la lubrificazione delle lacrime²⁰.

Un altro esempio di inserto oculare disponibile sul mercato è il *DEXTENZA*, un inserto intracanicolare al desametasone, indicato per il trattamento del dolore e dell'infiammazione oculare post-operatori e per il trattamento del prurito oculare annesso alla congiuntivite allergica. Tale inserto viene somministrato attraverso il punto lacrimale nel canalicolo e garantisce una terapia steroidea graduale fino a 30 giorni circa²².

L'inserto intracanalicolare rappresenta una tecnologia emergente in tale ambito che permette il rilascio prolungato del farmaco direttamente sulla superficie oculare così come la *ionoforesi*, uno sviluppo tecnologico in fase di studio utilizzato per migliorare l'assorbimento del farmaco attraverso la congiuntiva^{21/22}.

Nonostante i progressi riguardanti tali sistemi, sono in atto tutt'oggi ulteriori ricerche scientifiche che cercano di abolire le sfide legate agli inserti oculari, come l'espulsione e il disagio. La ricerca futura, di fatto, si predilige di effettuare degli studi in vivo che permettano lo sviluppo di nuovi materiali e tecnologie di rilascio farmacologico in grado di migliorare l'efficacia terapeutica, la biocompatibilità, la sicurezza e il comfort del paziente²⁰.

In conclusione, gli inserti congiuntivali possono essere ritenuti una promettente alternativa ai metodi di somministrazione tradizionali per il trattamento di diverse patologie oculari. Indubbiamente la decisione di utilizzare tali dispositivi deve essere presa in consultazione con un oftalmologo, tenendo conto delle potenziali criticità e limitazioni. Ciò nonostante, grazie al continuo sviluppo di nuove tecnologie, si ritiene possibile che tali inserti oculari svolgano un ruolo sempre più importante nella farmacologia oculare¹⁹.

CONCLUSIONI

4.1 Confronto tra innovazione e tradizione

Prima di giungere a conclusioni definitive, è fondamentale effettuare un confronto tra i metodi di somministrazione tradizionali e le tecnologie innovative, al fine di comprendere le caratteristiche distintive di ciascuna tecnologia e valutare non solo i progressi e i vantaggi introdotti dalle innovazioni, ma anche le eventuali criticità e limitazioni che ne ostacolano la piena implementazione nella pratica clinica.

I metodi tradizionali, quali gocce oculari, unguenti, gel e iniezioni intraoculari vantano una lunga storia di utilizzo determinata dalla loro affidabilità, semplicità di applicazione e costi contenuti¹. Tuttavia, presentano limiti significativi, tra cui bassa biodisponibilità, necessità di somministrazioni frequenti e potenziali effetti collaterali sistemici. Le gocce oculari, di fatto, pur essendo di semplice applicazione, presentano una ridotta biodisponibilità e una limitata ritenzione a livello oculare¹. Il drenaggio lacrimale pre-corneale, infatti, determina una significativa perdita di principio attivo, rendendo necessarie somministrazioni frequenti. Le sospensioni e le emulsioni, inoltre, possono presentare problemi di stabilità, alterando l'efficacia del farmaco e causando potenziali irritazioni e discomfort¹. Gli unguenti e i gel, d'altro canto, garantiscono una maggiore ritenzione oculare, ma risultano meno tollerati dai pazienti a causa della visione offuscata e della sensazione di corpo estraneo che possono indurre¹. Le iniezioni intraoculari, infine, pur garantendo un rilascio diretto del farmaco nel sito target, risultano altamente invasive e possono causare complicazioni quali danni strutturali retinici, infiammazioni, infezioni ed emorragie vitreali¹.

Tali limitazioni hanno stimolato l'evoluzione della farmacologia oftalmica, favorendo una transizione dai metodi tradizionali consolidati verso tecnologie innovative, sviluppate per migliorare l'efficacia terapeutica e la compliance del paziente¹.

Le innovazioni precedentemente descritte, di fatto, rappresentano un'evoluzione significativa nella gestione delle terapie oftalmiche in quanto migliorano la biodisponibilità del principio attivo a livello del tessuto target e assicurano un rilascio controllato e prolungato del farmaco. Ciò, a sua volta, consente di ridurre la frequenza delle somministrazioni, aumentando la compliance del paziente. Tali tecnologie permettono di minimizzare gli effetti collaterali sistemici, superare le barriere fisiologiche e ottimizzare il trasporto dei farmaci garantendo un trattamento più mirato, efficace e sicuro^{5/7/10/13/15/20}.

Nonostante i numerosi vantaggi, la loro diffusione su larga scala è limitata da diverse criticità, tra cui l'incompatibilità di alcuni materiali con i principi attivi, gli elevati costi di produzione e la necessità di studi clinici approfonditi che ne garantiscano la sicurezza e la stabilità a lungo termine. Inoltre, alcune soluzioni, come gli impianti intraoculari, sebbene altamente efficaci, risultano più invasive rispetto ai metodi tradizionali, sollevando ulteriori questioni legate all'accettabilità da parte dei pazienti e al bilanciamento tra i benefici e i rischi^{5/8/9/10/25/29/30}.

Il confronto tra tradizione e innovazione, dunque, evidenzia come tali tecnologie emergenti rappresentino un'opportunità cruciale per ottimizzare la terapia oftalmica³¹. Sebbene i metodi tradizionali continuino tutt'oggi ad essere impiegati per la loro praticità e accessibilità, le nuove tecnologie rappresentano il futuro della farmacologia oftalmica con il potenziale di garantire trattamenti più efficaci, sicuri e personalizzati soprattutto nelle categorie di pazienti dove le somministrazioni tradizionali sono meno efficaci o tollerate³². Tuttavia, affinché queste innovazioni possano essere integrate nella pratica clinica, sarà essenziale superare le attuali sfide che ne limitano la diffusione^{4/10/11/19}.

4.2 Impatto delle innovazioni sulla terapia oculare: rischi e benefici

L'innovazione nella somministrazione dei farmaci oculari ha determinato un significativo progresso nella gestione delle varie patologie oftalmiche, consentendo di superare le limitazioni dei metodi tradizionali e di migliorarne l'efficacia terapeutica^{33/34}. Le nuove tecnologie, descritte precedentemente, hanno, di fatto, rivoluzionato il settore della farmacologia oftalmica, offrendo numerosi vantaggi³⁴. Nonostante ciò, l'introduzione di tali soluzioni avanzate nella terapia oftalmica non è esente da rischi e sfide significative, che ne limitano la diffusione su larga scala³¹.

Per meglio comprendere l'impatto delle innovazioni farmacologiche sulla terapia oculare, la seguente tabella sintetizza i principali benefici e rischi associati.

TECNOLOGIA	BENEFICI	RISCHI / SVANTAGGI
LENTI A CONTATTO MEDICATE	✓ Rilascio prolungato del farmaco⁵ ✓ Aumento della biodisponibilità oculare (fino al 50%)⁵ ✓ Dosaggio preciso e personalizzato⁵ ✓ Possibilità di incorporare più principi attivi⁵ ✓ Minimizzazione dell'assorbimento sistemico e dei rischi associati⁵ ✓ Correzione simultanea dei difetti refrattivi⁵ ✓ Maggiore accettazione da parte dei pazienti rispetto ad altre metodiche⁵	✗ Assorbimento limitato dei farmaci nei materiali commerciali⁵ ✗ Rilascio rapido e spesso inefficace⁵ ✗ Mancanza di test standardizzati in vitro⁵ ✗ Difficoltà nell'adattare con precisione la quantità di farmaco caricato e il profilo di rilascio alle esigenze terapeutiche⁵ ✗ Rischi di approvazione e commercializzazione dal punto di vista normativo⁵ ✗ Complicazioni associate all'uso a lungo termine³⁷
IDROGEL E SISTEMI A RILASCIO CONTROLLATO	✓ Migliore biodisponibilità⁷ ✓ Aumento del tempo di permanenza del farmaco sulla superficie oculare⁷ ✓ Protezione del principio attivo dal drenaggio lacrimale⁷ ✓ Rilascio controllato⁷ ✓ Riduzione della frequenza di dosaggio⁷ ✓ Possibilità di rilascio in risposta a stimoli specifici (es. variazioni di temperatura o pH)⁸ ✓ Biocompatibilità⁶ ✓ Capacità di incapsulare farmaci e bio-macromolecole⁶	✗ Proprietà meccaniche non sempre compatibili con l'applicazione oculare (fragilità, poca resistenza alla degradazione)⁹ ✗ Biocompatibilità a lungo tempo non sempre garantita (irritazione o infiammazione)⁹ ✗ Caricamento problematico per i farmaci idrofobici^{8/9} ✗ Sterilizzazione complessa che potrebbe alterare la struttura e le proprietà del farmaco^{8/9} ✗ Costi di produzione elevati⁸

DISPOSITIVI IMPIANTABILI (IDDS)	✓ Rilascio prolungato del farmaco (mesi o anni)¹⁰ ✓ Controllo prolungato delle condizioni patologiche¹⁰ ✓ Concentrazioni farmacologiche più elevate nell'area target¹⁰ ✓ Minimizzazione del dolore associato ai trattamenti parenterali¹⁰ ✓ Conservazione della concentrazione del farmaco nella finestra terapeutica¹⁰	✗ Tecnica invasiva¹⁰ ✗ Richiesta rimozione chirurgica per i dispositivi non biodegradabili¹⁰ ✗ Dimensioni ridotte che richiedono farmaci molto potenti¹⁰ ✗ Costo elevato rispetto ai metodi convenzionali¹⁰ ✗ Rischio di infezioni²⁹
MICROSFERE E NANOPARTICELLE	✓ Superamento delle problematiche legate alla scarsa solubilità di alcuni farmaci¹¹ ✓ Possibilità di ricreare formulazioni iniettabili a lunga durata e rilascio prolungato¹¹ ✓ Somministrazione mirata e targeting farmacologico specifico¹¹ ✓ Protezione del principio attivo dalla degradazione e dalla clearance fisiologica¹³ ✓ Terapia personalizzata¹³ ✓ Aumento della solubilità e della stabilità del farmaco¹⁵ ✓ Aumento della permeabilità e della biodisponibilità¹⁵ ✓ Riduzione della degradazione dei farmaci instabili¹⁵ ✓ Minimizzazione degli effetti collaterali¹⁵	✗ Rischio di irritazione ed infiammazione nel sito d'azione¹² ✗ Non adatte alla somministrazione di alcuni farmaci, soprattutto quelli instabili e con basso peso molecolare¹² ✗ Difficoltà di produzione in modo uniforme¹⁷ ✗ Costose da produrre¹⁷ ✗ Tossicità a lungo termine¹⁷ ✗ Pochi sistemi sono stati approvati per l'uso clinico¹⁸ ✗ Sfide significative in merito alla stabilità, la sicurezza a lungo termine e la possibilità di sviluppare particelle uniformi indirizzate verso tessuti specifici¹⁸
INSERTI CONGIUNTIVALI	✓ Rilascio prolungato del farmaco (settimanale o mensile)¹⁹	✗ Possibile espulsione dell'inserto¹⁹ ✗ Disagio e irritazione nell'occhio (sensazione di corpo estraneo,

	✓ Aumento della biodisponibilità del principio attivo ²⁰ ✓ Riduzione degli effetti collaterali sistemici ¹⁹	secchezza oculare, aumento della lacrimazione) ²² ✗ Costi elevati ¹⁹ ✗ Difficoltà di inserimento ²⁰ ✗ Limitata disponibilità (non tutti i farmaci sono disponibili sotto forma di inserti) ¹⁹ ✗ Rischio di infezioni ²²
--	--	--

Pertanto, analizzando attentamente i vantaggi di tali tecnologie, è evidente come l'introduzione delle innovazioni nella somministrazione farmacologica oculare rappresenta un progresso significativo con un'influenza determinante sull'efficacia, la sicurezza e la personalizzazione dei trattamenti¹⁸. Le innovative soluzioni terapeutiche, infatti, si sono rivelate particolarmente promettenti per le patologie oculari croniche e degenerative, quali il glaucoma e la degenerazione maculare legata all'età, che richiedono una somministrazione continuativa e altamente mirata^{10/18}.

Tuttavia, nonostante tali privilegi, la loro integrazione su larga scala richiede il superamento di complesse sfide tecniche, economiche e regolatorie precedentemente analizzate⁵. La completa diffusione di questi dispositivi innovativi, infatti, dipenderà dalla capacità di renderli accessibili, sicuri e standardizzati, in modo da garantire la loro applicazione nella pratica clinica quotidiana in quanto, nonostante i vantaggi offerti, le criticità ancora presenti fanno sì che i metodi tradizionali continuino ad essere i più utilizzati e preferiti dai pazienti^{1/5}.

4.3 Nuovi orizzonti: modalità di somministrazione alternative per un futuro sicuro ed efficace

Il futuro della farmacologia oftalmica è orientato verso lo sviluppo di soluzioni personalizzate, sicure e minimamente invasive, con l'obiettivo di migliorare l'efficacia terapeutica e la qualità della vita dei pazienti³⁵. Tecnologie emergenti come la terapia genica, l'optogenetica e i sistemi di somministrazione intelligenti potrebbero rivoluzionare il trattamento delle patologie oculari, rendendo le terapie più efficaci e accessibili^{1/36}. La ricerca, pertanto, si concentra sull'ottimizzazione di formulazioni esistenti e sulla creazione di modelli predittivi avanzati, come i dispositivi eye-on-a-chip, che permettano di valutare l'efficacia dei farmaci con maggiore precisione³⁶. Il futuro della somministrazione farmacologica oculare si prospetta ricco di nuove opportunità grazie all'introduzione di diverse tecnologie all'avanguardia, tra cui:

- *Crema topica alla pilocarpina*, attualmente in fase di studio per il trattamento della presbiopia²⁶;

- *Dispositivi teranostici*, in grado di rilasciare farmaci e, allo stesso tempo, di diagnosticare patologie, monitorando l'efficacia della terapia in tempo reale e di adattarla alle esigenze specifiche del paziente⁵;
- *Sistemi di rilascio multifunzionali*, che permettono la somministrazione simultanea di più farmaci, combinando le diverse azioni terapeutiche per affrontare le patologie complesse in modo più efficace⁷;
- *Terapia genica veicolata da nanoparticelle*, una strategia promettente per il trattamento di malattie oculari di origine genetica²⁴;
- *Piattaforme nano-micro intelligenti*, sistemi avanzati capaci di modificare le proprie proprietà meccaniche, termiche e ottiche in modo controllato e di rilasciare farmaci in risposta degli stimoli esterni (luce, suono, campo magnetico) o interni (pH, temperatura, presenza di specie reattive dell'ossigeno), garantendo, ad esempio, l'inibizione dell'infiammazione intraoculare per periodi prolungati²⁶;
- *Intelligenza artificiale*, utilizzata per ottimizzare la progettazione dei sistemi di rilascio farmacologico, monitorare l'efficacia terapeutica e personalizzare i trattamenti in base alle caratteristiche individuali dei pazienti²⁵;
- *Nuovi materiali biocompatibili e biodegradabili*, come i polimeri di nuova generazione, in grado di garantire un rilascio controllato e una maggiore sicurezza terapeutica²⁵;
- *Ingegneria tissutale additiva o arrestiva*, due strategie che consentono rispettivamente di sostituire o stimolare la crescita cellulare, oppure di inibire un eventuale proliferazione anomala. Tali strategie richiedono l'impiego di nanosistemi che permettono di controllare o riparare le cellule gangliari retiniche, trasferire le cellule endoteliali corneali e inibire l'apoptosi delle cellule retiniche, contribuendo al ripristino della funzione neurale delle cellule nervose oculari²⁶.

Tali innovazioni si prospettano di superare le diverse sfide significative, quali la stabilità delle nanoparticelle, la sicurezza a lungo termine delle nuove tecnologie, i costi di produzione elevati e la necessità di effettuare test standardizzati che ne garantiscono l'efficacia clinica^{5/8/17/18/31}.

In conclusione, è possibile osservare come l'innovazione tecnologica nella somministrazione farmacologica oculare stia trasformando il panorama terapeutico, superando i limiti dei metodi tradizionali e offrendo soluzioni più efficaci, sicure e confortevoli, con un impatto significativo sulla salute oculare e sulla qualità della vita dei pazienti, ridefinendo il modo in cui vengono gestite le patologie oftalmiche.

L'effetto di tali innovazioni si manifesta su molteplici livelli. In primo luogo, l'ottimizzazione della compliance del paziente rappresenta un progresso significativo in quanto tali sistemi, caratterizzati da un rilascio prolungato e controllato del principio attivo, semplificano i regimi

terapeutici, riducendo la necessità di somministrazioni frequenti, spesso causa di scarsa aderenza alle terapie da parte dei pazienti^{19/34}.

La semplicità di somministrazione rappresenta un altro elemento cardine di tale rivoluzione terapeutica in quanto dispositivi, quali lenti a contatto medicate e inserti congiuntivali, minimizzano il rischio di errori di dosaggio e facilitano la gestione quotidiana della terapia, incrementando l'accettabilità e il comfort dei pazienti³⁸.

Le nuove tecnologie, inoltre, consentono di ottimizzare il rapporto rischio-beneficio grazie all'impiego di dosi terapeutiche più basse, al rilascio mirato e prolungato e all'utilizzo di materiali biocompatibili e biodegradabili che non solo migliorano l'efficacia terapeutica e la precisione del trattamento ma permettono di aumentare la sicurezza di quest'ultimo e di ridurre il rischio di effetti collaterali sistemici e locali^{10/34/37}.

Un ulteriore aspetto rilevante offerto da tali tecnologie è la possibilità di personalizzazione terapeutica che permette di modulare il trattamento in base alle specifiche esigenze del paziente, offrendo una maggiore flessibilità nella gestione delle diverse patologie oculari^{5/13}.

Questi progressi non rappresentano solo un'evoluzione tecnologica, ma segnano l'inizio di una rivoluzione futura nella gestione delle patologie oculari. Tale trasformazione sarà garantita da una giusta sinergia tra ricerca scientifica, industria farmaceutica e pratica clinica che permetterà di ridefinire i paradigmi terapeutici con trattamenti sempre più efficienti, personalizzati e orientati verso le reali esigenze del paziente³¹. Il bilanciamento tra progresso tecnologico, sostenibilità economica e sicurezza clinica sarà, inoltre, determinante per superare definitivamente i limiti delle attuali metodologie e per trasformare questi ultimi in strumenti terapeutici di uso comune, il cui impiego si tradurrà, in un concreto miglioramento della qualità della vita dei pazienti oftalmici, favorendo una gestione più autonoma delle terapie e un'integrazione ottimale delle terapie nella vita quotidiana dei pazienti oftalmici^{10/18/31}.

BIBLIOGRAFIA

1. Addo, Richard. (2016). Ocular Drug Delivery: Advances, Challenges and Applications. 10.1007/978-3-319-47691-9.
2. Kels, B. D., Grzybowski, A., & Grant-Kels, J. M. (2015). Human ocular anatomy. *Clinics in dermatology*, 33(2), 140–146.
3. Mitra AK. *Treatise on Ocular Drug Delivery*. Bentham Science Publishers; 2013. Accessed February 7, 2025.
4. Ahmed, S., Amin, M. M., & Sayed, S. (2023). Ocular Drug Delivery: a Comprehensive Review. *AAPS PharmSciTech*, 24(2), 66.
5. Alvarez-Lorenzo, C., Anguiano-Igea, S., Varela-García, A., Vivero-Lopez, M., & Concheiro, A. (2019). Bioinspired hydrogels for drug-eluting contact lenses. *Acta biomaterialia*, 84, 49–62.
6. Lin, C. C., & Metters, A. T. (2006). Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling. *Advanced drug delivery reviews*, 58(12-13), 1379–1408.
7. Fang, G., Yang, X., Wang, Q., Zhang, A., & Tang, B. (2021). Hydrogels-based ophthalmic drug delivery systems for treatment of ocular diseases. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, 127, 112212.
8. Torres-Luna, C., Fan, X., Domszy, R., Hu, N., Wang, N. S., & Yang, A. (2020). Hydrogel-based ocular drug delivery systems for hydrophobic drugs. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 154, 105503.
9. Cooper, R. C., & Yang, H. (2019). Hydrogel-based ocular drug delivery systems: Emerging fabrication strategies, applications, and bench-to-bedside manufacturing considerations. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, 306, 29–39.
10. Mostafa, M., Al Fatease, A., Alany, R. G., & Abdelkader, H. (2023). Recent Advances of Ocular Drug Delivery Systems: Prominence of Ocular Implants for Chronic Eye Diseases. *Pharmaceutics*, 15(6), 1746.
11. Zimmer, A., & Kreuter, J. (1995). Microspheres and nanoparticles used in ocular delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 16, 61-73.
12. Yadav, T. (2013). Microspheres as an ocular drug delivery system- a review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 3.
13. Andrés-Guerrero, V., Zong, M., Ramsay, E., Rojas, B., Sarkhel, S., Gallego, B., de Hoz, R., Ramírez, A. I., Salazar, J. J., Triviño, A., Ramírez, J. M., Del Amo, E. M., Cameron, N., de-Las-Heras, B., Urtti, A., Mihov, G., Dias, A., & Herrero-Vanrell, R. (2015). Novel biodegradable polyesteramide microspheres for controlled drug delivery in Ophthalmology. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, 211, 105–117.
14. Bertens, C. J. F., Martino, C., van Osch, M. C., Lataster, A., Dias, A. J. A. A., van den Biggelaar, F. J. H. M., Tuinier, R., Nuijts, R. M. M. A., & Gijs, M. (2020). Design of the

- ocular coil, a new device for non-invasive drug delivery. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics: official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.*, 150, 120–130.
15. Samiei, M., Farjami, A., Dizaj, S. M., & Lotfipour, F. (2016). Nanoparticles for antimicrobial purposes in Endodontics: A systematic review of in vitro studies. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, 58, 1269–1278.
 16. Sahoo, S. K., Dilnawaz, F., & Krishnakumar, S. (2008). Nanotechnology in ocular drug delivery. *Drug discovery today*, 13(3-4), 144–151.
 17. Kompella, U. B., Amrite, A. C., Pacha Ravi, R., & Durazo, S. A. (2013). Nanomedicines for back of the eye drug delivery, gene delivery, and imaging. *Progress in retinal and eye research*, 36, 172–198.
 18. Khiev, D., Mohamed, Z., Vichare, R., Paulson, R., Bhatia, S., Mohapatra, S., Lobo, G., Valapala, M., Kerur, N., Passaglia, C., Mohapatra, S., & Biswal, M. (2021). Emerging Nano-Formulations and Nanomedicines Applications for Ocular Drug Delivery. *Nanomaterials*,
 19. Chetoni, P., Di Colo, G., Grandi, M., Morelli, M., Saettone, M. F., & Darougar, S. (1998). Silicone rubber/hydrogel composite ophthalmic inserts: preparation and preliminary in vitro/in vivo evaluation. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics: official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.*, 46(1), 125–132.
 20. Gupta, C., & Chauhan, A. (2010). Drug transport in HEMA conjunctival inserts containing precipitated drug particles. *Journal of colloid and interface science*, 347(1), 31–42.
 21. Hosoya, K., Lee, V. H., & Kim, K. J. (2005). Roles of the conjunctiva in ocular drug delivery: a review of conjunctival transport mechanisms and their regulation. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics: official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.*, 60(2), 227–240.
 22. Kenyon, K., McLaurin, E. B., Silverstein, S. M., Meyer, J. C., Anderson, E., Patel, R. H., Gomes, P. J., Reilly, E., Vantipalli, S., Cheung, M. W., & Goldstein, M. H. (2024). A Randomized, Multicenter Phase 3 Clinical Trial Evaluating Intracanalicular Dexamethasone Insert for the Treatment of Allergic Conjunctivitis. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 18, 2671–2684.
 23. Maulvi, F. A., Shetty, K. H., Desai, D. T., Shah, D. O., & Willcox, M. D. P. (2021). Recent advances in ophthalmic preparations: Ocular barriers, dosage forms and routes of administration. *International journal of pharmaceutics*, 608, 121105.
 24. Souto, E. B., Dias-Ferreira, J., López-Machado, A., Ettcheto, M., Cano, A., Camins Espuny, A., Espina, M., Garcia, M. L., & Sánchez-López, E. (2019). Advanced Formulation Approaches for Ocular Drug Delivery: State-Of-The-Art and Recent Patents. *Pharmaceutics*, 11(9), 460.

25. Cong, Y. Y., Fan, B., Zhang, Z. Y., & Li, G. Y. (2023). Implantable sustained-release drug delivery systems: a revolution for ocular therapeutics. *International ophthalmology*, 43(7), 2575–2588.
26. Ahmed, S., Amin, M. M., & Sayed, S. (2023). Ocular Drug Delivery: a Comprehensive Review. *AAPS PharmSciTech*, 24(2), 66.
27. Abdi, B., Mofidfar, M., Hassanpour, F., Kirbas Cilingir, E., Kalajahi, S. K., Milani, P. H., Ghanbarzadeh, M., Fadel, D., Barnett, M., Ta, C. N., Leblanc, R. M., Chauhan, A., & Abbasi, F. (2023). Therapeutic contact lenses for the treatment of corneal and ocular surface diseases: Advances in extended and targeted drug delivery. *International journal of pharmaceuticals*, 638, 122740.
28. Kim, H. M., & Woo, S. J. (2021). Ocular Drug Delivery to the Retina: Current Innovations and Future Perspectives. *Pharmaceutics*, 13(1), 108.
29. Yadav, K. S., & Sharma, S. (2019). Implantable drainage devices in glaucoma: Quo vadis?. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 133, 1–7.
30. Souto, E. B., Dias-Ferreira, J., López-Machado, A., Ettcheto, M., Cano, A., Camins Espuny, A., Espina, M., Garcia, M. L., & Sánchez-López, E. (2019). Advanced Formulation Approaches for Ocular Drug Delivery: State-Of-The-Art and Recent Patents. *Pharmaceutics*, 11(9), 460.
31. Fang, L., Liu, J., Liu, Z., & Zhou, H. (2022). Immune modulating nanoparticles for the treatment of ocular diseases. *Journal of nanobiotechnology*, 20(1), 496.
32. Rodrigues, F. S. C., Campos, A., Martins, J., Ambrósio, A. F., & Campos, E. J. (2020). Emerging Trends in Nanomedicine for Improving Ocular Drug Delivery: Light-Responsive Nanoparticles, Mesoporous Silica Nanoparticles, and Contact Lenses. *ACS biomaterials science & engineering*, 6(12), 6587–6597.
33. Jacob, S., Nair, A. B., Shah, J., Gupta, S., Boddu, S. H. S., Sreeharsha, N., Joseph, A., Shinu, P., & Morsy, M. A. (2022). Lipid Nanoparticles as a Promising Drug Delivery Carrier for Topical Ocular Therapy-An Overview on Recent Advances. *Pharmaceutics*, 14(3), 533.
34. Pelusi, L., Mandatori, D., Mastropasqua, L., Agnifili, L., Allegretti, M., Nubile, M., & Pandolfi, A. (2023). Innovation in the Development of Synthetic and Natural Ocular Drug Delivery Systems for Eye Diseases Treatment: Focusing on Drug-Loaded Ocular Inserts, Contacts, and Intraocular Lenses. *Pharmaceutics*, 15(2), 625.
35. Nagarwal, R. C., Kant, S., Singh, P. N., Maiti, P., & Pandit, J. K. (2009). Polymeric nanoparticulate system: a potential approach for ocular drug delivery. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, 136(1), 2–13.
36. Lynch, C. R., Kondiah, P. P. D., Choonara, Y. E., du Toit, L. C., Ally, N., & Pillay, V. (2020). Hydrogel Biomaterials for Application in Ocular Drug Delivery. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 8, 228.
37. Zhao, L., Song, J., Du, Y., Ren, C., Guo, B., & Bi, H. (2023). Therapeutic applications of contact lens-based drug delivery systems in ophthalmic diseases. *Drug delivery*, 30(1), 2219419.

38. McLaurin, E. B., Evans, D., Repke, C. S., Sato, M. A., Gomes, P. J., Reilly, E., Blender, N., Silva, F. Q., Vantipalli, S., Metzinger, J. L., Gibson, A., & Goldstein, M. H. (2021). Phase 3 Randomized Study of Efficacy and Safety of a Dexamethasone Intracanalicular Insert in Patients With Allergic Conjunctivitis. *American journal of ophthalmology*, 229, 288–300.