

NUEVOS SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE SUSTANCIAS ACTIVAS DE ADMINISTRACIÓN INTRAOCULAR

NOVEL DELIVERY SYSTEMS OF ACTIVE SUBSTANCES FOR INTRAOCULAR ADMINISTRATION

Rocío Herrero Vanrell

Innovación, Terapia y Desarrollo Farmacéutico en Oftalmología (Grupo de investigación UCM 920415) Universidad Complutense de Madrid, Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria, Facultad de Farmacia, Pza. Ramón y Cajal s/n, 28040 Madrid.

corresponding author: rocioghv@ucm.es

REVISIÓN

RESUMEN

Las patologías neurodegenerativas que afectan al segmento posterior del ojo como la retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad y el glaucoma se encuentran entre las principales causas de ceguera en el mundo. Se trata de enfermedades crónicas, multifactoriales y, en determinados casos, relacionadas con la edad. Su tratamiento requiere mantener concentraciones terapéuticas en el segmento posterior, acudiéndose al empleo de inyecciones intraoculares sucesivas que se asocian con efectos secundarios y son mal toleradas por los pacientes.

Los sistemas de liberación controlada de sustancias activas de administración intraocular surgen como alternativa a las inyecciones repetidas ya que son capaces de liberar, de forma controlada, el agente medicamentoso en el interior del ojo con una única administración del preparado. Dependiendo del biomaterial con el que se elaboran dichos sistemas pueden ser biodegradables o no biodegradables. Atendiendo a su tamaño se clasifican en implantes (>1mm), microsistemas (1-1000µm) y nanosistemas (1-1000nm).

Las microesferas biodegradables son herramientas terapéuticas de gran interés en el tratamiento de patologías neurodegenerativas ya que pueden encapsular sustancias activas de distinta naturaleza y conseguir distintos perfiles de cesión que se adapten a las necesidades clínicas. Además, se puede recurrir a la administración de diferentes cantidades de micropartículas correspondiendo a distintas dosis de las sustancias medicamentosas en una terapia personalizada. La encapsulación simultánea de varias sustancias activas en las microesferas resulta de gran interés en el tratamiento de patologías multifactoriales ya que se pueden abordar distintas dianas terapéuticas.

ABSTRACT

Neurodegenerative pathologies affecting the posterior segment of the eye such as diabetic retinopathy, age related macular degeneration and glaucoma are among the main causes of blindness in the world. They have in common that are chronic, multifactorial and in some cases related with the elderly. The treatment of these pathologies require to maintain therapeutic concentrations in the posterior segment thanks to the use of successive intraocular injections which are associated to secondary effects being poor tolerated by patients. Intraocular drug delivery systems emerged as an alternative to frequent injections as they are able to deliver the therapeutic agent in a controlled fashion into the eye after a single administration. Depending on the biomaterial these delivery systems are biodegradable or non biodegradable. Attending to their sizes, drug delivery systems are classified in implants (>1mm), microsystems (1-1000µm) y nanosystems (1-1000nm). Biodegradable microspheres emerge as therapeutic tools of great interest for the treatment of neurodegenerative pathologies as they can encapsulate active substances of distinct nature and provide release profiles tailoring with clinical needs. Furthermore, it is possible to administer different amounts of microspheres which correspond to the most adequate doses of the medicine in a personalized therapy. The simultaneous encapsulation of several active substances in the microspheres are of great interest in the treatment of multifactorial diseases covering different therapeutic targets.

Palabras Clave:

Sistemas de cesión controlada
Intraocular
Implante
Microesferas
PLGA
Neuroprotección

Keywords:

Drug delivery systems
Intraocular
Implants
Microspheres
PLGA
Neuroprotection



1. INTRODUCCIÓN

La administración de sustancias activas para el tratamiento de patologías oculares continúa siendo un reto tecnológico que requiere el desarrollo de nuevos sistemas de dosificación que resulten eficaces.

2. PATOLOGÍAS DEL SEGMENTO POSTERIOR CRÓNICAS Y SU TRATAMIENTO

Las patologías que afectan al ojo se clasifican, de acuerdo a la zona anatómica afectada. Así, se habla de enfermedades del segmento anterior y que pueden afectar a la superficie ocular como la enfermedad de ojo seco, conjuntivitis, infecciones, queratitis y alergias oculares así como uveítis anteriores y cataratas.

Dentro de las patologías que afectan al segmento posterior se encuentran enfermedades como la retinopatía diabética, el edema macular diabético, la degeneración macular asociada a la edad, el glaucoma, la endoftalmitis, la retinitis por citomegalovirus, la infección por el virus del herpes, distintos tipos de retinosis y otras patologías genéticas.

Según el informe global de la Organización Mundial de la Salud del año 2020, la retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad y el glaucoma se consideran dentro de las principales causas de ceguera en el mundo. En dicho informe además se menciona que se espera un aumento considerable de los casos (1).

La retinopatía diabética es una complicación ocular de la diabetes donde la hiperglucemia es la causa principal de las alteraciones microvasculares que se producen en la retina. En los primeros estadios de la enfermedad, los pacientes no notan ninguna alteración pero a medida que avanza se va perdiendo visión. Los niveles elevados de glucosa mantenidos durante un largo periodo de tiempo producen un daño en los capilares retinianos conduciendo a microaneurismas y aumento de la permeabilidad (retinopatía diabética no proliferativa). La evolución de la enfermedad genera pequeñas fugas de líquido que, a su vez, pueden evolucionar a hemorragias intrarretinianas y aparición de edema (edema macular diabético). El edema se trata con inyecciones intravítreas de agentes antiinflamatorios. En un estado avanzado de la patología se desencadena un aumento de la oclusión de los vasos sanguíneos que desencadena una situación de hipoxia progresiva aumentando así la proliferación de nuevos vasos en la retina y el vítreo (retinopatía diabética proliferativa). Su tratamiento requiere la administración intraocular repetida de agentes antiangiogénicos (2).

La degeneración macular asociada a la edad, conocida por sus siglas DMAE se considera la primera causa de pérdida de visión y ceguera de las personas a partir de los 55 años. Se trata de una enfermedad degenerativa que afecta a la visión central y tiene

tres estadios que se conocen como DMAE precoz, DMAE intermedia y DMAE avanzada. La última fase de la enfermedad puede incluir atrofia geográfica (también denominada DMAE seca) o neovascularización (conocida entonces como DMAE húmeda, neovascular o exudativa). Mientras que en la DMAE seca la degeneración es lenta, la progresión en la DMAE húmeda tiene lugar de forma rápida. Actualmente no existe tratamiento farmacológico para la DMAE seca. Los fármacos antiangiogénicos se emplean en el tratamiento de la DMAE húmeda y se administran mediante inyecciones intravítreas repetidas (3).

El glaucoma es una neuropatía óptica degenerativa en la que se produce una pérdida irreversible de la visión por muerte gradual de las células ganglionares de la retina que genera una pérdida de visión periférica en el que la visión queda reducida a su parte central. El principal factor de riesgo modificable conocido actualmente, es el aumento de presión intraocular (PIO). El exceso de presión compromete el suministro sanguíneo que llega a la retina y afecta las estructuras neuronales con atrofia del nervio óptico. Aunque se considera que existe riesgo de padecer glaucoma si se tiene la PIO elevada, no todos los pacientes con valores alto de la PIO desencadenan la enfermedad, ni la disminución de esta PIO asegura la protección frente al progreso de la misma (4). Por esta razón, en la última década, se han estudiado otros factores importantes en la génesis y en el proceso de la degeneración neuronal retiniana de la enfermedad.

Hay también determinados grupos de enfermedades hereditarias como la retinosis pigmentaria (RP), producidas por mutaciones en varios genes que producen ceguera en los pacientes afectados. En la actualidad, no existe una terapia efectiva para el tratamiento de dicha distrofia retiniana (5).

Todas estas patologías, independientemente de su etiología, tienen en común cursar con una degeneración de la retina en el proceso que se conoce como neurodegeneración. Se trata de patologías crónicas y multifactoriales cuyos tratamientos requieren concentraciones en la retina o zonas cercanas, mantenidas durante un largo periodo de tiempo (6).

La localización del tejido diana en estas enfermedades complica su tratamiento, ya que si se recurre a la administración por una vía que implique efecto sistémico se necesitan dosis elevadas que, además, no garantizan que se alcancen concentraciones eficaces en la retina. Por otro lado, si se acude a los preparados de administración tópica, las barreras dinámicas y estáticas de la zona, dificultan el acceso del fármaco al interior del ojo. De hecho, se sabe que menos de un 5 % de la dosis administrada es capaz de alcanzar los tejidos intraoculares. Por otro lado, si se acude a la administración por una vía que implique efecto sistémico las barreras sanguíneas, hematoacuosa y hematorretiniana, dificultan el acceso de la sustancia activa al segmento posterior (7).



Por esta razón los oftalmólogos acuden a la administración de inyecciones intraoculares. A pesar de la ventaja que tiene el depósito directo de la sustancia activa en una zona cercana al lugar de acción, uno de los problemas con los que se encuentran los especialistas de retina en su práctica clínica es que la mayoría de las patologías del segmento posterior son crónicas y necesitan la administración sucesiva de los preparados. Las inyecciones intravítreas no se toleran bien por los pacientes y llevan inherentes efectos secundarios tales como desprendimientos de retina, hemorragias, endoftalmitis y cataratas, entre otras. Además, el riesgo de aparición de efectos secundarios aumenta con el número de inyecciones.

3. SISTEMAS DE CESIÓN CONTROLADA COMO NUEVAS HERRAMIENTAS TERAPÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN INTRAOCULAR

Los sistemas de cesión controlada surgen como una herramienta terapéutica muy interesante para espaciar la frecuencia de las inyecciones. Desde hace varias décadas, la búsqueda de nuevos dispositivos de administración intraocular ha suscitado el interés de la industria farmacéutica y de un gran número de investigadores (8).

Los sistemas de cesión controlada se encuentran constituidos por uno o varios biomateriales, generalmente de naturaleza polimérica, que se combinan con una o varias sustancias activas. Atendiendo a la naturaleza de los polímeros empleados y de su interacción con el organismo se clasifican en biodegradables y no biodegradables (Figura 1). Mientras que los biodegradables se descomponen en productos intermedios y desaparecen finalmente del lugar de administración, los no biodegradables requieren su retirada ya que, en caso contrario, permanecen en la zona de administración durante toda la vida del paciente. En el caso de los sistemas biodegradables debe garantizarse la ausencia de toxicidad de los productos de degradación del biomaterial empleado.

En función de su tamaño, los dispositivos se clasifican en implantes (tamaño superior a 1 mm), microsistemas (tamaño com-

prendido entre 1 y 1000 micrómetros) y nanosistemas (tamaño comprendido entre 1 y 1000 nm). Según su estructura interna puede tratarse de sistemas matriciales en los que la sustancia activa se encuentra en forma de dispersión molecular o suspensión en el seno de la red tridimensional del biomaterial o sistemas tipo reservorio, en los que la sustancia medicamentosa se encuentra rodeada por el material polimérico que constituye la cubierta externa. En general, los implantes y las micropartículas, gracias a su menor superficie específica, son capaces de ceder la sustancia activa durante periodos más prolongados de tiempo, si se comparan con los nanosistemas. Por esta razón, son los sistemas de elección cuando se pretenden conseguir concentraciones eficaces y mantenidas en la retina en el tratamiento de patologías crónicas.

4. IMPLANTES DE ADMINISTRACIÓN INTRAOCULAR

En el año 1995 se aprobó, por la agencia gubernamental americana FDA, el primer implante de administración intraocular con el nombre de Vitrasert®. Se trata de un dispositivo no biodegradable de ganciclovir con una estructura tipo reservorio, fabricado a partir de etilvinilacetato y alcohol polivinílico, diseñado para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus. Este implante se administraba en enfermos que padecían el síndrome de inmunodeficiencia adquirida en los que el patógeno oportunista causaba ceguera. A este dispositivo le siguió, casi 10 años más tarde, la aprobación de un segundo implante no biodegradable de menor tamaño, con su misma composición y estructura, conocido con el nombre de Retisert™. Dicho implante se fabricó con acetónido de fluocinolona, antiinflamatorio indicado para el tratamiento de la uveítis no infecciosa.

Ozurdex®, aprobado en el año 2009, fue el primer implante intraocular biodegradable aprobado para su uso en clínica. Se trata de un dispositivo con estructura tipo matricial y forma cilíndrica, en el que el principio activo, la dexametasona, se encuentra disperso en la red polimérica del ácido poli(láctico-co-glicólico), po-

- **NANOSISTEMAS** (1-1000 nm)
(NANOPARTÍCULAS)
- **MICROSISTEMAS** (1-1000µm)
(MICROPARTÍCULAS)
- **IMPLANTES** >1mm

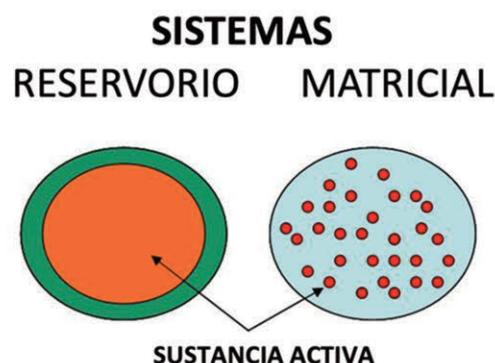


Figura 1- Sistemas de cesión controlada de administración intraocular



límero biodegradable conocido por sus siglas PLAGA o PLGA. En la actualidad, los polímeros derivados del ácido láctico y glicólico y sus co-polímeros son los de mayor aplicación biomédica. Este hecho se basa en su excelente biocompatibilidad y a la ausencia de toxicidad de sus productos de degradación (9). Dependiendo de su composición y del peso molecular, las velocidades de degradación pueden oscilar desde meses hasta años.

A partir del año 2009 y hasta el momento actual, los dispositivos aprobados, tanto biodegradables como no biodegradables tienen forma cilíndrica con modificaciones en la sustancia activa o en los polímeros empleados para su elaboración. Así, en el año 2012 se aprueban para su uso en clínica implantes tipo reservorio como *Iluvien*® y en el 2018 *Yutiq*®. Ambos dispositivos cuentan con una cubierta de poliimida que recubre una dispersión de PVA y acetónido de fluocinolona. Todos los implantes no biodegradables desarrollados hasta el momento tienen una estructura tipo reservorio y si no se retiran, permanecen en el interior del ojo del paciente. Recientemente se ha aprobado en Estados Unidos el implante biodegradable *Durysta*® cargado con bimatoprost, prostaglandina empleada en el control de la presión intraocular en el tratamiento del glaucoma.

Hay otros implantes, en fase de desarrollo, dentro de los que se encuentran el NT-503, sistema no biodegradable tipo reservorio, que contiene células genéticamente modificadas en su interior capaces de producir el factor neurotrófico ciliar (CNTF). Una vez sintetizado, el factor se libera a partir del implante gracias a la existencia de poros en las paredes de la cubierta. Otra de las estrategias que se encuentran en fase de investigación es el desarrollo de implantes de silicona recargables como el *Port Delivery System*, siendo la administración del dispositivo, en este caso, subconjuntival (10).

A pesar de los avances conseguidos hasta el momento, no

hay un dispositivo que funcione a plena satisfacción y se necesitan nuevos sistemas de cesión controlada de administración intraocular que supongan una mejora sustancial y proporcionen terapias personalizadas. En este sentido, las micropartículas resultan de gran interés ya que pueden ser una alternativa a los implantes en el tratamiento de patologías retinianas (11).

5. MICROPARTÍCULAS DE ADMINISTRACIÓN INTRAOCULAR

Las micropartículas, al igual que los implantes y las nanopartículas, pueden presentar una estructura tipo reservorio o matricial recibiendo la denominación de microcápsulas o microesferas, respectivamente. Dentro de las ventajas de los sistemas microparticulares cabe destacar su capacidad de ceder las sustancias activas encapsuladas, solas o en combinación, durante largos periodos de tiempo, pudiendo ser administradas empleando agujas de pequeño calibre. Según el tamaño de partícula, los perfiles de cesión son diferentes y se pueden ajustar al tratamiento que se persigue. Con estos sistemas se puede establecer una terapia individualizada ya que se puede ajustar la dosis de la sustancia activa, en función de las necesidades del paciente, gracias a la administración de distintas cantidades de micropartículas. Dependiendo del biomaterial empleado en su elaboración pueden sufrir agregación en el lugar de administración, comportándose así como un implante, con una menor interferencia en la visión (Figura 2).

Las micropartículas pueden cargarse con principios activos de distinta naturaleza (Figura 2). El desarrollo tecnológico de las mismas debe sustentarse en los requerimientos de la vía de administración, y el lugar de acción para el que se destina el preparado. Además, hay que conocer la enfermedad a tratar tratando de aproximarse a una terapia personalizada. En el tratamiento de patolo-

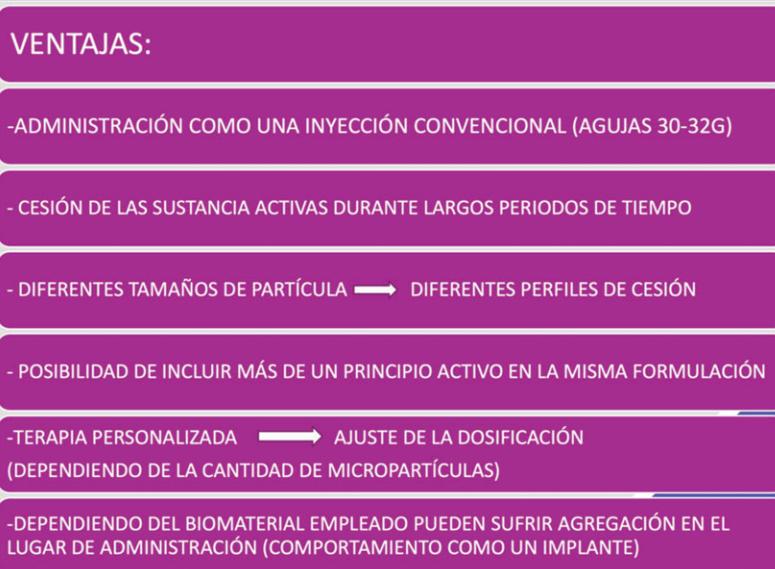


Figura 2- Ventajas de las microesferas biodegradables de administración intraocular



gías que afectan al segmento posterior, la administración de las micropartículas se puede llevar a cabo mediante inyección en el vítreo, en el espacio subretiniano o en distintas zonas perioculares.

Existen distintos métodos de obtención de micropartículas como son el recubrimiento mediante pulverización ó en lecho fluido, el uso de fluidos supercríticos, coacervación, gelificación iónica, microfluídica, polimerización *in situ* y la extracción- evaporación del solvente a partir de una emulsión, siendo ésta última una de las más empleadas. Las microesferas biodegradables de ácido poli(láctico-co-glicólico) son las que más interés han despertado.

Una vez obtenidas, las microesferas se caracterizan desde el punto de vista tecnológico, atendiendo a distintos parámetros como su morfología, tamaño de partícula, eficacia de encapsulación y perfil de liberación de la sustancia activa.

Uno de los requisitos de los sistemas de cesión controlada inyectables es la esterilidad. Aunque se pueden preparar en condiciones asépticas, siempre que sea posible, se debe seleccionar un método de esterilización final. Dentro de los métodos de esterilización habitualmente empleados se descartan aquellos en los que se emplea el calor, si el biomaterial constituyente del dispositivo es termolábil. En estos casos, se acude a otras técnicas como la radiación gamma, método empleado con resultados óptimos para la esterilización de materiales termolábiles empleados en medicina como catéteres y jeringas.

Cuando se emplea la radiación gamma, la dosis mínima necesaria para garantizar la esterilidad de un producto farmacéutico, sin necesidad de realizar una validación biológica es de 25kGy (12). Si el polímero empleado en la elaboración de las microesferas es susceptible de sufrir alteraciones como el caso de los derivados del ácido poli(láctico-co-glicólico) deben optimizarse las condiciones de esterilización para minimizar la variación en el comportamiento de la formulación. Uno de los recursos tecnológicos empleados con este fin consiste en llevar a cabo el proceso en condiciones de baja temperatura. De esta forma, se asegura mantener las propiedades iniciales de la formulación (13).

6. MICROESFERAS DE ADMINISTRACIÓN INTRAOCULAR EN EL TRATAMIENTO DE LAS PATOLOGÍAS DEL SEGMENTO POSTERIOR

En nuestro grupo de investigación: Innovación, Terapia y Desarrollo Farmacéutico en Oftalmología (Innoftal), nos hemos especializado en el desarrollo y optimización de nuevas formulaciones oftálmicas. Cuando se diseña una formulación tenemos en cuenta la enfermedad para la cual se diseña el dispositivo y otros aspectos que también resultan fundamentales como son el conocimiento de la zona de administración, el lugar de acción y las propiedades fí-

sico-químicas, biofarmacéuticas y farmacocinéticas de la sustancia activa. Gracias a la participación de los oftalmólogos tenemos una visión clínica, de primera mano, de la necesidad terapéutica a cubrir.

Así, hemos desarrollado distintos tipos de formulaciones de microesferas dirigido al tratamiento de patologías del segmento posterior que necesitan concentraciones eficaces en el lugar de acción durante un periodo prolongado de tiempo. Hasta el momento actual, hemos desarrollado formulaciones de microesferas biodegradables con distintos perfiles de cesión para el tratamiento de patologías como la uveítis, la degeneración macular asociada a la edad, la retinosis pigmentaria, la retinitis por citomegalovirus, la infección por el virus del herpes y el glaucoma. En el tratamiento del glaucoma hemos abordado la neuroprotección con el diseño de microesferas conteniendo distintos principios activos solos o en combinación.

Según la definición de la Academia Americana de Oftalmología, el glaucoma es una patología óptica multifactorial en la que existe una pérdida adquirida y progresiva de las células ganglionares de la retina, que producen un daño característico en la cabeza del nervio óptico, por la desaparición de fibras nerviosas de la retina, que origina la consiguiente pérdida del campo visual (14). También se ha descrito como una neuropatía óptica que, de algún modo parece estar relacionada con la presión intraocular (PIO) que es el principal factor de riesgo (15).

Se trata, por tanto, de una neuropatía óptica degenerativa en la que se produce una pérdida irreversible de la visión por muerte gradual de las células ganglionares de la retina y otras células neuronales retinianas.

Existen distintos tipos de glaucoma, siendo el glaucoma primario de ángulo abierto (GPA) el más frecuente. La terapia principal de esta enfermedad se basa en disminuir y controlar la PIO, con colirios hipotensores, implantes de drenaje o cirugía, según el estadio y la gravedad (16).

Como ya se ha comentado anteriormente, a pesar del tratamiento hipotensor, estudios fisiopatológicos han demostrado que, una vez ha comenzado la muerte neuronal e incluso cuando el paciente presente una PIO dentro de los límites considerados como normales, prosigue el proceso de muerte neuronal. Además hay pacientes que padecen glaucoma con valores normales de la presión intraocular. La neuroprotección, por tanto, resulta imprescindible en el tratamiento de la enfermedad glaucomatosa con independencia de su origen (4,17).

Para diseñar una terapia neuroprotectora en el glaucoma hay que tener en cuenta el proceso de neurodegeneración y la etiología multifactorial de la enfermedad.

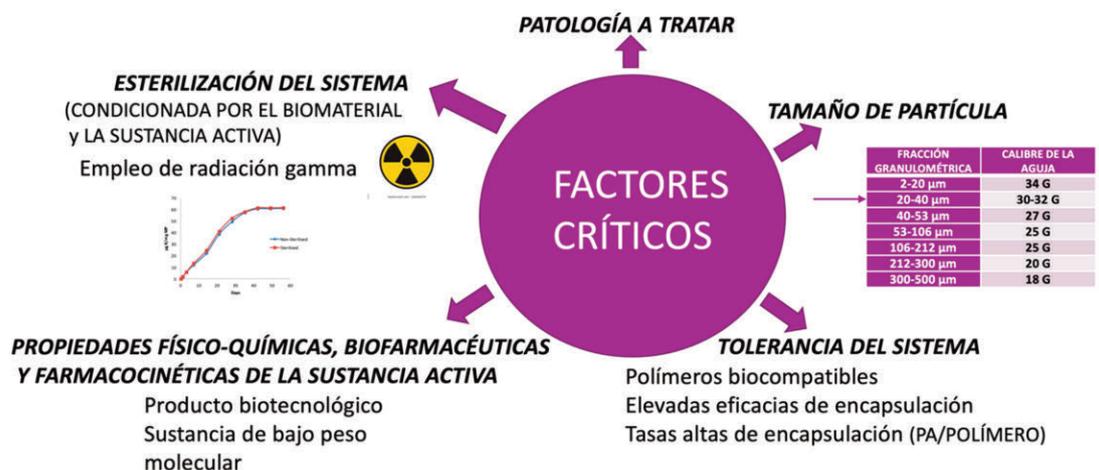
DESARROLLO DE MICROESFERAS BIODEGRADABLES

Figura 3- Factores críticos en el desarrollo de microesferas biodegradables

La neurodegeneración puede describirse, de forma cronológica, en tres estadios: en primer lugar se produce un daño axonal primario que genera la muerte de la neurona dañada, originando la producción y liberación de sustancias proinflamatorias y proapoptóticas. Los agentes citotóxicos generan así un daño y posterior muerte de neuronas adyacentes, en lo que se conoce como degeneración secundaria. Así, la degeneración secundaria tiene lugar en neuronas inicialmente no dañadas, pero que acaban muriendo por exposición a las sustancias liberadas como consecuencia de la muerte de las células neuronales con daño axonal primario. Dentro de los mecanismos por los que se produce la neurodegeneración se encuentran, entre otros, excitotoxicidad, estrés oxidativo, inflamación, disfunción mitocondrial y plegamiento y agregación de proteínas.

La neuroprotección en el glaucoma se centra en el aumento de la supervivencia de las células ganglionares y de las células retinianas que pueden resultar dañadas tanto por los procesos de degeneración primaria como por aquellos causados por la degeneración secundaria. Al tratarse de una patología multifactorial y crónica, que cursa con una degeneración lenta, la estrategia en el tratamiento neuroprotector debería llevarse a cabo mediante la combinación de agentes neuroprotectores en dosis bajas y mantenidas. Sin embargo, a diferencia del tratamiento empleado para disminuir la PIO, que actúa sobre el segmento anterior del ojo y puede ser administrado por vía tópica, la aplicabilidad de las terapias neuroprotectoras se sustenta en la administración de las sustancias activas en zonas cercanas a los tejidos de la retina. Con este fin y como se ha señalado anteriormente, cobran interés los sistemas de liberación controlada como las microesferas ya que son capaces de incluir varios agentes activos y ceder de forma lenta los agentes farmacológicos.

Dentro de las dianas terapéuticas en neuroprotección se encuentran la prevención de la citotoxicidad de las células ganglionares inducida por glutamato, la suplementación con factores neurotróficos exógenos, la prevención de los procesos oxidativos y de la disfunción mitocondrial, la inhibición de proteínas pro-apoptóticas y la prevención de la agregación proteica. La combinación de varias sustancias activas resulta de especial interés en el tratamiento neuroprotector de la enfermedad.

En nuestro grupo de investigación hemos elaborado distintas formulaciones de microesferas cargadas con agentes neuroprotectores solos o en combinación. Así, hemos encapsulado agentes neurotróficos como el Factor Neurotrófico Derivado de la Glía (GDNF) y el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF), antiinflamatorios como la dexametasona y el ketorolaco, antioxidantes como la melatonina y vitamina E, así como otros antioxidantes que actúan frente a la disfunción mitocondrial como la coenzima Q10 y agentes antiapoptóticos como es el caso de los ácidos ursodeoxicólico (UDCA) y tauroursodeoxicólico (TUDCA).

La combinación del GDNF con la vitamina E ha resultado de especial interés ya que, gracias a la naturaleza oleosa de la vitamina, se puede elaborar una suspensión del producto biotecnológico dando lugar a una liberación controlada del factor neuroprotector durante un largo periodo de tiempo (más de cinco meses).

En colaboración con el Dr. Michael Young del Schepens Eye Research Institute, de la Universidad de Harvard, estudiamos la eficacia de la formulación desarrollada en un modelo animal de glaucoma en ratas. En dicho modelo, se consigue un aumento crónico de la PIO gracias a la administración sucesiva de inyecciones episclerales de una solución hipertónica de cloruro sódico. El efecto se



estudió mediante la comparación del número de axones del ojo experimental frente al número en el ojo contralateral del animal. Tras la administración intravítrea de la formulación desarrollada se comprobó que la supervivencia de las células ganglionares resultó ser de un 72,68 % en los animales tratados con las microesferas cargadas con la combinación del agente neurotrófico y vitamina E, en comparación con valores inferiores al 37% obtenidos en los grupos que recibieron GDNF, vitamina E y microesferas sin cargar (18).

Asimismo, en colaboración con el grupo de oftalmología del Hospital Servet de Zaragoza demostramos que estos microsistemas son capaces de ceder la proteína bioactiva al menos durante 6 meses tras su administración intravítrea en conejos. En este estudio farmacocinético, se detectaron niveles de GDNF superiores a los basales durante los meses de estudio (19).

Uno de nuestros últimos retos tecnológicos ha sido el desarrollo de una formulación que incluye tres agentes neuroprotectores: un agente antiinflamatorio (dexametasona) y dos antioxidantes (melatonina y co-enzima Q10). En este estudio decidimos abordar el reto tecnológico de la encapsulación conjunta de tres sustancias activas y, además, comprobar si las microesferas multicargadas presentan una ventaja frente al tratamiento basado en la mezcla de microesferas cargadas con un único agente. Para esto desarrollamos una formulación que contenía los tres agentes activos y microesferas incluyendo un único agente (dexametasona, melatonina y coenzima Q10).

En colaboración con la Dra. Francesca Cordeiro (Institute of Ophthalmology, UCL, U.K.) decidimos evaluar el efecto neuroprotector de la formulación desarrollada frente a una mezcla física equivalente (en dosis de sustancias activas) de las microesferas cargadas individualmente. El estudio de eficacia se llevó a cabo en ratas en las que se provocaba un aumento de la PIO con una única inyección episcleral de una solución salina hipertónica (solución de ClNa 2M). Tras el aumento inicial de la PIO los niveles volvieron a los valores basales a los 21 días. Las microesferas se administraron de forma simultánea a la inyección episcleral y el efecto de las distintas formulaciones se realizó mediante la evaluación de la densidad de las células ganglionares de la retina (20).

Para administrar la misma dosis de sustancias activas en las microesferas cargadas con un solo principio activo, se determinó la cantidad de microesferas necesarias en cada caso. De esta forma, la cantidad de polímero administrado resultó casi tres veces superior en el caso de la mezcla de microesferas cargadas con un único agente (0,1mg para la formulación de microesferas cargadas con los tres principios activos y 0,233 para la mezcla física).

La administración intravítrea de la formulación de carga

múltiple generó un aumento significativo ($p < 0,05$) de la supervivencia de las células ganglionares de la retina en el modelo animal de glaucoma, en comparación con la administración de la mezcla de microesferas de carga individual o las microesferas sin carga. Los valores de densidad de las células ganglionares, tras la administración de la formulación cargada con los tres agentes activos, resultó similar a la observada en los animales sanos. Sin embargo, la mezcla física no fue capaz de generar una supervivencia de las células neuronales retinianas. La ausencia del efecto terapéutico se asoció a la mayor cantidad de biomaterial inyectado.

Tal y como queda reflejado a partir de los resultados obtenidos, las microesferas biodegradables multicargadas de administración intraocular se postulan como una herramienta terapéutica de gran interés en el tratamiento de patologías neurodegenerativas multifactoriales y crónicas del segmento posterior (21,22). Gracias a su capacidad de ceder las sustancias activas durante largos periodos de tiempo pueden considerarse como una alternativa a los implantes y a las inyecciones intraoculares sucesivas. Además, la combinación de sustancias activas en el sistema de cesión controlada permite disminuir la cantidad del biomaterial inyectado con la ventaja de poder ser considerada una terapia personalizada.

7. REFERENCIAS

1. Organización mundial de la salud. Disponible en (www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment)
2. Stitt AW, Curtis TM, Chen M, Medina RJ, McKay GJ, Jenkins A, Gardiner TA, Lyons TJ, Hammes HP, Simo R, Lois N. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research* 2016; 51:156-186.
3. Ammar J., Hsu J., Chiang A, Ho AC, Regillo CD. Age-related macular degeneration therapy: a review. *Curr Opin Ophthalmol* 2020; 31: 215-221.
4. Ritch R. Complementary therapy for the treatment of glaucoma: a perspective. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18(4):597-609.
5. Hohman TC. Hereditary Retinal Dystrophy, *Handb Exp Pharmacol* 2017; 242:337-367.
6. Pardue MT, Allen RS. Neuroprotective strategies for retinal disease. *Progress in Retinal and Eye Research* 2018; 65: 50-76.
7. Gaudana R, Jwala J, Boddur SH, Mitra AK. Recent perspectives in ocular drug delivery. *Pharm Res.* 2009;26:1197-1216.
8. Bravo-Osuna I, Andrés-Guerrero V, Pastoriza Abal P, Molina-Martínez IT, Herrero-Vanrell R. Pharmaceutical microscale and nanoscale approaches for efficient treatment of ocular diseases. *Drug Deliv Transl Res.* 2016; 6(6):686-707.



9. Herrero-Vanrell R, Refojo M. Biodegradable microspheres for vitreoretinal drug delivery. *Adv Drug Del Rev.* 2001;52(1):5-16.
10. Al-Kharsan H, Hussain RM, Ciulla TA, Dugel PU. Innovative therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother.* 2019; 20(15):1879-1891.
11. Bravo-Osuna I, Andrés-Guerrero V, Pastoriza Abal P., Molina-Martínez IT, Herrero-Vanrell R. Pharmaceutical microscale and nanoscale approaches for efficient treatment of ocular diseases. *Drug Del. Trans. Res.* 2016;6(6):686-707.
12. European Guideline 3AQ4a. The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products, Official Publications in the European Communities, London, 1992.
13. Fernández-Carballido A, Herrero-Vanrell R, Ramirez L, Refojo MF. Biodegradable PLGA microspheres loaded with ganciclovir for intraocular administration. Encapsulation technique, in vitro release profiles, and sterilization process. *Pharmaceutical Research.* 2000; 17: 1323 – 1328.
14. American Academy of Ophthalmology Glaucoma. Preferred practice pattern primary open-angle glaucoma. San Francisco, Ca. American Academy of Ophthalmology. 2005:3.
15. García Sánchez J, Honrubia Pérez FM. Evolución del Concepto de glaucoma y su tratamiento. LXXXIX. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología, 2013.
16. Actis AG, Rolle T. Ocular surface alterations and topical antiglaucomatous therapy: a review. *Open Ophthalmol J.* 2014;8:67-72.
17. Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, Cueva Vargas JL, Di Polo A. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31:152-81.
18. Checa-Casalengua P, Jiang C, Bravo-Osuna I, Tucker BA, Molina-Martínez IT, Young MJ; Herrero-Vanrell R. Retinal ganglion cells survival in a glaucoma model by GDNF/Vit E PLGA microspheres prepared according to a novel microencapsulation procedure. *Journal of Controlled Release* 2011; 156:92 - 100.
19. Bravo-Osuna I, Garcia-Caballero C, Prieto-Calvo E, Checa-Casalengua P, Garcia-Martín E, Polo-Llorens V, Garcia-Feijoo J, Molina-Martínez IT, Herrero-Vanrell R. Six month delivery of GDNF from PLGA/vitamin E biodegradable microspheres after intravitreal injection in rabbits. *Eur J Pharm Sci* 2017; 103:19 - 21.
20. Arranz-Romera A; Davis BM; Bravo-Osuna I; Esteban-Pérez S; Molina-Martínez IT; Shamsher E; Ravindran N; Guo L; Cordeiro MF; Herrero-Vanrell R. Simultaneous co-delivery of neuroprotective drugs from multi-loaded PLGA microspheres for the treatment of glaucoma. *Journal Control Rel* 2019: 297:26 – 38.
21. Bravo-Osuna I.; Andrés-Guerrero V.; Arranz-Romera A.; Esteban-Pérez S.; Molina-Martínez I.; Herrero-Vanrell R. Microspheres as intraocular therapeutic tools in chronic diseases of the optic nerve and retina. *Adv Drug Del Rev* 2018; 126: 127 - 144.
22. Herrero-Vanrell R, Bravo-Osuna I, Andrés-Guerrero V, Vicario-de-la-Torre M, Molina-Martínez IT. The potential of using biodegradable microspheres in retinal diseases and other intraocular pathologies. *Progress in Retinal Eye Res* 2014; 27 - 43.

Si desea citar nuestro artículo:

Nuevos sistemas de liberación controlada de sustancias activas de administración intraocular

Rocío Herrero Varell

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 87. nº 3 (2021) · pp. 331-338

DOI: <http://>