

Los implantes lipídicos como tratamiento contra la degeneración macular asociada a la edad y la retinopatía diabética

Blanco Fernández Guillermo ^{*1}, Blanco Fernández Bárbara^{2,3}, Fernández Ferreiro Anxo^{4,5}, Otero Espinar Francisco J.^{1,6}

¹ Departamento de Farmacia, Farmacología y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela.

² CIBER in Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine, CIBER-BBN, Madrid, España.

³ Institute for Bioengineering of Catalonia (IBEC), The Barcelona Institute of Science and Technology, Baldiri Reixac 10–12, Barcelona, 08028, España.

⁴ Grupo de Farmacología, Fundación Instituto de Investigación de Santiago de Compostela (FIDIS), Santiago de Compostela, España.

⁵ Departamento de Farmacia, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (SERGAS), Santiago de Compostela, España.

⁶ Grupo Paraquasil, Fundación Instituto de Investigación de Santiago de Compostela (FIDIS), Santiago de Compostela, España.

*Correspondencia: guillermo.blanco.fernandez@rai.usc.es

1. Introducción

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) y la Retinopatía Diabética (RD) son dos enfermedades prevalentes en la sociedad actual y causantes de ceguera a nivel mundial. Se estima que un 20 % de la población envejecida tiene DMAE. La RD es una comorbilidad común a la diabetes. Debido al acelerado ritmo de envejecimiento de la población y a la alta prevalencia de la diabetes, son enfermedades con un alto impacto sobre la población mundial.

La RD proliferativa y la DMAE neovascular aparecen debido a la neovascularización de los vasos sanguíneos oculares [1, 2]. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) estimula esta neovascularización, es por ello que los anticuerpo anti-VEGF como el bevacizumab son una terapia adecuada contra DMAE neovascular y la RD proliferativa [3, 4]. El principal problema que presentan es la estabilidad, por ello el tratamiento actual, la solución de este anticuerpo, tiene que administrarse cada 2 meses.

Los implantes lipídicos protegen a las

biomacromoléculas y los fármacos de la degradación mientras que permiten una liberación controlada [5].

El objetivo de este trabajo es la preparación y caracterización inicial de implantes lipídicos conteniendo bevacizumab para el tratamiento de DMAE y RD.

2. Métodos

2.1. Materiales

Avastin 25 mg/mL fue donado por el Hospital clínico Universitario de Santiago de Compostela. El Precirol ATO 5, Tefose 63, Tefose 1500 y Geleol fueron donados por Gattefossé España S.A. Aceite de oliva de uso doméstico, solución de Ácido hialurónico 1 % (Acofarma) y Tween 80 (Acofarma).

2.1. Preparación de los implantes

Primero se determinó la solubilidad de los lípidos en agua, tampón fosfato salino (PBS) y humor vítreo artificial para seleccionar aquellos

que resistiesen la presencia en el humor vítreo.

Para preparar los implantes, se calentó la fase lipídica y la fase acuosa por separado a 63 °C. Cada implante lleva un total de 6,25 mg de anticuerpo. Después se incorporó la porción acuosa sobre la oleosa, se dispersó y se introdujo en jeringas de 0,5 mL con microaguja. Se hicieron 4 mezclas de dos lípidos, con distintos puntos de fusión, con el objetivo de conseguir formulaciones fácilmente extrundibles.

2.2. Jeringabilidad

Se llevó a cabo mediante una máquina universal de materiales Shimadzu AGS-X dotada con una célula de carga de 1 kN. Se registro la fuerza necesaria para desplazar el émbolo 20 mm, de jeringas de 5 mL y descargar la formulación a través de agujas de 18 G. Posteriormente se determinó la presión máxima necesaria para expulsar la formulación.

2.3. Caracterización de los implantes

Se estudio la superficie de los implantes mediante microscopía electrónica de barrido (Zeiss Evo LS 15). La liberación de bevacizumab a partir de los implantes se estudió en PBS con azida (5 mL) bajo agitación contante (100 rpm) a 37 °C. La cantidad liberada se midió por UPLC (Waters) empleando una columna Bioresolve, a 280 nm. Se hicieron 3 replicados por muestra y 1 blanco de cada formulación.

3. Resultados y discusión

Una vez depositados en el humor vítreo artificial todos los lípidos salvo el Tefose 63 mantiene su forma e integridad. Sin embargo, las mezclas de Tefose 63 con otros lípidos tardan en dispersarse, por lo que se continuó haciendo mezclas lipídicas con éste, ya que se considera que, debido a la renovación del humor vítreo y la lentitud en dispersarse de la mezcla, no

debiese manifestarse opalescencia o turbidez en el mismo.

La fuerza necesaria para expulsar la formulación de las jeringas (Figura 1) es mayor cuanto menor es la superficie del cabezal de la jeringa y la luz de la aguja, siendo las formulaciones F4 y F3 las que serían más fáciles de extrundir con microaguja, por ser las más fáciles también, con la aguja de 18 G.

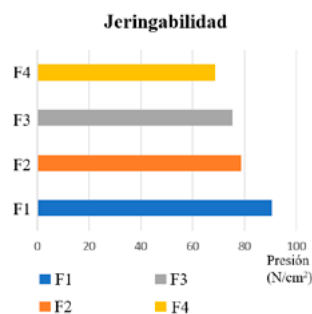


Fig.1 jeringabilidad obtenida de las diferentes formulaciones

Los implantes mostraron una liberación controlada en el tiempo superado el burst-release.

4. Conclusiones

Se han elaborado sistemas lipídicos implantables conteniendo bevacizumab con adecuadas propiedades de jeringabilidad. Los datos de liberación indican que las formulaciones favorecen la liberación controlada del Bevacizumab, siendo en algún caso la velocidad de liberación constante. Se están realizando ensayos sobre la integridad estructural del anticuerpo y de actividad para determinar la validez de las formulaciones.

Agradecimientos

Ministerio de Ciencia e Innovación (RTI2018-099597-B-100) y a Gattefossé España S.A. por la donación de sus lípidos para nuestra investigación.

Referencias bibliográficas

1. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY, Age-related macular degeneration, Lancet. 2012;379:1728–38.
2. Tang J, Kern TS, Inflammation in diabetic retinopathy, Prog Retin Eye Res. 2011;30:343–58.
3. Lynch SS, Cheng CM, Bevacizumab for neovascular ocular diseases, Ann Pharmacother. 2007;41:614–25.

4. Luis de Redín I, Boiero C, Martínez-Ohárriz MC, Agüeros M, Ramos R, Peñuelas I, Allemandi D, Llabot JM, Irache JM, Human serum albumin nanoparticles for ocular delivery of bevacizumab, *Int J Pharm.* 2018;541:214–23.
5. Guse C, Koennings S, Kreye F, Siepmann F, Goepferich A, Siepmann J, Drug release from lipid-based implants:

Este trabajo debe ser citado como:

Blanco Fernández G, Blanco Fernández B, Fernández Ferreiro A, Otero Espinar FJ. Los implantes lipídicos como tratamiento contra la degeneración macular asociada a la edad y la retinopatía diabética. *Rev Esp Cien Farm.* 2021;2(2):121-3.