

Ciclodextrinas oftálmicas: Estudios de irritación y permanencia en la superficie ocular mediante Tomografía por Emisión de Positrones

Díaz Tomé Victoria ^{*1,2}, García Otero Xurxo^{1,2}, Fernández Ferreiro Anxo^{1,2}, Otero Espinar Francisco J¹

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

² Grupo de Farmacología Clínica. Fundación Instituto De Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (FIDIS).

*Correspondencia: victoriadiasztome@gmail.com

1. Introducción

Se ha estudiado ampliamente el uso de ciclodextrinas en formulaciones oftálmicas ya que mejoran la solubilidad de fármacos poco solubles en agua mediante la formación de complejos de inclusión que incrementan su biodisponibilidad y su estabilidad. Existen estudios que han descrito levemente los niveles de seguridad de algunas ciclodextrinas a nivel oftálmico [1], pero no se ha realizado un estudio toxicológico lo suficientemente amplio. En el presente estudio, se compararon las alteraciones corneales producidas por la aplicación de soluciones oftálmicas de diferentes ciclodextrinas. Además, como ya se ha descrito anteriormente, las ciclodextrinas presentan cierta capacidad mucoadhesiva [2] por lo que en este estudio se ha comparado la capacidad corneal mucoadhesiva de las soluciones de ciclodextrinas mediante ensayos ex-vivo así como su permanencia sobre la superficie corneal mediante Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

2. Materiales y métodos

2.1. Materiales

α CD (Cavamax[®] W6 PHARMA, MW 972.84 Da), β CD (Cavamax[®] W7 PHARMA, MW 1135 Da), γ CD (Cavamax[®] W8 PHARMA, MW 1297 Da) y HP γ CD (Cavazol[®] W8 HP PHARMA, sustitución molar 0.5-0.7, MW 1540 Da) fueron obtenidas

de Waker Chemie AG[®] (München, Alemania); HP α CD (sustitución molar 0.6, MW 1180 Da) fueron adquiridas de Aldrich[®] (Darmstadt, Alemania); HP β CD (Kleptose[®] sustitución molar 0.65, MW 1580 Da) y β CD parcialmente metilada (Crysmeb[®], sustitución molar 0.67, MW 1191) fueron conseguidas en Roquette[®] Laisa S.A. (Valencia, España); SBE β CD (Captisol[®] sustitución molar 6.6 MW:2163) fue donada por Cydex Pharmaceuticals INC. (Kansas, EEUU).

2.2. Métodos

2.2.1. Preparación de las formulaciones

Todas las formulaciones utilizadas en este estudio se basaron en soluciones acuosas de ciclodextrinas. La concentración escogida para todas las ciclodextrinas fue del 20 % (p/v) a excepción de α CD and β CD que se prepararon al 15 % (p/v) y 2 % (p/v) respetivamente debido a la máxima solubilidad que presentan en agua. Las formulaciones fueron testadas también a pH 7.4, debido a los bajos valores que presentan algunas ciclodextrinas en disolución.

2.2.2. Ensayos de irritación ocular

Los ensayos de irritación ocular se llevaron a cabo mediante los test BCOP [3] y HET-CAM [4].

2.2.3. Mucoadhesión corneal

Este método se llevó a cabo mediante el uso de córneas frescas bovinas y un texturómetro.

Las córneas adheridas a la sonda superior del texturómetro fueron sumergidas 2 mm en las soluciones de ciclodextrina durante 30 seg. El área bajo la curva obtenida mediante la gráfica fuerza-desplazamiento se registró como el trabajo máximo.

2.2.4. Estudio de permanencia ocular mediante PET

Los ensayos PET se llevaron a cabo en ratas Sprague Dawley. Se instilaron 7.5 µL de solución de ciclodextrina marcada con 18F-FDG en cada ojo y se tomó una imagen estática de PET (10 min. de duración) en los tiempos 0, 30, 75, 120, 240 y 300 min. Las regiones de interés se obtuvieron manualmente y la señal radioactiva se corrigió por el decaimiento radioactivo.

3. Resultados y discusión

3.1. Ensayos de irritación ocular BCOP HET-CAM

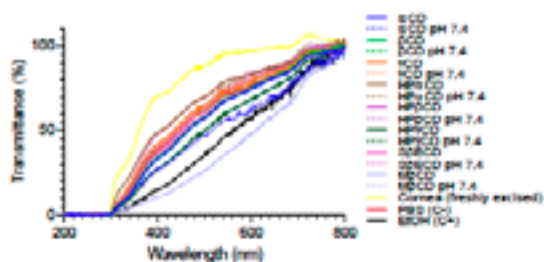


Figura 1. Scan ultravioleta (UV-VIS, 200-800 nm) de la transmitancia (%).

El ensayo de HET-CAM muestra que ninguna de las ciclodextrinas testadas produce hemorragia, lisis o coagulación. Sin embargo, la solución de αCD provocó una modificación en la apariencia de los vasos sanguíneos que se resolvió al ajustar el pH de la solución a pH 7.4.

3.2. Mucoadhesión corneal

Todas las soluciones de ciclodextrinas mostraron la misma capacidad mucoadhesiva excepto SβECD que presentó valores más bajos que la media.

Referencias

1. EMA, Background Review for Cyclodextrins Used as Excipients, pp. 1-17, 2014.
2. Marc Francois, Eric Snoeckx, Peter Putteman, Fons Wouters, Eddy De Proost, Urbain Delaet, Jef Peeters and Marcus E. Brewster. A mucoadhesive, cyclodextrin-based vaginal cream formulation of itraconazole. AAPS PharmSci. 2003;5(1):E5.

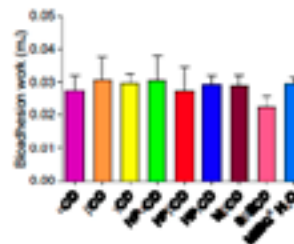


Figura 2. Trabajo de bioadhesión obtenido para cada solución de ciclodextrina usando cornea bovina de vaca

3.3. Estudio de permanencia ocular mediante PET

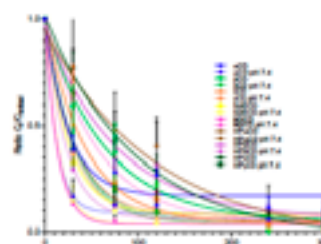


Figura 3. Ratio de aclaramiento de las soluciones de ciclodextrinas sobre la superficie ocular determinado mediante PET.

Las ciclodextrinas hidroxiladas mostraron el mayor tiempo de retención sobre la superficie ocular. Todas las ciclodextrinas permanecieron menos tiempo en la superficie ocular una vez ajustadas a pH 7.4 excepto la MβCD.

4. Conclusiones

Todas las ciclodextrinas presentaron una seguridad toxicológica sobre la superficie ocular excepto αCD y MβCD. Las ciclodextrinas hidroxiladas aumentan la permanencia de fármacos en la superficie ocular, por lo que podrían tenerse en cuenta en la preparación de nuevas formulaciones oftálmicas.

3. OECD. Test No. 437: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2013 [cited 2016 Jan 18]. Available from: <http://www.oecd-ilibrary.org/content/book/9789264203846-en>
4. Recommended Test Method Protocol: Hen's Egg Test – Chorioallantoic Membrane (HET-CAM) Test Method. [Internet]. <https://ntp.niehs.nih.gov/iccvam/docs/protocols/ivocular-hetcam.pdf>

Este trabajo debe ser citado como:

Díaz Tomé V, García Otero X, Fernández Ferreiro A, Otero Espinar FJ. Ciclodextrinas oftálmicas: Estudios de irritación y permanencia en la superficie ocular mediante Tomografía por Emisión de Positrones. *Rev Esp Cien Farm.* 2021;2(2):148-50.