

¿Qué podemos esperar del “drug delivery” en oftalmología?

Luis Ignacio Tártara^a, Daniel A. Allemandi^a, José Luna Pinto^b y Santiago D. Palma^a

^aDepartamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

^bFundación VER, Clínica Romagosa, Córdoba.

Resumen

La farmacoterapia oftalmológica constituye un interesante desafío para la farmacotecnia moderna. El objetivo central es, en general, lograr sistemas portadores que superen las barreras protectoras de este órgano sin causar daños tisulares graves ni permanentes.

Se ha demostrado la capacidad intrínseca de las nanopartículas de adherirse a la superficie ocular e interactuar con el epitelio y, por lo tanto, se multiplicaron los esfuerzos para utilizar herramientas nanotecnológicas para la mejora de la farmacoterapia oftalmológica.

Más allá de las aplicaciones relativamente simples como la vehiculización de fármacos solubles que por su naturaleza no permean la córnea u otras estructuras, la atención se ha centrado en desafíos más importantes y de mayor impacto, como lo es la administración de fármacos para patologías del segmento posterior.

En la última década, los esfuerzos se han centrado en optimizar sistemas de liberación de fármacos que sean alternativas a las inyecciones intravítreas o perioculares.

El objetivo del presente artículo es discutir sobre los alcances y potencialidades de los sistemas “drug delivery” en oftalmología.

Palabras clave: farmacología ocular

What can we expect from drug delivery in ophthalmology?

Abstract

Ophthalmic pharmacotherapy is an interesting challenge for modern pharmocotechnics. In general terms, the core goal is to develop carrier systems that are capable of overcoming the protective barriers of this organ with neither serious nor permanent tissue damage.

Ever since the intrinsic ability of nanoparticles to adhere to the ocular surface and to interact with the epithelium was established, efforts to use nanotechnologic tools for the enhancement of ophthalmic pharmacotherapy have grown substantially.

Beyond relatively simple applications, such as vehiculization of soluble drugs that, due to their nature, do not permeate the cornea or other structures, attention has been focused on more important challenges of greater impact, such as administration of drugs for posterior segment disorders.

In the past decade, efforts have been devoted to the optimization of drug release systems as alternatives to intravitreal or periocular injections.

The goal of this article is to discuss the extent and potentials of drug delivery systems in ophthalmology.

Keywords: ocular pharmacology.

Que se espera do “drug delivery” em oftalmologia?

Resumo

A terapêutica farmacológica em oftalmologia estabelece um desafio interessante para a farmacotécnica moderna. O objetivo principal é, em geral, conseguir sistemas de transporte que ultrapassem as barreiras de proteção do órgão sem causar lesão tissular grave nem permanente.

Foi demonstrada a capacidade intrínseca das nanopartículas para se aderirem à superfície ocular e interagirem com o epitélio. Como conseqüência, multiplicaram-se os esforços para a utilização de ferramentas nanotecnológicas para a melhora da terapêutica farmacológica em oftalmologia.

Além das aplicações relativamente simples, como a veiculação de fármacos solúveis, que por sua natureza não permeiam a córnea nem outras estruturas, a atenção tem se centrado em desafios mais importantes e de maior impacto, como a administração de fármacos para patologias do segmento posterior.

Na última década os esforços têm se centrado em aprimorar sistemas de liberação de fármacos como alternativa às injeções intravítreas ou perioculares.

O objetivo deste artigo é discutir os alcances e potencialidades dos sistemas “drug delivery” em oftalmologia.

Palavras chave: farmacologia ocular.

Autor responsable: Dr. Luis Ignacio Tartara
Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba
Haya de la Torre esquina Medina Allende
5000 Córdoba (Argentina)
i.tartara@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658) 2012; 5(3): 73-77.

La farmacoterapia oftalmológica constituye un interesante desafío para la farmacotecnica moderna. Los medicamentos se aplican en la superficie del ojo con dos propósitos: a) para el tratamiento —en el exterior del órgano— de afecciones tales como conjuntivitis, blefaritis, queratoconjuntivitis sicca, etc. y b) para el tratamiento intraocular de patologías como glaucoma, uveítis, endoftalmitis, neovascularizaciones (retinal o coroidea), etc; donde es necesaria la permeabilidad de los principios activos a través de la córnea u otras membranas¹.

La anatomía, la fisiología y la bioquímica del ojo lo convierten en un órgano poco accesible para compuestos extraños; por consiguiente, el objetivo central es, en general, lograr sistemas portadores que superen las barreras protectoras de este órgano sin causar daños tisulares graves ni permanentes.

En 1985, Wood y colaboradores demostraron por primera vez la capacidad intrínseca de las nanopartículas de adherirse a la superficie ocular e interactuar con el epitélio² y, por lo tanto, se multiplicaron los esfuerzos para utilizar herramientas nanotecnológicas para la mejora de la farmacoterapia oftalmológica.

Más allá de las aplicaciones relativamente simples como la vehiculización de fármacos solubles que, por su naturaleza, no permeabilizan la córnea u otras estructuras, la atención se ha centrado en desafíos más importantes y de mayor impacto, como lo es la admi-

nistración de fármacos para patologías del segmento posterior.

En la última década, los esfuerzos se han centrado en optimizar sistemas de liberación de fármacos que sean una alternativa a las inyecciones intravítreas o perioculares. Dentro de estas plataformas se pueden incluir implantes y dispositivos esclerales, dispositivos de electroforesis³ y sistemas nanoparticulados. Sin embargo, la capacidad de lograr una liberación de fármacos a largo plazo en la retina y los tejidos cercanos con el objetivo de reducir el número de inyecciones intraoculares parece inviable hasta el momento. Varios tipos de sistemas nanoparticulados se diseñaron para la vehiculización de moléculas activas, incluyendo material genético, y son en la actualidad objeto de estudios preclínicos⁴⁻⁹.

Si los niveles terapéuticos de un fármaco en el interior del ojo se pudieran mantener durante períodos de tiempo más prolongados, comparativamente a una inyección intravítrea de dosis única, se podría mejorar significativamente la calidad de vida de muchos pacientes. Como se ha mencionado anteriormente, uno de los mayores problemas encontrados en la administración tópica es la pérdida rápida y extensiva de la formulación del área precorneal, en virtud del drenaje y del recambio lagrimal¹⁰. Por otra parte, la córnea es una barrera altamente eficiente y esto disminuye notablemente la penetración del principio activo por esta vía.

Los fármacos administrados sistémicamente (vía oral o parenteral) presentan también pobre acceso al humor acuoso y al vítreo debido a la barrera hematoacuosa de los procesos ciliares y las barreras hematorretinales interna y externa, evitando que el fármaco llegue al espacio extravascular de la retina y al vítreo.

Por otra parte, las inyecciones subconjuntivales y retrobulbares no producen adecuados niveles de fármaco, ya que su absorción suele ser errática, dirigiéndose principalmente a la circulación sistémica.

En relación con la administración intracameral o intravítrea, es un procedimiento agresivo e invasivo que puede producir serias complicaciones intraoculares.

Cabe aclarar que durante procesos inflamatorios o lesiones en las membranas oculares (úlceras) las barreras pueden estar alteradas, por lo tanto la penetración de ciertos fármacos puede estar aumentada.

Luego de algunas décadas dedicadas al desarrollo de nuevos sistemas de administración de fármacos a nivel ocular, podría decirse que las metas se han visto reducidas a: 1) aumentar la concentración del fármaco en el interior del órgano, 2) lograr liberación sitio-específica evitando por ejemplo el uso de inyecciones, 3) obtener sistemas de liberación sostenida. Por otra parte, se intenta que las alternativas sean en la medida de lo posible simples gotas oftálmicas (de administración sencilla) que no causen visión borrosa y/o irritación.

Algunos de los desarrollos más promisorios se describen a continuación:

Liposomas: desde los años 60 se evalúa el uso de liposomas y otros sistemas vesiculares en formulaciones farmacéuticas. La aplicación oftálmica no es una excepción a este fenómeno.

Los resultados obtenidos muestran que el uso de liposomas es favorable para fármacos lipofílicos pero no tanto para los hidrofílicos. Las propiedades fisicoquímicas de las drogas encapsuladas tienen impacto en la subsecuente penetración en los tejidos oculares. Cuando la droga es hidrofílica, la efectividad del liposoma se ve limitada por el rápido "escape" del fármaco desde el interior del liposoma hacia el entorno acuoso.

Nanopartículas: desde los años 70 se pueden observar estudios evaluando el uso de partículas poliméricas de tamaño coloidal para la administración oftálmica de fármacos. Uno de los primeros sistemas estudiados consistió en una partícula de látex de celulosa acetato ftalato cargada de pilocarpina. Estas nanopartículas (de un tamaño promedio de 300 nm) fueron suspendidas en una solución acuosa (pH 4.5). Posterior a su administración en el saco conjuntival,

el sistema coagula por el cambio de pH (7,4) y la pilocarpina es liberada lentamente. Actualmente se trabaja intensamente en sistemas nanoparticulados biodegradables tales como nanoesferas, nanocápsulas o nanopartículas sólidas lipídicas.

Insertos: los insertos sólidos se introdujeron en el mercado farmacéutico casi 60 años atrás cuando se aprobó el uso en Inglaterra de un sistema a base de gelatina conteniendo atropina. Años después se comenzó a valorar la potencialidad de los insertos y consecuentemente se desarrollaron numerosos sistemas con polímeros de naturaleza variable, fármacos de distinto tipo y mecanismos de liberación diversos.

Si bien las ventajas de los insertos oculares son indiscutidas, los mismos poseen un bajo nivel de aceptación por parte de los pacientes, especialmente en el caso de los ancianos, ya que estos comentan dificultades en la autoaplicación del producto, sensación de cuerpo extraño en el ojo e imposibilidad de detectar cuando el inserto se desprende del ojo por accidente.

Como ejemplo se pueden citar dos insertos exitosos en el mercado farmacéutico: Ocusert® y Lacrisert®.

Geles de formación *in situ*: uno de los mayores avances en administración oftálmica de fármacos es sin duda la posibilidad de obtener geles que pueden administrarse como simples gotas oftálmicas (*droppable gels*). Para esto se hizo necesario el desarrollo de geles de formación *in situ*. Estos sistemas son líquidos antes de la instilación y posteriormente, cuando se administran, sufren una transformación en el film precorneal que los convierte en geles viscoelásticos. Para lograr este fenómeno se utilizan polímeros que forman geles cuando se ponen en contacto con el pH, la temperatura y la fuerza iónica de la lágrima.

Emulsiones aceite en agua: las emulsiones se han utilizado extensamente en ciencias farmacéuticas para uso oral, parenteral y dermatológico. Sin embargo, en formulaciones oftálmicas recién en la década de los 80 se comenzó a utilizar esta estrategia para desarrollar nuevas formulaciones. Entre los principales inconvenientes encontrados en el diseño de sistemas dispersos para administración ocular se puede citar: a) relativa dificultad para lograr emulsiones con condiciones aceptables de esterilidad y de tamaño de gota dispersa, b) dificultad de obtener sistemas con estabilidad a largo plazo y c) dificultad de obtener emulsiones con un alto nivel de confort para el paciente.

La mayor parte de las emulsiones desarrolladas para la vía ocular emulan aquellas que se diseñaron para la vía parenteral y por lo tanto usan fosfolípidos y tensioactivos no iónicos (*pluronics*) como emulsificantes.

Muchos estudios demuestran que las emulsiones pueden ser efectivas para mejorar aspectos relacionados con la administración ocular de fármacos, siendo útiles estos sistemas en el diseño de preparaciones de liberación sostenida.

Un ejemplo de esto es la formulación de pilocarpina en forma de emulsión, donde se observa la reducción de la presión intraocular durante un período de 29 horas en contraste con una formulación genérica que tiene efecto solo por cinco horas.

Las emulsiones aceite en agua (ac/ag) son particularmente útiles en la vehiculización de fármacos insolubles en agua. Previo al uso de emulsiones para estos casos se disponía de suspensiones o ungüentos los cuales eran poco aceptados por los pacientes debido a la visión borrosa y a la incomodidad al parpadear que producen.

En las emulsiones ac/ag, los fármacos insolubles se ubican en la fase oleosa y se mantienen en estado de solución. Por otra parte, teniendo en cuenta que la fase externa es acuosa, se evita la visión borrosa.

Los avances realizados en el área de los procesos asépticos y métodos de producción de formulaciones estériles han aumentado notablemente las posibilidades tecnológicas para poder utilizar sistemas emulsionados en formulaciones oftálmicas.

Micropartículas: son portadoras de fármacos constituidos por partículas poliméricas micronizadas cargadas de fármacos, las cuales se suspenden en un medio adecuado.

Las moléculas bioactivas pueden estar dispersas en la matriz polimérica o bien unidas covalentemente al esqueleto polimérico.

Posterior a la instilación, las micropartículas residen en el film precorneal y el fármaco se libera por difusión, reacción química y/o degradación-erosión polimérica.

Debido a que las micropartículas son de tamaño superior a las nanopartículas, éstas tienen mejor *performance* para la liberación sostenida, aunque por un problema también de tamaño puede que resulten menos confortables para el paciente.

Las propiedades requeridas para los polímeros destinados al diseño de micropartículas son: a) biodegradación, b) bioadhesión y c) biocompatibilidad.

Se han publicado un gran número de trabajos donde se utilizan micropartículas. Algunos ejemplos son: microesferas de metilprednisolona entrecruzada químicamente con ésteres del ácido hialurónico, microesferas de albúminas o gelatina conteniendo pilocarpina, microesferas de quitosán conteniendo aciclovir, etc.

¿Qué podemos esperar en concreto?

Un sistema ideal debería lograr que el fármaco alcance una concentración efectiva en el tejido afectado por un período de tiempo prolongado y con una escasa o nula exposición sistémica. Sumado a esto, los sistemas deben ser confortables, fáciles de usar por parte de los pacientes y con posibilidad de ser fabricados a nivel industrial.

Algunas de las alternativas discutidas en el presente trabajo son relativamente de fácil manufactura, aunque otras son de complejo escalado a nivel industrial.

Se prevé que las combinaciones de estrategias puedan ser alternativas interesantes. Ejemplo de esto pueden ser liposomas combinados con nanopartículas en geles oftálmicos o liposomas con nanopartículas recubiertas con polímeros bioadhesivos.

No son muchos los sistemas innovadores que han alcanzado estatus comercial; sin embargo, podemos aseverar que en los próximos años, en paralelo con la introducción de nuevos fármacos más potentes y selectivos, dispondremos de formas farmacéuticas novedosas que mejoren la *performance* de moléculas comúnmente utilizadas.

Referencias

1. Davies NM. Biopharmaceutical considerations in topical ocular drug delivery. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27: 558-62.
2. Wood RW, Liv HK, Kreuter J, Robinson JR. Ocular disposition of polyhexyl-2-cyano(3-14C) acrylate nanoparticles in the albino rabbit. *Int J Pharm* 1985; 23: 175-183.
3. Del Amo EM, Urtti A. Current and future ophthalmic drug delivery systems: a shift to the posterior segment. *Drug Discov Today* 2008; 13: 135-143.
4. Bourges JL *et al.* Ocular drug delivery targeting the retina and retinal pigment epithelium using polylactide nanoparticles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 3562-3569.
5. Bejjani RA *et al.* Nanoparticles for gene delivery to retinal pigment epithelial cells. *Mol Vis* 2005; 11: 124-132.
6. Normand N. *et al.* VP22 light controlled delivery of oligonucleotides to ocular cells in vitro and in vivo. *Mol Vis* 2005; 11: 184-191.
7. Irache JM, Merodio M, Arnedo A, Camapanero MA, Mirshahi M, Espuelas S. Albumin nanoparticles for the intravitreal delivery of anticytomegaloviral drugs. *Mini Rev Med Chem* 2005; 5: 293-305.
8. Farjo R, Skaggs J, Quiambao AB, Cooper MJ, Naash MI. Efficient non-viral ocular gene transfer

with compacted DNA nanoparticles. *PLoS ONE* 2006; 1: e38.

9. Paasonen L, Laaksonen T, Johans C, Yliperttula M, Kontturi K, Urtti A. Gold nanoparticles enable selective light-induced contents release from liposomes. *J Control Release* 2007; 122: 86-93.

10. Shulin D. Recent developments in ophthalmic drug delivery. *Pharmaceutical Science and Technology Today* 1998; 1: 328-335.

Bibliografía

Hasse A, Keipert S. Development and characterization of microemulsions for ocular application. *Eur J Pharm Biopharm* 1997; 43: 179-183.

Järvinen T, Järvinenb K. Prodrugs for improved ocular drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 1996; 19: 203-224.

Kaur IP, Garg A, Singla AK, Aggarwal D. Vesicular systems in ocular drug delivery: an overview. *Int J Pharm* 2004; 269: 1-14.

Ludwig A. The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57: 1595-1639.

Mitra AK. *Ophthalmic drug delivery systems*. New York: Marcel Dekker, 2001.

Venkatesh S, Sizemore SP, Byrne ME. Biomimetic hydrogels for enhanced loading and extended release of ocular therapeutics. *Biomaterials* 2007; 28: 717-24.

Worakul N, Robinson JR. Ocular pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Eur J Pharm Biopharm* 1997; 44: 71-83.

Yasukawa T, Ogura Y, Sakurai E, Tabata Y, Kimura H. Intraocular sustained drug delivery using implantable polymeric devices. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57: 2033-46.