

## Implantes intravítreos de PLGA cargados de bevacizumab preparados mediante tecnología de fluidos supercríticos

Bendicho Lavilla Carlos<sup>1,2</sup>, Seoane Viaño Iria<sup>1,2</sup>, Santos Rosales Víctor<sup>1,3</sup>, Luzardo Álvarez Asteria<sup>1,2</sup>, García González Carlos A<sup>1,3</sup>, Otero Espinar Francisco J<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela (USC), 15782, Santiago de Compostela, España.

<sup>2</sup> Grupo Paraquasil, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, 15706, España.

<sup>3</sup> Grupo I+D Farma, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, 15706, España.

\*Correspondencia: francisco.otero@usc.es

### 1. Introducción

El bevacizumab (BVZ) (Avastin<sup>®</sup>) es un anticuerpo monoclonal que inhibe el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Actualmente, se utiliza fuera de indicación como terapia para enfermedades oculares como la degeneración macular asociada a la edad o la retinopatía diabética [1]. Se administra una vez al mes mediante una inyección intravítrea [1].

Las principales complicaciones están asociadas a las frecuentes inyecciones intravítreas, que además producen incomodidad en el paciente por ser un método muy invasivo [2]. Por ello, se necesita un sistema de liberación controlada y prolongada de BVZ que permita aumentar el tiempo entre inyecciones

En este trabajo se propone el diseño y preparación de implantes intravítreos biodegradables de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) cargados con BVZ mediante el uso de la tecnología de espumado con CO<sub>2</sub> supercrítico [3], que presenta como ventajas la fabricación de implantes en ausencia de disolventes orgánicos y a bajas temperaturas.

### 2. Materiales y métodos

#### 2.1. Diseño y formulación del implante

Se prepararon mezclas pulverulentas de PLGA de diferentes pesos moleculares (50:50 láctico/glicólico, 16-38 kDa), en proporción 1:1. A la mezcla polimérica se le incorporaron 50 µL de una disolución comercial de BVZ (Avastin<sup>®</sup>) y se introdujo en la estufa durante 30 minutos a 35 °C para la evaporación del solvente. Se homogenizó la mezcla y se insertó en una sonda de plástico de dimensiones próximas a las del implante deseado. A continuación, el material fue sometido al procesado con CO<sub>2</sub> supercrítico.

#### 2.2. Fabricación de implantes mediante CO<sub>2</sub> supercrítico.

Se llevó a cabo mediante el uso de un autoclave de altas presiones (Thar Process, PA, USA); agitación (700 rpm); 100 bar; 60 minutos.

Se evaluó la influencia de la temperatura de procesado (35-40 °C) y la velocidad de despresurización (0.9-7.2 g/min) del sistema sobre la morfología final y los perfiles de cesión de los implantes obtenidos.

#### 2.3. Aspecto físico y tamaño de los implantes

El análisis macroscópico se llevó a cabo mediante la observación de la estructura externa de los

implantes intravítreos a través de una lupa con cámara electrónica.

#### 2.4. Liberación *in vitro*

La liberación de los implantes intravítreos se realizó empleando células de Franz (5,5 mL) con humor vítreo artificial en el donante y PBS pH 7,4 en el receptor a 37 °C y agitación de 100 rpm. A cada tiempo preestablecido, se extrajeron 0,5 mL del receptor y se reemplazaron con PBS fresco. Las muestras fueron analizadas mediante un cromatógrafo de líquidos de ultra alta resolución (UHPLC, Waters) a una longitud de onda de 280 nm.

### 3. Resultados y Discusión

#### 3.1. Evaluación morfológica

Los implantes intravítreos mostraron forma cilíndrica con uniformidad en la superficie y el color (Figura 1).

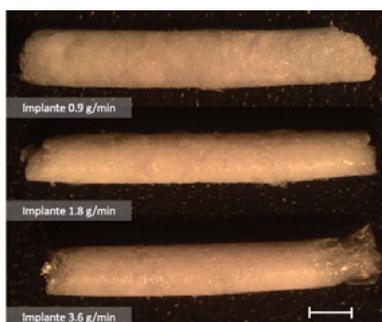


Fig. 1. Aspecto macroscópico de los implantes intravítreos. Barra de escala 2,5 mm.

#### 3.1. Liberación *in vitro*

Como se puede observar en la Figura 2, los implantes de PLGA dan lugar a un nivel de BVZ difundido significativamente mayor que el BVZ libre. El perfil de liberación de los implantes varía con la velocidad de despresurización del sistema de CO<sub>2</sub> supercrítico. Esto se debe a la modificación en el número y tamaño de poros que se producen en el implante durante el proceso de espumado.

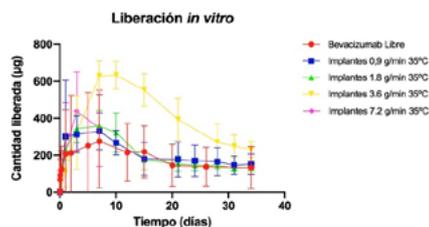


Fig 2. Liberación *in vitro* de BVZ libre y BVZ de los implantes intravítreos procesados con diferentes condiciones de despresurización.

En todas las formulaciones se observa una disminución de la cantidad de BVZ a partir de los 8-10 días. Probablemente se produce un proceso de agregación de las moléculas de BVZ en el medio de liberación. La incorporación al implante parece mejorar la estabilidad del anticuerpo obteniéndose cantidades más elevadas y durante más tiempo, aunque finalmente se produce una importante disminución de su concentración.

El porcentaje de anticuerpo que difunde al receptor es reducido: 25 % en Avastin® o 50 % en el implante de 3,6 g/min. Esta baja difusión puede atribuirse a la presencia de ácido hialurónico cargado negativamente que puede interaccionar electrostáticamente con las cargas positivas del anticuerpo impidiendo su difusión hacia el receptor.

En un trabajo futuro se estudiará si la incorporación de estabilizantes podría evitar la formación de agregados. Avastin® incluye tensoactivos y otros estabilizantes en su composición para evitar la agregación del anticuerpo.

### 4. Conclusiones

En el trabajo propuesto se diseñaron y fabricaron implantes intravítreos biodegradables de PLGA cargados de BVZ mediante la técnica de espumado con CO<sub>2</sub> supercrítico. Este método evita la utilización de disolventes orgánicos, tiene altos rendimientos de carga y tiene la capacidad de modificar fácilmente la cesión de los implantes.

#### Agradecimientos

Ministerio de Ciencia e Innovación (RTI2018-099597-B-100)

## **Referencias bibliográficas**

1. The Royal College of Ophthalmologists. New NICE Age Related Macular Degeneration guidance supports potential cost savings for the NHS [Internet]. The Royal College of Ophthalmologists. 2018 [cited 2021 Sep 30]. Available from: <https://www.rcophth.ac.uk/2018/01/new-nice-age-related-macular-degeneration-guidance-supports-potential-cost-savings-for-the-nhs/>
2. Yorston D. Anti-VEGF drugs in the prevention of blindness. *Community Eye Health*. 2014;27(87):44–6.
3. Santos-Rosales V, Magariños B, Starbird R, Suárez-González J, Fariña JB, Alvarez-Lorenzo C, et al. Supercritical CO<sub>2</sub> technology for one-pot foaming and sterilization of polymeric scaffolds for bone regeneration. *Int J*.

Este trabajo debe ser citado como:

Bendicho Lavilla C, Seoane Viaño I, Santos Rosales V, Luzardo Álvarez A, García González CA, Otero Espinar FJ. Implantes intravítreos de PLGA cargados de bevacizumab preparados mediante tecnología de fluidos supercríticos. *Rev Esp Cien Farm*. 2021;2(2):115-7.