

Formulaciones oftálmicas sólidas impresas en 3D con Cannabidiol: evaluación preclínica y eficacia hipotensora en un modelo animal

3D printed solid ophthalmic formulations with Cannabidiol: preclinical evaluation and hypotensive efficacy in an animal model

Doctoranda:

Vivian Natali COGGIOLA

<https://orcid.org/0000-0002-5198-4391>

Universidad Tecnológica Nacional, Facultad Regional Córdoba, Argentina
vncoggiola@gmail.com

Director:

Santiago Daniel PALMA

Codirectores:

Candelaria LEAL MARCHENA

Juan Pablo REAL

Resumen

El glaucoma es una neuropatía óptica que conduce a pérdida visual irreversible, siendo la presión intraocular (PIO) elevada el principal factor de riesgo modificable. Los tratamientos tópicos actuales, presentan baja biodisponibilidad, necesidad de múltiples dosis y efectos adversos locales que afectan la adherencia. El cannabidiol (CBD) posee propiedades hipotensoras y neuroprotectoras, pero su aplicación ocular se ve limitada por barreras de absorción y rápida eliminación. Las formas farmacéuticas sólidas oftálmicas (FFOS) impresas en 3D mediante MESO-PP® se proponen para optimizar la liberación ocular sostenida de CBD. Por esta razón, nuestro objetivo es evaluar la eficacia hipotensora ocular de FFOS de CBD vehiculizado en oleogeles impresos en 3D, comparándolas con la formulación líquida de referencia (aceite de CBD Kanbis®) y con fármacos comerciales hipotensores. Para ello, se desarrollaron oleogeles de CBD (Kanbis® 100 mg/mL) que fueron impresos en 3D para obtener dispositivos sólidos personalizados. El estudio se realizó en conejos albinos normotensos. La PIO se midió con tonómetro digital antes y hasta 8 horas después de la administración. La tolerancia ocular se evaluó mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura y tinciones vitales. Las FFOS de CBD no mostraron signos de toxicidad y alcanzaron reducciones significativas de PIO, logrando descensos promedio de PIO del 20% (-3.73 mmHg; $p < 0,001$) y 17% (-3.32 mmHg; $p < 0,001$) a las 4 y 8 horas, respectivamente. Las FFOS de CBD impresas en 3D mostraron un perfil de seguridad ocular excelente y un efecto hipotensor mayor y más prolongado que la formulación líquida de referencia.

Palabras clave: Cannabidiol; impresión 3D; glaucoma

Abstract

Glaucoma is an optic neuropathy that leads to irreversible visual loss, with elevated intraocular pressure (IOP) being the main modifiable risk factor. Current topical treatments have low bioavailability, the need for multiple doses, and local adverse effects that affect adherence. Cannabidiol (CBD) has hypotensive and neuroprotective properties, but its ocular application is limited by absorption barriers and rapid elimination. 3D printed ophthalmic solid dosage forms (FFOS) using MESO-PP® are proposed to optimize the sustained ocular release of CBD. For this reason, our objective is to evaluate the ocular hypotensive efficacy of CBD FFOS conveyed in 3D printed oleogels, comparing them with the reference liquid formulation (Kanbis® CBD oil) and with commercial hypotensive drugs. To this end, CBD oleogels (Kanbis® 100 mg/mL) were developed and 3D printed to obtain personalized solid devices. The study was carried out in normotensive albino rabbits. IOP was measured with a digital tonometer before and up to 8 hours after administration. Ocular tolerance was assessed by slit lamp biomicroscopy and vital stains. CBD FFOS showed no signs of toxicity and achieved significant IOP reductions, achieving average IOP decreases of 20% (-3.73 mmHg; $p < 0.001$) and 17% (-3.32 mmHg; $p < 0.001$) at 4 and 8 hours, respectively. The 3D-printed CBD FFOS showed an excellent ocular safety profile and a greater and longer hypotensive effect than the reference liquid formulation.

Keywords: Cannabidiol; 3D printing; glaucoma.

Introducción

El glaucoma es una neuropatía óptica crónica y progresiva que representa una de las principales causas de ceguera en todo el mundo, afectando principalmente a la población adulta y creciendo también en jóvenes y niños (Rapino, 2018) (Márquez Buitrago, 2020). Su característica principal es la muerte progresiva de las células ganglionares de la retina (CGR), acompañada de pérdida del campo visual, destrucción del nervio óptico y alteraciones que pueden afectar incluso las vías visuales centrales (Pinar-Sueiro S, 2011) (Rapino, 2018). Aunque el aumento de la presión intraocular (PIO) es el factor de riesgo principal y modificable, no todos los pacientes diagnosticados presentan hipertensión ocular, y la progresión del daño puede continuar incluso con PIO normal (Márquez Buitrago, 2020) (Rapino, 2018). Los factores causantes incluyen la PIO elevada (determinada por el equilibrio entre la producción y eliminación del humor acuoso), el daño tóxico a las células ganglionares (excitotoxicidad por glutamato y óxido nítrico), y el daño oxidativo. La muerte de las células ganglionares de la retina, el dato más representativo del glaucoma, ocurre en dos fases. La primera está influenciada por la hipertensión intraocular, el principal factor de riesgo, que altera el trofismo de las células. La segunda fase implica la amplificación del daño por radicales libres, neurotoxicidad por óxido nítrico y excitotoxicidad mediada por glutamato, lo que favorece la progresión del glaucoma. La estrategia neuroprotectora busca actuar sobre esta neurodegeneración secundaria (Cairns, 2016).

Los tratamientos farmacológicos convencionales para glaucoma se centran en el control de la PIO mediante medicamentos tópicos que disminuyen la producción o aumentan el drenaje del humor acuoso. Los grupos farmacológicos más utilizados incluyen los betabloqueantes (timolol, betaxolol) que inhiben la producción de humor acuoso; análogos de prostaglandinas (latanoprost, travoprost) que favorecen el drenaje uveoescleral; inhibidores de la anhidrasa carbónica (dorzolamida, acetazolamida) que disminuyen la formación del humor acuoso; y agentes simpaticomiméticos y parasimpaticomiméticos que actúan en la regulación vascular o en el drenaje trabecular (Márquez Buitrago, 2020) (Moreno Turiégano, 2016). En casos refractarios o avanzados se recurre a intervenciones quirúrgicas o láser (Moreno Turiégano, 2016). No obstante, estos tratamientos presentan limitaciones significativas, como efectos secundarios oculares (hiperemia conjuntival, irritación, cambios en la pigmentación), contraindicaciones sistémicas (enfermedades respiratorias o cardíacas) y falta de acción neuroprotectora directa en las células ganglionares, que son las afectadas irreversiblemente en la enfermedad (Márquez Buitrago, 2020) (Rapino, 2018). Por lo tanto, la neuroprotección, entendida como la capacidad de prevenir o retrasar la degeneración neuronal, es un área terapéutica en crecimiento que busca combatir la progresión glaucomatosa más allá del control tensional.

Numerosos estudios experimentales en modelos animales han demostrado que agonistas cannabinoides tópicos reducen eficazmente la PIO y promueven la supervivencia de las células ganglionares sin efectos secundarios sistémicos significativos, muy frecuentes en vías de administración inhalada o oral (Moreno Turiégano, 2016) (Pinar-Sueiro S, 2011).

Debido a todo lo expuesto respecto a los tratamientos tópicos actuales (presentan baja biodisponibilidad, necesidad de múltiples dosis diarias y efectos adversos locales que afectan la adherencia) y a los cannabinoides; estos últimos se proponen como terapias por sus posibles propiedades hipotensoras, antiinflamatorias y neuroprotectoras, pero su aplicación ocular se ve limitada por barreras de absorción y rápida eliminación. Los oleogeles y las formas farmacéuticas sólidas oftálmicas (FFOS) impresas en 3D mediante tecnología MESO-PP® se proponen como una estrategia para optimizar la liberación ocular sostenida de Cannabidiol (CBD). En este trabajo se tiene como objetivo evaluar la seguridad y eficacia hipotensora ocular de FFOS de CBD vehiculizado en oleogeles impresos en 3D, comparándolas con la formulación líquida de referencia (aceite de CBD Kanbis®) y con fármacos comerciales hipotensores.

Desarrollo

Dado que el objetivo de este trabajo fue desarrollar FFOS de CBD vehiculizado en oleogeles impresos en 3D, lo primero que se realizó en la formulación de la tinta K75. Los componentes de la misma son: aceite de cannabidiol (Kanbis) 75%; ácido esteárico (AS) 19,5%; etilcelulosa (EC) 5%; antioxidante (Vitamina E) 0,5%. La tinta se desarrolló de la siguiente manera: se colocaron el Kanbis, EC y AS en baño a 60°C y agitación de 600 rpm durante 20 minutos. Posteriormente se agrega la droga el antioxidante (vitamina E) y se deja en las mismas condiciones 20 minutos más. Se retira la tinta formulada en jeringas de 1 mL para su posterior impresión como muestra el primer parte de la Figura 1. Luego, se procede al diseño de la forma a imprimir (oblonga en este caso) y a su posterior impresión a la temperatura correspondiente (38 °C). Se imprimió la geometría oblonga (OB) medidas 9*3*1,5 mm.

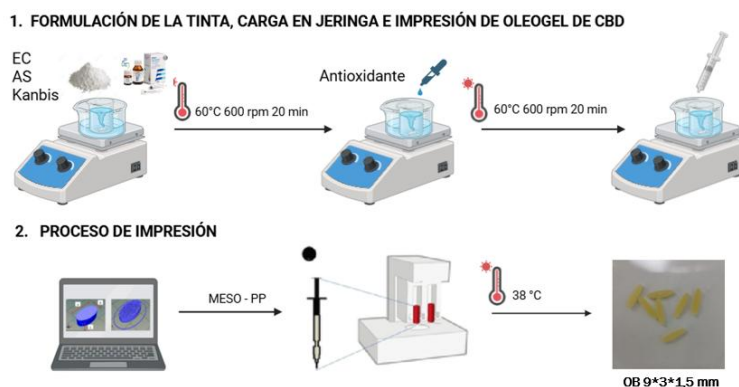


Figura 1: Procedimiento de obtención de la tinta K75 e impresos.

La tinta K75 se sometió a una caracterización integral empleando técnicas de análisis térmico (TGA y DSC) y espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR). Luego se establecieron los parámetros del proceso de impresión para los impresos donde se evaluaron los impresos obtenidos mediante sus masas y eficacia de impresión. Por último, de desarrollo un ensayo in vivo en conejos albinos normotensos. Se utilizaron para ello los siguientes grupos de estudio (n=8 c/u): Aceite de CBD 5 mg (Kanbis®), Travoprost 0,004%, Brinzolamida 1%, Timolol 0,5%, FFOS de CBD (2,5 mg) y solución de NaCl 0,9%. La PIO se midió con un tonómetro digital Icare® en todos los conejos antes de administrar la formulación en estudio (tiempo 0) y posteriormente cada 2 horas durante 8 horas. Las FOS de CBD fueron colocadas en el fondo de saco conjuntival, repitiendo la misma metodología de tonometría. La tolerancia ocular del FOS de CBD se evaluó mediante biomicroscopia con lámpara de hendidura, tinciones vitales y se comparó con cloruro de benzalconio 0,01%. La evaluación de tolerancia ocular se realizó durante 8 horas (n=3).

Resultados

Caracterización fisicoquímica de la tinta

La tinta formulada (K75) se sometió a una caracterización integral empleando técnicas de análisis térmico (TGA y DSC) y espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR).

La evaluación de TGA abarcó un examen de las materias primas y la tinta K75 bajo las temperaturas operativas del procesamiento MESO-PP como se muestra en la figura 2. Los resultados revelaron un impacto insignificante en estos materiales a las temperaturas asociadas con la técnica de impresión 3D (por debajo de 70°C), donde no se produjo ninguna pérdida de masa significativa. Por otro lado, se observó degradación térmica a temperaturas superiores a 150°C. Esto demuestra la importancia, en el caso de estas tintas, de utilizar alternativas que permitan cargar e imprimir por debajo de esta temperatura. Además, la droga utilizada (aceite de CBD) descompone por encima de 170° C.

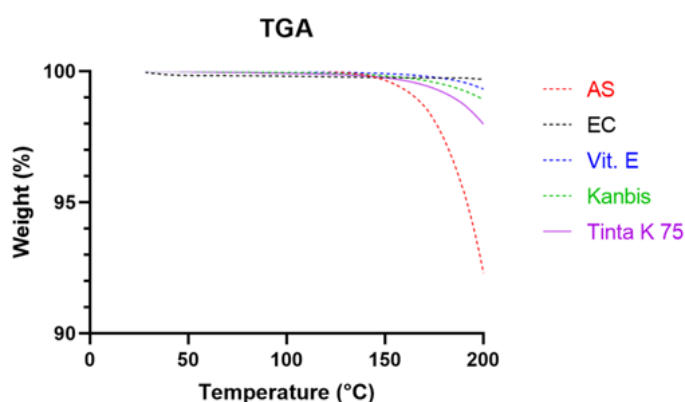


Figura 2. TGA de la tinta K75 y de los componentes de la misma.

Analizando los gráficos DSC (Figura 3), se observa que la tinta K75 muestra una curva con un punto de inflexión que comienza a los 30°C y una temperatura de fusión de 46°C. Estos resultados indican que la temperatura de impresión debe estar entre 30° - 46°C para garantizar el estado semisólido de la tinta y poder realizar el impreso.

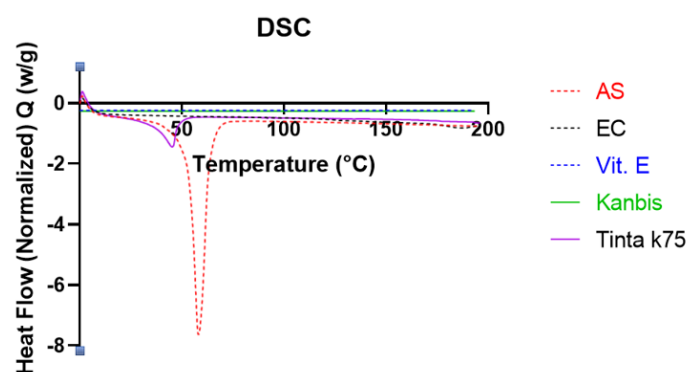


Figura 3. DSC de la tinta K75 y de los componentes de la misma.

Se empleó el análisis FTIR para determinar la ausencia de interacciones químicas plausibles entre el fármaco y los distintos excipientes. La Figura 4 representa los espectros FTIR de Kanbis, EC, vitamina E y AS y el de la tinta K75. El espectro de la tinta K75 se parecen mucho a los de sus componentes individuales. Estos espectros exhiben los picos característicos de todos los compuestos, sin la aparición de nuevos picos, cambios espectrales o ensanchamientos. Estas observaciones sugieren la ausencia de cualquier interacción química discernible entre el fármaco y cualquiera de los excipientes.

Por último, realizamos un FTIR de la tinta a través del tiempo (0, 7, 15 y 30 días). En este estudio, pudimos observar que no hay modificación del espectro a lo largo del tiempo, indicando ausencia de oxidación de la tinta K75 (Figura 5).

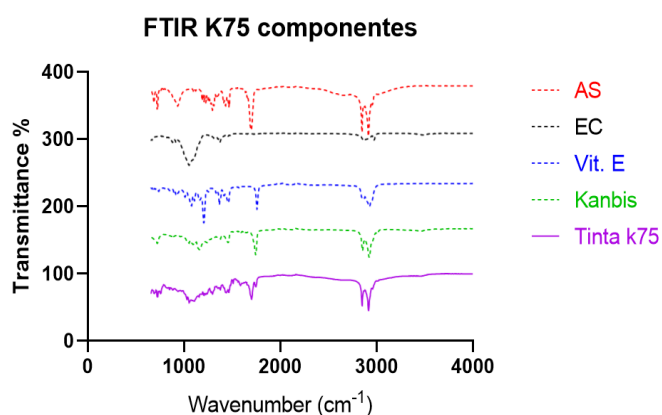


Figura 4: FTIR de la tinta K75 y de sus componentes.

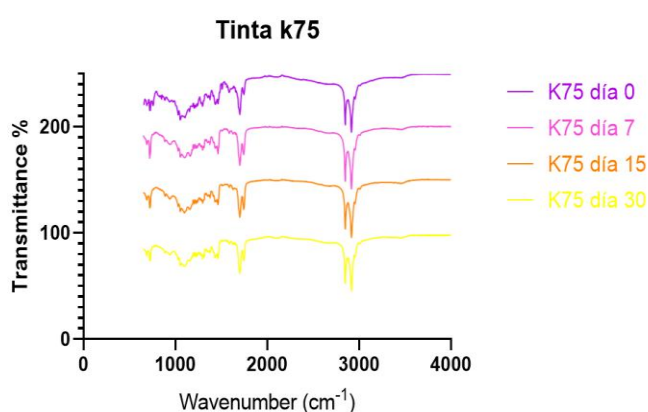


Figura 5: FTIR de la tinta K75 a través del tiempo.

Parámetros del proceso de impresión: eficacia de impresión y homogeneidad de peso

Componente	Tinta K75
Kanbis	75 %
AS	19,5 %
EC	5 %
Vitamina E	0,5 %
Temperatura de impresión	38 °C
Eficacia de impresión	85 %
Peso promedio 9*3*1,5 mm	(39 ± 2) mg
Heterogeneidad de peso	4 %

Tabla 1: Composición tinta K75 y sus parámetros de impresión.

Se estableció como temperatura de impresión 38°C, la cual es óptima para su disolución de los FFOS en saco conjuntival. Con esta temperatura se logra una buena calidad de los impresos, muy buena eficacia de impresión (>80%) y homogeneidad de peso (<5%).

Ensayo in vivo: medición de PIO

Por último se realizó un estudio in vivo en Conejos albinos normotensos, grupos (n=8 c/u): Kanbis® líquido, travoprost 0,004%, brinzolamida 1%, timolol 0,5% , solución de NaCl 0,9% y FOS con CBD. Se aplicó cada formulación al inicio, y se midieron las PIO a las 0, 2, 4, 6 y 8 horas aplicada cada una. La administración de Kanbis® líquido produjo un descenso máximo de PIO del 13,4% (-2,7 mmHg; p=0,005) a las 4 horas, sin evidencias de toxicidad ocular. Brinzolamida y travoprost lograron descensos de 16,8% y 16,4% respectivamente, mientras que timolol presentó un descenso máximo a las 2 hs de 20,3%. Las FOS de CBD no mostraron signos de toxicidad y alcanzaron reducciones significativas de PIO del 20% (-3.73 mmHg; p<0,001) y 17% (-3.32 mmHg; p<0,001) a las 4 y 8 horas, respectivamente (Figura 6).

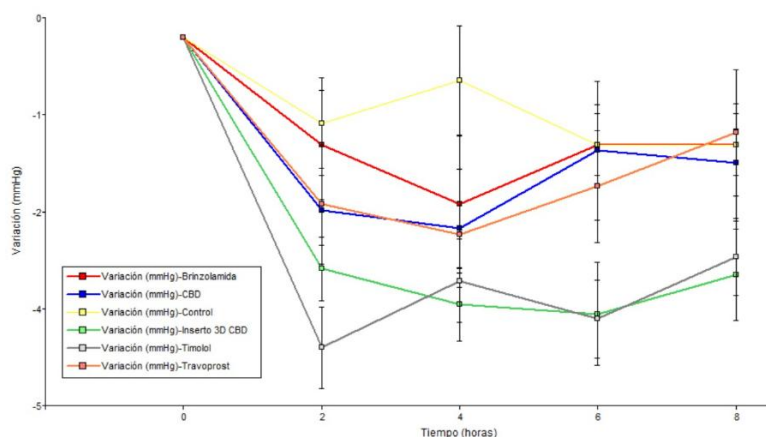


Figura 6: Medición de PIO en conejos normotensos, grupos (n=8 c/u): Kanbis® líquido, travoprost 0,004%, brinzolamida 1%, timolol 0,5% , solución de NaCl 0,9% y FFOS con CBD

Conclusiones

Las FFOS de CBD en 3D mostraron un perfil de seguridad ocular excelente y un efecto hipotensor mayor y más prolongado que la formulación líquida de referencia. Estos hallazgos experimentales en conejos posicionan a las FOS de CBD como una alternativa innovadora y prometedora dentro del arsenal terapéutico para el manejo del glaucoma. No obstante, serán necesarios estudios adicionales que confirmen su eficacia a largo plazo y su desempeño en modelos más cercanos a la práctica clínica humana.

Utilización de IA generativa / herramientas IA

Declaro la utilización de la herramienta IA Chat GPT para su uso en búsqueda bibliográfica sobre el uso de cannabidiol en el tratamiento de glaucoma para la escritura de la introducción. Confirmando que luego de la utilización, los contenidos obtenidos fueron revisados, constatados y editados, asumiendo plena responsabilidad por el contenido presentado en el presente trabajo.

Referencias

- Cairns, E. A. (2016). The Endocannabinoid System as a Therapeutic Target in Glaucoma. *Neural plasticity*, 9364091. <https://doi.org/10.1155/2016/9364091>.
- Márquez Buitrago, N. A. (2020). El sistema endocannabinoide y su relación con el glaucoma, implicaciones terapéuticas: revisión de tema. *Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular*, 17(2). <https://doi.org/10.19052/sv.vol17.iss2.7>.
- Moreno Turiégano, S. (2016). Uso de los cannabinoides en el tratamiento del glaucoma [Trabajo de fin de grado]. *Universidad Complutense*.
- Pinar-Sueiro S, R.-P. R. (2011). *Arch Soc Esp Oftalmol.*, 86:16-23.
- Rapino, C. T. (2018). Neuroprotection by (Endo)Cannabinoids in Glaucoma and Retinal Neurodegenerative Diseases. *Current Neuropharmacology*, 16(7), 959–970. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170724104305>.