



Eine neue Plattform zum nicht invasiven Einbringen schlecht wasserlöslicher Substanzen ins Auge

Olaf Strauß

Experimentelle Ophthalmologie, Klinik für Augenheilkunde, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität, Berlin Institute of Health, Humboldt-University, Berlin, Deutschland

Abstract aus Wang WJ, Snider N: Discovery and potential utility of a novel non-invasive ocular delivery platform. *Pharmaceutics* 2023;15:2344.

Keywords

AMD · cornea · docosahexaenoic acid (DHA) · drug delivery · non-invasive ocular delivery platform (NIODP) · ocular disease · oily eye drops · omega 3 · retina · retinal delivery · retinal diseases

Abstract

To this day, the use of oily eye drops and non-invasive retinal delivery remain a major challenge. Oily eye drops usually cause ocular irritation and interfere with the normal functioning of the eye, while ocular injections for retinal drug delivery cause significant adverse effects and a high burden on the healthcare system. Here, the authors report a novel topical non-invasive ocular delivery platform (NIODP) through the periorbital skin for high-efficiency anterior and posterior ocular delivery in a non-human primate

model (NHP). A single dose of about 7 mg JV-MD2 (omega 3 DHA) was delivered via the NIODP and reached the retina at a C_{max} of 111 µg/g and the cornea at a C_{max} of 66 µg/g. The NIODP also delivered JV-DE1, an anti-inflammatory agent in development for dry eye diseases, as efficiently as eye drops did to the anterior segments of the NHP. The topical NIODP seems to transport drug candidates through the corneal pathway to the anterior and via the conjunctiva/sclera pathway to the posterior segments of the eye. The novel NIODP method has the potential to reshape the landscape of ocular drug delivery. This is especially the case for oily eye drops and retinal delivery, where the success of the treatment lies in the ocular tolerability and bioavailability of drugs in the target tissue.

© 2023 by the Authors

Transfer in die Praxis

Hintergrund

Viele pharmakologisch wirksame Substanzen sind schlecht wasserlöslich. Die Applikation dieser Substanzen, vor allem die lokale Applikation im Auge, hat entweder den Nachteil, dass nur sehr geringe Wirkkonzentrationen erreicht werden oder dass hydrophobe Trägersubstanzen wie Fettsäuren zu Sekundäreffekten wie Reizungen führen. Zum Beispiel können höhere Konzentrationen von Cyclosporin A nur in öligen Formulierungen gegeben werden. Damit bestehen bei der Behandlung des trockenen Auges Probleme durch einen brennenden Schmerz, der durch die hochkonzentrierte Fettsäure entsteht, in der Cyclosporin gelöst ist.

Ergebnisse der Studie

Die beiden Autorinnen Wang und Snider [1] bieten eine neue Applikationsstrategie an, die den Kontakt mit der Hornhaut vermeidet. Die Strategie ist denkbar einfach: Das zu gebende Medikament wird auf die periorbitale Haut aufgetragen. Hierbei wird eine Art «Roller-Ball-Device» angewandt, wie es schon die Erstanwender (Woodward et al. [2]) eingesetzt haben. Dadurch, dass die periorbitale Haut eine genügende Durchlässigkeit aufweist, jedoch nicht sehr schmerzempfindlich ist, beim trockenen Auge ja auch nicht betroffen ist, können hohe Konzentrationen des Medikaments aufgetragen werden. Die Erstanwender [2] haben einen Prostaglandin-E2-Rezeptoragonist verwendet und konnten mit der Methode effizient den Augeninnendruck beim Primatenmodell senken. Wang und Snider [1] verwendeten ebenfalls einen Prostaglandin-E2-Rezeptoragonisten, jedoch ein wesentlich kleineres Molekül als Woodward und Kollegen. Zusätzlich kam in der Studie von Wang und Snider ein modifiziertes Molekül der Dokosahexaensäure (DHA) zum Einsatz, das in seiner räumlichen Struktur als Schleife anstelle der natürlichen gestreckten Form vorliegt. DHA ist eine ω -3-Fettsäure mit anti-inflammatorischer Potenz sowie ein Baustein der Zellmembranen von Neuronen.

In nicht humanen Primaten wie auch im Kaninchen konnte der Prostaglandin-E2-Rezeptoragonist effizient hohe Wirkstoffkonzentrationen im Auge bis zum Iris-Ziliarkörper-Abschnitt erreichen. Die Gesamtdosis pro Auge ist mit der periorbitalen Applikation 30% höher als mit der Applikation als Augentropfen. Es konnte sogar eine Konzentrationserhöhung der Wirksubstanzen bis hin zur Netzhaut erreicht werden. Im direkten Vergleich zwischen der klassischen Gabe über die Kornea zeigte sich ferner, dass die periorbital applizierten Substanzen einen eigenen Diffusionsweg einschlugen, der nicht der normalen Route durch den Glaskörper entspricht. Diese Route verspricht, dass die Methode der periorbitalen

Applikation auch geeignet ist, Wirkstoffe in die Retina einzubringen. Tatsächlich gelang es, das DHA-Derivat in der Netzhaut in einer Konzentration zu erreichen, die etwa einem Drittel der Konzentration in der unmittelbaren Nachbarschaft des Ortes der periorbitalen Applikation, dem Lid, entspricht. Ein Effekt, der die Reizung der Hornhaut durch die Säuregruppe der Fettsäure ausschließt. Im Vergleich zeigt sich das DHA-Derivat als effektiver als der Prostaglandin-E2-Rezeptoragonist. Dies liegt sicherlich daran, dass eine Fettsäure aufgrund ihres lipophilen Anteils leichter in membranöse Strukturen diffundieren kann, was dem ampholytischen Prostaglandin-Agonisten nicht in gleichem Maße gelingt. Dennoch zeigt sich die Breite der Wirksubstanzen, die über diese Applikationsmethode verabreicht werden können, wobei für das Erreichen der Netzhaut als Wirkort hydrophobe Substanzen zu bevorzugen sind.

Fazit für die Klinik

Die periorbitale Applikationstechnik bringt Wirkstoffe effizient ins Auge ein und vermittelt die pharmakologische Wirkung dieser Substanzen. Diese Methode bietet gegenüber der systemischen Applikation oder der Wirkstoffgabe über die Hornhaut etliche Vorteile. Diese Vorteile bestehen in der Vermeidung von wirkstoffabhängigen Reizungen empfindlicher oder gar von der Erkrankung betroffener Gewebe, die Applikation höherer Wirkstoffkonzentrationen und das effiziente Erreichen der Netzhaut als Zielgewebe aufgrund des eigenen Transportweges, der die Passage des Glaskörpers umgeht. Die Methode könnte ein noch größeres Potenzial entwickeln, wenn die Moleküle der Wirkstoffe für den periorbitalen Transportweg strukturell optimiert werden.

Disclosure Statement

Der Autor nimmt als Vortragender an Fortbildungen der Firma Bayer Vital teil.

Literatur

- 1 Wang WJ, Snider N. Discovery and potential utility of a novel non-invasive ocular delivery platform. *Pharmaceutics*. 2023;15:2344.
- 2 Woodward DF, Wang JW, Coleman RA, et al. A highly effective and ultra-long-acting anti-glaucoma drug, with a novel periorbital delivery method. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2019;35:265–277.

Korrespondenz an:
Prof. Dr. Olaf Strauß, olaf.strauss@charite.de