JORNADAS URUGUAYAS DE QUÍMICA MEDICINAL
Investigación y desarrollo de sustancias bioactivas en el contexto de una salud
29-30 de Noviembre Y 01 de Diciembre
Centro Termal Guaviyú

PERFORMANCE ANTIINFLAMATORIA/ANTIBIÓTICA DE UN IMPLANTE INTRAOCULAR MIXTO DEX-MOX

Pablo Miranda[1], Ignacio Tártara[2], Analía Castro[1], Santiago Palma[3], Patricia Zimet[1], Álvaro W. Mombrú[4], y Helena Pardo[1,3]

1-Unidad de Nanotecnología, Área Física-DETEMA, Instituto Polo Tecnológico de Pando, Facultad de Química, Universidad de la República – Uruguay
2-Cátedra de Física Biomédica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.
3-Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.
4-Cátedra de Física, DETEMA, Facultad de Química, Universidad de la República
E-mail de contacto: ps.miranda.f@gmail.com

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue la evaluación de la performance preclínica de una formulación de implantes intracamerales biodegradables desarrollados mediante la metodología Quality by Design. Los insertos conteniendo en presentación conjunta clorhidrato de moxifloxacina (MOX HCl, antibiótico) y dexametasona (DEX, antiinflamatorio) fueron fabricados por extrusión en caliente y luego esterilizados por radiación gamma a una dosis de 30 kGy. Posteriormente se probaron en modelos animales (ojos de conejo New Zealand) de cirugía de cataratas y endoftalmitis. En el primer caso, se emplearon dos intervenciones diferentes: extracción capsular y facoemulsificación. La evaluación se realizó con la escala SUN para el diagnóstico del flare ocular (medida clínica de inflamación). Cualitativamente, el tiempo de recuperación fue similar en ambas técnicas quirúrgicas, siendo la extracción capsular algo más agresiva que la facoemulsificación. A su vez, se determinó que la presencia del inserto no modifica significativamente la presión intraocular. Por otro lado, se llevó a cabo un análisis confirmatorio de la actividad antiinflamatoria del implante, estudiando la evolución de un estado de uveítis controlada, generado por la inyección intraocular de lipopolisacárido de *Escherichia coli*. Este ensayo permitió demostrar que los insertos efectivamente liberan el corticosteroide, favoreciendo una mejor y más rápida recuperación que en el grupo control. En cuanto a la endoftalmitis, se probaron los insertos en un modelo desarrollado a partir de la inoculación de *Pseudomona aeruginosa* en ojos sanos. Se midió la evolución de la enfermedad mediante la evaluación de varios signos clínicos, y se comparó la performance de los implantes respecto al tratamiento convencional de la enfermedad (inyección directa de una solución de un antibiótico concentrado). Los resultados demuestran que, desde un punto de vista clínico, los insertos producen el mismo efecto que la terapia de uso habitual.

Proceso de Fabricación

Problemas: IPCC/endoftalmitis



Solución: Implantes intracamerales

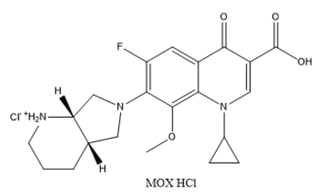


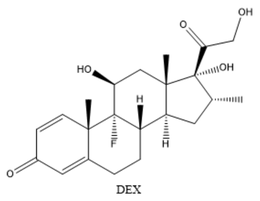
Evaluación: Liberación *in vitro*



Características:

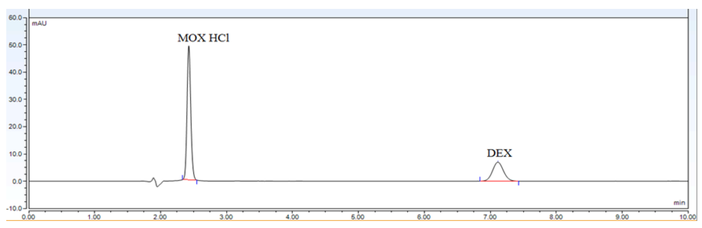
- **-Biocompatibilidad.**
- **-Liberación sostenida.**
- **-Concentraciones terapéuticas.**
- **-Biodegradación.**





Materias primas:
(PLGA + DEX + MOX HCl)

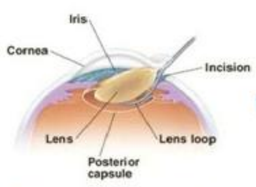




Intervenciones Quirúrgicas para Evaluación Preclínica

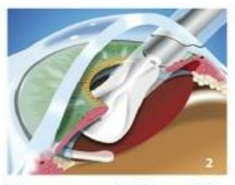
Pruebas piloto







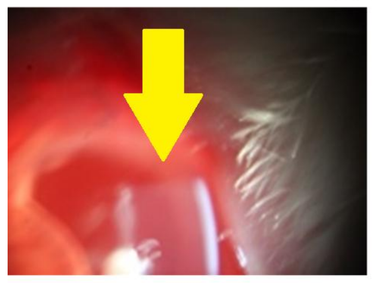
Extracción capsular





Facoemulsificación

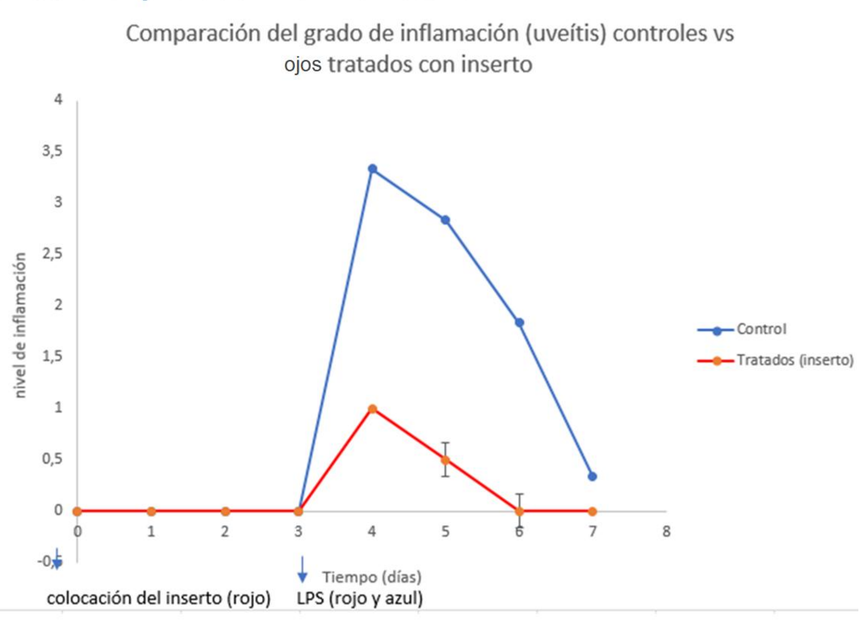
Demostración de la Capacidad Antiinflamatoria



Flare grado 1 con inserto



Flare grado 3-4 sin inserto



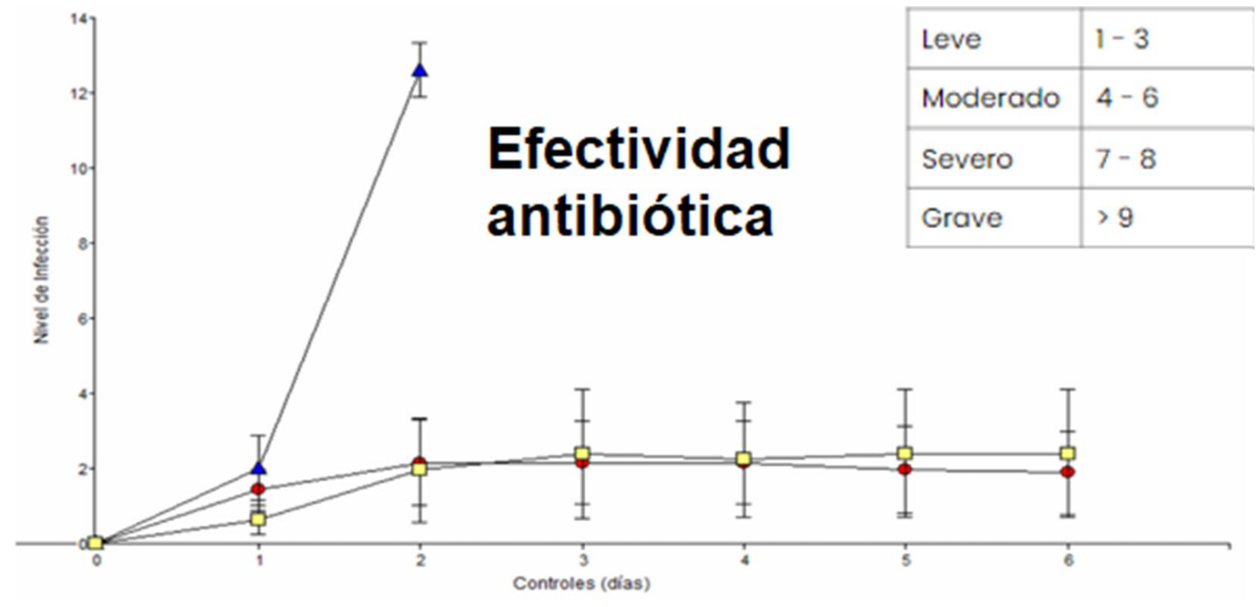
Pruebas piloto: Se estudió el comportamiento de los insertos en ojos sanos, observándose degradación total de los implantes tras 20 a 30 días, sin efectos tóxicos.

Extracción capsular: Se constató que este procedimiento quirúrgico genera una inflamación importante, no observándose diferencias significativas entre los grupos con y sin inserto. Todos los ojos retornaron al estado basal luego de 10 a 15 días.

Facoemulsificación: La inflamación tras este procedimiento fue levemente menor, retornando todos los ojos al estado basal en 7 a 10 días aproximadamente.

Actividad antiinflamatoria: Se colocó el implante en una serie de ojos, y a los 3 días se inyectó intracameralmente lipopolisacárido de *Escherichia coli* (LPS) para inducir una uveítis controlada. Por evaluación clínica del flare (escala SUN), se observa que los ojos sin implante (línea azul) desarrollaron gran inflamación, mientras que en los tratados con inserto (línea roja) el efecto del LPS fue mínimo. No solo eso, se recuperaron incluso más rápido. Las flechas en las imágenes señalan el flare (proteínas inflamatorias y células libres en humor acuoso) evaluado mediante lámpara de hendidura, que puede observarse como una neblina en el interior del ojo.

Actividad antibiótica: Se indujo endoftalmitis mediante inyección intravítrea de *Pseudomona aeruginosa* (10 UFC) en ojos con y sin inserto, y en un grupo al cual se inyectaron vía intravítrea 80 µL de ceftazidima 2 mg/mL. Se evaluó la evolución de la patología estudiando diversos parámetros clínicos. Como resultado, puede observarse que los ojos sin tratamiento desarrollaron una endoftalmitis tan severa que los animales tuvieron que ser sacrificados a las 48 horas. Sin embargo, los grupos con inserto o inyección intracameral de ceftazidima mantuvieron a raya la infección.



Efectividad antibiótica

Leve	1 - 3
Moderado	4 - 6
Severo	7 - 8
Grave	> 9

Grupo A ▲ **Ojos sin inserto con endoftalmitis inducida**

Grupo B ● **Ojos con inyección de ceftazidima y endoftalmitis inducida**

Grupo C □ **Ojos con inserto y endoftalmitis inducida**

CONCLUSIONES:

- **-Se comprueba la actividad antiinflamatoria en un modelo animal de uveítis.**
- **-El efecto antiinflamatorio del implante es más notorio en una facoemulsificación.**
- **-El efecto antibiótico del inserto es equivalente al de un tratamiento convencional.**