Perfil Farmacocinético Intraocular de un Implante Biodegradable Mixto DEX-MOX y su Actividad Protectora frente a Infecciones Causantes de Endoftalmitis

Pablo Miranda[1], Ignacio Tártara[2], Analía Castro[1], Santiago Palma[3], 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

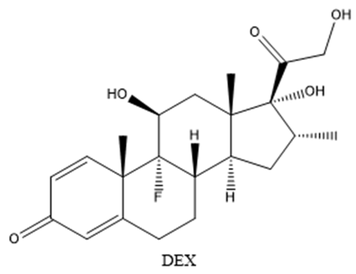
En este trabajo se continuó caracterizando en conejos albinos, el comportamiento intraocular *in vivo* de un sistema biodegradable de entrega de fármacos de liberación prolongada, conteniendo el corticosteroide dexametasona (DEX) y el antibiótico moxifloxacina (MOX). La formulación fue diseñada con el fin de prevenir la aparición de infecciones tras la operación de cataratas, y mejorar la recuperación postquirúrgica al reducir la inflamación y eliminar la necesidad de medicación posterior. En ese sentido, se estudió la actividad antibiótica *in vivo* del inserto luego de una exposición directa a una cepa comercial de *Pseudomona aeruginosa*, comparando su performance frente a una dosis de ataque de un tratamiento convencional con ceftazidima. Se observó que 36 % de los ojos que recibieron dicho antibiótico desarrollaron infección. En presencia del inserto, esto ocurrió en solo 12.50 % de los casos, de los cuales todos se recuperaron de forma natural. A su vez, se evaluó el perfil farmacocinético intraocular de la formulación en ojos con y sin cirugía. Se observó que DEX se ajustó a un modelo bicompartimental con eliminación lineal y absorción de primer orden, alcanzando su concentración máxima a las 36 horas. El mismo modelo fue válido para MOX en ojos con cirugía de cataratas. En los sanos, el ajuste cambió a monocompartimental. En ambos casos, la concentración máxima de MOX se alcanzó antes de 24 horas.



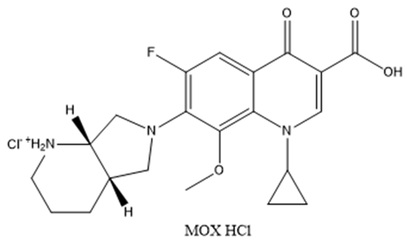
FACOEMULSIFICACIÓN



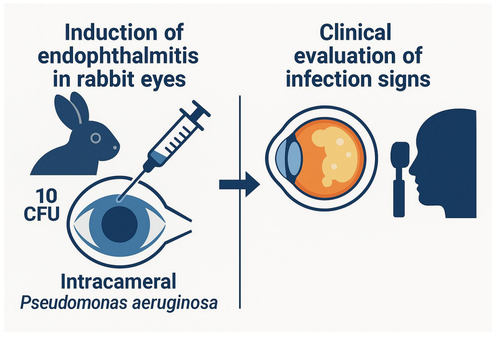
COLOCACIÓN

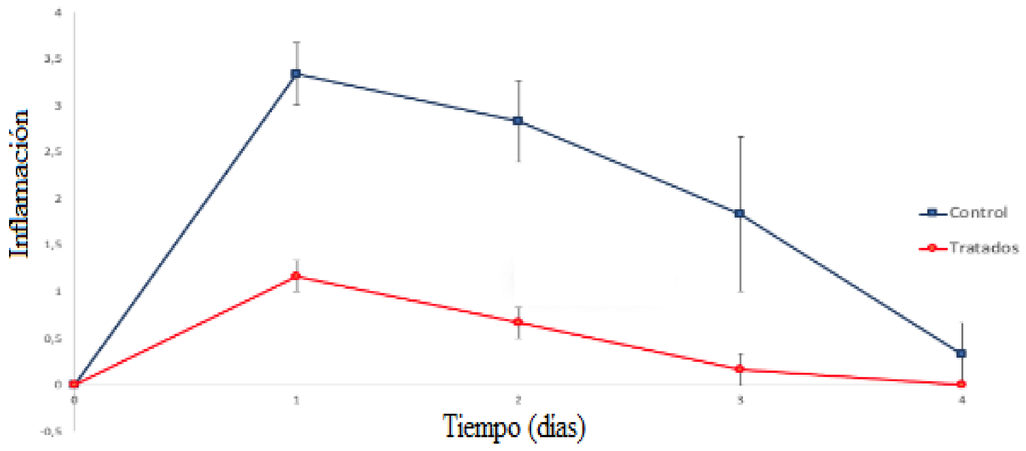


DEX

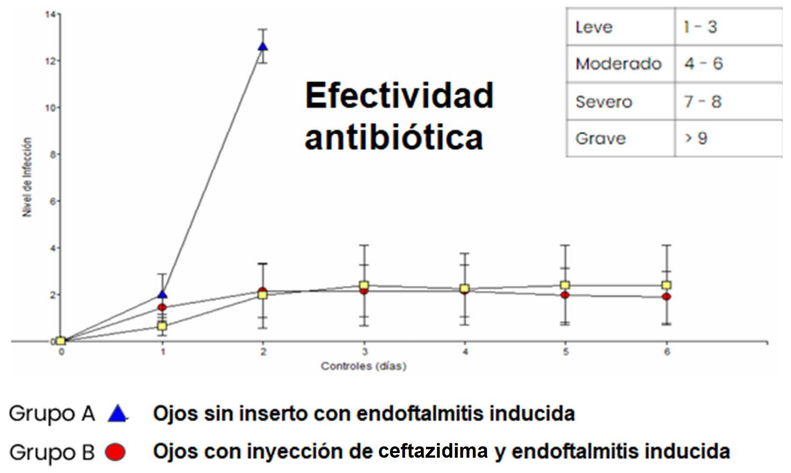


MOX HCl

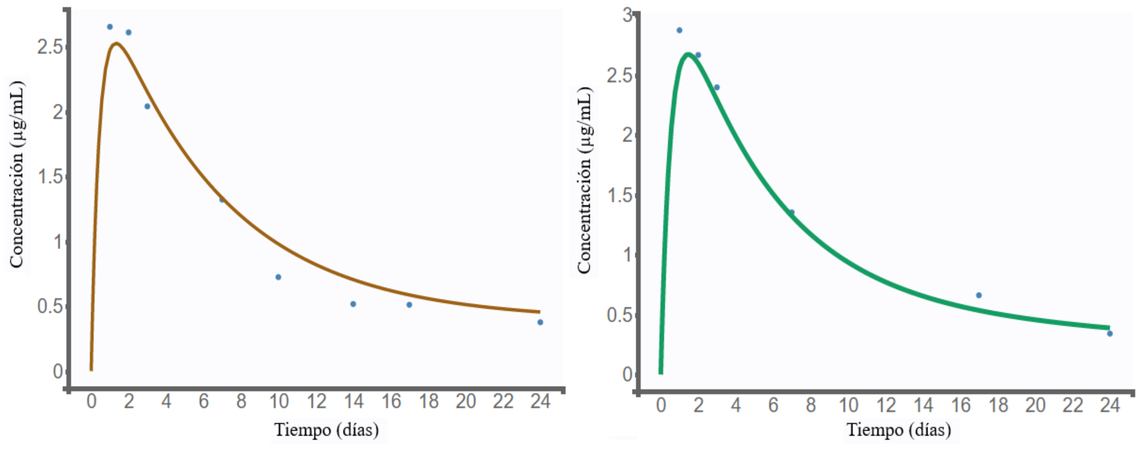


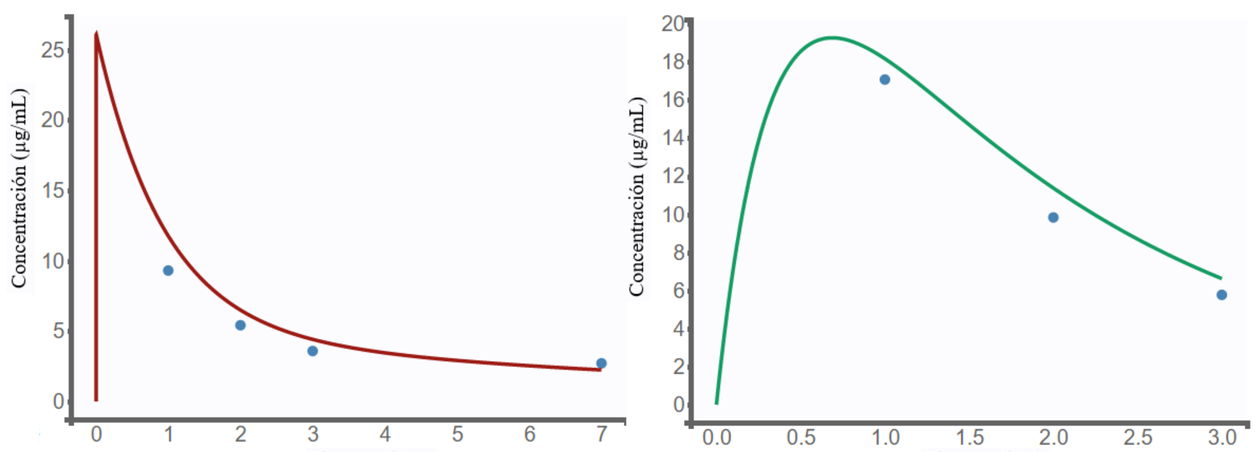


Actividad antiinflamatoria: Se realizó una facoemulsificación en ojos con (grupo tratado) y sin implante (grupo control). Por evaluación clínica del flare (escala SUN), se observó que los ojos control (línea azul) desarrollaron gran inflamación con una alta variabilidad. En los ojos del grupo tratado con inserto (línea roja) el score diagnóstico fue mínimo tras 24 horas, y se mantuvo en un rango mucho más acotado. A su vez, la recuperación fue más rápida que en el grupo control.



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 intravítrea de ceftazidima mantuvieron a raya la infección.





Término	k_a (d^{-1})	CL (mL/día)	V_{D1} (mL)	Q (mL/día)	V_{D2} (mL)	ωV1	ωQ	ωCL
Cirugía	2.27	4 X 10^{-6}	66.17	9.02	446.48	0.28	0.15	-
Sano	1.82	4.86	59.15	4.80	88.95	-	-	0.17
RSE (%)	69.30	-	15.40	12.50	17.40	48.90	53.90	-
	42.30	18.70	10.50	20.50	53.60	-	-	44
Error residual: Proporcional = 0.19 con RSE (%) = 15.50 %								

El pico de DEX en humor acuoso se alcanzó aproximadamente a los 1.50 días (unas 36 horas tras la implantación), y se ubicó en el entorno de los 2.50 µg/mL. Esto supera ampliamente los valores obtenidos por instilación de gotas oftálmicas, que llegan a concentraciones en el orden de los ng/mL. El modelo farmacocinético de ajuste fue un bicompartimental con eliminación de primer orden, observándose la presencia del fármaco hasta al menos 24 días tras la inserción en ambos casos (con cirugía - línea roja, y sin cirugía - línea verde). Los valores de k_a indican que DEX se absorbe más rápido en ojos operados, ya que sin el cristalino la difusión del API hacia estructuras internas es mejor. La afinidad de DEX por la cámara anterior no varía, dado que el cambio en V_{D1} no es de gran magnitud. Sin embargo, los aumentos significativos de V_{D2} y Q refuerzan la idea de una mayor distribución del API a estructuras internas. La reducción de CL también puede asociarse con la afinidad del API por dichas zonas, compitiendo con la eliminación.

Término	k_a (d^{-1})	CL (mL/día)	V_{D1} (mL)	Q (mL/día)	V_{D2} (mL)	ωka
Cirugía	1.06	15.79	0.011	24.89	83.59	0.92
Sano	3.04	19.49	35.61	-	-	0.92
RSE (%)	53.10	37.10	-	48.20	62.20	66.70
	70.10	1.67	2.83	-	-	48.50
Error residual: Constante = 1.13 con RSE (%) = 23.50 %						
Error residual: Proporcional = 0.027 con RSE (%) = 31.30 %						

El pico de MOX se alcanzó antes de las 24 horas en ambos casos (con cirugía - línea roja, y sin cirugía - línea verde). Sin operación, MOX se retiene y distribuye en el humor acuoso y tejidos aledaños, exhibiendo un perfil monocompartimental. Esto sugiere que el cristalino actúa de barrera impermeable al fármaco, a diferencia de lo que sucede con DEX que se transfiere de todas formas a las estructuras internas en ojos sanos. Sin embargo, tras la operación el modelo más probable resulta ser bicompartimental, lo cual impide comparar directamente k_a y V_{D1}. No obstante, sí es posible hacerlo con CL, que en ambos casos es similar y elevado. Esto es coherente con el hecho de que el fármaco ya no se detecta luego del día siete, indicando una alta tasa de eliminación para el API. Por otro lado, V_{D2} es en comparación mucho mayor que V_{D1}, sugiriendo redistribución masiva hacia estructuras internas. Esto se confirma al observar que Q es más alto que CL.

CONCLUSIONES:

-Se comprueba la actividad antiinflamatoria en un modelo animal de cirugía de cataratas (facoemulsificación).
-El efecto antibiótico del inserto es igual o mejor al de un tratamiento convencional, previniendo casi 90 % de las infecciones.
-DEX se ajusta a un modelo bicompartimental y se mantiene en el ojo por al menos 24 días.
-El modelo de MOX es bicompartimental en ojos con cirugía, y el fármaco se elimina completamente en menos de 7 días.