



DESARROLLO FARMACÉUTICO DE UNA COMPOSICIÓN OFTÁLMICA ESTABLE A BASE DE ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS

Alberto Díaz-Quiñonez¹, Fernando Flores-Guzmán¹, Vianney Ortiz-Navarrete², Jorge Paniagua-Solís¹. ¹Laboratorios Silanes / Instituto Bioclon SA de CV, Amores #1304 Col. del Valle, (55) 5488-3700. ²Departamento de Biomedicina Molecular, CINVESTAV. Av. IPN # 2508, (55) 50613800. México DF, México. adiaz@silanes.com.mx

Palabras clave: farmacéutico, oftálmico, anti-TNF

Introducción. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es una citocina involucrada en distintos desórdenes inflamatorios oculares (queratitis, uveítis, rechazo agudo de trasplante de cornea), que pueden causar pérdida de la visión. TNF α es el principal estímulo para la expresión de una gran cantidad de quimiocinas, incluyendo las CC quimiocinas (MIP-1 α , MIP-1 β y RANTES) involucradas en el reclutamiento de linfocitos T_H1, que participan en la inmunopatología de estas enfermedades. Por lo tanto, la neutralización local de la bioactividad de TNF α podría ser de gran utilidad en el tratamiento de estos padecimientos. El desarrollo farmacéutico consiste en producir un medicamento, con un empaque adecuado, que posea las propiedades deseables de seguridad, biodisponibilidad y eficacia; además de una estabilidad adecuada durante periodos de almacenamiento prolongados. Debido a sus características fisicoquímicas, los fragmentos de anticuerpo pueden representar una nueva generación de medicamentos oftálmicos que podrían utilizarse con fines terapéuticos.

El objetivo de este estudio fue obtener una formulación farmacéutica estable a partir de fragmentos F(ab')₂ de anticuerpos terapéuticos como principio activo, en condiciones de Buenas Prácticas de Fabricación.

Metodología. Se prepararon tres lotes piloto de la formulación propuesta a partir de fragmentos F(ab')₂ de anticuerpos policlonales anti-TNF α . Se evaluaron parámetros fisicoquímicos y microbiológicos de acuerdo a FEUM y USP, incluyendo estudios de estabilidad acelerada (0, 3 y 6 meses) y a largo plazo (0, 3, 6, 9 y 12 meses). También se realizaron estudios de toxicología preclínica (DL50, irritabilidad ocular, intervención de un modelo de rechazo agudo de trasplante de cornea). Además se desarrollaron y validaron los métodos para la valoración del

principio activo (anticuerpo) y la actividad biológica neutralizante (potencia) del mismo en ensayos biológicos *in vitro*. **Resultados y discusión.** Se obtuvieron tres lotes (221105-1, 221105-2 221105-3) de la formulación que iniciaron pruebas de estabilidad acelerada y a largo plazo. Se validó el método de análisis de la potencia del principio activo (PV0301). Al término de los periodos de evaluación, el medicamento desarrollado resultó estable de acuerdo a los resultados de esterilidad, efectividad de preservativos anti-microbianos, valoración de activo (5mg/mL) y potencia neutralizante (DN₅₀ = 500ng/mL). **Conclusiones.** La composición farmacéutica desarrollada confiere estabilidad a los fragmentos de anticuerpo terapéutico y representa una opción de tratamiento para importantes padecimientos inflamatorios oculares. **Agradecimiento.** Este trabajo fue financiado de manera parcial por CONACYT (Proyecto #44392)

Bibliografía.

1. Beutler B, Cerami A. The biology of cachectin/TNF-- a primary mediator of the host response. *Annu Rev Immunol* 1989; 7:625-55.
2. Rayner SA, et al. Local bioactive tumour necrosis factor (TNF) in corneal allotransplantation. *Clin Exp Immunol* 2000; 122:109-16
3. Coster DJ, et al. The impact of corneal allograft rejection on the long-term outcome of corneal transplantataion. *Am J Ophthalmol* 2005, 140:1112-22.
4. López de Silanes J; Paniagua-Solís J; Díaz-Quiñonez JA. Composiciones oftálmicas de proteínas inhibidoras de citocinas implicadas en procesos inflamatorios o inmunológicos. *IMPI: MXPA06003717*
5. López de Silanes J; Paniagua-Solís J; Díaz-Quiñonez JA; Mancilla R. Administration of anti-cytokine F(ab')₂ antibody fragments. *WIPO: W02005009464; EPO: EP1,651,266 A0; USPTO: 2006/0210563 A1; IMPI: MXPA06000965*