

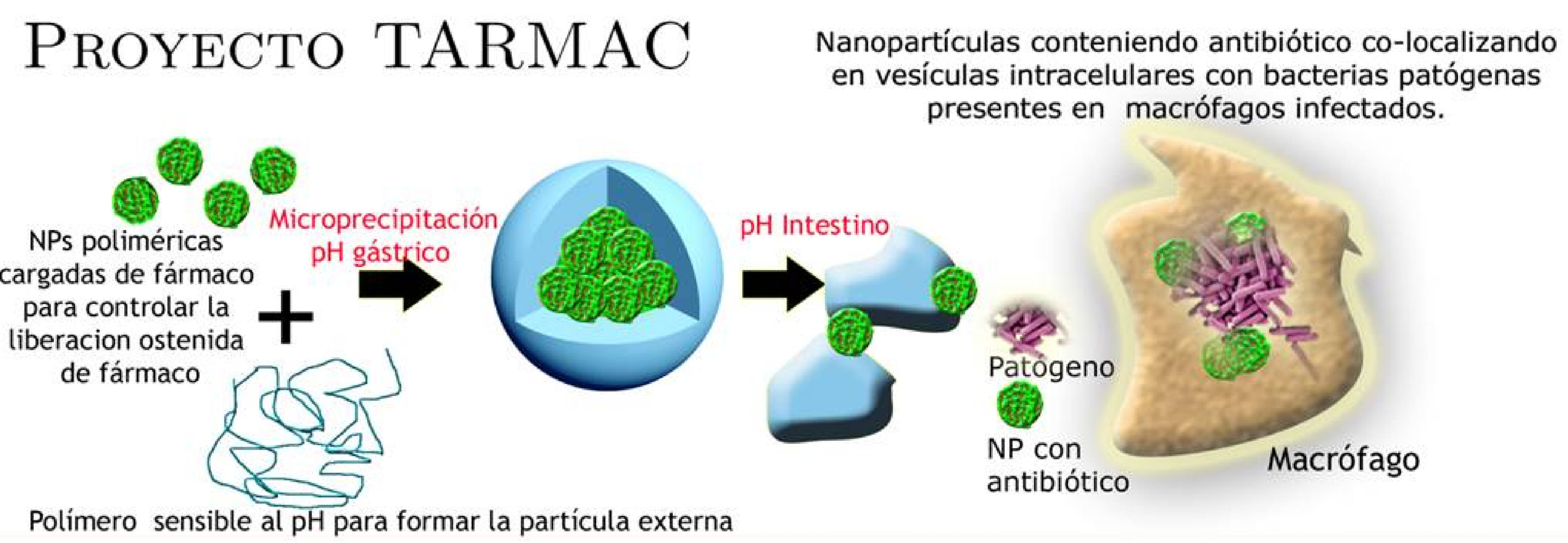


Administración oral de antibióticos encapsulados en nanopartículas capaces de atravesar la mucosa intestinal para tratar patógenos intracelulares o con parte de su ciclo de vida intracelular

Salvador Alfaro^{a,b}, Ane Larrea^{a,b}, Gracia Mendoza^{a,b}, Alicia Lacoma^{c,d}, Víctor Sebastián^{a,b}, Jose Antonio Ainsa^{e,d}, Jose Domínguez^{c,d}, Cristina Prat^{c,d}, Manuel Arruebo^{a,b}

^a Institute of Nanoscience of Aragon (INA) and Department of Chemical, Engineering and Environmental Technology, University of Zaragoza. ^b CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN). ^c Servei de Microbiologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona. ^d CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES). ^e Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Zaragoza.

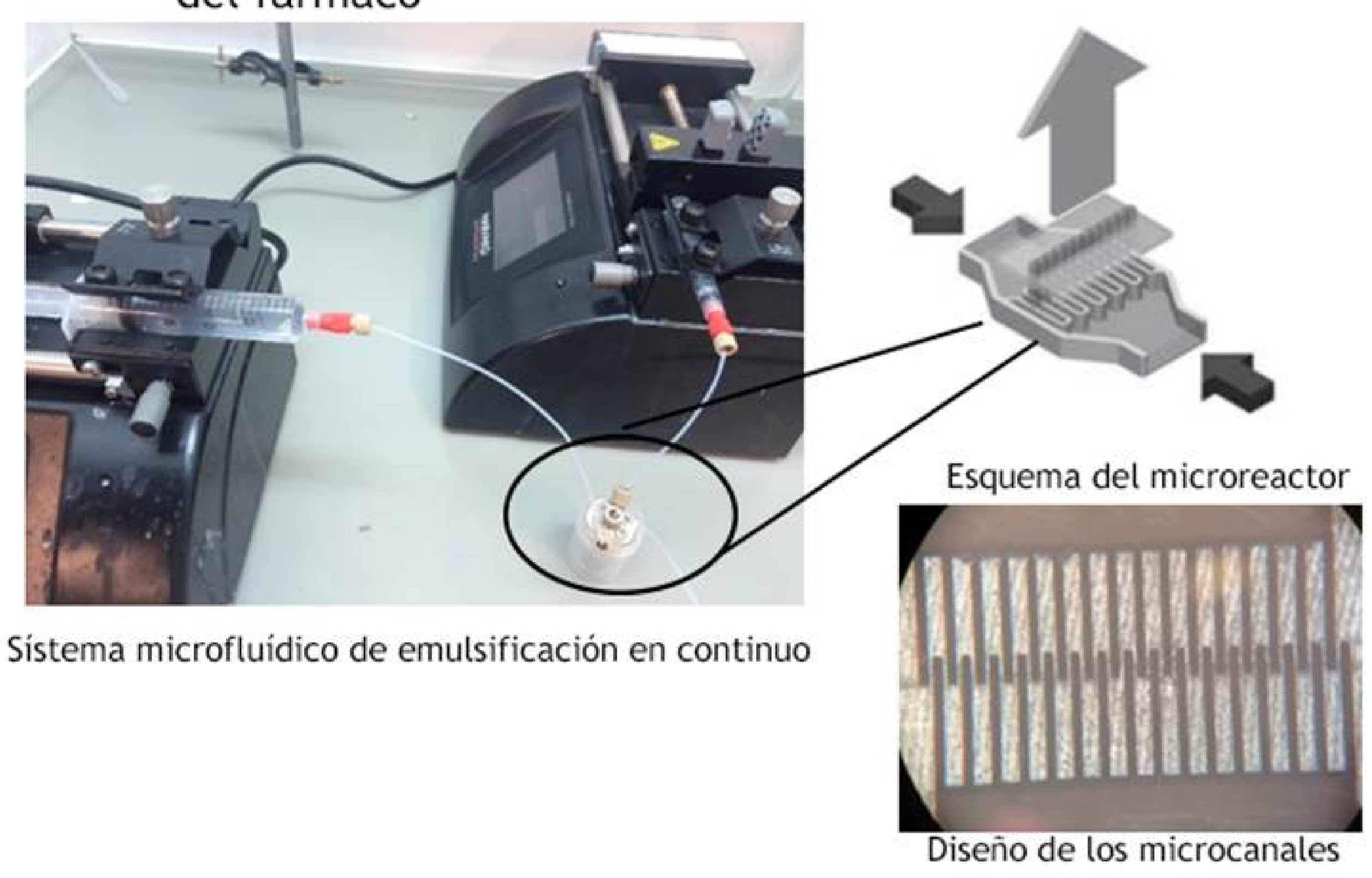
Introducción: La co-localización intracelular en endosomas tempranos de fármacos antituberculosos o en fagolisosomas de antibióticos contra *Staphylococcus aureus* se presenta como una alternativa terapéutica eficaz para alcanzar concentraciones adecuadas a nivel intracelular en neutrófilos y macrófagos infectados. Para alcanzar dichas células del sistema inmunitario por vía oral es necesario que el fármaco atraviese sin degradarse la mucosa intestinal.



Materiales y Métodos:

- Producción controlada de nanopartículas poliméricas de PLGA (ácido poliláctico-co-glicólico) mediante tecnología basada en microfluidos.
- Carga de fármacos contra *M. tuberculosis* y contra *S. Aureus*: rifampicina y cloxacilina

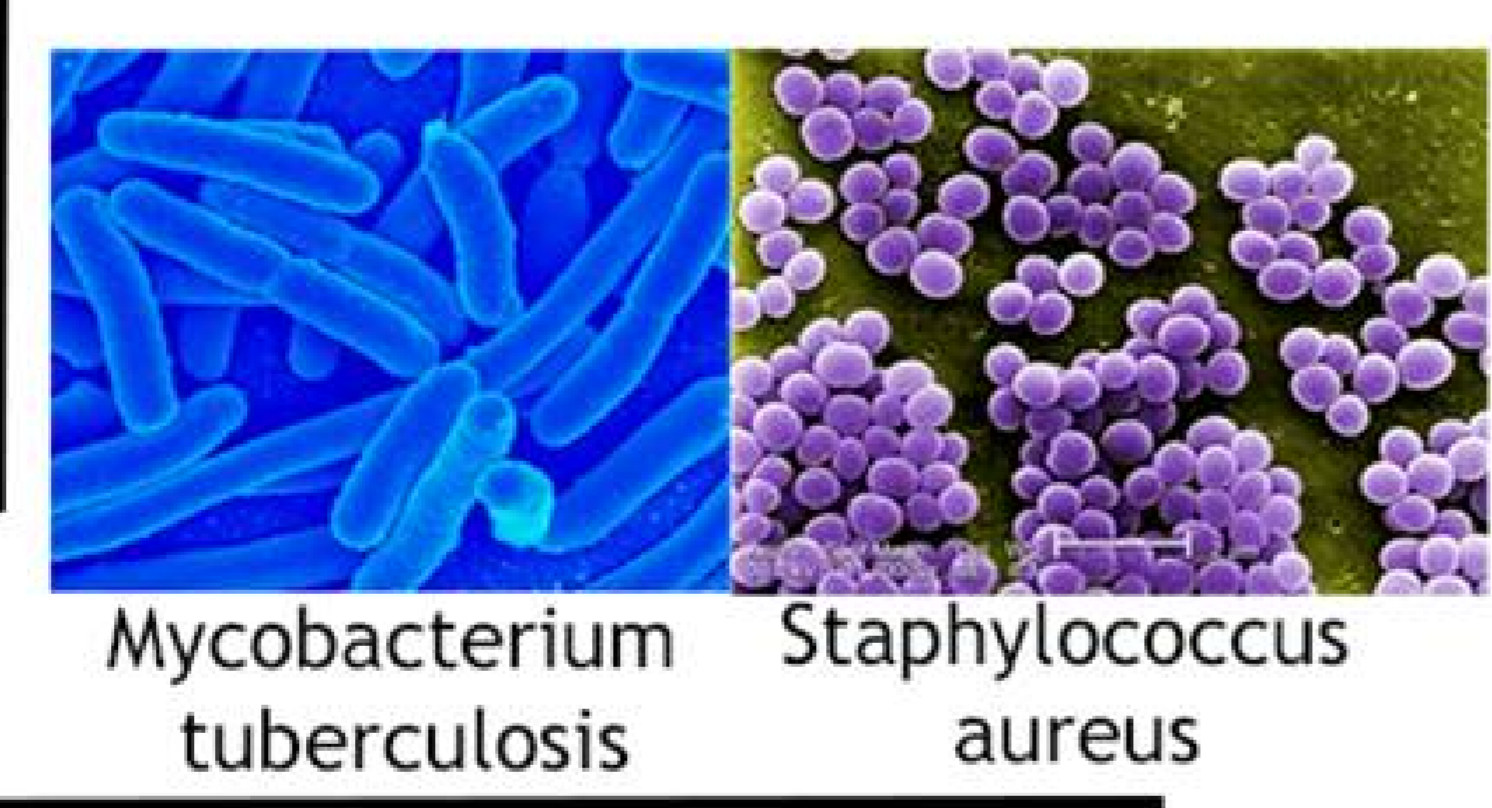
Ventajas: -Mayor reproducibilidad en la síntesis
 - Control en la carga de los fármacos
 -Sistema versátil para modificar el tamaño de la nanopartícula y la carga/eficiencia de encapsulación del fármaco



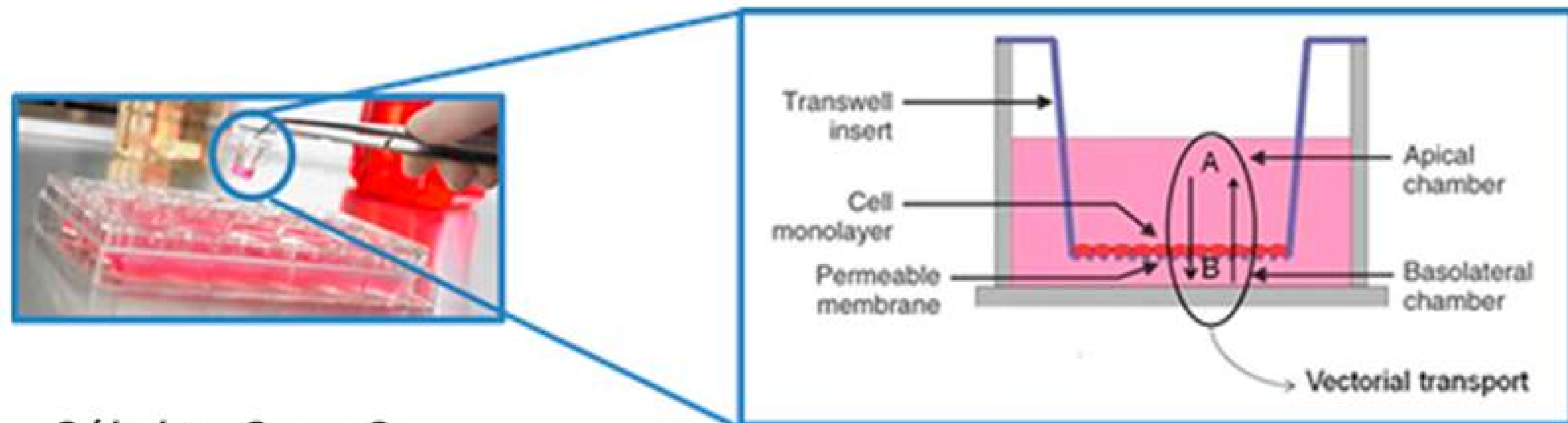
Estudio de la cinética de liberación de los fármacos



Determinación de las dosis subcitotóxicas y el poder antibiótico

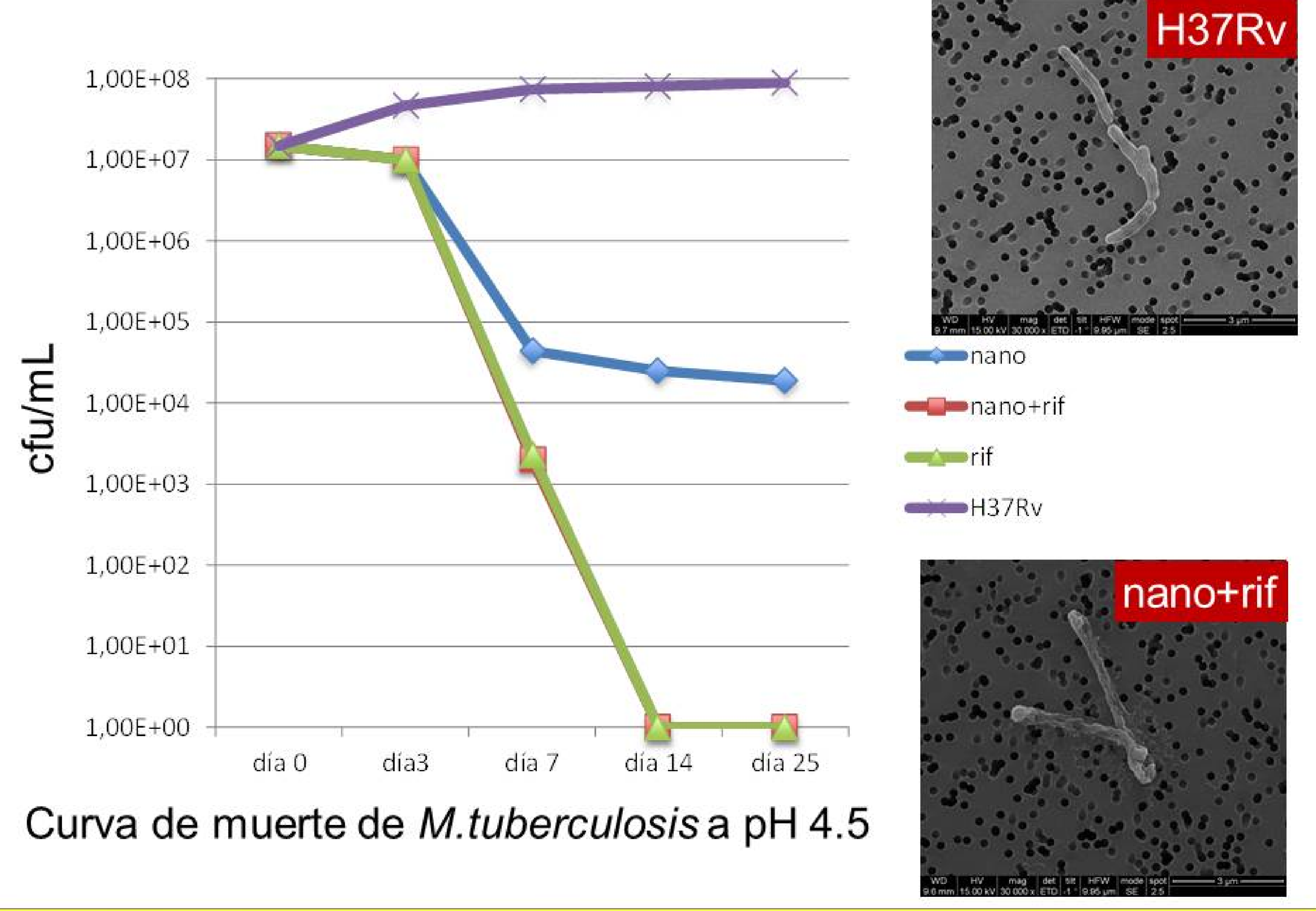
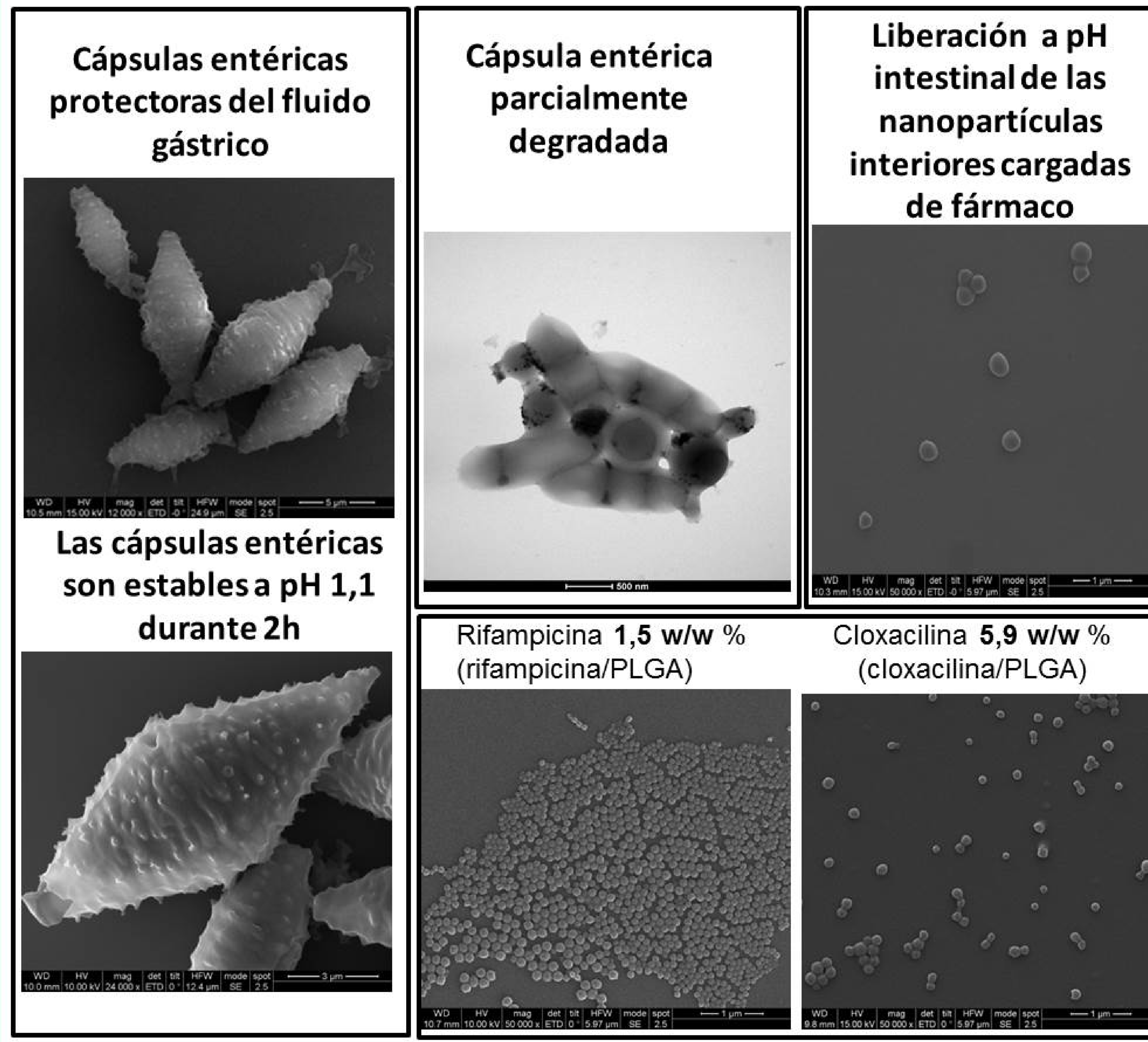


Modelo in vitro de barrera intestinal



- Células Caco-2
- Medida de la resistencia eléctrica transepitelial (TEER)

Resultados: Se ha demostrado en modelos in vitro que la encapsulación de ambos antibióticos no disminuye el poder antimicrobiano de los mismos. La degradación hidrolítica del PLGA en ácido láctico y glicólico disminuye el pH del medio de cultivo y ejerce un poder antimicrobiano. Las CIMs de los fármacos encapsulados son del mismo orden de magnitud que las CIMs del fármaco libre.



Conclusiones: El suministro intracelular en vesículas endocíticas de antibióticos para para alcanzar concentraciones terapéuticas en macrófagos infectados es posible mediante el uso de sistemas nanoparticulados.

Los autores agradecen el apoyo económico obtenido en la convocatoria de proyectos colaborativos multidisciplinares SEPAR, CIBER-BBN, CIBERES, en patologías respiratorias.