

mobilee[®]
enjoy moving



Datos Preclínicos

Absorción intestinal de Mobilee®

1 Objetivo

Determinar la absorción intestinal de Mobilee® utilizando un modelo ex vivo de saco intestinal invertido.

Se utilizaron ratas macho de la cepa OFA con un peso aproximado de 200 g. Se estudiaron tres partes diferentes del intestino:

Duodeno: La primera parte del intestino delgado, localizado entre el estómago y el yeyuno. La comida se mezcla con los ácidos del estómago y después entra en el duodeno, donde se mezcla con la bilis y los jugos gástricos del páncreas.

Yeyuno: Parte del intestino que se extiende desde el duodeno al íleo para formar el intestino delgado (aunque no existe línea morfológica de distinción entre el yeyuno y el íleo).

Íleo: La parte final del intestino delgado, localizado entre el yeyuno y el intestino grueso.

2 Métodos

Se analizó la cantidad de Mobilee® absorbida siguiendo la técnica descrita por Farndale et al. (1982) para la determinación de glicosaminoglicanos. Esta técnica se basa en la medición de absorción del compuesto formado por el glicosaminoglicano y un colorante a 535 nm.

Hay que resaltar que este modelo mide la absorción intestinal en condiciones más similares a las condiciones fisiológicas humanas y por tanto más cercanas a las condiciones reales que los modelos celulares in vitro.

3 Resultados

Se obtuvieron los siguientes valores absolutos de absorción para cada parte del intestino.

Los resultados demuestran que Mobilee® es absorbido en el intestino, principalmente en el duodeno, donde se observó el mayor porcentaje de absorción.

Las otras dos partes del intestino analizado (duodeno e íleo) también mostraron absorción.

4 Conclusiones

De los resultados obtenidos, se puede afirmar que Mobilee® se absorbe a través de la membrana mucosa intestinal.

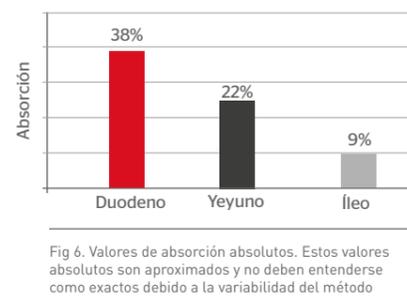
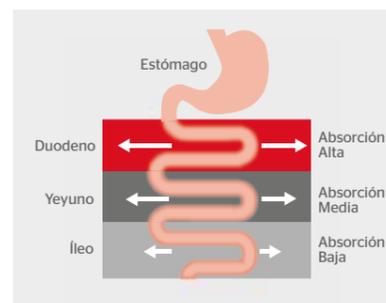


Fig 6. Valores de absorción absolutos. Estos valores absolutos son aproximados y no deben entenderse como exactos debido a la variabilidad del método



Efecto antiinflamatorio y condroprotector de Mobilee®

1 Objetivo

Estudiar los efectos de Mobilee® sobre la síntesis de los mediadores catabólicos prostaglandina E2 (PGE2) y metaloproteína 1 (MMP-1) en un modelo in vitro de inflamación (interleukina 1β).

2 Introducción

En los casos de trastornos reumáticos (artritis reumatoide, artrosis, etc.) se produce un aumento en la síntesis de citocinas proinflamatorias y proteasas, con la consiguiente destrucción de la matriz del cartílago

Interleukina 1β (IL-1β) es una citocina proinflamatoria que contribuye a la degradación del cartílago. Entre otras cosas, induce un aumento en la síntesis de PGE2. Se utilizó esta citocina para inducir la respuesta inflamatoria en las células.

La PGE2 participa en los mecanismos que originan la inflamación.

La MMP-1 es una colagenasa que provoca la degradación del cartílago mediante la destrucción del colágeno, principal componente estructural del cartílago que proporciona fuerza y flexibilidad al tejido.

Un producto capaz de inhibir la síntesis de prostaglandina o reducir los niveles de MMP-1 podría ser una ayuda terapéutica efectiva para reducir la inflamación y prevenir la destrucción del cartílago articular, frenando así la progresión de la artrosis.

3 Resultados

El estudio mostró que Mobilee® puede reducir la inflamación ya que redujo de manera significativa los niveles de PGE₂ en fibroblastos estimulados con IL-1β (condiciones inflamatorias).

Además Mobilee® redujo los niveles de MMP-1.

4 Conclusión

Estos resultados indican que Mobilee® tiene efectos antiinflamatorios y condroprotectores.

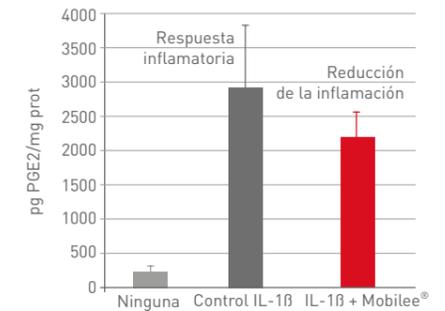


Fig 3. Efectos de Mobilee® en los niveles de PGE2 (pg/ mg de proteína total) inducido por IL-1β en fibroblastos humanos

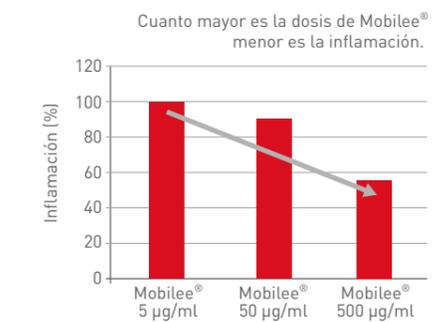


Fig 4. Mobilee® mostró un efecto antiinflamatorio dosis-dependiente esta- dísticamente significativo (p<0.005)

NOTA: Con el objetivo de tener una comparativa entre las diferentes dosis, consideramos el efecto más bajo como 100 % de inflamación, y después calculamos los valores correspondientes para dosis más altas

Efecto de Mibilee® en el líquido sinovial

1 Objetivo

Estudiar la eficacia de Mibilee® para estimular la síntesis de ácido hialurónico (AH) endógeno mediante la evaluación de los niveles de AH intracelulares en sinoviocitos humanos.

2 Introducción

El AH es el principal glicosaminoglicano del líquido sinovial, mayormente sintetizado por los sinoviocitos.

El AH proporciona viscosidad al líquido sinovial, mejorando así la función articular y reduciendo la fricción entre las superficies cartilaginosas articulares. En pacientes con artrosis las concentraciones de AH endógeno en el líquido sinovial son bajas, y las propiedades viscoelásticas del líquido se ven reducidas.

La administración intraarticular de AH exógeno es un tratamiento alternativo utilizado actualmente en casos de artrosis. El motivo por el que el AH intraarticular es efectivo aún se desconoce, pero la estimulación de la síntesis de AH endógeno ha demostrado ser uno de los efectos más importantes. Un compuesto que estimula la producción de AH por parte de los sinoviocitos, podría ser una alternativa válida para mejorar la salud del líquido sinovial, y sería especialmente interesante si se administrara por vía oral.

3 Métodos

Se estimuló un cultivo de sinoviocitos artrósicos humanos utilizando Mibilee® [200 µg/mL]. Después de incubar las muestras durante 48 horas, se detectó el AH endógeno utilizando técnicas inmunohistoquímicas e imágenes microscópicas.

4 Resultados

Las imágenes mostraron un aumento de AH intracelular cuando los sinoviocitos fueron tratados con Mibilee®.

Posteriormente se evaluaron los sobrenadantes del cultivo para cuantificar los niveles de AH.

Los valores para Mibilee® fueron 10 veces más altos que los valores del control, es decir, la cantidad de AH fue 10 veces mayor cuando los sinoviocitos se estimularon con Mibilee®.

5 Conclusión

En base a los resultados obtenidos se puede afirmar que Mibilee® aumenta la síntesis de AH. A este aumento le seguiría la secreción del AH al espacio extracelular.

Por lo tanto, Mibilee® estimula la secreción de AH al líquido sinovial y como consecuencia mejora la función articular y la calidad de vida de los pacientes. Este mecanismo de acción podría explicar parte de la eficacia del producto.



Fig 1a. [20x]
Sinoviocitos no estimulados (control)

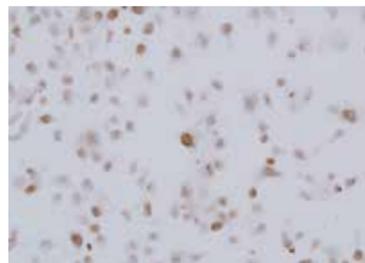


Fig 1b. [20x]
Sinoviocitos estimulados con Mibilee®

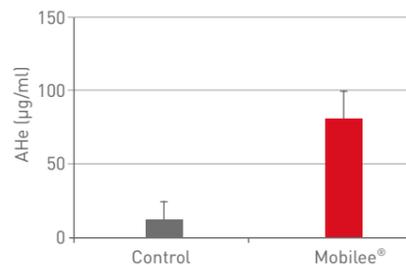


Fig 2.
Efecto de Mibilee® en la síntesis de AH endógeno en sinoviocitos artrósicos humanos

Diferencias entre Mibilee® y el ácido hialurónico de fermentación en el líquido sinovial

1 Objetivo

Determinar las diferencias entre Mibilee® y el ácido hialurónico (AH) producido por fermentación bacteriana en la estimulación de la síntesis de ácido hialurónico endógeno (AHe) en sinoviocitos humanos.

2 Introducción

El AH es el principal glicosaminoglicano del líquido sinovial, mayormente sintetizado por los sinoviocitos.

El AH proporciona viscosidad al líquido sinovial, mejorando así la función articular y reduciendo la fricción entre las superficies cartilaginosas articulares. En pacientes con artrosis las concentraciones de HA endógeno en el líquido sinovial son bajas, y las propiedades viscoelásticas del líquido se ven reducidas.

La administración intraarticular de AH exógeno es un tratamiento alternativo utilizado actualmente en casos de artrosis. El motivo por el que el AH intraarticular es efectivo aún se desconoce, pero la estimulación de la síntesis de AH endógeno ha demostrado ser uno de los efectos más importantes.

Un compuesto que estimula la producción de AH por parte de los sinoviocitos podría ser una alternativa válida para mejorar la salud del líquido sinovial, y sería especialmente interesante si se administrara por vía oral.

3 Métodos

Se estimuló un cultivo de sinoviocitos artrósicos humanos utilizando diferentes concentraciones de Mibilee® o AH obtenido mediante fermentación bacteriana.

Después de incubar las muestras durante 12 y 24 horas, se cuantificó la concentración de AHe en los diferentes cultivos.

4 Resultados

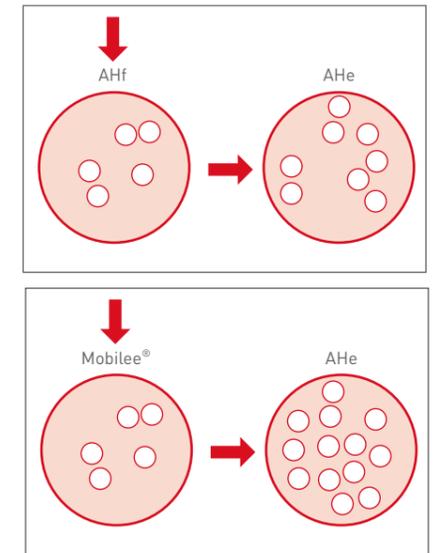
Ambas moléculas tienen efecto dosis-dependiente, siendo 100 y 200 µg/ml las dosis más eficaces.

Después de 12 y 24 horas de incubación, los cultivos tratados con Mibilee® presentaron valores más altos de AHe que aquellos tratados con AH de fermentación.

5 Conclusión

En base a los resultados obtenidos, se puede decir que a la misma concentración de cada producto, los niveles más altos de AH endógeno se midieron en las células estimuladas con Mibilee®.

Según este estudio, se puede concluir que hay diferencias de eficacia entre Mibilee® y el AH de fermentación, siendo Mibilee® más activo estimulando la síntesis de AH endógeno por los sinoviocitos.



Cultivo celular de sinoviocitos

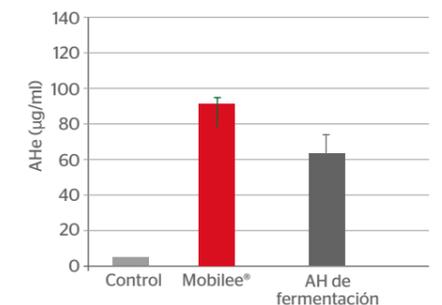


Fig 5. Efecto de Mibilee® y AH de fermentación en la síntesis de AH endógeno (AHe) en sinoviocitos artrósicos humanos. Resultados a concentración de 200 µg/ml y tras 24 de incubación

Mobilee® en un modelo animal de inflamación articular

Mobilee® aumenta la concentración intraarticular de ácido hialurónico en un modelo animal de degeneración articular

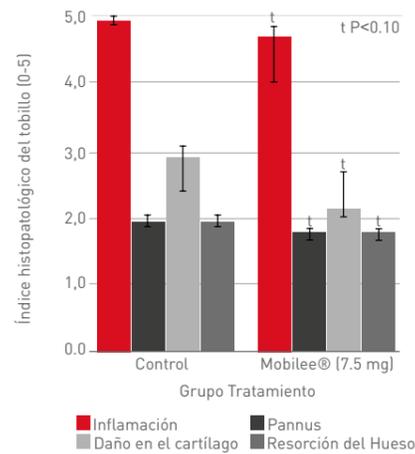


Fig 2. Puntuaciones histopatológicas de los tobillos de las ratas tratadas con Mobilee® en comparación con las ratas control

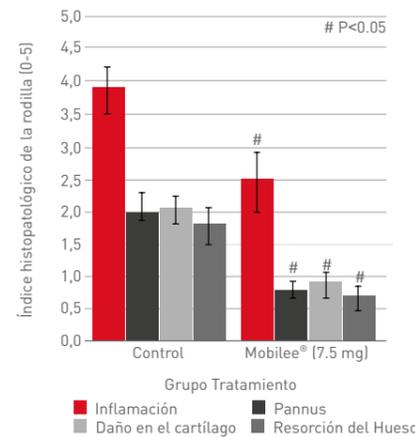


Fig 1. Puntuaciones histopatológicas de las rodillas de las ratas tratadas con Mobilee® en comparación con las ratas control

1 Objetivo

Determinar el efecto de Mobilee® administrado por vía oral sobre la inflamación, la destrucción del cartílago y resorción del hueso que ocurre en ratas con artritis inducida por colágeno de tipo II.

Para este estudio se utilizaron veinticuatro ratas Lewis hembra con pesos entre 136 y 154 g. Se les indujo artritis mediante inyecciones subcutáneas de colágeno (300µL) en los días 0 y 6 de estudio. Se utilizaron ratas sin inmunizar como controles sanos (normal; n=4). Las ratas con artritis (n = 20) fueron tratadas con vehículo (H2O; control; n = 10) o Mobilee® (7.5 mg, BID; n = 10) por vía oral dos veces al día durante los días de 0 a 16 de estudio. Se sacrificaron los animales el día 17 y se procedió al estudio histopatológico.

La evaluación de la eficacia se basó en los pesos corporales de los animales, el diámetro de los tobillos y en la evaluación histopatológica de tobillos y rodillas.

2 Resultados

El peso corporal aumentó de manera significativa hacia valores normales en ratas tratadas con Mobilee® (aumento del 24%) en comparación con los controles. El diámetro del tobillo se redujo de manera significativa (14%) en ratas tratadas con Mobilee® en comparación con los controles. Los pesos del hígado, timo y bazo en ratas tratadas con Mobilee® fueron similares a los mostrados por las ratas normales, lo que confirma la seguridad del producto. Los parámetros histopatológicos individuales de tobillos y rodillas (inflamación, pannus, destrucción de cartílago, resorción del hueso) se muestran en las figuras 1 y 2 respectivamente. Las puntuaciones histopatológicas totales se redujeron de manera significativa en el tobillo (17%, $P < 0.05$) y especialmente en la rodilla (51%, $P < 0.01$) en ratas tratadas con Mobilee® en comparación con los controles. La artritis inducida con colágeno produjo un aumento significativo del volumen de líquido sinovial en la rodilla tanto en ratas control como en ratas tratadas con Mobilee®, siendo menos notable en las segundas. La concentración de AH disminuyó un 33% en los controles, mientras que en el grupo con Mobilee® se mantuvo similar a los valores normales.

3 Conclusión

Estos resultados sugieren que Mobilee® es eficaz y seguro para el tratamiento de la inflamación articular en ratas con artritis inducida por colágeno de tipo II, mostrando efectos beneficiosos en los parámetros histopatológicos de tobillos y rodillas.

1 Objetivo

Determinar el efecto de la administración por vía oral de Mobilee® en la calidad del líquido sinovial y en la condición clínica de caballos con osteocondrosis disecante (OCD).

2 Introducción

Se utilizó el caballo como modelo animal ya que permite la extracción de cantidades elevadas de líquido sinovial en diferentes ocasiones. En este estudio piloto randomizado y controlado se dividieron de forma aleatoria 12 caballos con diagnóstico radiográfico de OCD en dos grupos y recibieron 250 mg de Mobilee® o placebo por vía oral durante 60 días.

Al inicio del estudio (día 0), al final del tratamiento (día 60) y 30 días después del final del tratamiento (día 90) se extrajo una muestra de líquido sinovial de cada animal para analizar la concentración de AH. También se evaluó el grado de derrame sinovial mediante análisis ecográfico y el nivel de cojera según la escala AAEP.

3 Resultados

El día 0 no se detectaron diferencias en la concentración de AH intraarticular entre los grupos.

Sin embargo, durante el periodo experimental la concentración de AH intraarticular aumentó en el grupo tratado con Mobilee® mientras que disminuyó en el grupo tratado con placebo, resultando en diferencias numéricas en el día 60 (384 vs. 208 µg/L; $P=0.07$) y en el día 90 (424 vs 209 µg/L; $P=0.05$) que tendieron a alcanzar significancia estadística. Los aumentos en la concentración de AH intraarticular en los caballos tratados con Mobilee® se asociaron con mejoras en la escala de derrame sinovial (1.25 vs 2.00 puntos para grupos tratado y control respectivamente); y en el grado de cojera (0 vs. 1.5 grados para grupos tratado y control respectivamente), aunque las diferencias entre grupos no fueron estadísticamente significativas debido al número reducido de animales.

Conclusión

Estos resultados sugieren que la administración de Mobilee® puede aumentar la concentración de AH intraarticular, lo que a su vez podría estar relacionado con mejoras clínicas de la articulación afectada.

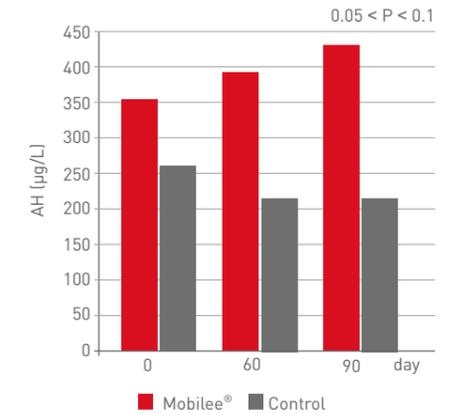


Fig 1. Concentración intraarticular de ácido hialurónico en caballos con OCD tratados con Mobilee® o placebo (control)

mobilee[®]
enjoy moving

MOBILEE® IS A TRADE MARK OF BIOIBERICA S.A.



Plaza Francesc Macià, 7
08029 Barcelona. Spain
www.bioiberica.com