



PROGRAMA DE INCENTIVOS PARA LA FORMACIÓN DE DOCENTES-INVESTIGADORES-Convocatoria 2017

Nombre del programa de posgrado: Maestría en Biotecnología Industrial - POSG16-29.

Nombre de la Institución: Facultad de Ciencias Exactas y Naturales – Universidad Nacional de Asunción.

Nombre del beneficiario: Qca. Fca. Cynthia Adriana Zacarías Chamorro.

Vinculación: Laboratorio de Estudios Farmacéuticos y Biotecnología Farmacéutica del Instituto de Biotecnología Farmacéutica y Alimentaria LEF y BiFa – INBIOFAL de la Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia - Universidad Nacional de Tucumán - PVCT19-167.

Título de tesis: Interfaz tecnológica – Regulatoria: Desarrollo de un medicamento de origen biológico para el tratamiento de úlceras crónicas con elevado volumen de exudado.

RESUMEN

La infección de una herida y la presencia de exudado contribuyen al retraso en la cicatrización. La infección se produce por bacterias formadoras de biofilm, estrategia que les confiere resistencia a antibióticos, desinfectantes y a la respuesta inmune. La ausencia de tratamientos específicos y accesibles en el sistema público de salud lleva a la aplicación de tratamientos paliativos, que impiden al paciente permanecer ambulatorio disminuyendo su calidad de vida. Por tratarse de una enfermedad crónica recidivante, con alto requerimiento de recursos, representa una problemática en la salud pública. Como tratamiento alternativo el uso del sobrenadante de *Lactobacillus plantarum* (LAPS) que posee metabolitos con actividad antipatogénica y pro-cicatrizante que actúan de manera sinérgica, lo que convierte a esta mezcla compleja en un único Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA). El desafío consistió en desarrollar un medicamento de uso tópico que vehiculice LAPS, conservando su actividad y permitiendo el manejo de elevado volumen de exudado, para ofrecer un tratamiento personalizado al paciente, utilizando métodos de producción acorde a la normativa vigente, a escala laboratorio. Todos se diseñaron bajo principios de producción más limpia (P+L) y química verde, para contribuir en el aporte de productos amigables con el ambiente.

Palabras Claves: LAPS, IFA, medicamentos de uso tópico, P+L, química verde.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Desarrollar formulaciones de uso tópico en forma de sistemas de administración transdérmica de liberación controlada, vehiculizando el sobrenadante del *Lactobacillus plantarum* como Ingrediente Farmacéutico Activo para el tratamiento de úlceras crónicas con elevado volumen de exudado.

Objetivos Específicos:

- Realizar la producción del sobrenadante de *Lactobacillus plantarum* a escala laboratorio en tres medios de cultivos alternativos diseñados al medio comercial.
- Obtener el Ingrediente Farmacéutico Activo de características homogéneas.
- Realizar estudios de control de calidad: fisicoquímicos, microbiológicos y de actividad antimicrobiana del Ingrediente Farmacéutico Activo obtenido.
- Realizar estudios de pre-formulación y formulación del sistema de administración transdérmica de liberación controlada desarrollado.
- Realizar estudios de control de calidad in-vitro del producto terminado e intermedios.
- Aplicar principios de producción más limpia y química verde en todo el proceso productivo.

APORTES DE LA INVESTIGACIÓN

El enfoque biotecnológico-farmacéutico aporta el desarrollo de un medicamento biológico, específicamente un sistema de administración transdérmica de liberación controlada con características de calidad, seguridad y eficacia que ofrece un tratamiento integral, de concepción y elaboración regional. Dirigido al paciente que padece de úlceras, desarrollado a escala laboratorio bajo principios de producción más limpia (P+L) y química verde, para contribuir en el aporte de productos amigables con el ambiente de nuestra región. De este modo, se aporta un tratamiento más accesible, específico, permitiendo que el paciente permanezca ambulatorio durante su tratamiento y así, mejorar su calidad de vida.



Figura 1: Forma farmacéutica de sistema de administración transdérmica de fármacos (STT) de uso tópico.

ACTIVIDADES REALIZADAS

Producción del ingrediente activo farmacéutico e implementación de metodologías de producción más limpia. Determinación de los parámetros de calidad del IFA. Determinación de la actividad antimicrobiana.

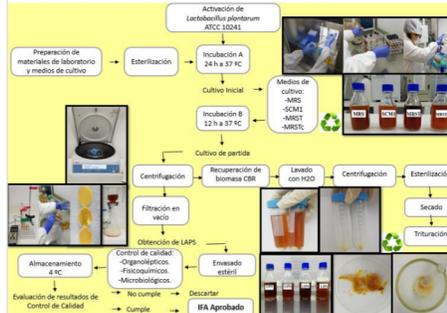


Figura 2: Flujo de proceso de obtención del ingrediente activo farmacéutico.

Desarrollo de un medicamento biológico de uso tópico para elevado volumen de exudado.



Figura 3: Etapas del proceso de elaboración del sistema de administración transdérmica de fármacos (STT).

RESULTADOS OBTENIDOS

Tabla 1: Resultados de los controles de calidad realizados a todos los LAPS durante el proceso de producción. Se indica con cada parámetro de calidad las especificaciones aceptables.

Controles de Calidad			LAPS			
Controles	Parámetros de calidad	Especificaciones	LAPSo	LAPSA	LAPSB	LAPSc
Organolépticos	Aspecto	Líquido homogéneo, sin turbidez.	Aceptable	Aceptable	Aceptable	Aceptable
	Color	Marrón traslucido	Aceptable	Aceptable	Aceptable	Aceptable
	Olor	Característico	Aceptable	Aceptable	Aceptable	Aceptable
Fisicoquímicos	pH	5,22 ± 0,43	5,32	4,86	5,34	4,81
Microbiológicos	Esterilidad	Ausencia de crecimiento en MRS Agir (A/C)	A/C	A/C	A/C	A/C

Tabla 2: Resultados de control de calidad de las características organolépticas de los STT diseñados.

Formulación de STT	Apariencia M/B	Flexibilidad Si/No	Burbujas P/A	Color O/T	Integridad de superficie Si/No	Resistencia al quiebre
STT1-Bco1	M	Si	A	O	Si	Si
STT2-Bco2	M	Si	A	O	Si	Si
STT3-LAPS	M	Si	A	T	Si	Si
STT4-LAPS	M	Si	A	T	Si	Si
STT5-LAPS	M	Si	A	T	Si	Si
STT6-LAPS	M	Si	A	T	Si	Si
STT7-G	M	Si	A	O	Si	Si

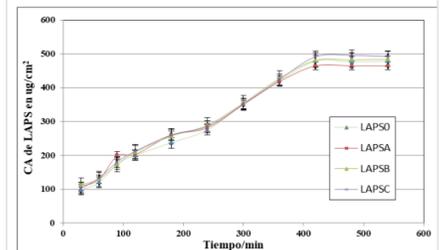


Figura 4: Muestra la concentración acumulada (CA) del IFA liberado (ug/cm²) desde el sistema de administración transdérmica en función al tiempo (min).

CONCLUSIÓN

Se obtuvo un Ingrediente Farmacéutico Activo a escala laboratorio con características homogéneas, en tres medios de cultivos alternativos.

Se demostró in vitro que los LAPS obtenidos a partir de los medios modificados podrían utilizarse en el tratamiento de heridas crónicas, ya que conservan las propiedades antimicrobianas y antipatogénicas reportadas para LAPS original.

Los estudios de preformulación, brindaron la información suficiente para el diseño exitoso de un STT con nanocelulosa bacteriana, con buenas propiedades físicas y uniformidad de espesor y peso.

VISIÓN Y PLANES FUTUROS

Son necesarios estudios posteriores para escalar el proceso de producción, con miras a pruebas en humanos.

Realizar estudios de estabilidad en condiciones naturales a largo plazo, a fin de verificar el plazo de validez del medicamento.

Realizar estudios preclínicos y clínicos, a fin de evaluar la calidad, seguridad, eficacia y propiedades inmunogénicas del medicamento desarrollado.

“Este programa de posgrado fue cofinanciado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología - CONACYT con recursos del FEEI”