



CUIDAP 741128/11.

BUENOS AIRES, 13 de Diciembre de 2011.

VISTO las presentes actuaciones referidas a la suscripción del Convenio Específico entre la Facultad de Farmacia y Bioquímica de esta Universidad y la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS Carlos G. Malbrán); y

CONSIDERANDO:

Que la presente suscripción se realiza en el marco del Convenio Marco suscripto entre ambas instituciones, cuyas actuaciones se encuentran registradas bajo expediente 740872/11.

Que el objeto de que se trata tiene por finalidad la implementación de un proceso para la producción de sueros antiponzoñosos basado en la precipitación de la albúmina de plasma equino hiperinmune mediante el uso de ácido caprílico y la revisión de los procesos de producción de toxinas y toxoídes tetánico, diftérico y botulínico, incluyendo la sugerencia de modificaciones que mejoren dichos procesos.

Por ello y atento a lo aconsejado por la COMISIÓN DE CIENCIA Y TÉCNICA, y lo establecido en las Resoluciones CS 1655/87 y 5909/09.

EL CONSEJO DIRECTIVO DE LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

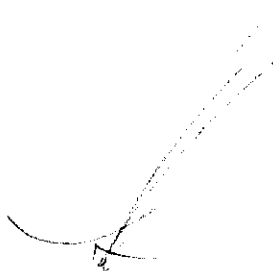
Resuelve:

ARTICULO 1º.- APROBAR la suscripción del Convenio Específico entre la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires y la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS Carlos G. Malbrán), cuyo texto pasa a formar parte de la presente resolución.-

ARTICULO 2º.- Regístrese; dése a la Subsecretaría de Transferencia Tecnológica para implementación del presente convenio; pase a la Dirección de Consejo Directivo para elevación mediante nota a la Universidad de Buenos Aires; tomen razón la Secretaría de Asuntos Jurídicos y la Secretaría de Supervisión Administrativa. Cumplido, archívese.-

RESOLUCIÓN N° 835




Dr. Gustavo A. Negri
Secretario Académico


Dr. Alberto A. Boveas
Decano

CONVENIO ESPECIFICO



Entre la FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA de la UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES, en adelante la **FACULTAD**, representada en este acto por su Decano Prof. Dr. Alberto BOVERIS, con domicilio en la calle Junín N° 956 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, por una parte y por la otra la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE LABORATORIOS E INSTITUTOS DE SALUD, "Dr. Carlos G Malbrán", en adelante **ANLIS**, representada en este acto por su Interventor Dr. Gustavo RIOS, con domicilio legal en la Avenida Vélez Sarsfield N° 563 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, acuerdan celebrar el presente Convenio Especifico, sujeto a las siguientes cláusulas:

PRIMERA: El objeto del presente Convenio es 1) la implementación de un proceso para la producción de sueros antiponzoñosos basado en la precipitación de la albúmina de plasma equino hiperinmune mediante el uso de ácido caprílico y 2) Revisión de los procesos de producción de toxinas y toxoides tetánico, diftérico y botulínico, incluyendo la sugerencia de modificaciones que mejoren dichos procesos.

SEGUNDA: A los efectos de la dirección y ejecución de las tareas inherentes a este proyecto, la FACULTAD designa al Dr. Osvaldo Cascone, LE 4.416.237, Profesor Consulto de la Cátedra de Biotecnología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, mientras que la ANLIS por su parte, designa al Lic. Christian José Dokmetjian, Interventor del Instituto Nacional de Producción de Biológicos.

TERCERA: Las tareas a que alude el presente convenio se efectuarán como Prestación de Servicios al ANLIS en el término de CINCO (5) meses, conforme al cronograma de ejecución que se adjunta.

h

A



CUARTA: Compromiso de LA FACULTAD: La FACULTAD se obliga a cumplir con el asesoramiento y entregar informes periódicos a través del responsable técnico.
Compromiso de ANLIS: El ANLIS abonará por los servicios que se presten según cláusula PRIMERA la suma de \$160.000 en un único pago por dicho monto al finalizar el servicio. La FACULTAD deberá facturar al ANLIS la prestación.

QUINTA: El cumplimiento del presente Convenio no implicará ninguna erogación por parte de la Facultad y/o Universidad de Buenos Aires. En cuanto a la propiedad de los resultados intelectuales corresponderán a los firmantes en partes iguales, conforme lo establecido en el Convenio Marco suscripto.

SEXTA: Las partes se comprometen a no revelar a terceros ninguna información técnica originada en la otra parte, anterior o subsiguiente a la firma del presente, o que resulte de las tareas que constituyen el objeto de este Convenio. Asimismo, las partes se obligan a comprometer al personal que tuviere acceso a tal información a no revelarla a terceros y mantenerla estrictamente confidencial. Las partes se pondrán de acuerdo, por escrito, acerca de qué aspectos de la información desarrollada podrá divulgarse o publicarse y en qué forma.

SEPTIMA: Cualquiera de las partes podrá denunciar el presente Convenio, unilateralmente sin expresión de causa, mediante preaviso escrito a la otra parte efectuado con una anticipación de TREINTA (30) días. La denuncia no dará derecho a las partes a reclamar indemnización de cualquier naturaleza. Los trabajos en ejecución al producir efecto la denuncia serán finalizados dentro del período en que ésta fuera formulada o dentro de los límites permitidos por el aporte financiero realizado.

OCTAVA: A los efectos del presente convenio las partes se someten a la competencia de los Tribunales Federales de la Capital Federal, renunciando a cualquier otro fuero que pudiera corresponder. A tales efectos la FACULTAD constituye domicilio en la calle Viamonte 430 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, y la ANLIS en Avenida Vélez Sasrfield N° 563 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, donde serán válidas las notificaciones judiciales.

h

A

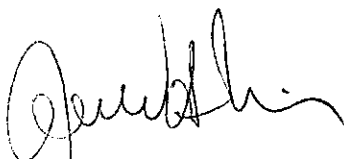


Asimismo la FACULTAD constituye domicilio en la calle Junín 954/56 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires para las comunicaciones y notificaciones no judiciales vinculadas con el desarrollo y aplicación del Convenio.

NOVENA: El presente convenio se firma ad-referendum del Consejo Superior de la Universidad de Buenos Aires.

En prueba de conformidad, con las cláusulas precedentes se firman dos ejemplares de un mismo tenor y a un solo efecto a los 28 días del mes de Diciembre de 2011.

6


Dr. GUSTAVO A. RIOS
INTERVENTOR
ADMINISTRACION NACIONAL DE
LABORATORIOS E INSTITUTOS DE SALUD
"DR. CARLOS G. MALERAN"


Dr. ALBERTO A. BOYERIS
DECANO



ANEXO I

PLAN DE TRABAJO

OBJETIVOS

A. Desarrollo de un proceso optimizado para la obtención de sueros terapéuticos (antivenenos) por precipitación de plasma equino hiperinmune con ácido caprílico.

B. Estudios preliminares para perfeccionar el proceso de purificación cromatográfica de toxina y toxoide diftéricos. Revisión técnica de documentos (Fórmulas Maestras y Procedimientos Operativos Estándares) del Servicio Toxinas y Toxoides, junto al personal del Servicio y Garantía de la Calidad.

SIGNIFICADO DEL TRABAJO PROPUESTO

Objetivo A

Al presente, la producción de sueros terapéuticos (antivenenos antiofídicos y antiaracnídicos) en el INPB se efectúa por el método de doble precipitación con sulfato de amonio (Pope^{1,2,3}). Esta metodología presenta la desventaja de la doble precipitación y doble filtración en filtro prensa, lo que trae aparejado una carga de endotoxinas importante y la obtención de un producto en donde se encuentran presentes -además de las inmunoglobulinas equinas-, otras especies moleculares no deseadas. Otro inconveniente de este método es que favorece la formación de agregados proteicos, que presentan reacciones adversas en el paciente.

El desarrollo de un proceso de obtención de antivenenos mediante precipitación con ácido caprílico representaría un avance tecnológico desde tres aspectos:

- simplificación (única precipitación y, en consecuencia, una sola filtración)
- mayor rendimiento

- mayor pureza del producto. En cuanto a la carga de endotoxinas, también resulta significativamente menor, dado que en la producción actual se debe incorporar al reactor sulfato de amonio a razón de 35% p/v, mientras que el ácido caprílico se incorporaría en una concentración del 5% v/v. Otra consideración importante es que el ácido caprílico tiene actividad viricida.

En síntesis, se pretende mejorar la eficiencia del proceso y simultáneamente, obtener un producto de mayor calidad.

Objetivo B

Las metodologías de producción de toxoide diftérico disponibles en el INPB hacen referencia a recomendaciones de la OMS del año 1989. Dado que en un mediano plazo se reiniciará la manufactura de estos productos en el Instituto, se hace necesario actualizar las técnicas de producción, tanto a las nuevas recomendaciones de la OMS como a Instituciones de referencia regional en la materia.

Como alternativa innovadora para la optimización del proceso se propone el estudio preliminar de purificación cromatográfica de toxina y toxoide diftéricos mediante el empleo *Cibacron Blue* como ligando en cromatografía de afinidad. En principio, se estima que esta metodología conduciría a una mayor eficiencia del proceso y a la obtención de productos de mayor pureza.

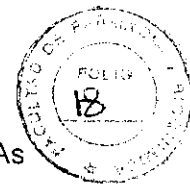
Ambos objetivos se enmarcan en la necesidad de orientar las actividades de I+D+i en el Instituto hacia el desarrollo y/u optimización de productos y procesos. Se hace imprescindible la instalación a mediano plazo de una plataforma tecnológica de I+D+i donde se pueda canalizar iniciativas de investigación y desarrollo que permitan mantener las metodologías de producción y de control de calidad según el *Estado de Arte*.

Desde luego, el *scale up* se efectuaría en dependencias de cada Servicio productor con participación tanto de agentes que hayan intervenido en instancias iniciales del Proyecto como con *personal* del Servicio.

Respecto a la revisión de documentos técnicos del Servicio Toxinas y Toxoides, es de suma importancia tanto para la reanudación de la producción de IFAs para la formulación

6

A



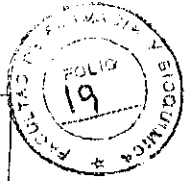
de vacunas combinadas, como para la habilitación del establecimiento en la línea de IFAs toxoides tetánico y diftérico (dado que formarán parte de la documentación del Sistema de Gestión de la Calidad).

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL OBJETIVO A

ACTIVIDAD	PERÍODO
<p>1. Diseño factorial 2^3 de aproximación alrededor de las condiciones establecidas por Rojas et al. (1994)⁴.</p> <p>Variables: I) concentración de ácido caprílico, II) pH del plasma y III) temperatura.</p> <p>Respuestas: I) velocidad de filtración, II) albúmina remanente en el sobrenadante, III) proteínas totales en el sobrenadante y IV) turbidez.</p>	AGO 2011
<p>2. Diseño factorial 2^3 de definición dirigido por los resultados obtenidos en el diseño de aproximación.</p> <p>Las variables a estudiar y las respuestas serán las mismas que las de la actividad 1.</p>	SEP 2011
<p>3. Optimización de la precipitación por evaluación estadística de los resultados obtenidos en las actividades 1 y 2.</p>	OCT 2011
<p>4. Desarrollo del proceso de obtención de sueros (antivenenos), comprendiendo los siguientes pasos:</p> <p>a) Optimización de la filtración del material luego de la etapa de precipitación.</p>	NOV-DIC 2011

h

A



b) Optimización de la diafiltración del filtrado obtenido en el paso a) para concentrar las inmunoglobulinas, eliminar proteínas contaminantes de bajo peso molecular y cambiar el solvente para obtener la formulación definitiva.

OBJETIVO B. Estudios preliminares para perfeccionar el proceso de purificación cromatográfica de toxina y toxoide diftéricos. Revisión técnica de documentos (Fórmulas Maestras y Procedimientos Operativos Estándares) del Servicio Toxinas y Toxoides, junto al personal del Servicio y Garantía de la Calidad

Se desarrollará en paralelo a los ensayos experimentales del Objetivo A.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pope C.G. (1938). Desegregation of proteins by enzymes. *Br J Exp Pathol* 19, 245-251.
 2. Pope C.G. (1939a). The action of proteolytic enzymes on the antitoxins and proteins in immune sera. I. True digestion of the proteins. *Br. J. Exp. Pathol* 20, 132-149.
 3. Pope C.G. (1939b). The action of proteolytic enzymes on the antitoxins and proteins in immune sera. II. Heat denaturation after partial enzyme action. *Br. J. Exp. Pathol* 20, 201-212.
- Rojas, G; Jiménez, J.M.; Gutiérrez, J.M. (1994) Caprylic acid fractionation of hyperimmune horse plasma: description of a simple procedure for antivenom production. *Toxicon* 32, 351-363.