

Título de la Tesis: “Desarrollo de nuevos procesos tecnológicos para la obtención de extractos vegetales secos con propiedades biofarmacéuticas mejoradas”

Doctorado en Ciencias Químicas

Autor: Gallo, Loreana Carolina

Directores: Dr. Daniel Allemandi - Dra. Verónica Bucalá

Resumen

En la actualidad, el empleo a nivel mundial de medicamentos a base de hierbas medicinales (fitomedicamentos) para la prevención y el tratamiento de diferentes patologías aumenta sostenidamente. Esta situación se atribuye, entre otras razones, a la creencia de que los fitomedicamentos no poseen efectos adversos ya que se utilizan desde hace mucho tiempo por diferentes culturas, a la existencia de enfermedades crónicas que no pueden curarse con medicamentos convencionales y al elevado costo de los fármacos de síntesis.

Los fitomedicamentos se comercializan en distintas formas farmacéuticas y la vía de administración oral es la más utilizada. Los comprimidos constituyen la forma farmacéutica para administración oral más empleada debido a sus múltiples ventajas en comparación con las formas líquidas. La compresión directa (CD) de la mezcla de polvos constituida por el/los ingrediente/s activo/s y excipientes constituye el método más eficiente para la fabricación de comprimidos. No obstante, para emplear esta técnica se requiere de fármacos y excipientes con buenas propiedades físico-mecánicas (fluidez y compactabilidad) y adecuada estabilidad física. Para la producción de fitomedicamentos en la forma farmacéutica de comprimidos, los extractos vegetales medicinales secos (EVMSs) se utilizan habitualmente como ingrediente activo. Sin embargo, estos materiales tienden a ser higroscópicos y poseen inadecuadas propiedades de flujo y compactabilidad. Por lo tanto, el desarrollo de nuevas tecnologías para transformar EVMSs con malas propiedades físico-mecánicas en polvos de alta calidad y adecuados para CD es, probablemente, uno de los principales retos de la industria fitofarmacéutica. En este sentido, el secado por atomización resulta el proceso preferido debido a su capacidad para convertir un líquido en un polvo seco con especificaciones precisas de calidad en una operación continua, relativamente simple y económica.

Por otro lado, en los últimos años, el diseño de sistemas de liberación modificada (SLM) de fármacos ha evolucionado significativamente. Estos sistemas se desarrollan con el fin de seleccionar las características de la liberación de un fármaco en el tiempo y/o en la localización para alcanzar objetivos terapéuticos o de conveniencia que no brindan las formas farmacéuticas convencionales, especialmente en el tratamiento de

Título de la Tesis: “Desarrollo de nuevos procesos tecnológicos para la obtención de extractos vegetales secos con propiedades biofarmacéuticas mejoradas”

Doctorado en Ciencias Químicas

Autor: Gallo, Loreana Carolina

Directores: Dr. Daniel Allemandi - Dra. Verónica Bucalá

patologías crónicas. Los SLM más populares para la vía oral son los sistemas matriciales hidrofílicos. Estos sistemas se obtienen de manera sencilla por CD del fármaco junto con uno o varios polímeros hidrófilos hinchables en un medio líquido. El polímero es el responsable de formar una capa gel que modula la liberación del fármaco. La aplicación de los conceptos de liberación modificada a los extractos vegetales medicinales se encuentra aún en etapa exploratoria. Consecuentemente, la producción de sistemas matriciales hidrofílicos en base a extractos medicinales obtenidos mediante secado por atomización con adecuadas propiedades para CD, representa una estrategia terapéutica atractiva para el tratamiento menos costoso de patologías crónicas.

En este contexto en la presente Tesis, luego de una introducción (Capítulo 1) donde se describe el estado actual y desafíos del desarrollo de fitomedicamentos, y de la descripción de los métodos y materiales empleados (Capítulo 2), en el Capítulo 3 se presentan los estudios realizados en relación a la búsqueda de alternativas tecnológicas para producir EVMSs aptos para CD. Mediante un diseño factorial de experimentos, se identifican las condiciones operativas de secado por atomización que, para una hierba medicinal modelo, permitieron obtener extractos secos estables y con muy buenas propiedades de flujo. En el Capítulo 4, las condiciones operativas encontradas como óptimas para un extracto modelo se aplican en el secado de distintos extractos vegetales medicinales acuosos. Los resultados obtenidos indican que las variables operativas derivadas de los estudios descriptos en el Capítulo 3 son aptas para procesar distintos extractos vegetales fluidos. Por lo tanto, el desarrollo de esta Tesis brinda información valiosa que constituye un punto de partida para otras investigaciones que requieran la producción de EVMSs con adecuadas propiedades para CD y apropiado comportamiento biofarmacéutico para un comprimido de liberación inmediata (reducido tiempo de desintegración del compacto). En adición, se exploran relaciones causa-efecto entre distintas variables operativas y propiedades del material particulado obtenido por secado y de los compactos con el objeto de lograr conclusiones generales para distintos extractos. Para el extracto modelo seco del Capítulo 3, con el objeto de evaluar las propiedades biofarmacéuticas de compactos, en el Capítulo 5 se producen comprimidos por CD conteniendo el EVMS y diferentes excipientes. Además, se describe el diseño y validación de un método de HPLC para determinar de manera sencilla el contenido de los componentes activos del EVMS seleccionado como modelo.

Título de la Tesis: “Desarrollo de nuevos procesos tecnológicos para la obtención de extractos vegetales secos con propiedades biofarmacéuticas mejoradas”

Doctorado en Ciencias Químicas

Autor: Gallo, Loreana Carolina

Directores: Dr. Daniel Allemandi - Dra. Verónica Bucalá

La evaluación biofarmacéutica realizada señala que los comprimidos se desintegran en tiempos adecuados y con una velocidad de disolución adecuada para un comprimido de liberación inmediata. Por otro lado, el método analítico propuesto permitió cuantificar la liberación del EVMS desde comprimidos y resultó relativamente sencillo y económico. En el Capítulo 6, con el objeto de obtener sistemas de liberación modificada de fitomedicamentos, se presenta la obtención de un polvo co-procesado por secado por atomización conteniendo un extracto medicinal junto con un adyuvante de secado y un polímero hidrofílico de manera simultánea (definido luego de un cuidadoso proceso de selección). Se presenta la caracterización del material particulado producido y se evalúa la modulación de la liberación del extracto desde el polvo compactado (i.e. matriz hidrofílica). El SLM desarrollado permite obtener perfiles de liberación adecuados para el tratamiento de patologías crónicas, siendo la concentración del polímero el principal factor en la modulación de la liberación del extracto. En el Capítulo 7, se describen los cambios que suceden en la matriz hidrofílica (formulada en el Capítulo 6) durante la disolución de la misma en distintos medios biorelevantes. El análisis de los mecanismos de transporte del extracto al medio indica que la liberación del mismo ocurre por un proceso combinado de difusión-erosión. Por último en el Capítulo 8 se sintetizan las conclusiones más relevantes del trabajo realizado y se señalan los trabajos de investigación que se identifican como tareas futuras.