

PRODUCCIÓN DE SUEROS HETERÓLOGOS HIPERINMUNES ANTIRRÁBICO; OPTIMIZACIÓN DE BIOPROCESOS.

Olivero, Diego¹ ; Berardo Blanch, Nicolás²; Macoretta, Christian^{1,2}; González Viacava, Belén²; Micucci, Matías^{1,2}; Merlo, Mariana²; Perez, Oscar^{1,2}; Fingermann, Matías².

¹Programa de Investigación e Innovación en Biotecnología PIIB/DCAyT, Universidad Nacional de Moreno. ²Instituto Nacional de Producción de Biológicos (INPB), ANLIS "Carlos G. Malbrán".

INTRODUCCION

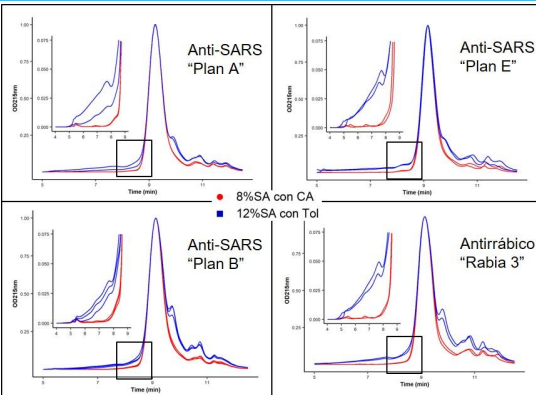
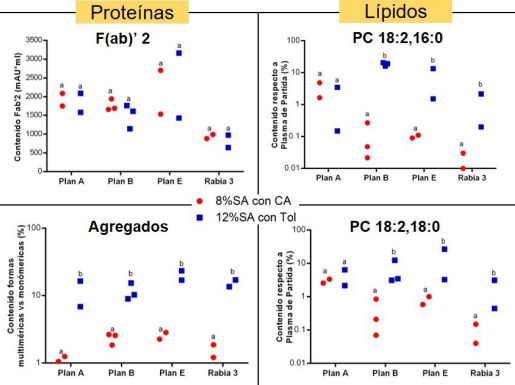
Existen dos tipos de formulaciones del suero antirrábico: una basada en inmunoglobulinas humanas (hPEP) y otra, en inmunoglobulinas equinas (ePEP). Las ePEP, dados sus costos y posibilidades de escalado, son las más utilizadas en países con bajos y medianos índices de desarrollo (LMIC), donde ocurren la mayor parte de los accidentes. La tradición y experiencia en la preparación de antivenenos, medicamentos íntimamente relacionados, abre una puerta a satisfacer la demanda de ePEP en los LMIC mediante su producción local. Sin embargo, estos procesos merecen ser revisados para generar productos de mayor calidad y seguridad.

MÉTODOS

<p>1 Digestión enzimática</p>	<p>3 Precipitación de componentes indeseados</p> <p>Metodología estándar</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12% Sulfato de amonio (SA) • 0,1% Tolueno (Tol) • 60 min • 56 °C • Agitación continua <p>pH = 4,2</p> <p>• 56 °C</p> <p>Metodología propuesta</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,3% Ac. caprílico (AC) (Goteo en agitación) • 8% SA • 56 °C 	<p>4 Clarificado</p> <ul style="list-style-type: none"> • Centrifugación • Filtración (0,22 um) • Concentración y diafiltración 	<p>5 Análisis</p>
--------------------------------------	--	---	--------------------------

RESULTADOS

Ambas metodologías se evaluaron sobre 4 plasmas equinos hiperinmunes antivirales (3 anti-SARS y 1 antirrábico) con distintas composiciones de proteínas y lípidos. La metodología alternativa generó una reducción significativa en la presencia de agregados en el producto final, manteniendo los niveles de recuperación de fragmentos F(ab)² (p<0.05).



Asimismo, la metodología propuesta permitió reducir significativamente (p<0.05) el contenido de lípidos (evaluando los precursores de fosfatidilcolina PC 18:2,16:0 y 18,2:18:0) en 3 de los 4 plasmas evaluados.

Plasma de partida: Rabia 3	[Fab ²] [IgG] _{plasma} producto	Actividad Actividad producto plasma
	(%)	(%)
8%SA + CA (1)	33	24
8%SA + CA (2)	29	28
12%SA + Tol (3)	32	32
12%SA + Tol (4)	21	28

Los rendimientos de los procesos del plasma antirrábico obtenidos con la metodología propuesta (1 y 2) fueron semejantes a los obtenidos con la metodología tradicional (3 y 4). Del mismo modo, la actividad biológica específica, evaluada mediante un ELISA indirecto, fue similar en ambos casos.

CONCLUSIÓN

Mediante una modificación sencilla al proceso tradicional se ha incrementado su efectividad en la reducción de los niveles de lípidos y de multímeros de Fab². Se espera que los beneficios sobre la eficiencia del proceso y la calidad de los productos contribuyan al proceso en marcha de reincorporación de las capacidades locales de producción de ePEP en los LMIC.