

# Centro de Investigación en Farmacobiología Aplicada de la Universidad de Navarra (C.I.F.A.)

The Research Centre for Applied Pharmacobiology (C.I.F.A.)

MONGE VEGA, ANTONIO

Facultad de Farmacia, Universidad de Navarra. 31080 Pamplona, España.

## RESUMEN

Se presenta el Centro de Investigación en Farmacobiología Aplicada de la Universidad de Navarra (C.I.F.A.), que tiene como objetivo fundamental la investigación y el servicio en el campo de los productos farmacéuticos y relacionados.

Se trata de un centro de raíces universitarias, que pretende colaborar con la sociedad en la búsqueda de mejores y más seguros medicamentos. Organizativa y funcionalmente, considera pautas de trabajo esencialmente empresariales.

**Palabras clave:** Farmacobiología aplicada. Centro de Investigación. Servicio. Productos farmacéuticos y relacionados.

## ABSTRACT

The Research Center for Applied Pharmacobiology of the University of Navarra (C.I.F.A.), whose main objective is the research and service in the field of pharmaceutical and other related products, is presented in this paper.

C. I. F. A. is a university-based center whose aim is to collaborate with society in the search for better and safer medicaments. In terms of organization and at a functional level, its work model is essentially managerial.

**Key words:** Applied Pharmacobiology. Research-Service Center. Pharmaceutical and related products.

Recibido: 20-12-1994.

Aceptado: 27-12-1994.

BIBLID [0004-2927(1994) 35:4; 631-640]

El Centro de Investigación en Farmacobiología Aplicada de la Universidad de Navarra (C.I.F.A.) es una institución que tiene como objetivo fundamental la investigación y el servicio en el campo de los productos farmacéuticos y relacionados.

Comenzó sus actividades en septiembre de 1988, como consecuencia de una iniciativa de investigadores y profesores interesados en el mundo del medicamento. El proyecto fue asumido inmediatamente por el Rectorado de la Universidad de Navarra, contando desde el primer momento con la comprensión y apoyo de las instituciones, principalmente del Gobierno de Navarra y de los Ministerios de Industria y Energía y de Sanidad y Consumo.

El centro posee instalaciones propias en un edificio independiente, pensado y construido en razón de las funciones previstas. Las instalaciones responden al deseo de ofrecer investigación-servicio para la industria farmacéutica, de acuerdo con las necesidades que le son propias.

Desde el primer momento, la Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra se responsabilizó de una parte importante de la gestión del Centro, como parece razonable en razón del objetivo central del trabajo que se deseaba realizar. Son también los profesores de esta facultad los principales usuarios de CIFA. La incorporación de personal se realiza bajo la supervisión del Decanato de la Facultad de Farmacia. La distribución de locales a proyectos por la Junta Interfacultades (Farmacia, Medicina y Ciencias). El seguimiento económico le corresponde al Instituto Científico y Tecnológico de la Universidad de Navarra, que cuida de los aspectos legales de los compromisos adquiridos por los firmantes de los proyectos.



El objetivo fundamental de la actividad de CIFA, es el medicamento y su entorno. De esta forma materias como aditivos alimentarios, estabilidad de compuestos químicos de aplicación industrial,... no son ajenas. Más concretamente, se trata de poner en condiciones de poder ser utilizados por la sociedad, los descubrimientos, técnicas, métodos e instrumental desarrollados por los distintos departamentos de la Universidad de Navarra en las facultades de Farmacia, Medicina Ciencias y Clínica universitaria.

Consecuencia del objetivo propio de CIFA, es su configuración, que no se realiza en función de departamentos sino de proyectos. De esta forma aparecen zonas permanentes como Estabulario y Experimentación animal, Técnicas instrumentales, Quirófanos experimentales y Garantía de calidad con sus servicios, junto a otras zonas variables en el tiempo que se configuran en función de las necesidades propias demandadas por los proyectos. Por ejemplo, en la actualidad CIFA no dispone de una zona destinada al Departamento de Genética, pero este departamento dispone desde hace años de instalaciones y material en CIFA para realizar un proyecto de investigación en tumores. Completado el proyecto, el departamento puede presentar uno nuevo para continuar utilizando las instalaciones, o puede hacer un paréntesis en su actividad, dejando a disposición de otros usuarios instalaciones y material.

No es CIFA un centro docente de grado, de manera que en sus laboratorios no se hace ningún tipo de prácticas de licenciatura, ni trabajan investigadores que no han completado sus estudios en la facultad correspondiente. CIFA tiene, no obstante, una actividad docente importante en el seguimiento del Curso Máster de Investigación y Desarrollo de Medicamentos, cuyo objetivo fundamental es proporcionar a los participantes conocimientos y entrenamiento complementario al recibido en las correspondientes licenciaturas. Este programa está dirigido a farmacéuticos, biólogos, médicos, químicos y veterinarios. Tiene una duración de 16 meses a dedicación completa e ininterrumpida, desde el primer lunes de septiembre al último sábado de diciembre del año siguiente. No están previstas vacaciones de verano. En la actualidad se está cursando la quinta edición. El número de plazas máximo es de quince, los alumnos proceden de todo el estado español y se reservan 1 ó 2 plazas para extranjeros.

Los profesores son proporcionados por los distintos departamentos de las facultades de Medicina, Ciencias biológicas, Farmacia y Clínica universitaria. Se cuenta con la colaboración de un prestigioso y numeroso plantel de investigadores ajenos a la Universidad de Navarra, provenientes de otras universidades, centros de investigación y empresas farmacéuticas españolas y extranjeras, que dictan lecciones de su especialidad en español o inglés.

La actividad investigadora del centro se realiza en función de los proyectos de origen privado o público que se consiguen. Es frecuente también la participación en proyectos de cooperación con otros centros públicos de investigación españoles o extranjeros.

Solamente por excepción se realizan en el centro proyectos no subvencionados. Es el caso de investigaciones de especial valor, que merecen la consideración de ser apoyados con fondos propios, o de aquellos otros que por su interés son patrocinados por las propias facultades o la Clínica universitaria. Tales son, por ejemplo, los estudios preclínicos de trasplante de órganos o la puesta a punto preclínica de una nueva técnica quirúrgica.

El ámbito de interés de los proyectos que se consideran bajo el amparo de CIFA es muy variable y resulta difícil limitarlos a la concreción de un listado. De una parte se adecúan en cada momento al estado del arte disponible y de otra a los proyectos que se plantean o proponen las empresas.

Característica importante de los proyectos de CIFA, es la duración y coacción en el tiempo. Excepción hecha a los trabajos en toxicología y Fase-I, no se consideran los servicios puntuales, nada más que de forma excepcional.

El trabajo de investigación normal que se contrata en CIFA, se plantea habitualmente en un tiempo de tres años que luego se prorrogan, o reducen, en función de los resultados tenidos. La dimensión habitual de los proyectos suele



implicar a diversos departamentos y un cierto número de investigadores. El objetivo de la investigación planteada se acuerda con la empresa y normalmente considera diversas fases de la investigación del nuevo medicamento, de manera que se puede considerar el diseño síntesis y evaluación biológica de un nuevo fármaco, o la toxicología experimental y Fase-I, por poner ejemplos que aclaren la cuestión. En todo caso y en razón del carácter universitario del centro, se consideran muy especialmente aquellos proyectos que permiten trabajar con un sentimiento creativo, que proponga metas interesantes en el descubrimiento de la verdad dentro de la parcela que corresponda en el apasionante mundo de la investigación farmacéutica.

Las instalaciones de CIFA permiten trabajar desde el diseño de medicamentos a la Fase-I en condiciones adecuadas. Los laboratorios de Farmacología y Toxicología trabajan habitualmente en condiciones BPL, para lo cual disponen de instalaciones acondicionadas a las regulaciones internacionales (temperatura y humedad controlada, renovaciones de aire, aire acondicionado individualizado en los distintos habitáculos, etc.).

El trabajo en CIFA está controlado por un servicio de Q. A. U. de forma que los criterios de calidad están presentes en todo el quehacer del centro. Aspectos importantes en la relación universidad-empresa, como la confidencialidad, están asegurados, con el manejo controlado de la información y la custodia segura de informes y conclusiones.

## OFERTA DE SERVICIOS

Como se ha indicado anteriormente, es muy difícil presentar una relación pormenorizada de servicios, que serían distintos en cada momento. Desde un punto de vista orientativo CIFA está en condiciones de ofertar los siguientes servicios:

### *Bioquímica*

- Estudio de cinética enzimática.
- Cinética de interacciones hormona-receptor.
- Calorimetría diferencial: interacción de proteínas con ligandos.
- Aislamiento y purificación de proteínas y otras moléculas biológicas.
- Radioinmunoensayos.
- Fosfodiesterasas.
- Transcriptasa inversa.
- Inmunomoduladores.
- Síntesis de péptidos.

### *Farmacocinética y Biofarmacia*

#### 1. Técnicas analíticas

- Cromatografía de gases (GLC). Detectores: ionización de llama (FID), captura de electrones (ECD).
- Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Detectores: ultravioleta (UV), electrónico (DE).

## 2. Estudios

- Estudios farmacocinéticos en animales de experimentación. Especies animales: conejo (farmacocinética individual), rata (farmacocinética individual y ratón).  
Vías: intravenosa (bolus y perfusión), intraperitoneal, intramuscular, oral, nasal, transdérmica y ocular.  
Muestras: sangre (plasma, suero), orina y tejidos.  
Cálculo de parámetros mediante los programas RSTRIP, SIMFIT, TOP-FIT: aclaramiento total (Cl), aclaramiento renal ( $CL_R$ ) volumen de distribución (V), semivida biológica ( $t_{1/2}$ ), constante de absorción ( $K_a$ ), fracción de dosis absorbida (F), etc.
- Estudios de unión de medicamentos a proteínas plasmáticas. Técnicas: diálisis de equilibrio (DIANORM) y ultrafiltración (AMICON, MILLIPORE). Cálculo de parámetros: % de unión ( $f_u$ ,  $f_b$ ), número de puntos de unión y constante (s) de afinidad.
- Estudios de biodisponibilidad en humanos a partir de muestras obtenidas en ensayos clínicos:  
Cálculo de parámetros mediante programas RSTRIP, SIMFIT, TOP-FIT: constante de absorción ( $K_a$ ), concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ), tiempo de consecución de la concentración máxima ( $t_{max}$ ), fracción de dosis absorbida (F).
- Estudios farmacocinéticos en humanos a partir de muestras obtenidas en ensayos clínicos.  
Cálculo de parámetros mediante programas RSTRIP, SIMFIT, TOP-FIT.
- Desarrollo y puesta a punto de métodos analíticos para el estudio particularizado de cualquier fármaco.

## *Farmacognosia*

- Composición química de plantas medicinales.
- Normalización y control de calidad de preparaciones de plantas.
- Valoración de proantocianinas y antocianinas en productos naturales.
- Estabilidad de colorantes naturales.

## *Farmacología clínica*

- Análisis de los datos obtenidos en investigación preclínica.
- Diseño de estrategias de investigación en Fase I.
- Confección de protocolos de investigación para la realización de:

1. Estudios de la relación entre la dosis y la respuesta farmacológica: determinación de la dosis mínima con efecto farmacológico y la dosis máxima tolerada.
2. Estudios de Farmacocinética en humanos:
  - Determinación inicial de la pauta posológica a ensayar en los estudios de Fase II.
  - Estudios *in vivo* de biodisponibilidad de formulaciones farmacéuticas.
  - Evaluación y discusión de los resultados, elaboración de conclusiones y nuevas hipótesis y confección del informe final.

### *Química orgánica y farmacéutica*

- Síntesis de compuestos activos conocidos por rutas establecidas.
- Nuevos métodos de síntesis de medicamentos conocidos.
- Síntesis de nuevos productos.
- Diseño, síntesis y evaluación biológica inicial de nuevos productos bajo demanda y/o líneas originales.
- Evaluación de principios activos en especialidades farmacéuticas por HPLC.
- Control de calidad de compuestos plásticos de parafarmacia.
- Cromatografía: analítica y preparativa. Espectroscopia de RMN, IR, UV.
- Servicio de análisis elemental (CHN). Posibilidad de servicio urgente.
- Estudios de estabilidad.

### *Química y Edafología*

- Análisis de compuestos inorgánicos.
- Análisis por difracción de rayos X de materias primas y productos terminados.
- Análisis por ATD, ATG y DSC de la conducta térmica de productos varios.
- Inspección de muestras por Microscopia electrónica de barrido. Microanálisis incorporado, con suministro de datos cualitativos y semicuantitativos de composición.
- Cartografía temática.
- Estudio integral de suelos.
- Estudio de fertilidad de suelos.

### *Microbiología*

1. Estudios sobre antibióticos, quimioterápicos y desinfectantes.

- a) Determinación de concentraciones mínimas inhibitorias y bactericidas.
  - b) Estudios *in vivo* (modelos murinos) sobre la eficacia de antibióticos y quimioterápicos.
  - c) Estudio de la sensibilidad de microorganismos obtenidos de muestras clínicas, tanto humanas como veterinarias.
  - d) Determinación de la concentración de antibióticos en líquidos biológicos, alimentos y muestras ambientales.
2. Control bacteriológico y parasitológico de fármacos y productos biológicos.
  3. Análisis microbiológico de alimentos y bebidas.
  4. Análisis microbiológico de ambientes.
  5. Control de vacunas bacterianas.

### *Nutrición*

- Interacciones a nivel de la absorción intestinal de fármacos *in vivo* e *in vitro*.
- Interacciones fármaco-nutriente a nivel de la absorción intestinal.
- Efecto de fármacos sobre la absorción intestinal de azúcares y aminoácidos.
- Valor nutritivo de alimentos.
- Nutrición: osteoporosis y obesidad.
- Nutrición humana.
- Integración del metabolismo proteico y lipídico.

### *Tecnología farmacéutica*

- Formulación de medicamentos.
- Tecnología de los procesos de fabricación.
- Técnicas aplicadas al análisis de medicamentos:
  - Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC): detectores coulométrico y DAD.
  - Calimetría diferencia de varrido (DSC).
  - Analizador de tamaños de partículas (Zetamaster).
  - Reología (Totowisko).
  - Espectroscopia *uv/visible*.
  - Ensayo de disolución (Disolutest).
  - Células de Franz.
  - Microscopía óptica.
  - Dureza.
  - Fiabilidad.



- Control y aseguramiento de calidad en formas convencionales y de liberación controlada.
- Estabilidad: condiciones de almacenamiento de medicamentos.
- *Tests* y valoraciones de farmacopeas.
- Disponibilidad y cinética de disolución de medicamentos en formas convencionales y de liberación modificada. Correlaciones *in vitro/in vivo*.
- Caracterización de polimorfos de medicamentos.
- Caracterización y propiedades de disolución de dispersiones sólidas y complejas con ciclodextrinas.

### *Toxicología*

1. Estudio integrado morfoanalítico de la toxicidad aguda, subaguda y crónica inducida por fármaco.
  - 1.1. Toxicidad aguda.
  - 1.2. Toxicidad subaguda.
  - 1.3. Toxicidad crónica.
2. Estudio integrado morfoanalítico de teratogenicidad provocada por fármacos.
3. Estudios de carcinogenicidad inducida por fármacos por diferentes vías, en especial:
  - 3.1. Estudios vía oral.
  - 3.2. Estudios por aplicación cutánea.
  - 3.3. Estudios de inhalación.
  - 3.4. Otras vías.
4. Estudios de toxicidad sobre la reproducción, incluyendo: función gonadal, ciclo menstrual, gestación, lactación, etc.
  - 4.1. Estudios de toxicidad sobre generación parental.
  - 4.2. Estudios de toxicidad sobre descendencia.

Las posibilidades de investigación-servicio de CIFA incluyen departamentos clínicos y básicos, algunos de los cuales (neurología, cirugía, anatomía, p. ej.) no se han indicado en la relación anterior, aunque tienen gran importancia en el trabajo actual del centro.

Así, Neurología ha puesto a punto una línea de investigación en la enfermedad de Parkinson, que está consolidada actualmente, utilizando como animal de experimentación el mono. Cirugía ha puesto a punto toda una serie de técnicas asociadas al trasplante hepático, para lo que ha usado como animal de trabajo el cerdo. Anatomía está desarrollando un interesante trabajo en enfermedad de Alzheimer en monos.

CIFA es finalmente un centro de oportunidades. Se trata de hacer posible

investigaciones que propone la sociedad a través de las empresas, de una parte, y de otra, trasladar a la sociedad la investigación realizada en los centros. Nada relativo al mundo del medicamento debe serle ajeno. El sentido común y el conocimiento de la realidad hacen que en ocasiones no se puedan atender demandas concretas.

La relación con las facultades de Farmacia de España es cuestión importantísima. Se pretende colaborar con la profesión farmacéutica en el estudio de la enfermedad, en esta ocasión a través de la investigación científica.