PLANES PIIF 2025
Fecha límite para elegir plan: 20/6

	DIRECTOR/CODIRECTOR	TÍTULO	HORAS	Lugar de trabajo
P1	Antollini Silvia silviant@criba.edu.ar Peñalva Alejandro dpenalva@criba.edu.ar	Señalización colinérgica y dinámica de membranas: condiciones fisiológicas y fisiopatológicas. Diseño de moduladores colinérgicos	120	INIBIBB
P2	Arnaboldi Cecilia carnaboldi@uns.edu.ar	Tratamiento de riesgo en el proceso de diseño y desarrollo de un medicamento innovador.	120	BByF
P3	Benedini Luciano lbenedini@uns.edu.ar	Nuevas nanoemulsiones de azitromicina: desarrollo y caracterización farmacéutica.	120	INQUISUR
P4	Biscussi Brunella brunella.biscussi@uns.edu.ar	Síntesis y evaluación biológica de nuevos derivados de teofilina con potencial aplicación en la terapia de Alzheimer.	120	Depto. Química
P5	Brigante, Maximiliano brigante@uns.edu.ar	Diseño teórico-experimental de sistemas de fotodegeneración de contaminantes emergentes de aguas	240	Depto. Química
P6	Cavallaro Valeria valeria.cavallaro@uns.edu.ar	Productos naturales con actividad inhibitoria de alfa-amilasa y potencial aplicación como antidiabéticos.	120	Depto. Química
P7	Crescitelli Carla carla.crescitelli@uns.edu.ar	Minerales arcillosos de la nor-patagonia argentina en el diseño de rellenos óseos acoplados a fármacos osteoinductores: procesos de adsorción-desorción aplicados a regeneración ósea	240	INQUISUR
P8	Dorn, Viviana vdorn@uns.edu.ar	Síntesis de epóxidos a partir de chalconas (trans-1,3-diaril-2-propenonas)	120	Depto. Química
P9	Gonzalez Vidal Noelia nlgvidal@uns.edu.ar Juan Candela candela.juan@uns.edu.ar	Desarrollo, escalado y estudios de estabilidad de comprimidos orodesintegrables para administración pediátrica	120	BByF
P10	Hernando Guillermina hernando@criba.edu.ar	Estudio de aceites esenciales y compuestos naturales como nuevos agentes terapéuticos	200	INIBIBB
P11	Lasalle Verónica velassalle@gmail.com	Desarrollo de hidrogeles multifuncionales para tratamiento de patologías cutáneas	150	Depto. Química
P12	Martin Maria Julia julia.martin@uns.edu.ar Montiel Schneider, Gabriela gabriela.montiel@uns.edu.ar	Generación de nanopartículas magnéticas para administración controlada de hidrocortisona como estrategia para tratar la pérdida de la audición	120	INQUISUR
P13	Rodriguez Silvana sarodrig@uns.edu.ar	Nanoformulaciones de aceites esenciales de dos especies de menta como inhibidores de tirosinasa con potencial aplicación en salud	150	

P14	Stábile, Santiago santiago.stabile@uns.edu.ar Biscussi Brunella brunella.biscussi@uns.edu.ar	Síntesis y evaluación biológica de nuevos derivados de benzofurano como potenciales fármacos para la enfermedad de Alzheimer	120	Depto. Química
P15	Spitzmaul Guillermo gspitz@criba.edu.ar Martin Maria Julia julia.martin@uns.edu.ar	Nanotecnología magnética para tratamiento de la pérdida auditiva: Estudios de respuestas inflamatorias generadas por la administración de nanopartículas magnéticas	120	INIBIBB

P1. Señalización colinérgica y dinámica de membranas: condiciones fisiológicas y fisiopatológicas. Diseño de moduladores colinérgicos.

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es el trastorno neurodegenerativo más prevalente en la población de edad avanzada y se caracteriza por un deterioro cognitivo progresivo. Los principales fenómenos patognomónicos son la acumulación extracelular de placas seniles de péptido β -amiloide ($A\beta$) y la acumulación intracelular de ovillos neurofibrilares (proteína tau hiperfosforilada asociada a microtúbulos). En pacientes con EA se describe una alteración de las vías colinérgicas en la corteza cerebral y en el prosencéfalo basal.

La hipótesis amiloide de la EA implica la acumulación de péptido β amiloide (péptido $A\beta$) extracelular derivado de la acción de dos enzimas transmembrana sobre el péptido precursor amiloide (APP) transmembrana. El péptido $A\beta$ puede existir como monómero o agruparse formando oligómeros o fibrillas. Los monómeros y oligómeros son muy reactivos en el entorno celular y son capaces de interactuar con componentes de la membrana, como proteínas y lípidos. En la actualidad se considera a la interacción de $A\beta$ con las membranas celulares una de las causas principales de la disfunción neurológica temprana. Teniendo en cuenta que aún no se encuentra completamente dilucidado el mecanismo por el cual $A\beta$ produce disfunción cerebral en pacientes con EA, estas evidencias cambiaron la visión de la patogenia, comenzando a pensar en la EA como “a disorder of the plasma membrane”.

La hipótesis colinérgica de la EA se centra en el hecho de que en el cerebro de los pacientes con EA hay una disminución en la cantidad total de nAChR, lo que resulta de la muerte progresiva de las neuronas colinérgicas del prosencéfalo con una denervación presináptica colinérgica extendida. Esto se considera una consecuencia de una mayor producción de $A\beta$. La enzima acetilcolinesterasa (AChE) metaboliza la acetilcolina a través de su sitio catalítico (CAS) en la hendidura sináptica, poniendo fin al estímulo colinérgico. Por otra parte, participa de la fisiopatología de la EA, ya que tiene alta afinidad por el péptido $A\beta$, a través de un sitio aniónico periférico de la enzima (PAS), hecho que promueve su agregación. Inhibidores de la AChE que además bloqueen el sitio PAS cumplen un efecto dual significativo, potenciando la señal colinérgica y reduciendo la agregación del péptido. Se han hecho muchos esfuerzos para mejorar la pérdida colinérgica en la EA. Los fármacos actuales, como fisostigmina, tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina, tienen un efecto paliativo al inhibir la AChE, aumentando la acetilcolina en la sinapsis y aliviando los síntomas sin detener el progreso de la enfermedad.

Requisitos especiales del alumno: alumnos que hayan completado los 3 primeros años de la carrera.

P2. Tratamiento de riesgo en el proceso de diseño y desarrollo de un medicamento innovador.

El instituto PLAPIQUI se encuentra implementando un Sistema de Gestión de Calidad (SGC) institucional. En este contexto, el grupo de Tecnología de Partículas se ha abocado a estandarizar procedimientos relacionados con los procesos de producción y control de calidad de nuevos medicamentos y dispositivos utilizados en la administración de fármacos por vía inhalatoria. En el marco de un proyecto de diseño y desarrollo de un medicamento, se redactaron los documentos asociados a la Gestión de Riesgo del proyecto y del producto y se la evaluación de los riesgos. El análisis arroja como resultado el listado de riesgos y de acuerdo a la clasificación, diferentes niveles. Es necesario implementar distintas medidas para mitigar y controlar los riesgos. La evaluación requiere de un seguimiento periódico en el que se trabaje en el tratamiento de riesgos residuales y se lleve adelante la revisión del proceso de mitigación.

Metodología del trabajo: Proponemos que el alumno se involucre en la implementación de las mejoras asociadas a los riesgos hallados para su control. En esta etapa se propone trabajar en la trazabilidad del proceso de producción y en la verificación de los equipos utilizados. El abordaje metodológico de este trabajo consistirá en una primera etapa donde el alumno realizará una búsqueda bibliográfica asociada a las herramientas para llevar a cabo la trazabilidad en los procesos de producción y los procedimientos de verificación del equipamiento. Una vez seleccionada la metodología apropiada, el alumno se involucrará con los procedimientos previamente elaborados por el grupo de investigación y colaborará con la implementación de los

documentos y la redacción de instructivos necesarios en el formato coincidente con el resto de los documentos de Calidad del Instituto. La directora y la supervisora enseñarán al alumno distintos mecanismos de búsqueda bibliográfica y lo guiarán en la misma. De igual manera asesorarán al alumno en la redacción del Instructivo y su aplicación.

Requisitos especiales del alumno: Capacidad y buena predisposición para el trabajo en equipo. Aptitud en lecto-comprensión del idioma inglés y manejo básico de herramientas informáticas.

P3. Nuevas nanoemulsiones de azitromicina: desarrollo y caracterización farmacéutica.

La vehiculización de principios activos de baja solubilidad acuosa sigue siendo un desafío vigente. La mejora de este parámetro es el primer objetivo para mejorar la absorción y la biodisponibilidad de estos fármacos y en este sentido, los sistemas coloidales proporcionan una opción más que adecuada como vehículos. Las nanoemulsiones (NE) son sistemas coloidales de tamaño nanométrico que se basan en lípidos. Además de ayudar a mejorar la solubilidad de los fármacos que se disuelven en grasa, también son bastante estables ante diversas condiciones del entorno. Esto las hace adecuadas para utilizarse a través de diferentes métodos de administración. Sumado a esto, pueden reducir el primer paso hepático de los fármacos porque facilitan la absorción a través de los vasos linfáticos. Por lo tanto, este tipo de formulaciones tienen un lugar de relevancia cuando se piensan soluciones para en el transporte de medicamentos lipófilos de baja absorción.

La azitromicina (AZTM) es un antibiótico ampliamente utilizado para el tratamiento de infecciones desde respiratorias hasta odontológicas. Este fármaco presenta una baja solubilidad acuosa y una baja tasa de absorción cuando es administrado por vía oral (37%) (1). Las formulaciones de administración oral convencionales de AZTM no mejoran significativamente su absorción por lo que se requieren altas dosis para alcanzar el efecto terapéutico, incrementando así, sus efectos adversos.

Por ello, en el presente plan de trabajo se pretende:

- Diseñar una NE cargada con AZTM
- Desarrollar una NE de azitromicina.
- Caracterizar fisicoquímicamente la formulación.
- Estudiar su estabilidad cinética en el tiempo.
- Estudiar y establecer los perfiles de liberación en medios biológicos simulados
- Redactar informes y artículos.

Requisitos especiales del alumno: Comprensión de textos en inglés.

P4. Síntesis y evaluación biológica de nuevos derivados de teofilina con potencial aplicación en la terapia de Alzheimer

El objetivo de este plan de trabajo es contribuir al hallazgo de nuevas moléculas bioactivas a través de un diseño racional y de estrategias sintéticas eficaces y sencillas que signifiquen un aporte en la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos más efectivos para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer (EA)

Objetivos específicos:

1. Sintetizar nuevos derivados de teofilina. A partir de un diseño racional se llevará a cabo la síntesis asistida por microondas de nuevos compuestos conectando la estructura de cafeína con distintas aminas secundarias y ácidos fenólicos.
2. Purificar y caracterizar los nuevos derivados de teofilina. Se realizará la purificación de los intermediarios y productos finales y la correspondiente caracterización de los mismos.
3. Evaluar la actividad inhibitoria de AChE in vitro de los compuestos sintetizados. Cuantificar la actividad inhibitoria enzimática de los compuestos determinando su IC50.
4. Determinar el tipo de inhibición enzimática. Se seleccionará el inhibidor más activo para determinar su tipo de inhibición y correspondiente Ki.

Hipótesis de trabajo

La síntesis de nuevos derivados de cafeína con estructuras químicas inspiradas en híbridos de cafeína-pirrolidina, resultará en compuestos multitarget capaces de actuar como potentes inhibidores de la acetilcolinesterasa con el potencial de mejorar la señalización colinérgica en el cerebro, contribuyendo significativamente al desarrollo de terapias efectivas para la enfermedad de Alzheimer.

Metodología

1. Síntesis de nuevos derivados de teofilina

Teniendo en cuenta el perfil de actividades biológicas de la teofilina, y los resultados obtenidos por el grupo en trabajos recientes, se propone sintetizar nuevos híbridos de cafeína utilizando distintas aminas secundarias y una variedad de ácidos polifenólicos de conocida actividad antioxidante con el fin de impartirles esta propiedad a los nuevos compuestos propuestos. Para ello se llevará a cabo en un primer paso la reacción asistida por microondas entre teofilina y un dibromoalcano de longitud variable (linker). En una segunda etapa, el intermediario alquilbromado se hará reaccionar con una amina secundaria (bencilaminas y bencilpiperidinas) o con el ácido polifenólico (ácido cinámico, ácido ferúlico, ácido cafeico, ácido gálico) correspondiente.

2. Purificación y caracterización de los nuevos derivados de teofilina

Los intermediarios alquilbromados y los productos finales serán purificados mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla de diclorometano y metanol como fase móvil. Luego, los productos finales serán caracterizados por Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C utilizando un espectrómetro de RMN multinuclear Bruker de 300 MHz. Además se realizará el análisis elemental y la determinación del punto de fusión cuando corresponda.

3. Evaluación de la actividad inhibitoria de AChE in vitro de los compuestos sintetizados

Los derivados sintetizados serán evaluados como inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) mediante el método espectrofotométrico de Ellman. Se compararán los porcentajes de inhibición a determinadas concentraciones para cada muestra para calcular el valor de IC₅₀ (concentración que inhibe la actividad enzimática en un 50%) de cada compuesto activo. El cálculo de IC₅₀ se realizará utilizando el programa GraphPad 5. Todas las determinaciones se realizarán por triplicado. Los valores de K_m y V_{max} se determinarán midiendo la velocidad inicial a diferentes concentraciones del sustrato respectivo, en ausencia de inhibidor.

4. Determinación del tipo de inhibición enzimática del compuesto más activo

Para el estudio de la cinética enzimática en presencia de un inhibidor se determinará la velocidad de la reacción enzimática a distintas concentraciones del sustrato para 5 concentraciones fijas del inhibidor (todas las determinaciones por triplicado). Con estos datos se construirá la gráfica de Lineweaver-Burk que permitirá, a partir del patrón de líneas que se obtiene para las dobles recíprocas $1/v$ vs $1/[S]$, determinar si se está ante un inhibidor competitivo, acompetitivo o no competitivo. El análisis de estos datos con el programa GraphPad 5 también permitirá determinar los valores de K_i en cada caso.

Este plan de trabajo se enmarca en el proyecto de Ciencia y Tecnología titulado "Productos naturales y análogos sintéticos biológicamente activos" (PGI 24/Q105) del Laboratorio de productos naturales y análogos sintéticos bioactivos (<http://www.pronabio.net.ar/>) del Instituto de Química del Sur (INQUISUR) y del Departamento de Química de la UNS.

Requisitos especiales del alumno: Conocimiento e interés sobre la química orgánica y la farmacología. Motivación y curiosidad.

P5. Descontaminación de efluentes de la industria farmacéutica a través de fotocatalisis asistida por TiO_2 .

El plan tiende a contribuir al desarrollo de tecnologías químicas aplicadas al tratamiento de aguas residuales, que resulten armoniosas con el ambiente, seguras, eficientes y energéticamente sostenibles. Específicamente se llevará a cabo la síntesis dióxido de titanio (TiO_2), aptos para la fotodegradación de fármacos, en especial los denominados contaminantes emergentes. En primer lugar, se sintetizarán nanopartículas (NPs) de TiO_2 a través de la hidrólisis y posterior peptización del precursor de titanio en medio ácido. El sólido obtenido se caracterizará a través de técnicas como ser espectroscopias UV-Vis y FTIR, DRX y análisis termogravimétricos. Por último, los mismos serán evaluados en la fotodegradación de norfloxacina y tetraciclina. Los mismos fueron seleccionados por su uso masivo y su presencia en reservorios de agua de nuestro país y de la región. Se realizarán experimentos tipo batch donde se evaluará diferentes condiciones experimentales como ser tiempo, pH, relación fármaco/catalizador, especies inhibitorias y fuente de radiación (UV y visible).

Requisitos especiales del alumno: La persona interesada deberá ser estudiantes de la carrera de Farmacia que acredite un 60% de las materias aprobada, ser proactivos en aprender, tener manejo de herramientas de laboratorio (material de vidrio, espectroscopia UV-Vis, pHmetros y otros equipos de menor porte) y poseer los conocimientos básicos de Química General e Inorgánica.

P6. Productos naturales con actividad inhibitoria de alfa-amilasa y potencial aplicación como antidiabéticos.

El objetivo general de este plan de trabajo es contribuir al descubrimiento de metabolitos secundarios bioactivos presentes en la biodiversidad local que tengan actividad inhibitoria de α -amilasa. Los inhibidores de α -amilasa, que pueden pertenecer a distintos grupos de compuestos, encuentran aplicación como drogas para el tratamiento de la diabetes y obesidad. Se propone realizar detectar especies vegetales de la región con actividad inhibitoria de α -amilasa que no hayan sido estudiadas previamente. Luego, a partir del extracto más activo realizar el fraccionamiento bioguiado para aislar y purificar los metabolitos activos, que serán identificados y caracterizados mediante diversas técnicas espectroscópicas (RMN, EM, IR, etc). Se plantea

además evaluar en forma cuantitativa la actividad inhibitoria de α -amilasa, determinando los porcentajes de inhibición, concentración capaz de inhibir la actividad enzimática al 50% (IC_{50}) y tipo de inhibición que ejerzan las moléculas activas aisladas.

Requisitos especiales del alumno: Tener cursadas las materias Química Orgánica I y II, y un buen rendimiento académico en general.

P7. Minerales arcillosos de la nor-patagonia argentina en el diseño de rellenos óseos acoplados a fármacos osteoinductores: procesos de adsorción-desorción aplicados a regeneración ósea.

Objetivos:

- 1- Sintetizar complejos biocompatibles de arcillas laminares con fármacos.
- 2- Caracterizar la estructura de los sólidos sintetizados por técnicas difractométricas, microscópicas, espectroscópicas, potenciométricas, termogravimétricas, electroforéticas y porosimétricas.
- 3- Estudiar la cinética de disolución de los complejos arcilla-fármaco.
- 4- Estudiar la cinética de liberación del fármaco en condiciones fisiológicas.
- 5- Valorar la biocompatibilidad de las arcillas cargadas con fármacos.

Introducción:

El diseño de estrategias efectivas para la administración de fármacos se ha convertido en un tema importante en la industria farmacéutica moderna, con el objetivo de mejorar la efectividad de los medicamentos y de minimizar sus efectos secundarios, aumentar la biodisponibilidad y la estabilidad del fármaco o incluso lograr una mejor localización de la acción farmacéutica. Existen muchos fármacos que, por sus características químicas, poseen propiedades biofarmacéuticas inadecuadas, como baja solubilidad y permeabilidad. Una estrategia para mejorar estas limitaciones es el uso de nanovehículos o nanotransportadores que mejoren los perfiles farmacocinéticos y biofarmacéuticos. Estos sistemas pueden estar compuestos por diversos tipos de materiales como polímeros, materiales inorgánicos o lipídicos. Las arcillas son materiales capaces de intercalar moléculas biológicamente activas, una propiedad que generó nuevas aplicaciones en medicina y farmacia. Debido a su alta capacidad de adsorción, se han usado en cosmética para remover exudados inflamatorios, para encapsular moléculas orgánicas o para protección contra el daño solar de la piel. También se los han utilizado como matrices para almacenamiento de principios activos con actividad citotóxica. Estos materiales ofrecen varias ventajas como vehículos de fármacos, tales como bajo costo, fácil síntesis, gran estabilidad, buena biocompatibilidad, baja citotoxicidad, mayor protección de la droga a la luz, la humedad y la radiación ultravioleta y el aumento de la solubilidad de las drogas. También tienen la ventaja de poder ser utilizados para la liberación controlada del fármaco ya que, una vez encapsulada la droga, ésta puede ser liberada a una velocidad que depende del pH del medio. En los últimos años, las aplicaciones biomédicas de las arcillas han sido ampliamente investigadas. Cuando las nanopartículas interactúan con proteínas en entornos biológicos, éstas se rodean por una capa de biomoléculas, principalmente proteínas, que se adsorben en la superficie, formando una "corona proteica" (CP). Las propiedades moleculares y la composición de la corona de proteínas pueden afectar la liberación del fármaco unido a la arcilla.⁷ Comprender y analizar la formación de CPs en relación con las propiedades de las arcillas y dilucidar sus implicaciones biológicas en términos de biocompatibilidad juegan un papel importante en los estudios de nanoinvestigación.

En la actualidad, los estudios relacionados a las arcillas como vehículos de drogas se han centrado en la incorporación de diversos fármacos y su caracterización estructural, mientras que sus mecanismos de liberación aún no han sido adecuadamente descritos y entendidos, como tampoco su biocompatibilidad. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es sintetizar y caracterizar un complejo biocompatible de arcilla-fármaco para luego estudiar la cinética de disolución del complejo y la liberación del fármaco in vitro con el objetivo de obtener datos sobre el mecanismo de liberación, y por último realizar estudios de biocompatibilidad del material.

Requisitos especiales del alumno: Estudiante de 5to o 6to año de la carrera de Farmacia.

P8. Síntesis de epóxidos a partir de chalconas (trans-1,3-diaril-2-propenonas).

Con el desarrollo de este plan de trabajo se pretende llevar a cabo la transformación química de compuestos orgánicos sencillos y de comprobada actividad biológica y farmacológica, como son las chalconas, con el objeto final de sintetizar moléculas de mayor interés desde el punto de vista de su actividad como también por su reactividad, que contengan en su estructura un epóxido, empleando nanocatalizadores metálicos basados en metales de nula o baja toxicidad, trabajando bajo condiciones suaves de reacción, con economía atómica y bajo protocolos de bajo impacto medioambiental. Las trans-1,3-diaril-2-propenonas (chalconas), representan una familia de compuestos que han mostrado múltiples actividades biológicas y farmacológicas: antiviral, antimalárica, antibacteriana, antioxidante, antiinflamatoria, antiparasitaria, anticancerígena y recientemente se ha observado la capacidad de unirse fuertemente a las placas β -

amiloide que se acumulan en la enfermedad de Alzheimer, haciendo de ellas estructuras privilegiadas en la síntesis de fármacos. Por otra parte, el grupo de investigación al que pertenezco, NANOSYN, se encuentra abocado al estudio metodológico de nuevos sistemas reactivos basados en la generación in situ de metales de transición nanoparticulados, soportados o no soportados, para su aplicación como catalizadores en transformaciones de importancia en síntesis orgánica, principalmente en reacciones de reducción, oxidación y acoplamiento. A partir de estos antecedentes, se pretende, a lo largo del plan propuesto, introducir al estudiante en el mundo de las experiencias químicas en un laboratorio, mediante el desarrollo de reacciones químicas orgánicas, lo que les permitirá conocer y utilizar diferentes solventes, atmósferas de trabajo, relaciones estequiométricas de reactivos. Particularmente se plantea la funcionalización del enlace doble de diferentes chalconas comerciales o de preparación sencilla, para generar un epóxido, mediante la aplicación de metodologías de síntesis basadas en el uso de nanocatalizadores metálicos. Este nuevo grupo funcional les confiere a estas estructuras un valor agregado al ya inherente a las mismas, ya que estos anillos oxocíclicos de tres miembros poseen una reactividad muy interesante vinculada a su capacidad de escindirse ante el ataque de diferentes nucleófilos, dando lugar a moléculas de mayor interés, bajo condiciones suaves de reacción, con economía atómica y bajo protocolos de bajo impacto medioambiental. El desarrollo de este proyecto le permitirá al estudiante adquirir una formación muy completa abarcando áreas de gran actualidad, tanto en lo que se refiere al dominio de técnicas de la química orgánica sintética y caracterización de espectroscópica de las estructuras sintetizadas, como en lo que respecta a la preparación y aplicación de nanocatalizadores metálicos.

Requisitos especiales del alumno: motivación y curiosidad por la química orgánica, particularmente por incursionar en el mundo de las reacciones de síntesis de moléculas con potencial bioactividad.

P9. Desarrollo, escalado y estudios de estabilidad de comprimidos orodesintegrables para administración pediátrica.

El desarrollo de medicamentos específicamente destinados a la población pediátrica ha sido históricamente postergado por la industria farmacéutica. El bajo retorno económico asociado a productos de bajo costo o dirigidos a grupos poblacionales minoritarios han contribuido a que numerosos fármacos no cuenten con formas farmacéuticas adecuadas y que permanezcan al margen de la producción a gran escala. Este fenómeno ha dado lugar al concepto de “formulaciones huérfanas pediátricas”, que son aquellas en las cuales el fármaco tiene indicación para la enfermedad a tratar y se presenta en formas farmacéuticas para adultos, pero no está disponible comercialmente para tratamiento de pacientes pediátricos. Ante esta carencia, los profesionales de la salud suelen recurrir a formulaciones off-label, es decir, prescripciones que implican el uso de medicamentos fuera de las condiciones autorizadas en cuanto a edad del paciente, dosis, vía de administración o indicación terapéutica. Además, se ha reportado que existe una relación inversamente proporcional entre frecuencia de uso de formulaciones off-label y la edad del paciente. Si bien este tipo de prácticas brindan una solución inmediata, también conllevan riesgos importantes, tales como la dosificación inexacta, la disminución de la eficacia terapéutica, la alteración de la estabilidad del fármaco y problemas relacionados con el sabor y la aceptabilidad del tratamiento por parte del niño. Un ejemplo frecuente de esta práctica es la trituración de comprimidos destinados a adultos administrados en conjunto con vehículos como jugos o alimentos. Esta modificación de las formulaciones para adultos repercute tanto en tratamientos crónicos de pacientes ambulatorios, como también en niños internados en cuidados intensivos. Recientemente, para este último grupo, se ha reportado que el uso off-label aumentó desde un 23,4% a un 70,6% entre 2007 y 2016, a nivel mundial. A pesar de que en los últimos años se han propuesto estrategias regulatorias y científicas para mejorar el desarrollo y acceso a medicamentos pediátricos, persiste la necesidad de continuar en la búsqueda de nuevas formulaciones que garanticen seguridad, eficacia y aceptabilidad. En este contexto, los comprimidos orodesintegrables (ODT) se presentan como una solución atractiva, ya que éstos son formas farmacéuticas sólidas que se desintegran rápidamente en la cavidad bucal, entre 30 y 180 segundos, lo cual las hace fácilmente deglutibles. También permiten una administración sin necesidad de agua, son más estables y fáciles de transportar que las formulaciones líquidas y facilitan la adherencia al tratamiento, especialmente en pacientes con enfermedades crónicas. Es por ello que el presente proyecto tiene como objetivo el diseño y desarrollo de ODT que incluyan fármacos de uso frecuente para el tratamiento de patologías cardiovasculares pediátricas: atenolol (antihipertensivo y antiarrítmico) y furosemida (diurético de asa). Se evaluará el impacto de distintas combinaciones de excipientes (diluyentes, superdesintegrantes y lubricantes) sobre los parámetros críticos de procesamiento de cada formulación, con el fin de identificar aquellas formulaciones más promisorias que puedan cubrir el vacío terapéutico actual. Particularmente, en relación al atenolol, la Asociación Española de Pediatría denota que todas sus indicaciones en niños corresponden a un uso off-label, además de requerir ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. En el mercado argentino, sólo se dispone de comprimidos de 25, 50 y 100 mg, por lo que resulta fundamental desarrollar presentaciones con menor contenido de principio activo que permitan una dosificación más precisa y segura. En cuanto a furosemida, actualmente se comercializa en el país en forma de comprimidos de 40 mg y en solución inyectable (20 mg/2 ml), mientras que la presentación en gotas orales ha sido discontinuada. Esta situación refuerza la necesidad de contar con una formulación oral de fácil administración y dosificación adaptada a la población pediátrica.

Requisitos especiales del alumno: el alumno/a deberá tener aprobado el cursado de Farmacotecnia II.

P10. Estudio de aceites esenciales y compuestos naturales como nuevos agentes terapéuticos.

Este proyecto propone el estudio de aceites esenciales (AE) y compuestos naturales (CN) como agentes terapéuticos potenciales, enfocándose en su efecto sobre la neurotransmisión en sistemas modelo. Utilizaremos al nematodo *Caenorhabditis elegans*, un organismo de vida libre ampliamente empleado en biomedicina, por su simplicidad, homología con parásitos humanos y fácil manipulación en laboratorio. Durante el trabajo se evaluará la capacidad de diversos AE y CN para inducir efectos antihelmínticos en *C. elegans*, observando comportamientos motores y respuesta a tratamientos en cepas mutantes. Esto permitirá identificar compuestos activos y posibles receptores blanco, particularmente dentro de la familia de los receptores Cys-loop, involucrados en la locomoción y sinapsis. El estudio incluirá ensayos básicos de parálisis en agar y análisis comparativo en gusanos salvajes y mutantes. Se espera detectar compuestos con efectos significativos y explorar si estos actúan por interacción con receptores Cys-loop. Los datos permitirán asociar actividad farmacológica con mecanismos moleculares. Además, se analizarán efectos de algunos CN sobre receptores Cys-loop humanos usando datos bibliográficos, estudios electrofisiológicos y herramientas bioinformáticas. Se reflexionará sobre la posibilidad de que estos compuestos, aunque naturales, puedan tener efectos secundarios al modular canales iónicos similares en humanos. La experiencia brindará a los estudiantes formación en experimentación con modelos animales simples, observación de fenómenos neurofarmacológicos y análisis crítico de datos, integrando conocimientos de fisiología, farmacología y toxicología en un contexto de investigación aplicada.

Requisitos especiales del alumno: FISIOLÓGÍA HUMANA O FISIOLÓGÍA cursada.

P11. Desarrollo de hidrogeles multifuncionales para tratamiento de patologías cutáneas.

Se planea sintetizar hidrogeles modificados con nanopartículas de óxido de zinc y/o óxido de hierro para conferirles propiedades específicas para actuar eficientemente en tratamiento de enfermedades cutáneas mediante fototerapia y otros activos de interés para potenciar la acción de la misma. Se prevé combinar dichas capacidades con la carga de fármacos adecuados (principalmente de origen natural) para este tipo de tratamientos. El enfoque propuesto involucra un estudio exhaustivo de las vías de síntesis de todos los materiales involucrados y la correspondiente caracterización físico-química así como también la validación del potencial terapéutico de las formulaciones más promisorias mediante ensayos de estabilidad e in vitro. El fin es obtener una plataforma multipropósito con chances de trascender más allá del ámbito académico, para ello se espera explorar diferentes opciones en cuanto a la forma de administrar los sistemas diseñados (vía tópica, intraperitoneal, etc.).

Requisitos especiales del alumno: Interés por el trabajo experimental, conocimientos de soluciones y manejo de material de laboratorio.

P12. Generación de nanopartículas magnéticas para administración controlada de hidrocortisona como estrategia para tratar la pérdida de la audición.

Objetivos Generales Se propone desarrollar estrategias novedosas y dirigidas, basadas en el uso de nanopartículas magnéticas para la terapia de enfermedades que involucran la pérdida de la audición (PA). La PA afecta al 5% de la población mundial, generando costos del orden de los mil millones de dólares anuales que impactan en los sistemas de salud [1]. Además, de acuerdo a las proyecciones de la OMS, hasta un 50% de los jóvenes desarrollarán PA a futuro debido a exposición a ruidos en contextos recreativos y uso extendido de auriculares [2]. En esta patología crónica, la administración sistémica de fármacos tiene muy baja eficiencia debido al suministro limitado de sangre hacia el oído interno y la escasa penetración de la barrera hematococlear [3], de hecho, solo 1 de cada 107 moléculas de fármaco llega a la cóclea, ya sea por vía oral, intravenosa o intramuscular [4,5]. Es importante destacar que hasta el momento no existen medicamentos aprobados por la FDA con acción primaria para tratar enfermedades del oído interno. Además, muchas PA cursan con procesos inflamatorios. Es por ello que los otólogos usan frecuentemente corticosteroides en dosis muy elevadas para dar alivio sintomático con los consecuentes efectos secundarios que los mismos producen [6]. La inyección intratimpánica de esteroides incrementa la biodisponibilidad de la droga en el oído interno y se administra en caso de sensibilidad de los pacientes a estos compuestos. Sin embargo, el procedimiento tampoco ha resultado en una mejora significativa del tratamiento de la PA, debido al clearance a través de trompa de Eustaquio [7]. Proponemos a partir de este escenario generar un sistema de administración de corticoides para llegar en forma efectiva hasta el oído interno. Las nanopartículas magnéticas (NPMs) de óxidos de hierro son dispositivos capaces de transportar agentes terapéuticos en su superficie y de ser guiadas a un sitio específico mediante un campo magnético externo (CME). Las mismas son utilizadas actualmente como herramientas de diagnóstico y en el tratamiento de la anemia [8]. Existen escasos estudios en estadio preclínico realizados por pocos grupos a nivel mundial que utilizan NPMs como agentes de terapia para la PA [9]. Los mismos destacan que un sistema de administración de drogas que utilice NPMs inyectadas en el oído medio por vía intratimpánica (ITT) y posterior guiado por un campo magnético externo (CME) atravesando la membrana de la ventana redonda hacia el oído interno sería la metodología menos invasiva y más eficiente para lograr concentraciones de droga con efecto terapéutico (Figura 1B). Teniendo en cuenta estos antecedentes, generamos NPMs como nanoportadores de fármacos, compuestas de un núcleo magnético y recubiertas con ácido fólico, el cual es un agente otoprotector (Figura 1A) [10–12]. Como droga modelo para tratar la inflamación que media la PA utilizamos Diclofenac (DICLO), un antiinflamatorio no esterooidal, como alternativa terapéutica a las drogas esterooidales comúnmente utilizadas en la clínica. Además, el DICLO posee los grupos funcionales necesarios para

interaccionar con el ácido fólico de los nanoportadores. Las mismas son capaces de penetrar la membrana de la ventana redonda e ingresar a la cóclea mediante estímulo de un CME [13]. Pretendemos en una segunda etapa del proyecto y como objetivo general de este plan de trabajo, generar una segunda formulación terapéutica empleando un corticoide como la hidrocortisona (HYD), una droga con baja llegada al oído interno, por este motivo no se hallan muchos estudios que comprueben su eficiencia para tratar la PA. La obtención de estas NPMs cargadas con una droga con distinto mecanismo de acción nos permitirá contar con un nuevo nanosistema para ser en un futuro evaluado desde el punto de vista biológico por el grupo de trabajo e incluso se propone generar una terapia combinada con las NPMs cargadas con DICLO.

Teniendo en cuenta la instancia del alumno en cuanto a su conocimiento sobre los temas a investigar, se plantea avanzar en las siguientes etapas u Objetivos específicos:

OE1: Realizar un curso introductorio online gratuito sobre NANOMEDICINAS.

OE2: Realizar búsquedas bibliográficas en la web.

OE3: Cargar NPMs con HYD y caracterizar fisicoquímicamente la formulación resultante.

OE4: Analizar in vitro el perfil de liberación de HYD en fluidos que replican las condiciones del oído interno.

Requisitos especiales del alumno: 55% aprobado de la carrera. Preferentemente con conocimiento de idioma inglés, no excluyente.

P13. Nanoformulaciones de aceites esenciales de dos especies de menta como inhibidores de tirosinasa con potencial aplicación en salud.

Los aceites esenciales (AE) son compuestos volátiles que proporcionan el aroma característico a las plantas aromáticas. Aunque poseen propiedades medicinales y se utilizan como nutracéuticos y conservantes, su alta volatilidad y baja solubilidad en agua restringen su uso como quimioterapéuticos. Por ello, es fundamental desarrollar nuevas formulaciones que mejoren su administración y protección.

La nanotecnología ha permitido crear nanopartículas poliméricas que aumentan la eficacia y solubilidad en agua de los AE, especialmente en farmacología y cosmética. Las nanopartículas hechas de polímeros sintéticos, como el polietilenglicol (PEG), son seguras y han sido aprobadas para uso farmacéutico.

Muchos investigadores evalúan nuevos productos naturales para proteger la piel que contengan fitoquímicos, específicamente en la prevención de la melanogénesis excesiva y la hiperpigmentación. La tirosinasa, enzima clave en la producción de melanina, presenta riesgos de hiperpigmentación y envejecimiento prematuro de la piel, exacerbados por la exposición a radiación UV. La inhibición de la tirosinasa puede ser crucial para moderar este proceso. Aunque se utilizan varios inhibidores en cosmética, algunos presentan efectos adversos. Los antioxidantes ayudan a prevenir la formación de radicales libres, responsables del envejecimiento y la melanogénesis.

El interés en los principios activos de plantas aromáticas ha llevado al desarrollo de nuevas formulaciones de nanopartículas con AE (NPAE) que son menos tóxicas y poseen propiedades biológicas. Investigar la actividad antioxidante y antitirosinasa de estas NPAE es esencial para identificar sus beneficios potenciales en la protección de la piel y el tratamiento de enfermedades. La selección de las plantas para este estudio se basa en conocimientos etnofarmacológicos y quimiotaxonómicos. Se estudiarán las especies *Ambrosia peruviana* (alcanfor) y *Santolina chamaecyparissus* (santolina), reconocidas por sus propiedades medicinales (antimicrobiana, citotóxica, analgésica y antiinflamatoria) y compuestos bioactivos que podrían tener efectos antioxidantes y antitirosinasa.

Hipótesis de trabajo: La hipótesis sostiene que la técnica de encapsulación por fusión-dispersión puede generar nanopartículas estables de PEG-6000 con AE de Santolina y alcanfor, que demostrarán actividad antioxidante y protegerán la piel, previniendo enfermedades relacionadas con la melanogénesis.

Objetivo general: El objetivo general es obtener nanopartículas estables cargadas con AE de plantas medicinales para su uso en tratamientos de protección cutánea. Entre los objetivos específicos se incluyen caracterizar los AE y las NPAE, evaluar in vitro su efecto antioxidante, y estudiar la actividad inhibidora de la tirosinasa.

Requisitos especiales de alumno: manifestar interés y entusiasmo para desarrollar tareas de laboratorio.

P14. Síntesis y evaluación biológica de nuevos derivados de benzofurano como potenciales fármacos para la enfermedad de Alzheimer.

En este trabajo se desarrollará la síntesis de nuevas moléculas de interés farmacológico mediante la aplicación de metodologías de síntesis basadas en el uso de nanocatalizadores. En particular, se accederá a distintos derivados de benzofurano mediante reacciones de acoplamiento de Sonogashira y posterior ciclación.

Los derivados de benzofurano son potenciales fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA), ya que se ha demostrado su acción como inhibidores de colinesterasas, y su capacidad de prevenir la formación de placas amiloides. Es por ello que una vez sintetizados, caracterizados y purificados, los nuevos compuestos serán sometidos a evaluación biológica in vitro para determinar su capacidad de inhibir a la enzima acetilcolinesterasa (AChE), junto con la determinación del tipo de inhibición enzimática.

En este trabajo se buscan combinar las experticias de los grupos de investigación NANOSYN (síntesis orgánica, nanocatálisis orientada a la síntesis de moléculas bioactivas) y PRONABIO (evaluación de compuestos sintéticos o productos naturales como inhibidores de colinesterasas) para la obtención y el estudio de nuevas moléculas de interés terapéutico para el tratamiento de la EA. El grupo NANOSYN posee una vasta experiencia en el empleo de catalizadores basados en nanopartículas metálicas para efectuar transformaciones de interés en química orgánica (cicloadiciones, acoplamientos, reacciones redox, entre otras). Las metodologías de preparación de catalizadores son robustas, reproducibles y aplicables a distintos metales. Asimismo, el grupo posee diversas colaboraciones para evaluar potenciales compuestos bioactivos.

El equipo de trabajo PRONABIO posee una vasta experiencia en la síntesis y evaluación de diversos Inhibidores de la Acetilcolinesterasa (iAChE), utilizando un enfoque de diseño racional basado en moléculas naturales con comprobada actividad biológica.

La estrategia de síntesis planteada en este trabajo involucra pocas etapas de reacción, con compuestos de partida comerciales y asequibles, lo cual asegura al estudiante la obtención de resultados en el plazo establecido por la convocatoria. En este sentido, también cabe destacar que la evaluación biológica de los compuestos se hará dentro del mismo lugar de trabajo, con métodos ampliamente probados anteriormente.

El plan de trabajo planteado brindará al estudiante habilidades complementarias, tanto en la síntesis de nuevos compuestos como en su evaluación biológica. Además, tendrá acceso a instrumental especializado para la síntesis (ej., reactor microondas) y caracterización (ej., equipo de Resonancia Magnética Nuclear – RMN) de los compuestos, como así también para el estudio de su actividad biológica (ej., espectrofotómetro UV-Vis).

Requisitos especiales de alumno: interés sobre la química orgánica, en particular la síntesis de moléculas bioactivas. Motivación, curiosidad y responsabilidad.

P15. Nanotecnología magnética para tratamiento de la pérdida auditiva: Estudios de respuestas inflamatorias generadas por la administración de nanopartículas magnéticas.

Objetivos Generales

La pérdida de la audición (PA) afecta al 5% de la población mundial, generando costos del orden de los mil millones de dólares anuales que impactan en los sistemas de salud [1]. Además, de acuerdo a las proyecciones de la OMS, hasta un 50% de los jóvenes desarrollarán PA a futuro debido a exposición a ruidos en contextos recreativos y uso extendido de auriculares [2][3]. Por lo expuesto, los trastornos en la audición forman parte de las afecciones crónicas de la población, donde también se asocian al declive cognitivo o al aceleramiento de patologías neurodegenerativas como el Alzheimer o la demencia [4]. Por otro lado, gran parte de esta problemática se origina por las características propias del oído interno, el cual presenta una estructura geoméricamente compleja con un alto grado de hermetismo y compartimentalización, por lo que la llegada de moléculas farmacológicas hasta el sitio donde se han producido injurias es extremadamente baja. En consecuencia, los tratamientos actuales para diversos tipos de hipoacusia, son muy ineficientes e inespecíficos. Cabe destacar que muchas PA son mediadas por procesos inflamatorios por lo que las drogas de primera elección son corticoides, los cuales son administrados en dosis muy altas para lograr un efecto terapéutico [5,6]. El uso de herramientas nanotecnológicas en el área biomédica ha experimentado un amplio crecimiento en las últimas décadas, hecho que se refleja en la comercialización de diferentes tipos de nanosistemas, incluidas las nanopartículas magnéticas (NPMs). Estas últimas son dispositivos capaces de transportar agentes terapéuticos en su superficie y de ser guiadas a un sitio específico mediante un campo magnético externo (CME). A pesar de estas ventajas, existen escasos estudios a nivel mundial que utilizan NPMs como agentes de terapia para la PA [7]. Previamente, nuestro grupo de trabajo sintetizó NPMs biocompatibles compuestas de un núcleo magnético y recubiertas con ácido fólico, el cual es un agente otoprotector [8–10]. Posteriormente, se les cargó Diclofenac (DICLO) a la superficie, un antiinflamatorio no esterooidal, como alternativa terapéutica a las drogas esteroideas comúnmente utilizadas en la clínica. Se pretende con esta estrategia aprovechar su efecto inhibitorio sobre las COX y su capacidad de modular canales iónicos responsables de la homeostasis en células cocleares [11,12] (Teniendo en cuenta la instancia del alumno en cuanto a su conocimiento sobre los temas a investigar, se plantea avanzar en las siguientes etapas u Objetivos específicos:

OE1: Completar un curso introductorio online gratuito sobre NANOMEDICINAS.

OE2: Búsqueda bibliográfica y sistematización de trabajos científicos orientados a la temática.

OE3: Estudiar in vitro la biocompatibilidad de NPMs cargadas con Diclofenac, analizando parámetros tales como citotoxicidad e internalización celular sobre una línea celular de macrófagos y los efectos del direccionamiento por un CME. Analizar si los mismos adquieren polaridad M1 (proinflamatoria) o M2 (antiinflamatoria) en los distintos ensayos.

OE4: Realizar ensayos de detección de macrófagos sobre cortes de tejido coclear murino previamente obtenido, de ratones que fueron tratados con NPMs por inyección transtimpánica (ITT) y posterior guiado de las partículas por CME.

Requisitos especiales del alumno: 55% aprobado de la carrera. Preferentemente con conocimiento de idioma inglés, no excluyente.