

3. LEFFERS, J.; P. H. MADSEN; H. RASSMUSSEN; B. HONORE; A. H. ANDERSEN; E. WALBUM; J. VANDEKERCKHOVE and J. E. CELIS (1993). *J. Mol. Biol.* **231**: 982-998.
4. MARTIN, J.; Y. PATEL; D. JONES; S. HOWELL; K. ROBINSON; and A. AITKEN. (1993) *FEBS Lett.* **331**: 296-303.
5. MARTIN, J.; J. ROSTAS; Y. PATEL; and A. AITKEN. (1994). *J. Neurochem.* (in press.).
6. PATEL, Y; H. MARTIN; S. HOWELL; D. JONES; K. ROBINSON; and A. AITKEN. (1994) *Biochim. Biophys. Acta* **1222**: 405-409.
7. ROBINSON, K; D. JONES; Y. PATEL; H. MARTIN; J. MADRA-ZO; S. MARTIN; S. HOWELL; M. ELMORE; M. FINNEN; and A. AITKEN. (1994). *Biochem. J.* **299**: 853-861.
8. TOKER, A; L. A. SELLERS; Y. PATEL; A. HARRIS; and A. AITKEN (1992). *Eur. J. Biochem.* **206**: 453-461.

PROGRESOS EN ESTUDIOS PRECLINICOS DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO HUMANO RECOMBINANTE EN CUBA

Tania González, Jorge Berlanga y Luis C. Pérez.

División de Ensayos Clínicos y Preclínicos, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Apartado 6162, La Habana 6, Cuba.

INTRODUCCION

En el CIGB se han desarrollado las siguientes formas farmacéuticas con el Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante (EGF-hr): crema de EGF-hr con sulfadiacina de plata (SDP) al 1%, crema de EGF-hr solo, solución viscosa de EGF-hr y colirio de EGF-hr. En esta revisión se presentan resultados obtenidos recientemente en los estudios de eficacia y seguridad del EGF-hr en animales de experimentación.

FARMACOLOGIA

En un estudio de farmacodinamia utilizando un modelo de heridas por ponchamiento en ratas Sprague Dawley, se aplicó crema de EGF-hr a diferentes concentraciones: 0,5; 5 y 10 $\mu\text{g/g}$ para cada grupo y se evidenció re-epitelización acelerada en los grupos de 5 y 10 (curva dosis-efecto), así como maduración del tejido de granulación y deposición de colágeno más marcada. Además, se realizó farmacodinamia del efecto protector del EGF oral y subcutáneo (tabla 1) sobre la mucosa gástrica de ratas,

Tabla 1

Via	Dosis	N
oral	10 $\mu\text{g/Kg}$	10
	30 $\mu\text{g/Kg}$	10
	100 $\mu\text{g/Kg}$	10
sub-cutánea	25 $\mu\text{g/Kg}$	10
	75 $\mu\text{g/Kg}$	10

evidenciándose efecto dosis-respuesta, las dosis más altas de ambas vías protegieron la mucosa de manera similar al Q-ulcer (control positivo).

En estudios de farmacocinética en ratas Sprague Dawley y perros Beagle (tabla 2), ocurrió rápido aclaramiento plasmático por la vía ev (a los 6 minutos niveles del 50%); biodistribución fundamentalmente en riñón, hígado, piel y estómago; y eliminación >75% por orina.

En la aplicación cutánea los niveles de radioactividad no fueron diferentes del fondo radiactivo siendo ligeramente superiores en piel lesionada.

Tabla 2

Modelo	Vía	Dosis	N
ratas	ev	EGF-hr 250 $\mu\text{g/Kg}$ (10^6 cpm)	82
perros	ev	EGF-hr marcado 180 $\mu\text{g/Kg}$ (2×10^7 cpm)	6
ratas	cutánea	crema SDP + EGF-hr 10 $\mu\text{g/g}$ (10^6 cpm)	43
perros	cutánea	crema SDP + EGF-hr 10 $\mu\text{g/g}$ (10^6 cpm)	3
perros	cutánea	crema SDP + EGF-hr 10 $\mu\text{g/g}$ (10^6 cpm)	3

TOXICOLOGIA GENERAL

Varios estudios de toxicidad aguda se realizaron utilizando diferentes vías de administración: crema de EGF-hr a 1mg/g combinado con SDP por vía cutánea, EGF-hr en agua estéril por vía subcutánea, endovenosa y oral (tabla 3).

Tabla 3

Modelo	Vía	Dosis	N
ratones Balb/c	cutánea	29,4 mg/Kg	10
	subcutánea	350 mg/Kg	14
	ev	350 mg/Kg	14
	oral	2,7 mg/Kg	40
ratas Sprague Dawley	cutánea	2,3 mg/Kg	10
	subcutánea	70 mg/Kg	14
	ev	70 mg/Kg	14
	oral	2,7 mg/Kg	40

La curva de incremento en peso se comportó similar a la de los animales controles. Sólo se produjo muerte de un ratón de la vía oral, en el análisis anatomopatológico se encontraron alteraciones macroscópicas en pulmón izquierdo. En el resto de los animales no se observaron signos de toxicidad. Un estudio de toxicidad

crónica se realizó aplicando crema de EGF-hr y SDP en ratas Fischer 344. Se administraron tres dosis de EGF tóxico: 5 µg/Kg, 100 µg/Kg y 1 000 µg/Kg a diferentes grupos de 20 animales durante 3 meses. Se obtuvo un 96% de supervivencia, la mortalidad no tuvo relación con el producto ensayado. No se evidenciaron cambios macroscópicos ni histológicos diferentes a los grupos controles. En un estudio de irritabilidad oftálmica en conejos Nueva Zelandia se evaluaron colirios de EGF-hr con los preservos: cloruro de benzalconio, alcohol bencílico y la combinación de alcoholes bencílico y fenilético. Todos clasificados no irritantes.

TOXICOLOGIA ESPECIAL

Las pruebas de mutagenicidad micronúcleo en médula ósea (dos inoculaciones intraperitoneales en diferentes grupos de 50, 500 y 1 000 µg/Kg de peso) y letalidad dominante (100 mg de crema EGF-hr a 10 µg/g con SDP en un área depilada durante 7 semanas y luego apareamiento) se realizaron en ratones Balb/c. No se observó incremento del porcentaje de micronúcleos, ni efecto citotóxico sobre los eritrocitos. Los parámetros reproductivos, así como el índice de fertilidad no se vieron afectados.

PROGRESOS EN LAS APLICACIONES CLINICAS DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO HUMANO RECOMBINANTE EN CUBA

Tania González López.

División de Ensayos Clínicos y Preclínicos. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Apartado 6162, La Habana 6, Cuba.

INTRODUCCION

El efecto biológico del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) ha sido ampliamente estudiado en animales de experimentación, sin embargo hay pocos reportes de evaluación de esta molécula en humanos. Brown ha evidenciado el efecto acelerador del EGF humano recombinante (EGF-hr) a 10 µg/g combinado en crema con sulfadiacina de plata (SDP) al 1%, en la cicatrización de zonas donantes (1), y en la curación de úlceras de diferentes etiologías que no curaron con SDP sola (2).

Gotoh reportó la curación de pacientes con úlceras gástricas después de la administración endovenosa de EGF natural purificado de la orina humana (3). La epitelización temprana al aplicar EGF por vía oftálmica se

ha reportado en pacientes que fueron sometidos a cirugía de córnea (4, 5) y en defectos epiteliales corneales por trauma (6). En Cuba se han realizado ensayos clínicos utilizando las siguientes formas farmacéuticas: crema de EGF-hr combinado con SDP al 1%, crema de EGF-hr (sin combinar) y solución viscosa de EGF-hr. En esta revisión se presentan resultados clínicos obtenidos recientemente.

QUEMADURAS

En estudios previos se ha obtenido un menor tiempo de cicatrización en quemaduras tratadas con EGF-hr y SDP al 1% (7, 8). Se realizó un ensayo a doble ciego, que evaluó el efecto de diferentes dosis de EGF-hr (2, 10 y 20 µg/g) combinado en crema con SDP al 1%. La