

Introducció

L'avaluació de les interaccions dels fàrmacs amb les membranes biològiques és una tasca important durant el desenvolupament i estudi de viabilitat dels fàrmacs en la indústria farmacèutica. Aquestes interaccions es poden estudiar mitjançant mètodes *in vivo* (els quals comporten una gran despesa, elevat temps i són èticament qüestionables) o, alternativament, amb mètodes predictius.

En aquest treball es pretén desenvolupar un mètode predictiu per tal d'emular el comportament dels fàrmacs en una membrana biològica basat en cromatografia electrocinètica de liposomes (LEKC). Aquesta tècnica permet obtenir resultats fiables de manera ràpida, senzilla, automatitzada i econòmica pel que fa a la predicció de propietats biològiques i a l'emulació de la membrana biològica. En l'estudi s'utilitza un innovador preparat de preliposomes de lecitina (conjunt de glicofosfolípids presents en les biomembranes) per tal de formar la fase pseudoestacionària de la LEKC.

Caracterització de sistemes

Per tal de conèixer si el sistema de LEKC serà capaç d'emular la partició dels fàrmacs en una membrana biològica determinada, cal que tant el sistema de LEKC com el biològic que es pretén mimetitzar estiguin caracteritzats amb un model comú. El model de paràmetres de solvatació (MPS) s'ha utilitzat per avaluar la partició de substàncies neutres en diferents sistemes biològics, de manera que és el model escollit per caracteritzar el sistema de liposomes.

Si dos sistemes tenen equacions del model similars, en principi la partició dels compostos serà semblant en ambdós i un hauria de ser capaç d'emular l'altre.

SP: Propietat mesurada del sistema
E, S, A, B, V: Descriptors dels soluts
e, s, a, b, v: Coeficients

$$\log SP = eE + sS + aA + bB + Vv + c$$

Sistema	SP	Coeficients ¹					
		e	s	a	b	v	c
Absorció Intestinal	HIA	-0.03	0.14	-0.41	-0.51	0.20	0.54
Distribució Sang-Cervell	BB	0.51	-0.89	-0.72	-0.67	0.86	0.04
Permeació Sang-Cervell	PS	0.31	-1.01	-1.90	-1.64	1.71	-0.64
Partició en pell	K _{sc}	0.34	-0.21	-0.02	-2.18	1.85	0.34
Permeació en pell	K _p	-0.11	-0.47	-0.47	-3.00	2.30	-5.43
LEKC	k	0.65	-0.61	0.41	-2.99	2.77	-1.86

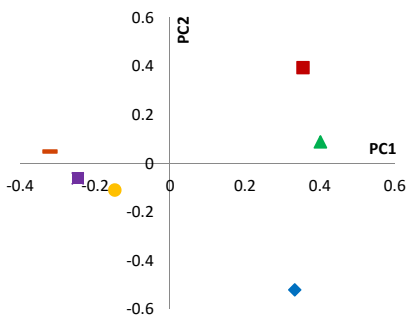
Taula 1: Caracterització de sistemes biològics i del sistema LEKC amb el MPS

Comparació de sistemes biològics amb el sistema LEKC

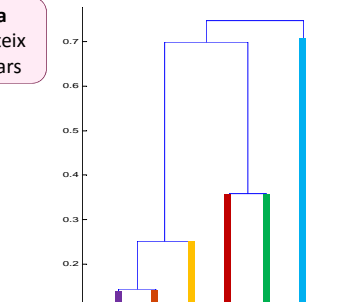
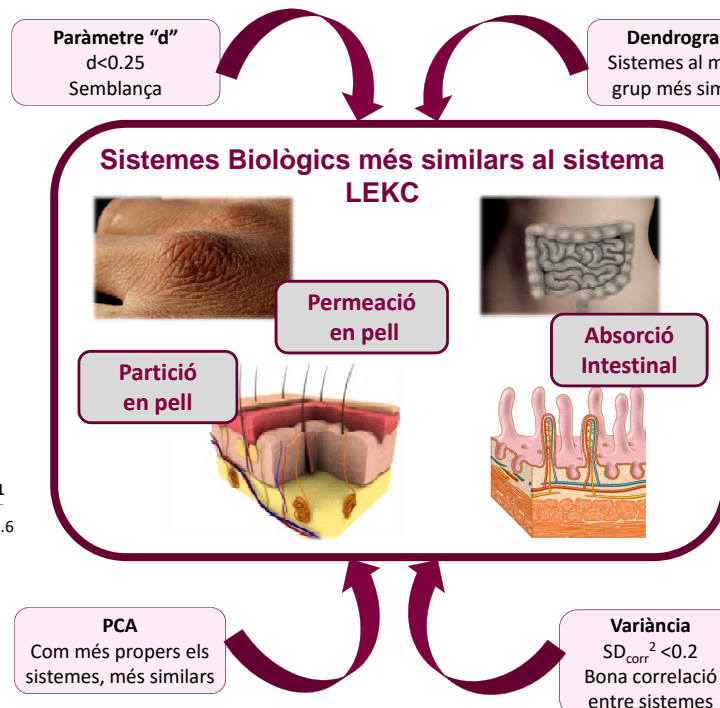
LEKC (orange square), Absorció Intestinal (blue diamond), Permeació Sang-Cervell (green triangle), Distribució Sang-Cervell (red square), Permeació en pell (yellow circle), Partició en pell (purple square)

Sistemes Biològics	LEKC d
Absorció Intestinal	0.87
Distribució Sang-Cervell	0.76
Permeació Sang-Cervell	0.75
Partició en pell	0.14
Permeació en pell	0.30

Taula 2: Paràmetre distància² (d) calculat a partir dels coeficients normalitzats.



Gràfic 1: Anàlisi dels Components Principals⁴ (PCA) a partir dels coeficients normalitzats dels sistemes. Correspon a la distribució dels components principals en l'espai (scores).



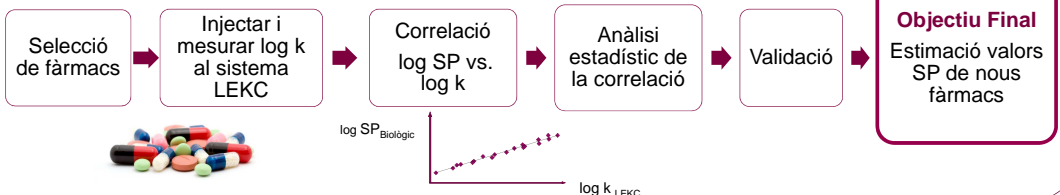
Gràfic 1: Dendrograma³. Algorisme d'agrupament jeràrquic per obtenir un diagrama que mostra les distàncies entre parells de les classes a partir dels coeficients del MPS.

Sistema Biològic	SD _{corr} ²
Absorció Intestinal	0.109
Distribució Sang-Cervell	0.355
Permeació Sang-Cervell	1.092
Partició en pell	0.074
Permeació en pell	0.265

Taula 3: Variància⁵. Estimació de la precisió de la correlació sistema biològic vs. LEKC.

Comparació Experimental: Correlacions del sistema LEKC amb Biològics

Un cop realitzada la predicció dels sistemes més similars al de LEKC amb liposomes de lecitina, s'haurà de fer la comprovació experimental, la qual constarà dels següents passos:



Conclusions

- Aquest treball demostra el potencial d'una tècnica cromatogràfica basada en un preparat de liposomes de lecitina.
- El nou sistema LEKC sembla prometedora en la predicció de la partició i permeació en la pell i l'absorció intestinal.
- En següents investigacions caldrà realitzar una comprovació experimental d'aquesta capacitat predictiva seguint el procediment indicat a l'apartat experimental.

Referències

- [1] Hidalgo-Rodríguez, M. Tesis Doctoral UB. **2013**, DL B. 1178-2014.
- [2] Lázaro, E.; Ràfols, C.; Abraham, M. H.; Rosés, M. J. *Med. Chem.* **2006**, *49*, 4861-70.
- [3] Castillo-Garit, JA; Marrero-Ponce, Y; Escobar, J; Torrens, F; Rotondo, R. *Chemosphere* **2008**, *415-427*.
- [4] Fuguet, E.; Ràfols, C.; Bosch, E.; Abraham, MH; Rosés, M. *Electrophoresis* **2006**, *1900-1914*.
- [5] Hidalgo-Rodríguez, M; Fuguet, E.; Ràfols, C.; Rosés, M. *Anal. Chem.* **2010**, *82*, 10236-10245.