

COMPORTAMENT DE FÀRMACS EN FLUIDS BIOLÒGICS

INTESTINALS SIMULATS

Nawal Ayada Amgar*, E. Fuguet, Clara Ràfols

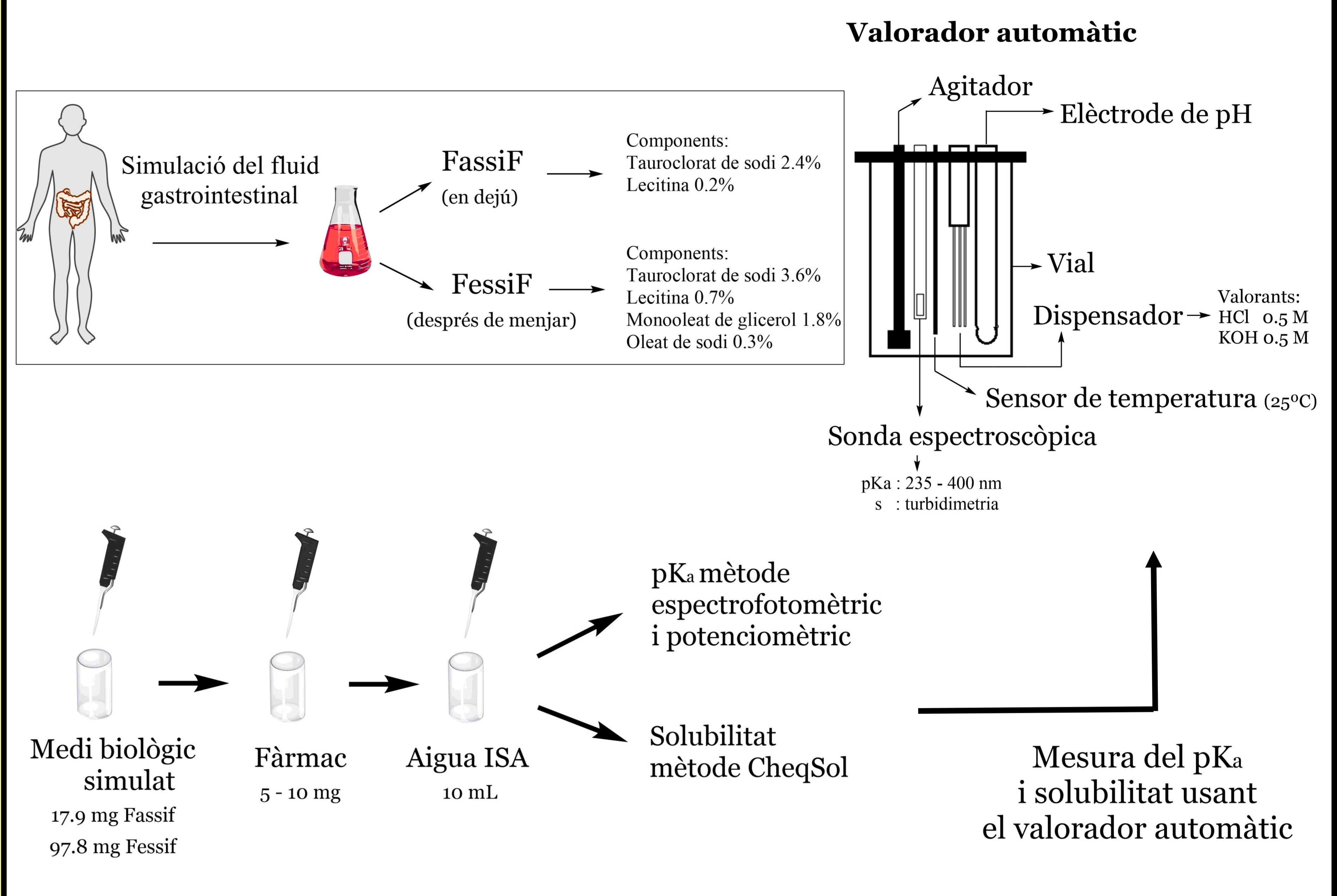
Departament d'Enginyeria Química i Química Analítica. Secció de Química Analítica.

INTRODUCCIÓ

Entendre el comportament dels fàrmacs al tracte gastrointestinal és una qüestió transcendental. Els estudis *in vivo* per abordar aquesta temàtica són laboriosos i molt cars, per això, s'opta per realitzar estudis *in vitro* sota condicions semblants a l'estat fisiològic del cos humà. Amb aquesta finalitat s'han desenvolupat simulacions de fluids intestinals humans que contenen els components majoritaris d'aquests, com ara la bilis, la lecitina, pepsina etc. En funció de la proporció de cadascun dels components la simulació serà per a un estat de dejú o havent menjat.

És evident que els components dels medis biològics afecten a la solubilitat, la velocitat de dissolució, el pK_a i altres paràmetres dels medicaments orals. Per exemple, és possible trobar micel·les que poden afectar la biodisponibilitat, incrementant la solubilitat i així modifica la permeabilitat a la membrana intestinal. Per tant, la influència dels fluids gastrointestinals hauria de ser considerada i és raonable investigar com es veuen afectades les propietats farmacològiques per avaluar l'impacte en l'absorció dels compostos farmacològicament actius.

PROCEDIMENT EXPERIMENTAL

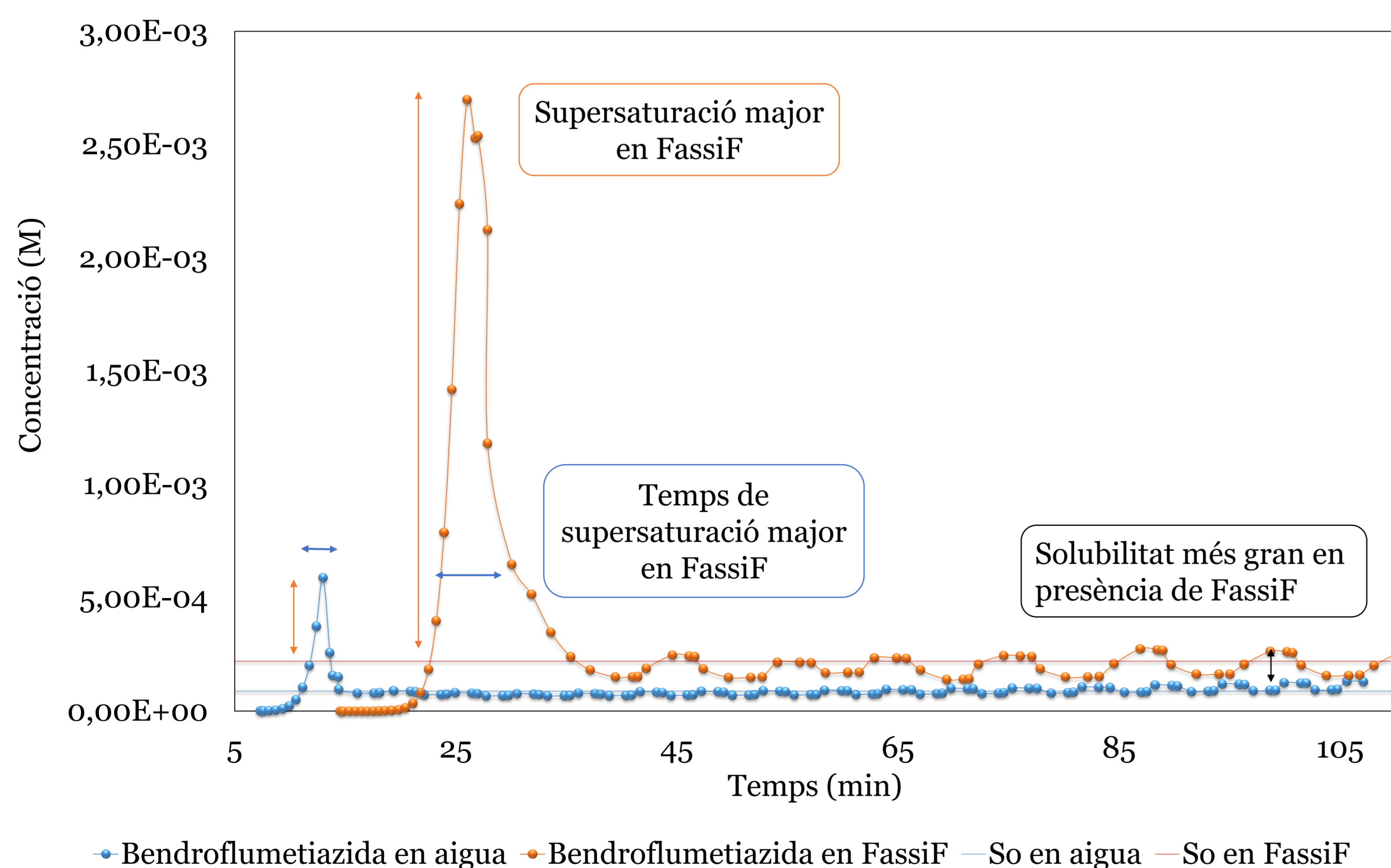


RESULTATS

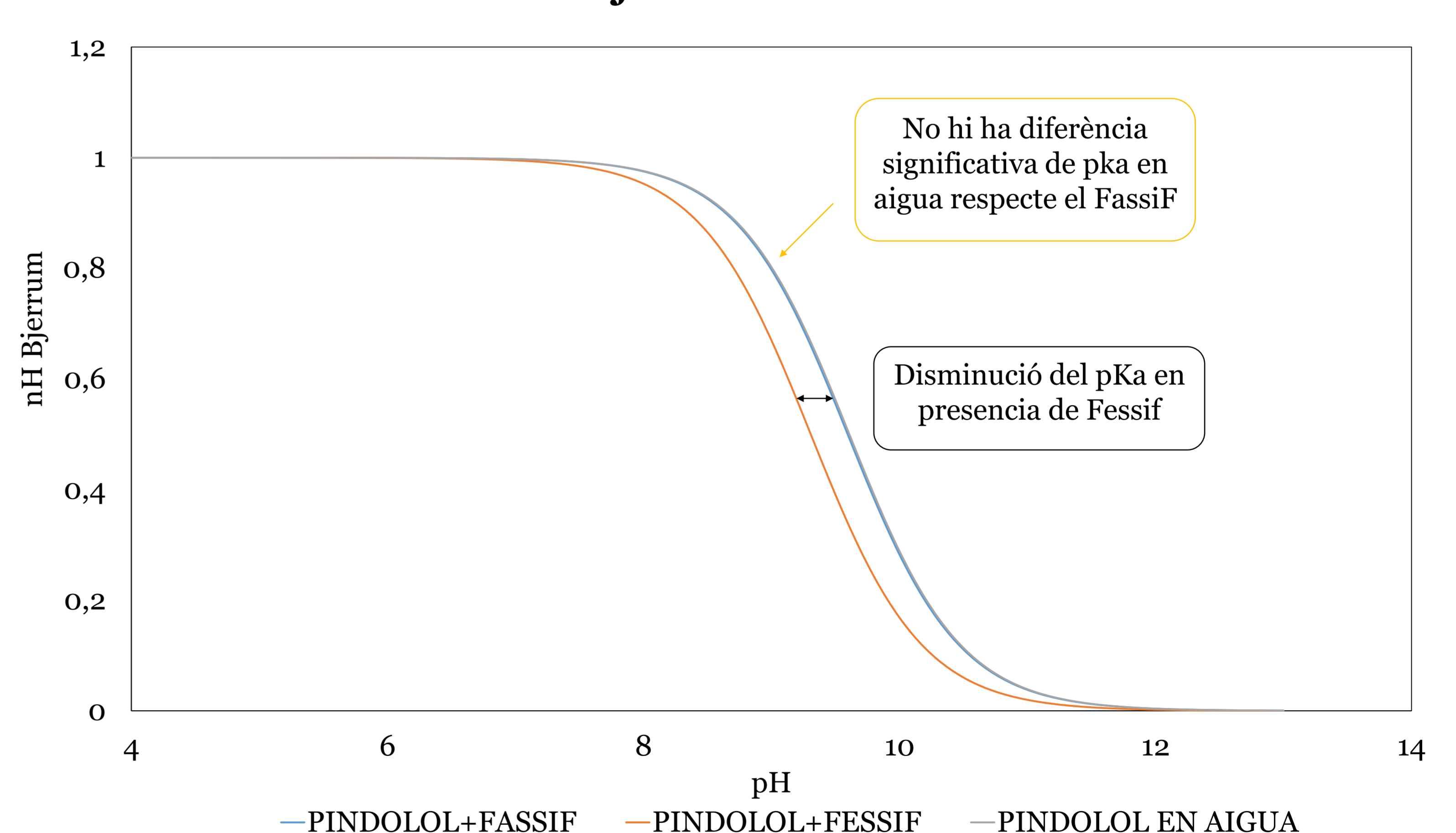
Compost	Estructura molecular	pK_a en aigua	pK_a en Fassif	pK_a en Fessif
Bendroflumetiazida	<chem>Cc1nc2c(c1)nc(=O)c2N</chem>	8.46 ± 0.02	8.6 ± 0.2	8.8 ± 0.2
		9.99 ± 0.01	9.94 ± 0.08	9.97 ± 0.05
Benzotiazida	<chem>Cc1nc2c(c1)nc(=O)c2N</chem>	6.64 ± 0.03	6.87 ± 0.05	7.3 ± 0.3
		9.22 ± 0.04	9.37 ± 0.03	9.3 ± 0.2
Diclofenac	<chem>Cc1cc(Cl)c(Cl)cc1C(=O)O</chem>	4.13 ± 0.01	5.1 ± 0.2	5.6 ± 0.2
Ketoprofè	<chem>CC(=O)C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>	4.00 ± 0.01	4.48 ± 0.03	4.42 ± 0.03
Warfarina	<chem>CC(=O)C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>	4.89 ± 0.01	5.26 ± 0.02	5.6 ± 0.1

Compost	Estructura molecular	pK_a en aigua	pK_a en Fassif	pK_a en Fessif
Tetracaina	<chem>CN(C)CCOC(=O)c1ccc(N)cc1</chem>	2.33 ± 0.01	2.2 ± 0.3	1.8 ± 0.4
		8.53 ± 0.07	8.4 ± 0.1	8.25 ± 0.03
Papaverina	<chem>Cc1ccc2c(c1)nc3c2c(O)c(O)c3</chem>	6.44 ± 0.02	6.43 ± 0.07	6.15 ± 0.07
Pindolol	<chem>Cc1ccc2c(c1)nc3c2c(O)c(O)c3</chem>	9.48 ± 0.05	9.58 ± 0.01	9.32 ± 0.05
Propranolol	<chem>Cc1ccc2c(c1)nc3c2c(O)c(O)c3</chem>	9.48 ± 0.02	9.534 ± 0.009	9.12 ± 0.09

Perfil de supersaturació de la Bendroflumetiazida



nH de Bjerrum del Pindolol



CONCLUSIONS

En aquest treball s'han avaluat dos paràmetres fisicoquímics claus en l'absorció i el desenvolupament de nous fàrmacs, com són la solubilitat i el pK_a . Treballant amb medis biològics simulats s'ha observat que alguns compostos presenten canvis en el seu pK_a , per altra banda tots els fàrmacs estudiats han augmentat la seva solubilitat. Aquests resultats demostren que, per tal de desenvolupar solucions farmacològiques orals, és rellevant tenir en compte el seu comportament en el tracte gastrointestinal.