



DOCTORATS
INDUSTRIALS



PROJECTE DE DOCTORAT INDUSTRIAL EXPEDIENT 2014 DI 084

DADES DE L'EMPRESA I DE L'ENTORN ACADÈMIC

Títol del projecte

Predicció de la permeació a través de la pell a partir de mesures físico-químiques

Empresa

Transmural Biotech S.L.

Responsable de l'empresa

Adriana Port Casamitjana

Universitat

Universitat de Barcelona

Director/a de tesi

Martí Rosés Pascual

Treballador/a de l'empresa i doctorand/a

Sara Soriano Meseguer

BREU DESCRIPCIÓ DEL PROJECTE DE RECERCA

La predicció de l'extensió en la que una certa substància pot penetrar a través de la pell humana és important a l'hora d'estimar el potencial d'alliberar fàrmacs administrats per via tòpica, avaluar el risc potencial d'absorció de compostos tòxics per contacte cutani i en la indústria cosmètica. Encara que els estudis in vivo en diferents espècies animals són el mètode òptim per avaluar la proporció i l'extensió de l'absorció d'un compost exogen a través de la pell, diverses consideracions ètiques i econòmiques associades a aquests experiments fan que en molts casos hom prefereixi els estudis in vitro, tot i que no permetin reproduir les condicions reals pel que fa a metabolisme i distribució. Els diferents models in vitro per estimar l'habilitat d'un compost per penetrar la pell humana estan basats en la predicció de la permeabilitat (representada pel coeficient de permeabilitat, K_p), essent els més emprats els mètodes amb cèl·lules humanes, que utilitzen experiments de difusió de Franz, i els mètodes PAMPA (Parallel Artificial Membrane Permeability Assay), que estimen la difusió passiva. Els mètodes de predicció han sorgit com una alternativa ràpida i econòmica per avaluar la permeabilitat cutània, aportant alhora una informació molt valuosa per tal de preparar els experiments in vivo i limitar l'extensió d'aquests als casos més necessaris.



Generalitat de Catalunya
Departament d'Economia i Coneixement
Secretaria d'Universitats i Recerca



Agència
de Gestió
d'Ajuts
Universitaris
i de Recerca

El projecte de tesi es fonamenta en el desenvolupament i l'establiment de mètodes de predicció de la permeació a través de la pell a partir de mesures fisicoquímiques, com són paràmetres de retenció cromatogràfica i de migració. Estudis previs han mostrat la utilitat d'aquests sistemes per a subrogar sistemes ambientals i farmacològics i en particular la permeació a través de la pell. El grup de recerca ha desenvolupat diverses eines per mesurar la bondat amb la qual un sistema fisicoquímic pot subrogar un sistema biològic i avaluar la precisió amb la que es pot calcular el paràmetre d'interès (K_p en aquest cas) a partir de les mesures fisicoquímiques (factor de retenció, mobilitat, permeabilitat aparent, etc.).

El projecte de tesi implicarà l'estudi i caracterització de diversos sistemes fisicoquímics potencials per tal d'escollir els que presentin propietats més similars a la pell humana i puguin permetre bones prediccions de la penetració cutània. Per tal d'establir les correlacions adients s'estudiarà la comparació amb les dades obtingudes amb mètodes PAMPA o d'altres més complexos, que es generaran utilitzant compostos de referència pels quals existeixen dades bibliogràfiques experimentals de K_p . Posteriorment es desenvoluparan mètodes de predicció de la permeabilitat a partir de les mesures fisicoquímiques i es validaran aquests mètodes. Els mètodes validats s'aplicaran a la determinació de coeficients de permeabilitat de diferents compostos dins de les línies de investigació dels laboratoris Esteve (ESTEVE) centrades en el camp del tractament del dolor on és particularment interessant estudiar l'administració per la via tòpica. Donat que la majoria de dianes farmacològiques d'interès són G-Protein Coupled Receptors (GPCRs), els compostos actius presenten una amina bàsica, el que comporta que estan ionitzats al pH de la pell. Això representa un repte afegit a l'hora de predir permeabilitat i per tant serà també objecte d'aquesta tesi l'estudi de l'efecte de la ionització del principi actiu en la estimació de la absorció cutània. Els valors obtinguts pels diferents mètodes estudiats es contrastaran entre si, amb els obtinguts per mètodes in vitro i en la mesura del possible, amb els paràmetres in vivo disponibles.

L'objectiu final del projecte consisteix en desenvolupar mètodes fisicoquímics que permetin predir la permeabilitat en la pell de forma ràpida, fàcil i segura durant el procés de descobriment de fàrmacs en general i a ESTEVE en particular.

Les entitats que donen suport al present projecte són Laboratoris Dr. Esteve i el Departament de Química Analítica - Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona.