

# Estudis d'interacció de tensioactius sintètics biocompatibles amb models de membrana. Potencial aplicació en medicina pulmonar

Neus Lozano Valdés

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



***Estudis d'Interacció de Tensioactius Sintètics  
Biocompatibles amb Models de Membrana.  
Potencial Aplicació en Medicina Pulmonar.***



Tesi doctoral dirigida per:

*Dra. Aurora Pinazo Gassol / Dr. Ramon Pons Pons*

**Neus Lozano Valdés**

Barcelona, Gener 2010

Programa de Doctorat “*Ciència i Tecnologia de Col·loides i Interfases*”

Bienni 2005-2007



### *3. Objectius i Pla de Treball*

---



## ***Objectius***

La finalitat del projecte en el qual s'emmarca aquesta tesi és la incorporació de tensioactius d'estructura glicerolípídica derivats dels diacilglicerols d'arginina en formulacions sintètiques de tensioactius pulmonars i obtenir així formulacions amb capacitat funcional equivalent o superior a les existents i amb un cost de producció baix.

Els nous tensioactius derivats dels diacilglicerols d'arginina XXRAc que s'estudiaran en aquesta tesi pertanyen a la família dels lipoaminoàcids sintètics, compostos molt senzills que presenten, entre d'altres propietats, una toxicitat cel·lular baixa i una activitat antimicrobiana moderada. Aquestes característiques els fa ser uns bons candidats per ser aplicats en processos innovadors en l'àrea de la química biològica com a productes d'alt valor afegit.

Amb aquests antecedents, la hipòtesi de partida és que la incorporació d'aquests diacilglicerols d'arginina XXRAc millorarà les formulacions dels tensioactius pulmonars sintètics des del punt de vista tant de l'adsorció com de la capacitat antimicrobiana. L'objectiu principal és obtenir uns nous tensioactius que siguin capaços de reduir la tensió superficial per si mateixos i en presència d'altres components presents en les formulacions dels tensioactius pulmonars sintètics comercials. Per altra banda, la capacitat antimicrobiana inicial, pròpia d'aquests tensioactius derivats dels diacilglicerols d'arginina, potenciarà els efectes antimicrobians dels productes antimicrobians que s'afegeixen als tensioactius pulmonars sintètics.

Els tensioactius pulmonars comercials actuals presenten costos de producció que els fan prohibitius per a la gran majoria de la població mundial. Els tensioactius pulmonars naturals s'encareixen per la baixa producció com pels controls d'innocuitat als quals s'han de sotmetre. En canvi, el cost elevat dels tensioactius pulmonars sintètics és degut al preu de les proteïnes que són imprescindibles per la seva funcionalitat, tant pel que fa a les propietats de superfície com les microbiològiques. Per tant, la motivació principal d'aquest estudi radica en obtenir tensioactius pulmonars sintètics amb capacitat funcional equivalent o superior a la dels tensioactius emprats en l'actualitat i amb un cost de producció més baix.

Els objectius concrets d'aquesta tesi es descriuen a continuació:

- Estudiar les propietats d'adsorció a la interfase aire/aigua dels tensioactius derivats dels diacilglicerols d'arginina XXRAc en presència del fosfolípid DPPC, com a component majoritari dels tensioactius pulmonars, i així poder avaluar la possible substitució de les proteïnes recombinants SP-B i SP-C, encarregades d'estabilitzar la interfase aire/líquid de l'alvèol pulmonar.
- Estudiar les propietats microbiològiques dels tensioactius sintètics XXRAc per avaluar la possible substitució dels pèptids antibiòtics SP-A i SP-D, implicats en els mecanismes de defensa del tensioactiu pulmonar.
- Estudiar una possible estratègia de formulació dels tensioactius sintètics.

### ***Pla de Treball***

Per aconseguir els objectius anteriorment especificats, es portarà a terme el següent pla de treball:

#### ***➤ Síntesi dels diacilglicerols d'arginina XXRAc***

La síntesi dels tensioactius catiónics derivats dels diacilglicerols d'arginina XXRAc (1414RAc i 1212RAc), consistirà en reproduir la síntesi descrita per [Perez L i col., 2004a].

#### ***➤ Efecte de la nebulització***

La nebulització és la principal via d'administració dels tensioactius pulmonars; és per aquest motiu que s'estudiarà l'efecte de la nebulització en les vesícules formades per un fosfolípid amfòter (DPPC, DMPC) en presència i en absència dels tensioactius catiónics derivats dels diacilglicerols d'arginina XXRAc. Per aquests estudis s'emprarà un nebulitzador mèdic convencional per generar l'aerosol i la tècnica de dispersió de llum dinàmica per la determinació de la mida de les partícules abans i després de la nebulització, així com la del romanent al dipòsit del nebulitzador.

➤ *Caracterització fisicoquímica de les monocapes mixtes XXRAc/DPPC i XXRAc/DMPC*

La capacitat d'adsorció a la interfase aire/aigua dels tensioactius sintètics derivats dels diacilglicerols d'arginina XXRAc s'estudiarà en preparats que simulen als tensioactius sintètics pulmonars. S'utilitzarà el fosfolípid amfòter DPPC com a component majoritari dels tensioactius pulmonars i, a efectes comparatius, un homòleg estructural de cadena més curta, el fosfolípid DMPC. S'emprarà la balança de Langmuir per l'estudi de monocapes d'extensió, i les tècniques de tensiometria de bombolla, l'espectroscòpia d'infraroig IRRAS i la tensiometria per la caracterització de les monocapes adsorbides XXRAc/DPPC i XXRAc/DMPC.

➤ *Activitat microbiològica dels diacilglicerols d'arginina XXRAc*

L'activitat microbiològica dels tensioactius derivats dels diacilglicerols d'arginina XXRAc es caracteritzarà a partir de la seva activitat antimicrobiana en protozous i en bacteris Gram-positius i Gram-negatius, com també a partir de la seva citotoxicitat en eritròcits, en la línia tumoral macrofàgica i en queratinòcits. Aquests estudis es compararan amb l'activitat microbiològica dels seus homòlegs estructurals no N<sup>α</sup>-acetilats XXR (1414R i 1212R).

➤ *Propietats de vesícules cataniòniques*

S'estudiaran les següents propietats de les vesícules cataniòniques, emprades com a model de formulació, formades per un tensioactiu catiònic derivat de l'aminoàcid arginina i el fosfolípid aniònic DPPA: potencial- $\zeta$ , dimensió de partícula, morfologia i el grau d'associació del contraió sodi. Com a tensioactius catiònics s'utilitzaran els derivats dels diacilglicerols d'arginina XXRAc, que donaran lloc a sistemes cataniònics *pseudo-tetra-catenaris*, i a efectes comparatius, els tensioactius monoacilats 140RAc i LAM que formaran sistemes cataniònics *pseudo-tri-catenaris*. També s'estudiarà l'activitat antimicrobiana en bacteris i la citotoxicitat en eritròcits de les vesícules cataniòniques formades per un tensioactiu derivat del diacilglicerol d'arginina XXRAc i el fosfatidilglicerol (PG), emprat com a fosfolípid aniònic majoritari en els tensioactius pulmonars.