

Η ΥΓΡΟΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ ΑΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΩΣ ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ ΣΤΑ ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Ε. Νοτάρη¹, Δ. Αναγνωστοπούλου¹, Α. Τσαντίλη-Κακουλίδου², Φ. Τσοπελας^{1*}

¹Σχολή Χημικών Μηχανικών, ΕΜΠ, Αθήνα, Ελλάδα

²Φαρμακευτική Σχολή ΕΚΠΑ, Αθήνα, Ελλάδα

(*ftsop@central.ntua.gr)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανακάλυψη νέων φαρμάκων αποτελεί μια πολυβηματική διαδικασία που συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά αποτυχίας των υποψηφίων φαρμάκων. Ένας από τους κύριους λόγους αποτυχίας των υποψηφίων φαρμάκων είναι οι ελλείψεις φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες, δηλαδή Απορρόφηση, Κατανομή, Μεταβολισμός και Απέκκριση, οι οποίες στην διεθνή βιβλιογραφία συνοψίζονται στο ακρωνύμιο ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination). Για τον λόγο αυτό επιζητείται η ανάπτυξη τεχνικών προσδιορισμού των συγκεκριμένων ιδιοτήτων στα πλαίσια του δόγματος “fail first fail cheap”, δηλαδή τα υποψήφια φάρμακα που θα αποτύχουν να ταυτοποιούνται όσο το δυνατόν συντομότερα πριν προχωρήσει η ανάπτυξη του φαρμάκου σε δαπανηρές κλινικές μελέτες. Η υγροχρωματογραφία αποτελεί μια ευρέως χρησιμοποιούμενη αναλυτική τεχνική, η οποία βασίζεται στους διαφορετικούς χρόνους έκλυσης των ενώσεων που βρίσκονται σε ένα δείγμα όταν αυτά διέρχονται από μια χρωματογραφική στήλη μέσω ροής μιας κινητής φάσης. Τα διαλυμένα στην κινητή φάση χημικά είδη συμμετέχουν σε μια δυναμική ισορροπία μεταξύ στατικής και κινητής φάσης. Ακριβώς επειδή οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες είναι το αποτέλεσμα μιας δυναμικής κατανομής των φαρμάκων μεταξύ της κυκλοφορίας του αίματος και επιμέρους ιστών, η υγροχρωματογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη φαρμακοκινητικών παραμέτρων. Το κλειδί για την επιτυχή πρόβλεψη των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων είναι η επιλογή χρωματογραφικών συνθηκών που μπορούν να προσομοιώνουν τις συνθήκες που επικρατούν εντός του ανθρώπινου οργανισμού ^[1-3]. Για τον σκοπό αυτό, τρία είδη βιομιμητικής χρωματογραφίας έχουν προταθεί και συγκεκριμένα, η μικυλλιακή χρωματογραφία, η χρωματογραφία ακινητοποιημένων τεχνητών μεμβρανών και η χρωματογραφία ακινητοποιημένων πρωτεϊνών ^[4,5].

Στην παρούσα εργασία μελετάται η έκλυση φαρμακευτικών ενώσεων ποικίλλης δομής και φαρμακολογικής δράσης από χρωματογραφία ακινητοποιημένων πρωτεϊνών και συγκεκριμένα, από χρωματογραφία ανθρώπινης λευκωματίνης του ορού (Human Serum Albumin, HSA) και α1-όξινης γλυκοπρωτεΐνης (Alpha-1- acid glycoprotein, AGP). Οι συντελεστές ανάλυσης που προέκυψαν από τις δυο στήλες συγκρίθηκαν μεταξύ τους, καθώς και με συντελεστές ανάλυσης μικυλλιακής χρωματογραφίας, χρωματογραφίας ακινητοποιημένων μεμβρανών και συντελεστές μερισμού/κατανομής σε σύστημα οκτανόλης-νερού. Τέλος, οι χρωματογραφικοί δείκτες χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη εξισώσεων για την πρόβλεψη της πρωτεϊνικής σύνδεσης φαρμάκων, καθώς και της διαπερατότητας τους μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ^[1-3,4].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Valko K. (2004). *J. Chromatogr. A*, 1037 (1-2): 299-310.
- [2] Valko K. (2016). *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 130: 35-54.
- [3] Tsopeles F, Giaginis C, Tsantili- Kakoulidou A. (2017). *Exp. Opin. Drug Disc.*, 12 (9):885-896
- [4] Chrysanthakopoulos M, Giaginis C, Tsantili- Kakoulidou A. (2010). *J. Chromatogr. A*, 1217 (37): 5761-5768.
- [5] Chrysanthakopoulos M, Vallianatou T, Giaginis C, Tsantili- Kakoulidou A. (2014). *Eur. J. Pharm. Sci.*, 60:24–31.