

Análisis inferencial de las potencialidades de promoción de absorción de una familia de 1-O-alkil gliceroles

Inferable analysis related to promotion of the absorption potentialities from 1-O-alkyl glycerol family

Miguel Francisco Bilbao Díaz^I; Yadira Peña Proenza^{II}; Maydel Gutierrez Bueno^{II}; Miguel Ángel Cabrera Pérez^{III}; Jorge Ducongé Soler^{IV}; Gilda María Linares Cuéllar^V; Eduardo Manuel Fernández-Sánchez^{VI}; Yolanda Cristina Valdés Rodríguez^{VII}

^I Máster en Farmacia Clínica. Asistente. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

^{II} Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

^{III} Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Investigador Titular. Centro de Bioactivos Químicos de la Universidad Central Marta Abreu de Las Villas. Las Villas, Cuba.

^{IV} Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Asistente. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

^V Máster en Farmacología. Asistente. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

^{VI} Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Profesor Consultante. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

^{VII} Doctora en Ciencias Biológicas. Profesor Consultante. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La interrelación entre las propiedades físico-químicas y la biodisponibilidad de una familia de 1-O-alkil gliceroles son discutidas, se han utilizado como compuestos de referencia, moléculas que presentan una analogía estructural-funcional con estos compuestos, los cuales han sido reconocidos como agentes promotores clase I, de alta capacidad. El enfoque TOPS-MODE (ModesLab) fue utilizado para estimar los momentos espectrales, con diferentes ponderaciones, como descriptores de las

propiedades físico-químicas más relevantes utilizadas en los modelos predictivos de permeabilidad intestinal obtenidos, e interpretar estos en términos de contribución de grupos funcionales de los 1-O-alkil glicerol. A partir de este análisis se establecieron interpretaciones de tipo inferencial sobre las reales potencialidades teóricas de esta familia para su evaluación prospectiva como agentes promotores de absorción clase I. Este enfoque de tamizaje *in silico* asistido por computadora permitió postular que los 1-O-alkil glicerol, en particular el 1-O-hexadecil glicerol y 1-O-octadecil glicerol, son excelentes candidatos para demostrar su elevada capacidad promotora en estudios *in vivo*, los que han alcanzado altos niveles porcentuales de biodisponibilidad (> 90 %). Se concluye, según análisis por discriminante, que todos los miembros de la familia presentaron potencialidades para la absorción gastrointestinal.

Palabras clave: 1-O-alkil glicerol, promotores de absorción, biodisponibilidad.

ABSTRACT

The interrelation among the physical-chemical properties and the bioavailability of a 1-O-alkyl glycerol family is discussed. As reference compounds we used molecules presenting a structural-functional similarity with these compounds, which have been recognized as class I high quality promoting agents. TOPS-MODE approach (ModesLab) was used to estimate spectral moments with different weighing as descriptors of the more relevant physical-chemical properties used in the achieved predictive models of intestinal permeability, and its interpretation in terms of contribution of 1-O-alkyl glycerols functional groups of. From this analysis we established inferred interpretations on the theoretical potentials of this family for its prospective evaluation as promoting agents of class I absorption. This computer-assisted *in silico* screening approach allowed us to call for that 1-O-alkin glycerols, particularly in the 1-O-hexadecyl glycerol, and 1-O-octadecil glycerol, are excellent candidates to demonstrate its high promotion capacity according to *in vivo* studies, which have gained percentage high levels of bioavailability (> 90). We conclude that according a discriminating analysis, all family members had potentials for gastrointestinal absorption.

Key words: 1-O-alkyl glycerol, absorption promoters, bioavailability.

INTRODUCCIÓN

La administración oral es la vía más natural y por lo tanto, la ruta de aplicación preferida para la mayoría de los agentes terapéuticos orientados a una acción sistémica. Cuando el fármaco es administrado por esta vía, son varios los factores que pueden influir en su paso a la circulación sistémica para la obtención de un efecto terapéutico óptimo. Dentro de estos se destacan factores físico-químicos del fármaco y los biológicos.¹

Entre los factores físico-químicos que pueden limitar la absorción de los fármacos, tienen una función primordial la solubilidad, la polaridad, el grado de ionización, el tamaño de partícula, además de las propiedades lipofílicas e hidrofílicas, descritas por el coeficiente de partición (Log P), que determinan si el fármaco experimenta una difusión pasiva a través del tracto gastrointestinal o de sus membranas biológicas.²

Para incrementar la permeabilidad de la membrana se utilizan excipientes que se conocen con el nombre de promotores de absorción, los cuales van a ser toda sustancia que favorezca la deposición sistémica de un fármaco que en condiciones normales es pobremente absorbido, y pueda actuar por diferentes mecanismos. Un buen promotor de la absorción debe ser potente, de rápida reactividad y recobrado, y no ser tóxico.

En 1993, *Fernández*³ demostró la capacidad como promotor de absorción de una mezcla de 1-O-alkil glicerol, con diferentes longitudes de cadena (16 y 18 átomos de carbono), aislados de una especie marina de gorgonias.⁴

Estos compuestos constituyen una familia de éteres lipídicos (EL) ya que presentan el grupo 1-O-alkilo en la posición sn-1 del glicerol, al cual se le atribuyen diversos efectos biológicos.⁵ La cadena alquílica responsable de estos efectos está formada por 8, 10, 12, 16 y 18 átomos de carbono.

En la actualidad, la implementación de modelos teóricos capaces de predecir las propiedades absorptivas de compuestos, constituye una poderosa herramienta para el desarrollo farmacéutico, ya que propicia un tamizaje masivo sin la necesidad de sintetizarlos físicamente. Estos son los llamados modelos *in silico* y su fundamento consiste en el análisis de las características físico-químico-estructurales de moléculas, mediante modelos computacionales. Con esto se logra identificar, tempranamente, las estructuras químicas que aseguren una alta permeabilidad o al menos promuevan eficientemente la absorción de otros fármacos.⁶

Tomando en consideración el interés de estos compuestos, no asociados a mezclas, como posibles promotores de absorción y la posibilidad de utilizar descriptores de las propiedades físico-químicas de éstos, mediante un enfoque topológico, este trabajo se propone como objetivo estudiar las potencialidades promotoras de absorción de una familia de 1-O-alkil glicerol, con la utilización de un método *in silico*.

MÉTODOS

Para el estudio de la biodisponibilidad de los 1-O-alkil glicerol, a partir de sus características físico-químicas, se utilizaron cada una de las estructuras químicas de esta familia de compuestos y promotores de absorción.⁷

Aproximación TOPS-MODE

La aproximación TOPS-MODE (diseño con algoritmo molecular subestructural topológico)⁸ se basó en el cálculo de los momentos espectrales totales (μ_i) para las estructuras globales de cada uno de los 1-O-alkil glicerol, mediante el software ModesLab[®], con diferentes ponderaciones como descriptores de las propiedades

físico-químicas más relevantes utilizadas en los modelos predictivos de permeabilidad intestinal: hidrofobicidad (μ_{1-H}), el peso molecular (μ_{1-AM}) y el área superficial polar (μ_{1-PA}).

Análisis discriminante lineal

Se obtuvo una función capaz de predecir los valores de absorción intestinal en humanos (AIH), se desarrollaron dos funciones discriminantes, a través del análisis discriminante lineal (ADL), que permitieron la clasificación de las moléculas con valores altos, moderados y bajos de esta propiedad.

Las ecuaciones fueron las siguientes:

$$AIH_{bajo} = -10,681 + 0,096 \mu_{1-AP} - 0,0006 \mu_0 \mu_{1-AP}$$

$$N = 89 \quad \lambda = 0,479 \quad D^2 = 6,59 \quad F(2, 86) = 46,76$$

$$AIH_{alto} = 3,629 - 1,308 \mu_{1-H} - 0,125 \mu_{1-PA} + 0,041 \mu_{1-MA} - 0,001 \mu_{2-MA} + 0,033 \mu_0 \mu_{1-H} + 0,003 \mu_0 \mu_{1-AP} - 0,011 \mu_0 \mu_{0-AP}$$

$$N = 89 \quad \lambda = 0,640 \quad D^2 = 2,20 \quad F(7, 81) = 6,50$$

donde:

μ_0 : número de átomos de la estructura.

μ_{0-AP} : número de átomos de la estructura sin considerar los hidrógenos, ponderado con área superficial polar.

μ_{1-H} : momento espectral de orden uno, ponderado por hidrofobicidad.

μ_{1-MA} : momento espectral de orden uno, ponderado por masa atómica.

μ_{1-AP} : momento espectral de orden uno, ponderado por área superficial polar.

μ_{2-MA} : momento espectral de orden dos, ponderado con masa atómica.

El criterio de clasificación para la función discriminante fue seleccionado, de acuerdo a lo planteado por otros autores,⁹ si el compuesto tiene una absorción intestinal en humanos mayor del 90 % es un compuesto bien absorbido (alta AIH), si el valor está entre 90 y 30 %, el compuesto se absorbe de forma moderada y si es menor del 30 %, entonces es de baja AIH.

La función discriminante se obtuvo a través de un ADL con la utilización del programa

STATISTICA 5.5. Los parámetros estadísticos reportados fueron la lambda de Wilks, la distancia de Mahalanobis al cuadrado y la F de Fisher.

RESULTADOS

En el presente trabajo, utilizando las ecuaciones obtenidas a partir del enfoque TOPS-MODE, se establecieron adecuadas clasificaciones de los compuestos analizados según su grado de biodisponibilidad (alto $AIH \geq 90\%$, moderado $31\% < AIH < 89\%$, y bajo $\leq 30\%$).

Los resultados obtenidos para los 1-O-alkil gliceroles, como se aprecia en la [tabla 1](#), presentaron un estimado del grado de biodisponibilidad por encima del 90 % según este estudio de estructura-actividad, debido a que los valores de AIH que resultarían negativos utilizando la ecuación de AIH_{bajo} y resultarían positivos para la ecuación de AIH_{alto} , estimaban una alta absorción para los compuestos evaluados.

Tabla 1. Valores y porcentajes estimados de biodisponibilidad intestinal de los 1-O-alkil gliceroles y de los promotores de absorción, a partir de las ecuaciones obtenidas de AIH , con la utilización del enfoque TOPS-MODE

| Nombre | AIH bajo | AIH alto | % |
|-----------------------|------------|------------|-----------|
| 1-O-octadecilglicerol | - 6,59 | 0,099 | ≥ 90 |
| 1-O-hexadecilglicerol | - 6,53 | 0,472 | ≥ 90 |
| 1-O-dodecilglicerol | - 6,41 | 0,656 | ≥ 90 |
| 1-O-decilglicerol | - 6,35 | 0,757 | ≥ 90 |
| 1-O-octilglicerol | - 6,29 | 0,866 | ≥ 90 |
| Ácido esteárico | - 7,52 | 0,095 | ≥ 90 |
| Ácido oleico | - 7,52 | 0,447 | ≥ 90 |
| Ácido linoleico | - 7,52 | 0,669 | ≥ 90 |
| Ácido linolénico | - 7,52 | 0,892 | ≥ 90 |
| Ácido palmítico | - 7,48 | 0,140 | ≥ 90 |
| Ácido palmitoleico | - 7,48 | 0,526 | ≥ 90 |
| Ácido láurico | - 7,39 | 0,249 | ≥ 90 |

Con respecto a los promotores de absorción, también presentaron valores de biodisponibilidad por encima del 90 %. Por tanto, todas las estructuras evaluadas tuvieron un comportamiento similar, según los porcentajes de biodisponibilidad.

En la [tabla 2](#) pueden observarse los diferentes compuestos evaluados y los valores estimados para algunas de estas propiedades físico-químicas de interés, donde se evidencia la correspondencia entre estos descriptores con los estimados de AIH .

Tabla 2. Valores estimados de las propiedades físico-químicas (Log P, PM, SP) de los 1-O-alkil glicerol y de los promotores de absorción reconocidos, con la utilización del enfoque TOPS-MODE

| Nombre | Log P | Peso molecular | Área superficial polar |
|-----------------------|-------|----------------|------------------------|
| 1-O-Octadecilglicerol | 5,612 | 300,223 | 49,690 |
| 1-O-Hexadecilglicerol | 4,368 | 276,201 | 49,690 |
| 1-O-Dodecilglicerol | 2,936 | 228,159 | 49,690 |
| 1-O-Decilglicerol | 2,220 | 204,137 | 49,690 |
| 1-O-Octilglicerol | 1,504 | 180,116 | 49,690 |
| Ácido esteárico | 5,543 | 248,191 | 37,300 |
| Acido oleico | 5,027 | 248,191 | 37,300 |
| Ácido linoleico | 4,700 | 248,191 | 37,300 |
| Ácido linolénico | 4,373 | 248,191 | 37,300 |
| Ácido palmítico | 4,827 | 224,170 | 37,300 |
| Ácido palmitoleico | 4,311 | 224,170 | 37,300 |
| Ácido laurico | 3,395 | 176,127 | 37,300 |

Para los 1-O-alkil glicerol se estimaron los valores de Log P, peso molecular (PM) y superficie polar (SP), al igual que para los promotores de absorción reconocidos.

A partir de las estructuras de los 1-O-alkil glicerol, se aprecia un comportamiento del Log P dependiente de la longitud de la cadena alquílica de la posición 1 del glicerol, ya que estos valores disminuyen a medida que la cadena se hace más pequeña, lo cual repercute en el grado de absorción de esta familia de compuestos. Por lo que el 1-O-octadecil glicerol y el 1-O-hexadecil glicerol, presentaron valores superiores de Log P que el resto de los 1-O-alkil glicerol (5,612 y 4,368 respectivamente). Con respecto al PM y a la SP, todos los integrantes de esta familia tuvieron comportamientos similares, atendiendo a su estructura química.

EL mismo procedimiento fue realizado para los promotores de absorción, donde el ácido esteárico y el ácido oleico presentaron valores de Log P mayores que el resto de los promotores (5,543 y 5,027 respectivamente), aunque se puede considerar que para todos estos compuestos se obtuvieron valores de Log P elevados, a partir de sus clasificaciones como promotores.⁷

Al comparar los resultados obtenidos, atendiendo al grado de lipofilidad (Log P), como descriptor fundamental de la absorción de moléculas, se puede señalar que los valores de Log P del octadecil glicerol y del 1-O-hexadecil glicerol, resultaron similares a los valores de la mayoría de los promotores de absorción utilizados.

DISCUSIÓN

En los últimos años han venido ocupando un promisorio lugar los métodos de simulación asistidos por computadora (*in silico*) como herramienta predictiva en la estimación de ciertas propiedades físico-químicas relevantes.

De tal suerte, se han podido implementar modelos descriptivos de la conducta de ciertas moléculas, según sus patrones estructurales y topológicos, para calcular su lipofilidad, conjuntamente con otras muy interesantes propiedades, como el peso PM y la SP.

El enfoque propuesto en nuestro trabajo pretende utilizar tales aproximaciones teóricas inferenciales para estimar estos parámetros relevantes, utilizando un diseño con algoritmo molecular subestructural topológico (TOPS-MODE)⁸ mediante el software ModesLab[®], que permitió predecir adecuadamente la potencialidad absorbente de una familia de compuestos lipídicos (1-O-alkil glicerol), y en consonancia, establecer necesarias interpretaciones sobre su posible papel funcional sobre las membranas intestinales durante la fase de permeabilidad.

De manera general, todos los 1-O-alkil glicerol mostraron valores estimados de biodisponibilidad por encima del 90 %, al igual que los valores obtenidos para los promotores de absorción, lo cual indica un comportamiento similar y que permite predecir, desde este punto de vista, una correspondencia en el grado de absorción intestinal evaluado, a partir de las ecuaciones obtenidas.

Ahora bien, la lipofilidad, frecuentemente expresada mediante el coeficiente distributivo o de reparto en sistema n-octanol/agua (Log P), ha sido ampliamente utilizada para establecer oportunas generalizaciones y reflexiones sobre presuntas relaciones estructura-actividad, incluso de tipo cuantitativo. Este criterio se constituye en un muy importante parámetro físico-químico que presenta una marcada influencia en procesos cinéticamente relevantes, como la absorción oral, y consecuentemente reflejada sobre su biodisponibilidad sistémica, además de mostrar interés en varias propiedades farmacocinéticas y/o biofarmacéuticas. En esencia, la lipofilidad representa la afinidad de una molécula o un grupo activo por un entorno lipídico.

En este trabajo, se hace una comparación de tipo inferencial de los 1-O-alkil glicerol, teniendo en cuenta la similitud y elevada correlación que muestran sus propiedades físico-químicas con las estimadas para un elevado conjunto de compuestos de reconocida actividad promotora en la permeabilidad celular a nivel del intestino, algunos de los cuales se refieren en la literatura especializada como moléculas marcadoras de permeabilidad con un efecto promotor de absorción.⁷

Dentro de estos promotores de absorción se encuentran el ácido oleico y el ácido láurico, los cuales han sido clasificados como promotores de clase I y clase III respectivamente.⁷

Los resultados en la predicción del Log P, el 1-O-octadecil glicerol y el 1-O-hexadecil glicerol, mostraron un valor similar al ácido oleico, promotor de absorción muy estudiado y al cual se le han planteado mecanismos de promoción de absorción a nivel intestinal.¹⁰

Un estudio realizado por *Fernández*⁴ en 1993, demostró la capacidad promotora de absorción de una mezcla de 1-O-alkil glicerol, obtenida a partir de fuentes naturales (1-O-octadecil glicerol y 1-O-hexadecil glicerol como componentes mayoritarios), donde se observó un efecto promotor de absorción similar al

obtenido para el ácido oleico y para el ácido láurico, en un modelo de saco de íleon de conejos.

Además en este mismo trabajo, se evaluó el efecto citotóxico a nivel de membranas de la mezcla de 1-O-alkil glicerol, mediante el barrido de la microscopia electrónica, observándose un comportamiento similar al ácido oleico, debido a que en ambos se manifestó un rápido recobrado de la membrana, lo cual caracteriza a los promotores de absorción de clase I. Sin embargo, el ácido láurico mostró una lenta recuperación de la membrana, ya que provoca un daño irreversible a este nivel, coincidiendo con su clasificación de promotor de clase III.

En conclusión, la familia de 1-O-alkil glicerol presentó teóricamente un rango de biodisponibilidad mayor de un 90 %, según el enfoque TOPS MODE, por lo que son potencialmente buenos promotores de absorción, principalmente el 1-O-octadecil glicerol y el 1-O-hexadecil glicerol, teniendo en cuenta los resultados comparativos con otros promotores de absorción reconocidos, según los descriptores físico-químicos log P, PM y área superficial polar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferraito BL, Gloff CA, Mohler MA. Protein Pharmacokinetics and Metabolism. New York: Plenum; 1992.
2. Wadke DA, Serajuddin AMT, Jacobson H. Preformulation testing. En: Lieberman HA, Lachman L, Schwartz JB, editores. Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets, v.1. 2^{da} ed., revisada y expandida: New York and Basel: Marcel Dekker Inc; 1989. p. 1-73.
3. Fernández, E, Sedeño C, Valdés Y, Mamposo M, Pérez E. Éteres de glicerilo de origen marino: un promotor de absorción. Rev Cubana Farm. 1993;27(2):123-33.
4. Sedeño C. Nuevo enfoque en lípidos de origen marino, su valor como marcadores bioquímicos. Tesis de Doctorado en Ciencias Químicas, Universidad de La Habana, 1986.
5. Valdés Y: Propiedades biológicas de los 1-O-alkilglicerol de origen marino. Tesis de Doctorado en Ciencias Biológicas. Universidad de La Habana, 1997.
6. Yoshida F, Topliss JG. QSAR model for drug human oral bioavailability. J Med Chem. 2000;43:2575-85.
7. Muranishi S. Absorption barriers and absorption promoters in the intestine. En: Breimer DD Speiser P, eds. Topics in Pharmaceutical Sciences. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV; 1987. p. 445-55.
8. Estrada E. Spectral moments of edge adjacency matrix in molecular graph 1. Definition and application to the prediction of physical properties of alkanes. J Chem Inf Comput Sci. 1996;36:844-9.
9. Palm K, Stenberg P, Luthman K, Artusson P. Polar molecular surface properties predict the intestinal absorption of drugs in human. Pharm Res. 1997;14:568-71.

10. Muranishi S, Murakami M. Mechanisms of action of absorption enhancers. En: Crommelín DJA Midha KK, eds. Topics in Pharmaceutical Sciences. Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers; 1991. p. 139-47.

Recibido: 2 de marzo de 2009.

Aprobado: 7 de abril de 2009.

M. C. *Miguel Francisco Bilbao Díaz*. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. San Lázaro y L, El Vedado, La Habana, Cuba. Correo electrónico: mbilbao@ifal.uh.cu