

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) 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) 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) 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

1. Introducció

1.1. Estructura química i classificació dels tensioactius

Els tensioactius són molècules amfífils amb una estructura molecular molt característica que consisteix en una part hidròfoba (generalment una o varies cadenes hidrocarbonades de longitud variable) i en una altra part hidròfila (grups iònics o no iònics fortament polars) unides entre si, generalment, per enllaços èster, èter, amida o alquil (Figura 1). Aquesta denominació és vàlida sempre i quan el medi d'aplicació sigui l'aigua.

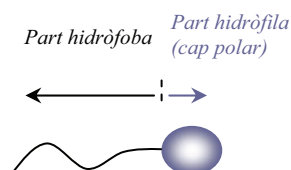


Figura 1. Esquema general d'un tensioactiu.

En la majoria dels casos, el medi d'aplicació dels tensioactius és l'aigua, motiu pel qual és habitual classificar-los en funció de la naturalesa iònica del seu grup hidròfil [Rosen MJ, 2004] en aniònics, catiònics, amfòters i no iònics (Figura 2).

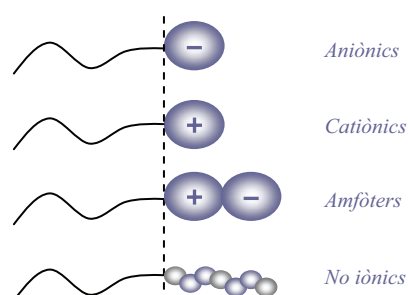


Figura 2. Representació esquemàtica de la classificació dels tensioactius en funció de la naturalesa iònica del cap polar.

En solució aquosa els tensioactius *aniònics* es dissocien en anions actius que són els portadors de les propietats d'activitat superficial, i en els corresponents contraions simples (cations). Són els més emprats com a emulsionants, solubilitzants, humectants i detergents.

En solució aquosa els tensioactius *catiònics* es dissocien en cations actius que són els portadors de les propietats d'activitat superficial, i en els corresponents contraions simples (anions). Aquests tensioactius sovint s'empren en aplicacions molt específiques com a agents antimicrobians (desinfectants de ferides i desinfecció de material quirúrgic) o com agents d'adsorció sobre substrats biològics ja que són excel·lents antiestàtics, suavitzants pel cabell i inhibidors de la corrosió.

Els tensioactius *anfòters* presenten un cap polar que conté dos o més grups que es poden ionitzar, conferint al compost un caràcter aniònic o catiònic en funció de les condicions del medi aquós. Aquests tensioactius combinen les propietats solubilitzants dels tensioactius aniònics i les desinfectants dels catiònics.

Els tensioactius *no iònics* no es dissocien en ions hidratats quan es dissolen en aigua (a diferència dels iònics). Les propietats hidròfiles d'aquests tensioactius són conseqüència de la hidratació dels grups polars, com poden ser els èters de polietilenglicol o de grups hidroxils, presents en la part hidròfila de la molècula. Són molt poc tòxics i representen aproximadament un 40% de la producció mundial. Són emprats en formulacions farmacèutiques, en la indústria cosmètica, com a emulsionants i solubilitzants d'aliments.

1.2. Propietats fisicoquímiques dels tensioactius en solució

Com a resultat de la naturalesa dual dels tensioactius, formats per dues parts amb afinitats oposades per un determinat solvent, aquests compostos presenten dues propietats importants en solució. Per una banda, els tensioactius s'adsorbeixen a les interfases polars-apolars, reduint així la seva energia lliure (com per exemple, reduint el treball necessari per expandir la superfície). Per altra banda, en aigua, per tal de minimitzar el contacte no favorable de la part hidròfoba amb el solvent, els tensioactius s'organitzen en agregats que presenten forma i mida diverses. Aquest últim procés es coneix amb el nom d'autoagregació i està governat pel fenomen termodinàmic que rep el nom de "l'efecte hidrofòbic" [Tanford C, 1980].

1.2.1. Adsorció a la interfase

Les molècules de tensioactiu disperses en un medi hidròfil, com és el cas de l'aigua, tenen tendència a distribuir-se preferentment de manera que la seva concentració a la

interfase aire/aigua sigui més gran que en el si de la solució, quedant orientats els grups polars cap a la fase polar i els grups hidrofòbics allunyats de la mateixa, tal i com es mostra a la Figura 3.

La tensió superficial (γ) d'un líquid està directament relacionada amb la força resultant de les forces intermoleculares entre les molècules a la interfase aire/aigua i és tant més gran quan més intensa és la força d'atracció entre elles. Per a superfícies líquides, les forces intermoleculares que intervenen són de tipus iòniques, Van der Waals i hidrofòbiques.

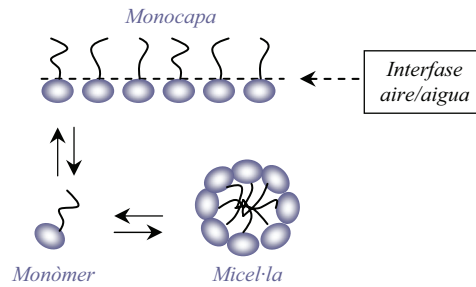


Figura 3. Distribució de les molècules de tensioactiu a la interfase aire/aigua.

Si bé la tensió superficial es defineix com una energia lliure per unitat d'àrea, també es pot considerar com una força per unitat de longitud. El treball (W) necessari per augmentar en un diferencial d'àrea (dA) la interfase, ve donat per l'Equació 1.

$$W = \gamma \cdot dA \quad (1)$$

Les unitats de mesura de la tensió superficial són de força per unitat de longitud o bé d'energia per unitat de superfície (N/m i J/m^2 respectivament, expressades en el Sistema Internacional).

La tensió superficial de l'aigua pura és de 72.3 mN/m a una temperatura de $20 \text{ }^\circ\text{C}$. Comparat amb el dels compostos orgànics, aquest valor és excepcionalment elevat, degut a l'elevada força d'atracció entre les molècules d'aigua resultant de les forces intermoleculares per ponts d'hidrogen. Com a conseqüència d'aquesta propietat, l'aigua serà una molt bona subfase per l'estudi de monocapes.

Les propietats d'una monocapa de tensioactiu a la interfase aire/aigua depenen de la força iònica del medi, de la temperatura, de la naturalesa del propi tensioactiu i del

número de molècules adsorbides a la interfase. Els paràmetres que les caracteritzen són:

- *pressió superficial* (π), definida com la diferència entre la tensió superficial de la subfase sense tensioactiu (γ_0) i de la corresponent amb tensioactiu (γ),

$$\pi = \gamma_0 - \gamma \quad (2)$$

- *densitat superficial* de molècules a la interfase o excés superficial (Γ), definit com el número de molècules per unitat de superfície.

Coneguda l'àrea total ocupada per la monocapa i el número de molècules a la interfase, es pot conèixer l'àrea per molècula (A). Per tant, la pressió superficial depèn de l'àrea per molècula i de la temperatura (T). En el cas de treballar a temperatura constant, la funció que relaciona la pressió superficial amb l'àrea per molècula és coneguda com *isoterma de Langmuir*, la qual proporciona informació sobre propietats estructurals (orientació i interaccions entre les molècules) i propietats reològiques (elasticitat) de la monocapa.

1.2.2. Agregació supramolecular

Els compostos tensioactius en solució tenen la capacitat de formar agregats supramoleculars (Figura 4) tals com micel·les i cristalls líquids, responsables dels diferents fenòmens de solubilització. El tipus d'estructura dels agregats formats depèn de l'estructura del tensioactiu, de la seva concentració i de la temperatura.

Micel·la: De tota la varietat d'agregats supramoleculars existents, les micel·les són les estructures més senzilles i, en medi aquós, es caracteritzen per la formació d'una microfase on les cadenes hidrocarbonades del tensioactiu es situen cap a l'interior micel·lar, mentre que els caps polars s'orienten cap a la fase aquosa. Aquestes estructures micel·lars poden presentar una gran diversitat morfològica: esferes, cilindres, el·lipsoides, ... així com les corresponents estructures inverses en medi no aquós. La forma de les micel·les depèn de la longitud de la cadena hidrocarbonada, del volum de la part hidròfoba i de l'àrea ocupada pel grup hidròfil a la superfície de la micel·la [Israelachvili JN i col., 1976].

La concentració a partir de la qual comença a produir-se el fenomen d'agregació rep el nom de concentració micel·lar crítica (cmc) [Berthod A, 1983] i és a partir d'aquest valor que algunes propietats, tals com la tensió superficial, conductivitat elèctrica, propietats òptiques i propietats espectroscòpiques (mesures de dispersió de llum dinàmica, mesures de l'índex de refracció o índex d'adsorció), experimenten un canvi bruscat de tendència en el seu comportament en augmentar la concentració de tensioactiu.

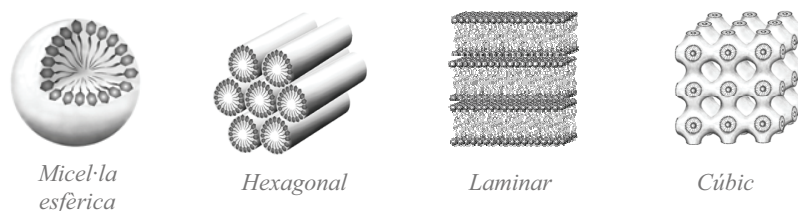


Figura 4. Esquema dels principals agregats supramoleculars que poden formar els tensioactius en solució.

Imatge adaptada de [Arnold T i col., 2008].

Els cristalls líquids es poden definir com un estat d'agregació intermedi entre l'estat sòlid cristal·lí i l'estat amorf líquid [Brown GH i col., 1979]. Els cristalls líquids en general es classifiquen en dos grans grups: termotròpics i liotròpics. Els termotròpics els formen aquelles molècules que adquireixen l'estructura de cristall líquid per acció del calor i el seu interès recau en el camp electroòptic, com a sensors de temperatura i pressió, etc.

Els tensioactius tendeixen a formar cristalls líquids liotròpics que requereixen, per la seva formació, la presència de dos components com a mínim: un tensioactiu i un solvent. La temperatura també juga un paper en la formació dels cristalls líquids liotròpics i aleshores parlem de termoliotropisme. Els principals cristalls líquids liotròpics, es classifiquen en:

- *Cristall líquid hexagonal:* La fase de cristall líquid hexagonal està formada per agregats cilíndrics de molècules amfífils disposades en hexàgons, que es troben separats pel solvent, generalment l'aigua. Les principals propietats d'aquestes fases són la viscositat alta, la transparència i l'anisotropia al ser il·luminats amb llum polaritzada.

- *Cristall líquid laminar*: La fase de cristall líquid laminar s'estructura en capes bimoleculares de tensioactiu, separades per capes d'aigua, on les cadenes apolars queden cap a l'interior de la bicapa i la fracció polar es situa cap a l'aigua. Aquest estat és sovint associat a concentracions elevades de tensioactiu. Aquestes estructures es caracteritzen per posseir una viscositat relativament baixa, són lleugerament translúcides i òpticament anisòtrops a la llum polaritzada. Els cristalls líquids laminars presenten un ordre tant de repetició com de direcció, motiu pel qual formen part dels cristalls líquids esmèctics, a diferència dels nemàtics que només presenten ordre en una direcció.

- *Cristall líquid cúbic*: L'estructura de cristall líquid cúbic és una de les més complexes. Existeix una gran quantitat de microestructures que estarien incloses dins d'aquesta categoria, bé com a empaquetament d'esferes o bé com a sistemes bicontinus. Es caracteritzen per tenir una viscositat elevada, per la seva transparència i perquè són isòtrops a la llum polaritzada.

Tots aquests cristalls líquids liotròpics poden presentar també les seves corresponents estructures inverses, en funció de la proporció de solvent present en solució.

1.3. Els fosfolípids com a tensioactius naturals

Els tensioactius naturals són molècules amb activitat superficial produïts per cèl·lules vives, com per exemple microorganismes, fongs i plantes entre d'altres. Dins d'aquesta categoria es troben els següents exemples: glicolípid, complexos de polisacàrid-lípid, lipoaminoàcids/pèptids, proteïnes, fosfolípids i àcids grassos, tensioactius polimèrics, tensioactius formats per proteïnes, fosfolípids i lipopolisacàrids [Kosaric N i col., 1987; Fiechter A, 1992; Kosaric N, 1993; Desai JD i col., 1997]. Els fosfolípids són de gran interès degut a que són els components estructurals majoritaris de les membranes biològiques, sent la fosfatidilcolina (PC) el fosfolípid més abundant. Es tracta d'una molècula amfífila, amb una part hidròfila (cap polar) formada per la unió d'un grup colina i d'un grup fosfat, i una part hidròfoba constituïda per dues cadenes hidrocarbonades d'àcids grassos, ambdues parts unides entre sí amb l'esquelet del glicerol. A la Figura 5 s'ha representat l'esquema general d'una fosfatidilcolina.

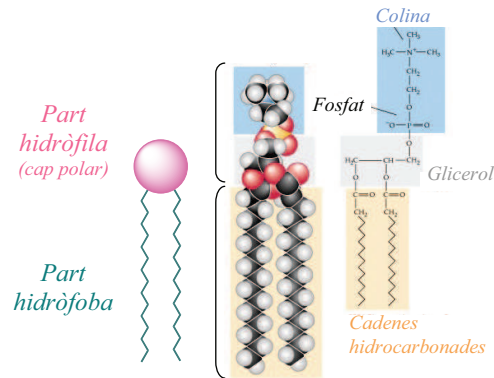


Figura 5. Representació esquemàtica del fosfolípid fosfatidilcolina (PC).

Imatge adaptada de © 2001 Sinauer Associates, Inc.

Les cadenes hidrocarbonades són de longitud variable, compreses habitualment entre 14 i 24 àtoms de carboni, presentant un cert grau de mobilitat en funció de la seva estructura que determinarà l'empaquetament en el pla lateral de la bicapa lipídica. En un medi aquós, les molècules de fosfolípid s'estructuren formant una bicapa contínua, on les cadenes hidrocarbonades es troben enfrontades i els caps polars queden en contacte amb el medi aquós. Aquestes estructures reben el nom de vesícules i seran la base de l'estructura de les membranes cel·lulars, ja que és a la bicapa on s'integren diferents molècules imprescindibles per la vida, tal i com s'indica a la Figura 6.

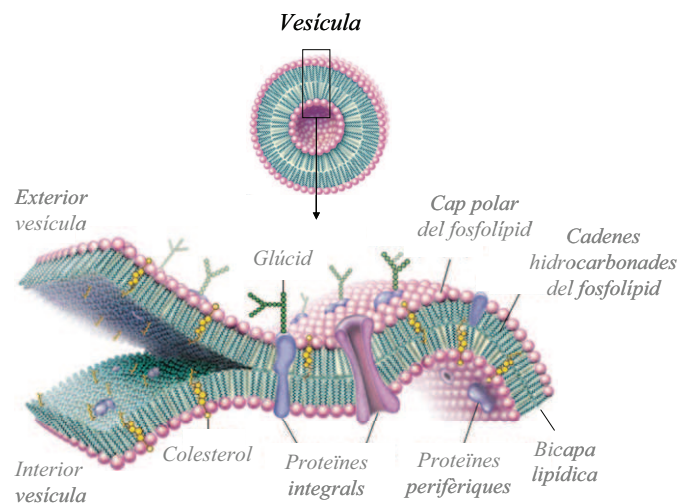


Figura 6. Representació esquemàtica d'una vesícula, indicant la seva similitud amb les membranes biològiques. *Imatge adaptada de © 2007 Encyclopedia Britannica, Inc.*

Les vesícules poden estar formades per una o varies bicapes disperses en un medi aquós. En funció de la seva estructura i dimensions, tal i com s'indica a la Figura 7, es poden classificar en [Tresset G, 2009]:

- *vesícules unilaminars*: vesícules formades únicament per una bicapa, motiu pel qual són biomimètiques. En funció de les seves dimensions, es poden classificar en:
 - *vesícules unilaminars petites (SUV)*: amb diàmetre inferior a 50 nm. Degut al seu petit radi de curvatura i al seu petit volum intern, aquestes vesícules queden excloses com a models de membrana.
 - *vesícules unilaminars grans (LUV)*: amb diàmetre comprés entre 50 i 500 nm. Són les vesícules més adequades per a l'estudi biofísic de les membranes biològiques degut a que la proporció lipídica de monocapa interna:externa és aproximadament 1:1.
- *vesícules multilaminars (MLV)*: vesícules formades per diverses bicapes disposades concèntricament i separades entre sí per medi aquós.
- *vesícules oligovesiculars (OVV)*: vesícules de grans dimensions que contenen múltiples vesícules de mida més reduïda.

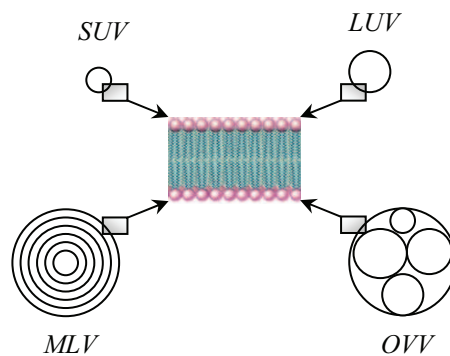


Figura 7. Estructura dels diferents tipus de vesícules: vesícules unilaminars petites (*SUV*), vesícules unilaminars grans (*LUV*), vesícules multilaminars (*MLV*) i vesícules oligovesiculars (*OVV*).

Imatge adaptada de © 2000-2009 Skin Care Forum.

Aquesta similitud entre vesícules i membranes biològiques es pot incrementar mitjançant la modificació en la composició química de les vesícules, mescla de lípids, càrrega elèctrica, proteïnes, tensioactius, etc.

1.4. Tensioactius sintètics biocompatibles

La preocupació pública per la qualitat de vida fa créixer la demanda, per part de fabricants i consumidors, de desenvolupar productes biocompatibles obtinguts de fonts renovables.

Els tensioactius biocompatibles són estructures sintètiques amfífils basades en estructures naturals. Els anàlegs sintètics de lipoaminoàcids/pèptids i glicolípid han anat adquirint una gran importància gràcies a la seva simplicitat química, la seva activitat superficial, les propietats d'agregació que presenten i la seva activitat biològica [Infante MR i col., 1997]. Poden ser produïts per mètodes químics i biotecnològics, fent servir matèries primeres renovables tals com aminoàcids, sucres i olis vegetals. Els tensioactius sintètics derivats d'aminoàcids/pèptids presenten un extraordinari interès degut a la seva multifuncionalitat: gran eficàcia (adsorció en superfícies), bones propietats d'autoagregació i un ampli espectre d'activitat biològica (antimicrobiana, antifúngica, inhibició d'enzims, etc.). Això permet reduir el nombre de components en les formulacions, globalitzant la seva producció i disminuint els costos. La varietat d'aminoàcids i pèptids, juntament amb els diferents tipus de cadenes alifàtiques, explica la gran diversitat estructural d'aquests productes, així com les diferents propietats fisicoquímiques i biològiques dels lipoaminoàcids/pèptids.

Dins dels tensioactius derivats d'aminoàcids, els tensioactius catiónics derivats de l'aminoàcid arginina (Figura 8) presenten un perfil satisfactori de toxicitat [Vinardell MP i col., 2008], són biodegradables [Perez N i col., 2005] i posseeixen una activitat superficial comparable a la de les sals d'amoní quaternàries convencionals de cadena llarga. A més, gràcies a la presència del grup guanidino clorhidratat, presenten activitat antimicrobiana [Infante MR i col., 2003].

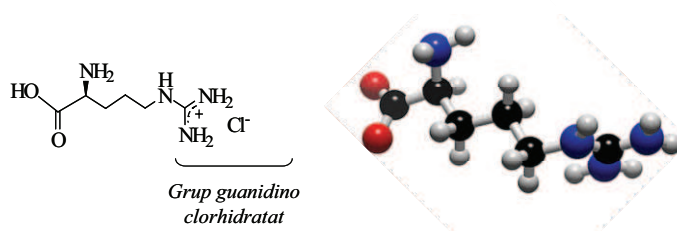


Figura 8. Estructura química del clorhidrat de l'aminoàcid arginina.

Imatge adaptada de © 2005-2007 Karl Harrison.

1.5. El tensioactiu pulmonar com a tensioactiu natural. Importància fisiològica i clínica

Els tensioactius pulmonars són sistemes lipoproteics (la composició detallada es mostra a la Figura 9) de cabdal importància en l'estabilització física de la interfase aire/líquid de l'alvèol pulmonar. Aquesta estabilització, assolida en gran part per la presència de les proteïnes recombinants SP-B i SP-C, és deguda a la formació d'una monocapa lipídica (constituïda fonamentalment per dipalmitoil fosfatidilcolina, DPPC) que redueix la tensió superficial fins a valors molt propers a 0 mN/m, requisit imprescindible per evitar el col·lapse dels alvèols durant l'etapa d'inspiració i assegurar el bescanvi d'aire als pulmons [Carlo WA i col., 1999; Günther A i col., 2001].

A més de la seva funció d'estabilització dinàmica de l'alvèol, una activitat essencial del tensioactiu és la defensa contra aquells patògens que aconsegueixen arribar per inhalació al pulmó [Van Iwaarden JF i col., 1995]. Els principals components que intervenen en els mecanismes de defensa són les colectines del tensioactiu pulmonar (SP-A i SP-D), implicades essencialment en processos d'opsonització de patògens [Hickling TP i col., 2004] (fenomen pel qual els anticossos que envolten un antigen (bactèria, virus, etc.) activen la fagocitosi), i els pèptids antibiòtics eucariòtics tals com les β -defensines i catelicidines [Bals R i col., 2004], que poden qualificar-se com a tensioactius catiònics naturals, per la seva riquesa en aminoàcids bàsics i per l'adopció de conformacions amfífilies actives sobre la membrana del patogen [Yeaman MR i col., 2003; Santos-Sierra S i col., 2002].

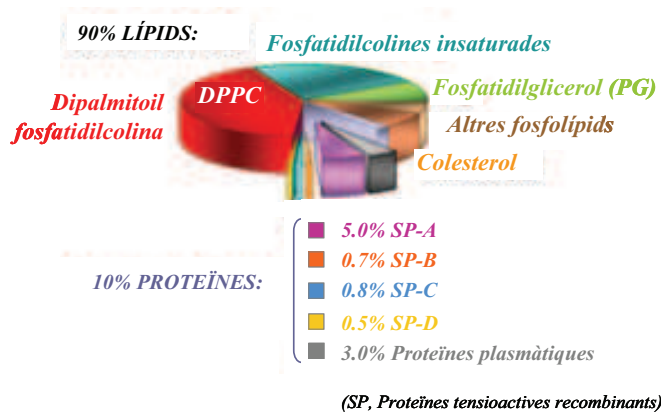


Figura 9. Representació esquemàtica de la composició lipoproteica del tensioactiu pulmonar.

Imatge adaptada de © Universidad Complutense de Madrid.

Degut a la importància fisiològica del sistema tensioactiu pulmonar, les seves disfuncions són causa de nombroses patologies. Probablement, la més rellevant és el seu paper en l'adaptació del fetus a la vida extrauterina. Fa algunes dècades, la immaduresa del pulmó en nounats prematurs o síndrome de dificultat respiratòria (SDR) [Valls A i col., 2003], era una de les principals causes de mortalitat neonatal degut a la deficiència de tensioactiu pulmonar necessari en el procés de la respiració. En el cas de supervivència del nounat, tenia associats molts problemes provocats per la hipòxia cerebral. Actualment, la mortalitat neonatal deguda a deficiències respiratòries ha disminuït notablement gràcies a l'administració de tensioactius pulmonars terapèutics d'origen natural o sintètic.

En adults, la deficiència respiratòria aguda (ARDS), amb una mortalitat propera al 50%, està provocada molt sovint per infeccions bacterianes [Schmidt R i col., 2001]. En aquest cas no es tracta d'una deficiència quantitativa del tensioactiu, sinó d'una alteració del mateix provocada per productes i enzims bacterians, com és el cas de la pneumònia.

Malgrat la temporalitat relativa de l'ús del tensioactiu o dels seus anàlegs en els casos de ARDS i SDR, la seva aplicació és imprescindible durant els processos de preservació i trasplantament de pulmó.

1.6. Aplicació terapèutica dels tensioactius pulmonars. Aspectes fisicoquímics associats

Els tensioactius terapèutics d'origen natural extrets de pulmons porcins i bovins, persegueixen la consecució de preparats amb propietats biofísiques i de tensió superficial mimètiques a les de l'ésser humà [Robertson B i col., 1998; Wüstneck R i col., 2005]. El seu ús té el risc de transmissió de malalties infeccioses de l'animal d'origen, i això implica haver de realitzar un control estricte i costós per assegurar la seva innocuïtat, a més presenten un elevat grau de variabilitat en front a la composició inherent al seu origen natural.

Originalment, els tensioactius terapèutics sintètics eren dispersions en medi salí de DPPC, de gran insolubilitat en aigua, conjuntament amb hexadecanol, encarregat de potenciar l'adsorció del fosfolípid DPPC, i el tiloxapol, un tensioactiu polimèric no iònic que actua com a agent dispersant del mateix fosfolípid [Saugar JM i col., 2002].

En les noves formulacions, a més s'han incorporat les proteïnes recombinants del tensioactiu SP-B i SP-C, amb l'objectiu d'estabilitzar la monocapa i permetre els cicles d'expansió/compressió de la mateixa, o de forma alternativa, són substituïdes per la inclusió de KL4, un pèptid amfifílic que reproduïx l'estabilització de la monocapa com la de les proteïnes naturals [Cai P i col., 2003; Cochrane CG i col., 1996]. Els tensioactius sintètics no queden exempts de problemes, ja que és indispensable la seva correcta dispersió en el moment del seu ús i, a més, la resposta fisiològica que presenten és considerablement més lenta que la del tensioactiu natural, fet que pot ser crític davant una situació d'emergència. Per altre banda, l'absència de les colectines SP-A, SP-D i pèptids antibiòtics en els tensioactius sintètics, provoca una menor efectivitat antimicrobiana, amb un risc d'infeccions més freqüents i greus.

Independentment de la seva actuació en el pulmó, la capacitat de dispersió/solubilització del tensioactiu pulmonar pot ser utilitzada com a vehicle de nous agents farmacològics en infeccions localitzades en mucoses o epitelis [Liao X i col., 2003].

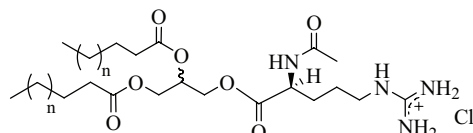
En medicina pulmonar, tots els preparats terapèutics que s'administren per via respiratòria han d'assolir una correcta distribució dins dels pulmons. Així doncs, la nebulització té una importància crítica en l'efectivitat de les teràpies. Sorprenentment, la literatura sobre la caracterització de les estructures en el preparat a nebulitzar i la influència del mecanisme de nebulització sobre les dimensions d'aquestes estructures és escassa [Labiris NR i col., 2003; Anzueto A i col., 1996; Myrick SH i col., 1998; Park SY i col., 1999].

1.7. Els diacilglicerols d'arginina (XXRAc) com a nous factors d'optimització del tensioactiu pulmonar

Considerant la situació actual, és necessari el desenvolupament de noves formulacions de tensioactiu pulmonar sintètic, que siguin de cost baix i presentin una millor eficàcia. En el disseny de nous productes per a una possible incorporació als tensioactius pulmonars, una situació ideal correspondria a una conjugació de l'efecte tensioactiu i antimicrobià en la mateixa molècula, és a dir, molècules amb propietats tensioactives mimètiques a les del tensioactiu del pulmó, i que la seva incorporació al

mateix no indueix modificacions en les seves propietats fisicoquímiques, i que a la vegada presenti activitat antimicrobiana.

Recentment el grup d'investigació de Tensioactius Biocompatibles ha sintetitzat dos nous tensioactius d'estructura glicerolípídica [Perez L i col., 2004a], derivats de la condensació de diacilglicerols amb l'aminoàcid arginina, i que es coneixen amb l'acrònim de XXRAc (clorhidrat de l'1,2-O-diacil-*rac*-glicero-3-O-(N^α-acetil-L-arginina), veure Esquema 1.



1212RAc (n=8), Clorhidrat de l'1,2-O-dilauroil-*rac*-glicero-3-O-(N^α-acetil-L-arginina)

1414RAc (n=10), Clorhidrat de l'1,2-O-dimiristoil-*rac*-glicero-3-O-(N^α-acetil-L-arginina)

Esquema 1. Estructures químiques dels nous tensioactius derivats de diacilglicerols d'arginina.

Estudis preliminars han posat de manifest que aquests nous tensioactius mimetitzen als fosfolípids de cadena curta. En medi aquós mostren una autoagregació amb un polimorfisme estructural, formant successivament micel·les, bicapes, vesícules i cristalls líquids liotròpics i termotròpics a concentracions elevades [Perez L i col., 2004a]. La seva citotoxicitat és molt baixa comparada amb els tensioactius catiónics clàssics [Birnie CR i col., 2000], el seu poder irritant és nul i presenten activitat antimicrobiana [Perez L i col., 2004a]. Per tot això, aquests nous tensioactius són candidats potencials per a la seva possible aplicació tecnològica en medicina pulmonar.