



PLEC DE PRESCRIPCIONS TÈCNIQUES REGULADOR DE LA CONTRACTACIÓ DEL SERVEI D'AVALUACIÓ DE COMPOSTOS EN UN PANELL DE FARMACOCINÈTICA IN VITRO PER AL PROJECTE PID2023-147004OB-I00: SÍNTESIS DE CANDIDATOS A FÁRMACOS INNOVADORES CONTRA ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y DOLOR FINANÇAT PER MICIU/AEI/10.13039/501100011033 I PER FEDER, UE, DEL DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA, TOXICOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA

EXPEDIENT 2025/30

1. Objecte del contracte

L'objecte d'aquest contracte és la realització d'una sèrie d'assajos *in vitro* per a la determinació de diverses propietats de compostos bioactius. En concret, es necessitarà determinar:

- a) La solubilitat de 50 compostos,
- b) La estabilitat microsomal en dues espècies (humà/ratolí) de 30 compostos,
- c) La capacitat d'inhibir citocroms (5 isoformes més comunes) de 8 compostos,
- d) La permeabilitat en una línia cel·lular Caco-2 de 8 compostos,
- e) L'activitat bloquejadora del canal hERG de 8 compostos,
- f) L'estabilitat plasmàtica en dues espècies (humà/ratolí) de 3 compostos i,
- g) La unió a proteïnes plasmàtiques en dues espècies (humà/ratolí) de 3 compostos.

2. Justificació de la contractació:

La contractació està relacionada amb un projecte de recerca en l'àmbit de la química mèdica. En aquest tipus de projectes, un cop sintetitzats i caracteritzats químicament i farmacològicament els compostos bioactius generats, és imprescindible realitzar un cribratge *in vitro* de les seves propietats fisicoquímiques i farmacocinètiques per a seleccionar els compostos més interessants per a posteriors estudis *in vivo*.

El grup no té ni l'equipament ni l'experiència en aquest tipus d'assajos per la qual cosa és imprescindible la seva contractació a un tercer. Per tot això, i perquè la seva realització serà imprescindible per a la totalitat d'objectius del projecte, necessitem contractar aquest servei.

3. Característiques bàsiques del servei que es demana

Les característiques de cadascú dels assajos a realitzar seran:

a) Els assajos de solubilitat es realitzaran a partir de una solució mare (10^{-2} M) del compost a assajar, que s'anirà diluït per a disminuir la molaritat, des de 300 μ M fins a 0.1 μ M, en plaques de 384 pouets amb 1% DMSO: 99% aigua destil·lada. Les mostres s'incubaran a 37 °C i s'analitzaran després de 2 hores, per a obtenir la concentració màxima a la qual els compostos són solubles.

b) Els assajos d'estabilitat microsomal es realitzaran amb microsomes hepàtics de dues espècies (humans i ratolí) a 37 °C. Els compostos s'assajaran a 5 temps (0, 10, 20, 40 i 60 minuts) i es quantificarà el producte romanent per UPLC/MS/MS per a obtenir el percentatge de compost romanent als 60 minuts, la vida mitja ($t_{1/2}$) i l'aclariment intrínsec.



- c) La capacitat dels compostos per a inhibir diverses isoformes del citocrom P450 humà es determinarà emprant enzims humans recombinants de cinc isoformes (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4) i substrats específics.
- d) Per a avaluar el transport i la permeabilitat dels compostos a través de barreres biològiques s'utilitzarà la línia cel·lular Caco-2. S'avaluarà una única concentració de compost i el transport es mesurarà després de 60 minuts. El transport A-B i B-A s'estudiarà amb un pH de 6.5 en A i de 7.5 en B. Les determinacions es faran per triplicat.
- e) L'activitat bloquejadora del canal hERG es realitzarà en un línia cel·lular CHO transfectada amb el canal hERG de potassi.
- f) L'estabilitat plasmàtica es determinarà en plasma humà i de ratolí, després d'incubar a 37 °C. Els compostos s'assajaran a 4 temps (0, 60, 120 i 360 minuts) i es quantificarà el producte romanent per UPLC/MS/MS per a obtenir el percentatge de compost romanent als diferents temps.
- g) La unió a proteïnes plasmàtiques es determinarà a partir d'una solució dels compostos a avaluar en plasma. Les solucions seran incubades a 37 °C durant 4 hores, tractades i analitzades per UPLC/MS/MS per a obtenir el percentatge d'unió de cada compost a les proteïnes plasmàtiques i el percentatge de producte lliure.

4. Termini d'execució/durada del contracte

Una vegada formalitzat el contracte s'estableix com a termini màxim d'execució el 31/08/2027.

El contracte no serà objecte de pròrroga.

Els informes científics (en anglès) s'enviaran per correu electrònic a:

Dr. Santiago Vázquez Cruz, e-mail: svazquez@ub.edu

i

Dr. Diego Muñoz-Torrero López-Ibarra, e-mail: dmunoztorrero@ub.edu

Investigador Principal
Barcelona, 4 de març de 2025