



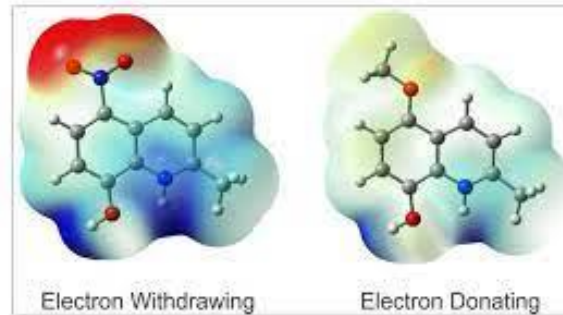
Εθνικόν και Καποδιστριακόν Πανεπιστήμιον Αθηνών
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας
Εργαστήριο Φαρμ. Ανάλυσης

Φαρμακευτική Ανάλυση Ι

4^ο Έτος

Φυσικοχημικές ιδιότητες φαρμακομορίων

Ι. Ντότσικας

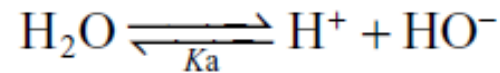


-Οι φυσικοχημικές ιδιότητες των φαρμακομορίων έχουν σημασία και για τη Φαρμ. Ανάλυση.

-Ο ρόλος των λειτουργικών ομάδων (π.χ. Πολικότητα, οξύτητα/βασικότητα, αντίδραση παραγωγοποίησης)

ΟΞΕΑ-ΒΑΣΕΙΣ, pH και pK_a

Πολλά οξέα ή βάσεις έχουν πολύ **ελαττωμένες** όξινες ή βασικές ιδιότητες, αντίστοιχα. Ειδικά όταν οι τιμές pK_a και pK_b είναι > 7



$$K_w = \frac{[\text{H}^+][\text{HO}^-]}{[\text{H}_2\text{O}]} = [\text{H}^+][\text{HO}^-] = 10^{-14}$$

Ασθενή οξέα π.χ. CH₃COOH

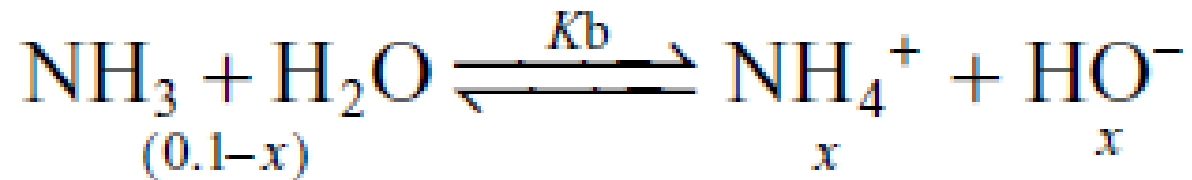


$$K_a = \frac{[\text{A}^-][\text{H}^+]}{[\text{HA}]}$$

$$\text{pK}_a = -\log K_a$$

ΟΞΕΑ-ΒΑΣΕΙΣ, pH και pK_a

Ασθενείς βάσεις:



$$K_b = \frac{[\text{NH}_4^+][\text{HO}^-]}{[\text{NH}_3]}$$

$$1.8 \times 10^{-5} = \frac{x^2}{(0.1-x)}$$

$$\text{p}K_b = -\log K_b$$

pH=11,1 ενώ για ισχυρή βάση ίδιας συγκέντρωσης (0,1 M) π.χ. NaOH, το pH=13

Ρυθμιστικά διαλύματα

Το ρυθμιστικό διάλυμα (buffer) είναι ένα μείγμα ενός οξέος και αντίστοιχης συζυγούς βάσης του. Το διάλυμα αυτό έχει την ικανότητα να διατηρεί την τιμή pH σταθερή, όταν αραιώνεται ή προστίθενται σε αυτό μικρές ποσότητες οξέος ή βάσης.

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

Εξίσωση Henderson-Hasselbalch

Όταν $\text{pH} = \text{p}K_a$, τότε οι συγκεντρώσεις τότε οι συγκεντρώσεις του οξέος και της συζυγούς βάσης A^- θα είναι ίσες.

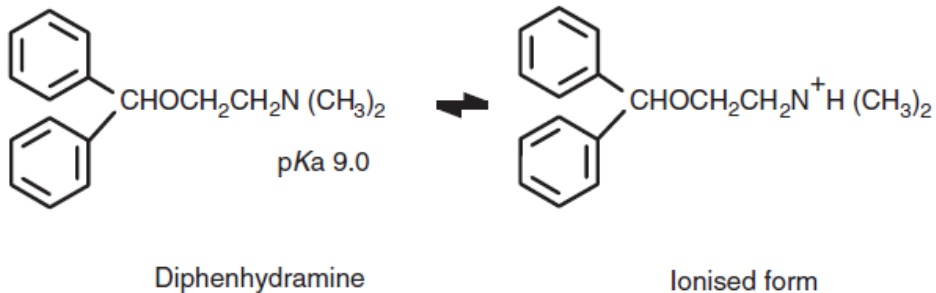
Table 3.1 Common buffers in pharmaceutical analysis

Acid	Acid/base	$\text{p}K_a$
Acetic acid	$\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COO}^-$	4.76
Ammonia	$\text{NH}_4^+ / \text{NH}_3$	9.25
Carbonic acid	$\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$ $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}$	6.35 10.33
Formic acid	$\text{HCOOH}/\text{HCOO}^-$	3.74
Phosphoric acid	$\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}$ $\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}/\text{HPO}_4^-$	2.15 7.20
Tris(hydroxymethyl)aminomethane	$(\text{HOCH}_2)_3\text{C-NH}_3^+ / (\text{HOCH}_2)_3\text{C-NH}_2$	8.07

Ρυθμιστικά διαλύματα

Ένας εναλλακτικός τρόπος έκφρασης της εξίσωσης που δίνει το % ιοντισμού για ένα οξύ ή μία βάση σε συγκεκριμένο pH είναι:

$$\begin{aligned} \text{Οξύ: \% ιοντισμός} &= \frac{10^{\text{pH}-\text{pK}_a}}{1 + 10^{\text{pH}-\text{pK}_a}} \times 100 \\ \text{Βάση: \% ιοντισμός} &= \frac{10^{\text{pK}_a-\text{pH}}}{1 + 10^{\text{pK}_a-\text{pH}}} \times 100 \end{aligned}$$

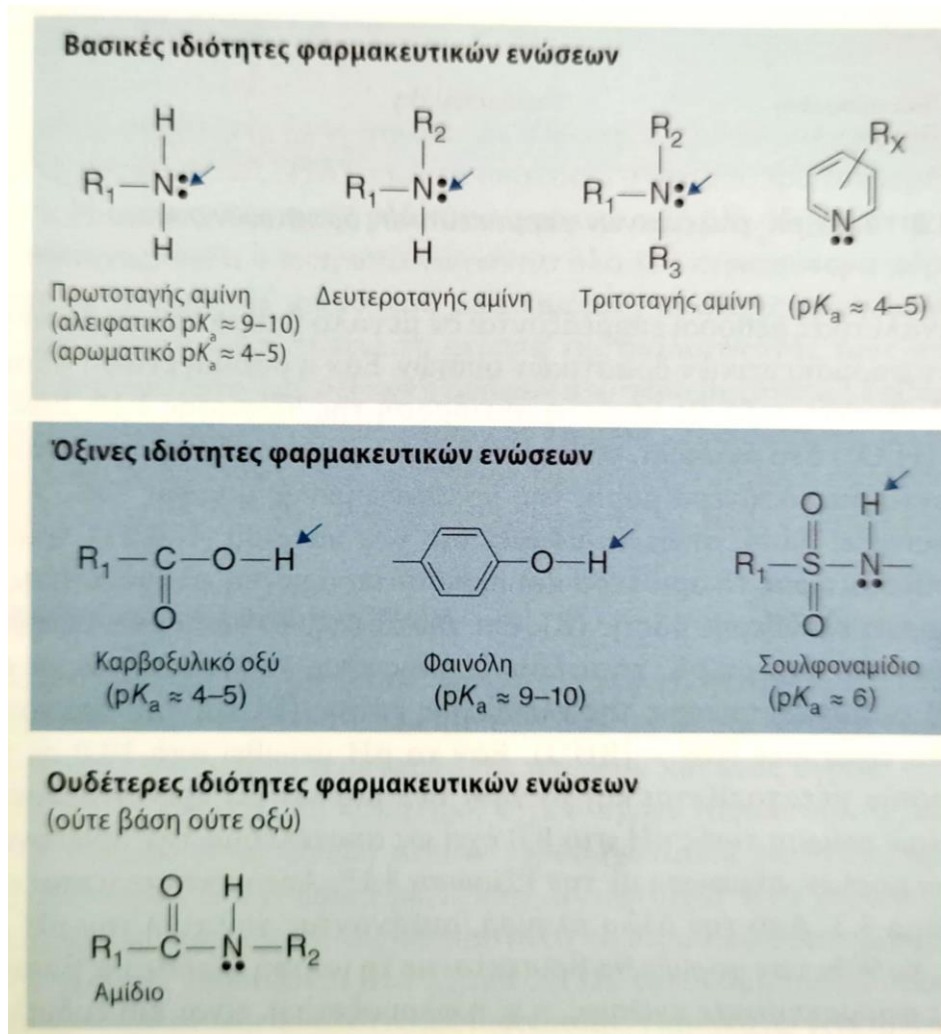


Το ποσοστό ιοντισμού σε pH 7,0:

$$\frac{10^{2.0}}{1 + 10^{2.0}} \times 100 = \frac{100}{101} \times 100 = 99.0\%$$

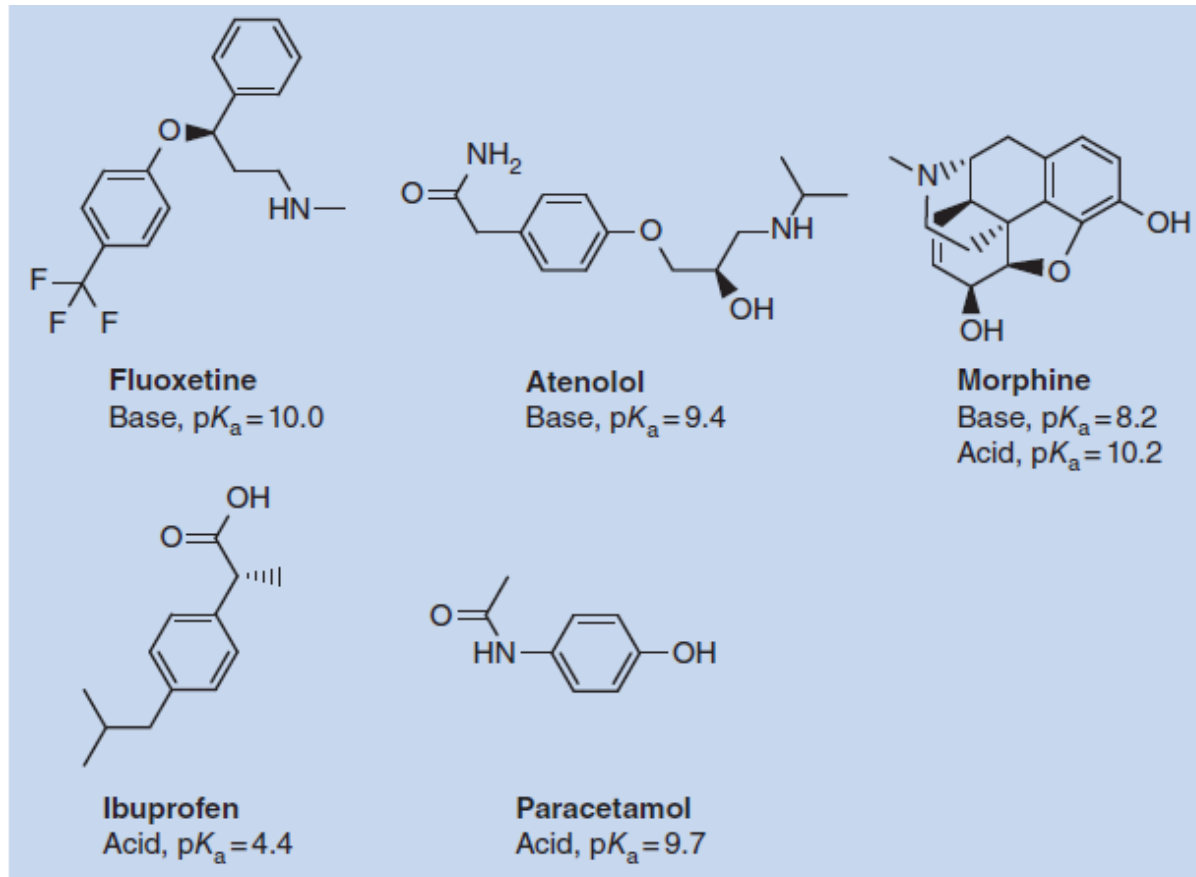
Ιοντισμός φαρμακομορίων

Ο ιοντισμός φαρμακομορίων είναι σημαντικός για την απορρόφηση τους στη συστηματική κυκλοφορία και την κατανομή στους ιστούς



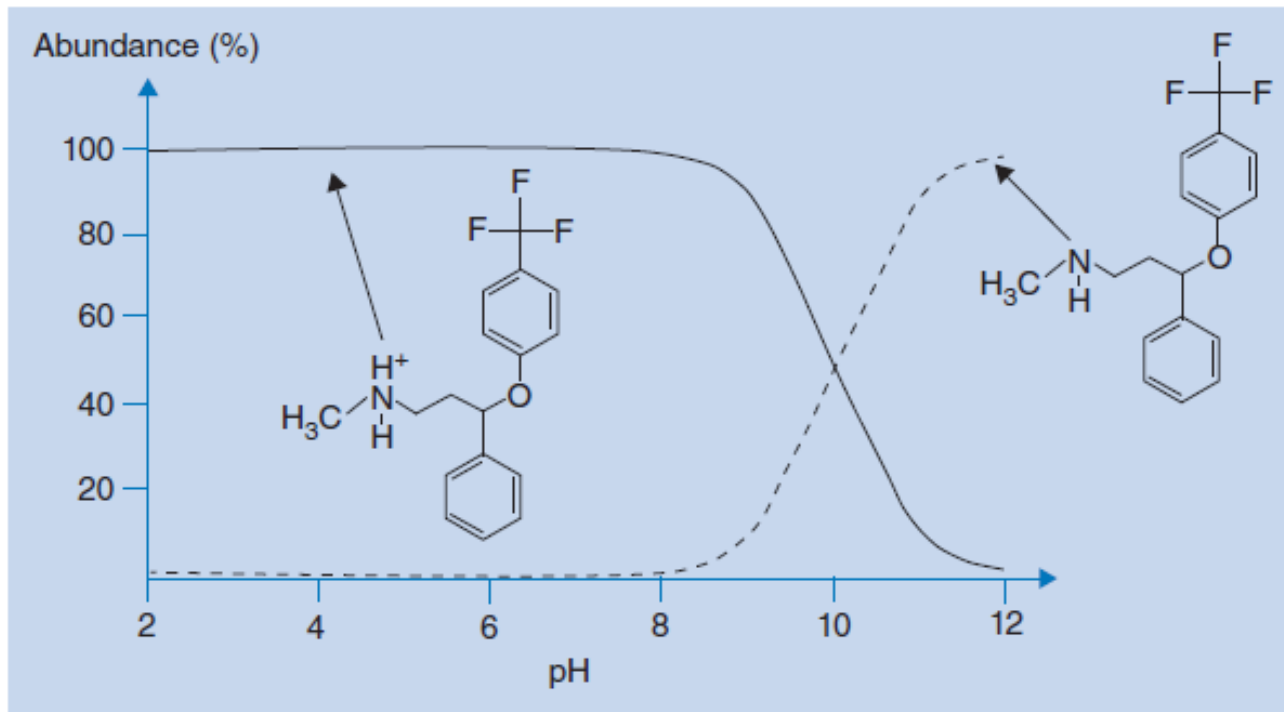
Ιοντισμός φαρμακομορίων

Οι αναλυτικές μέθοδοι επηρεάζονται από τη βασική ή όξινη ισχύ των φαρμακομορίων



Ιοντισμός φαρμακομορίων

Φορτισμένη και αφόρτιστη μορφή της φλουοξετίνης συναρτήσει του pH. Η διαλυτότητά της αυξάνεται με τη μείωση του pH.

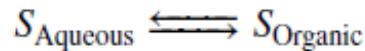
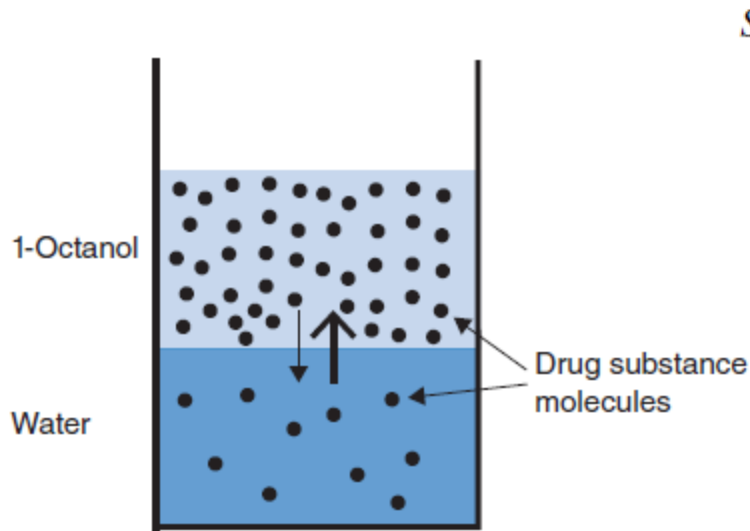


Το αντίθετο συμβαίνει με τα ασθενή οξέα.

Κατανομή μεταξύ φάσεων

Οι φαρμακευτικές ουσίες μπορούν να κατανεμηθούν μεταξύ 2 μη μειγνυόμενων φάσεων (2 υγρών, υγρού & αερίου, στερεού & υγρού).

Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα κατανομής της ουσίας S είναι το σύστημα νερού και οκτανόλης-1



$$K_D = \frac{[S]_{\text{Organic}}}{[S]_{\text{Aqueous}}}$$

Σταθερά Κατανομής K_D

Όσο μεγαλύτερη η σταθερά κατανομής, τόσο μεγαλύτερη η ποσότητα της ένωσης που μεταβαίνει στον οργανικό διαλύτη. Το pH δεν παίζει ρόλο σε ουδέτερες ουσίες.

Οι ενώσεις που είναι ευδιάλυτες στο νερό έχουν μικρή τιμή K_D

Κατανομή μεταξύ φάσεων

Όμως, οι φαρμακευτικές ουσίες δεν είναι κυρίως ουδέτερες, αλλά ασθενή οξέα και ασθενείς βάσεις, που δίστανται (αναλόγως του pH) σε υδατικό περιβάλλον.

Έτσι, για ασθενή οξέα, ο λόγος Κατανομής D ορίζεται ως εξής, λαμβάνοντας υπόψιν τη **συνολική** συγκέντρωση του οξέος

$$D = \frac{[\text{HA}]_{\text{Organic,total}}}{[\text{HA}]_{\text{Aqueous,total}}}$$

Μόνο η αφόρτιστη μορφή περνάει στον οργανικό διαλύτη

$$[\text{HA}]_{\text{Organic,total}} = [\text{HA}]_{\text{Organic}}$$

$$[\text{HA}]_{\text{Aqueous,total}} = [\text{HA}]_{\text{Aqueous}} + [\text{A}^-]_{\text{Aqueous}}$$

Κατανομή μεταξύ φάσεων

Συνεπώς, ο λόγος Κατανομής D γίνεται:

$$D = \frac{[\text{HA}]_{\text{Organic}}}{[\text{HA}]_{\text{Aqueous}} + [\text{A}^-]}$$

που με βάσει τις εξισώσεις ορισμού των K_D και K_a μετατρέπεται σε:

$$D = K_D \frac{[\text{H}^+]}{[\text{H}^+] + K_a}$$

Για τις ασθενείς βάσεις αντίστοιχα ισχύει (K_a είναι η σταθερά διάστασης του συζηγούς οξέος BH^+)

$$D = K_D \frac{K_a}{[\text{H}^+] + K_a}$$

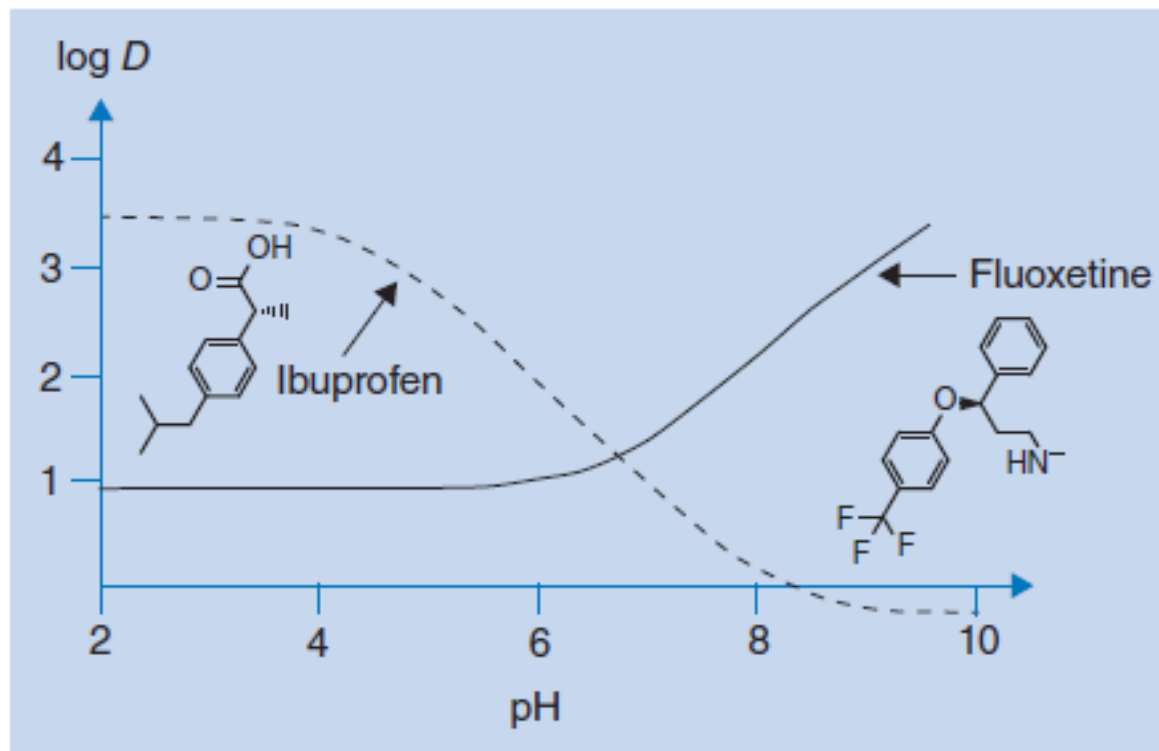
Κατανομή μεταξύ φάσεων

Επομένως, ο λόγος Κατανομής D εξαρτάται από:

- Σταθερά Κατανομής K_D
- pH της υδατικής φάσης
- Τιμή pK_a της ένωσης

Στα ασθενή οξέα ευνοείται η κατανομή της ένωσης στην οργανική φάση όταν τα pH είναι χαμηλό και στις ασθενείς βάσεις όταν είναι υψηλό

Η τιμή $\log D$ παρέχει πληροφορίες σχετικά με την κατανομή των φαρμακομορίων μεταξύ της υδατικής και της οργανικής φάσης. Όταν ο λόγος κατανομής αναφέρεται μεταξύ της **οκτανόλης-1** και του **υδατικού ρυθμιστικού διαλύματος pH 7,4**, τότε συμβολίζεται με **P** .

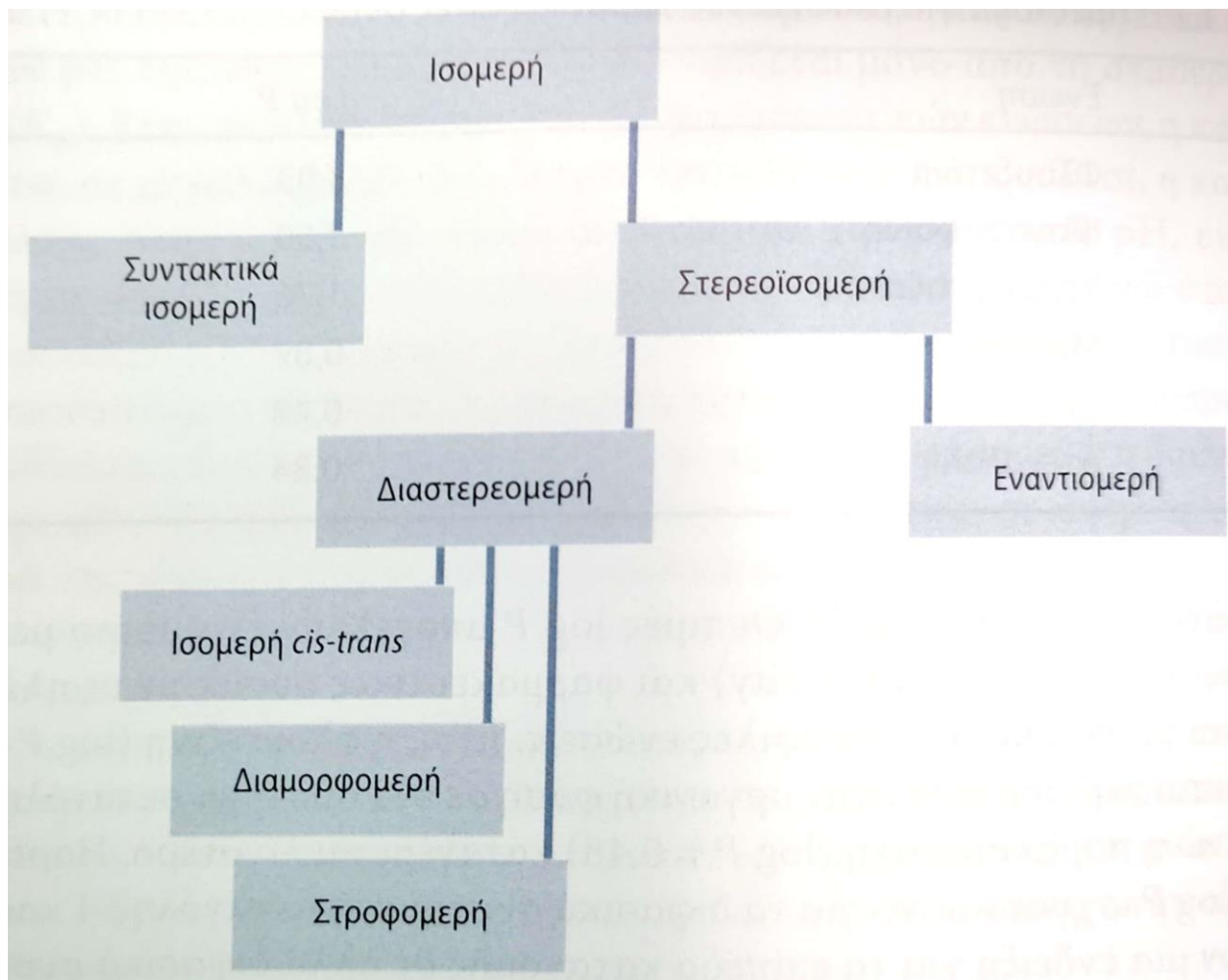


Οι τιμές $\log P$ αποτελούν μέτρο έκφρασης της λιποφιλικότητας

Compound	Log P
Fluoxetine	3.93
Ibuprofen	3.50
Hydrocortisone	1.76
Morphine	0.87
Paracetamol	0.48
Atenolol	0.34

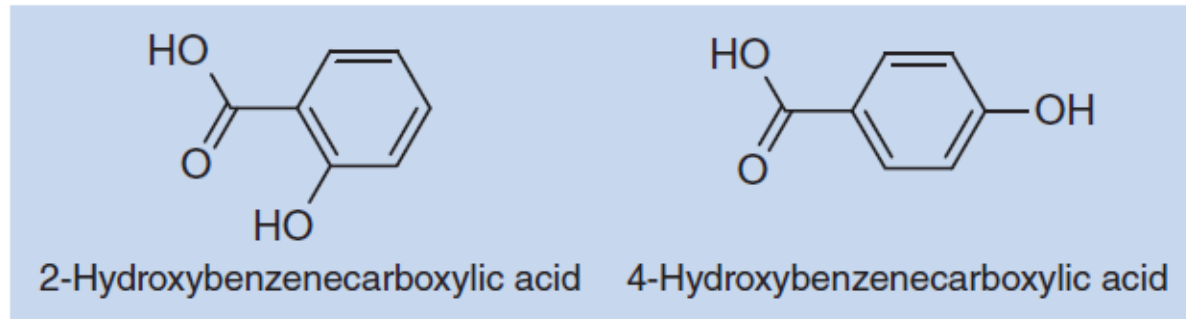
Στερεοχημεία φαρμάκων

Η στερεοχημεία ενός φαρμάκου επηρεάζει σημαντικά τις ιδιότητές του.

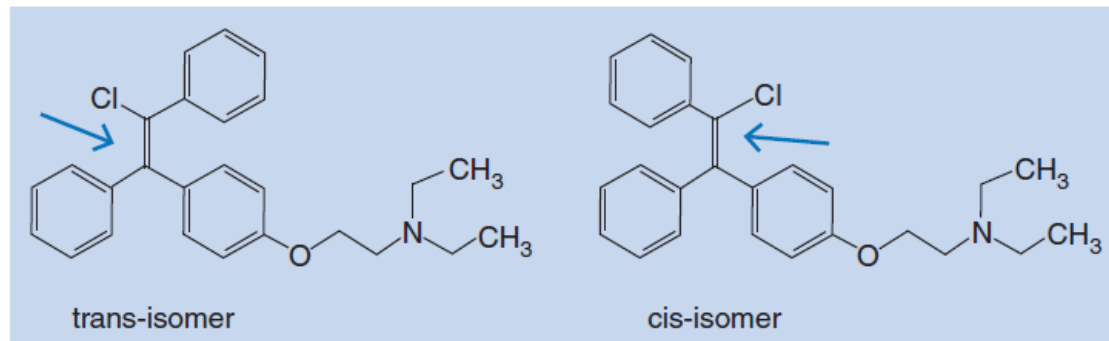


Στερεοχημεία φαρμάκων

Συντακτικά ισομερή



Τα **διαστερομερή** έχουν διαφορετικές φ/χ ιδιότητες, π.χ. σημείο τήξεως και σταθερά κατανομής (διαχωρισμός σε χρωματογραφία)



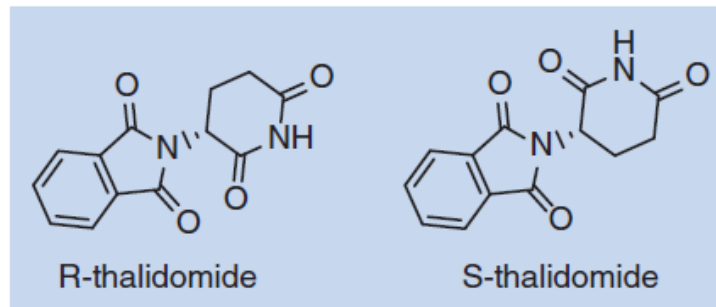
Η κλομιφαίνη είναι μείγμα cis-trans ισομερών

Στερεοχημεία φαρμάκων

Εναντιομερή

Περιέχουν χειρόμορφο κέντρο και το ένα ισομερές αποτελεί είδωλο του άλλου.

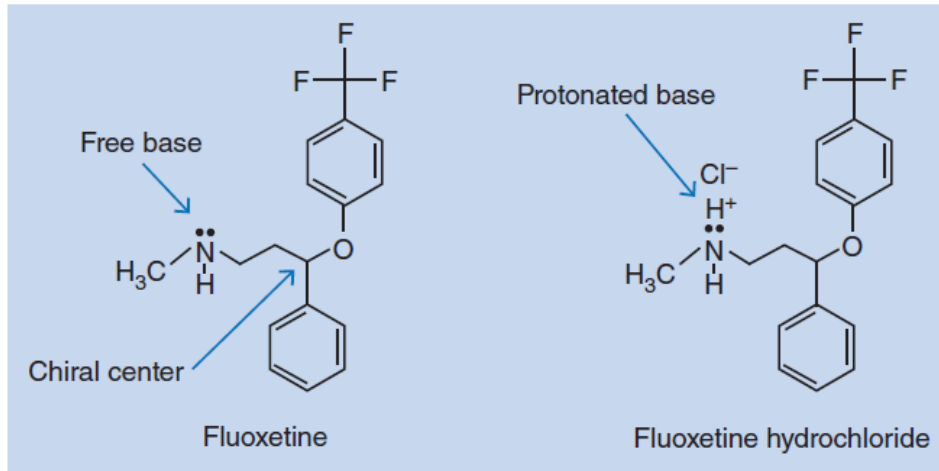
Ένα διάλυμα ένωσης που περιέχει ένα ή περισσότερα χειρόμορφα κέντρα μπορεί να στρέψει το επίπεδο του πολωμένου φωτός αριστερά ή δεξιά, το οποίο συμβολίζεται ως (+) ή (-), αντίστοιχα. Η ονοματολογία R/S αποδίδει καλύτερα τη διαμόρφωση του χειρόμορφου κέντρου.



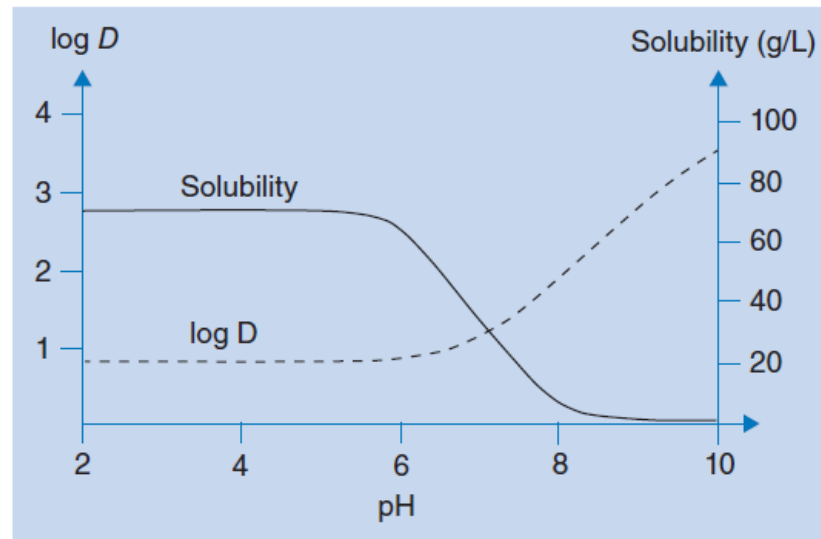
Τα εναντιομερή έχουν τα ίδια φυσικοχημικά χαρακτηριστικά, αλλά δυνητικά διαφορετική φαρμακολογική δράση

Περιπτώσεις φαρμακομορίων

Φλουοξετίνη-βασικό και λιπόφιλο φάρμακο

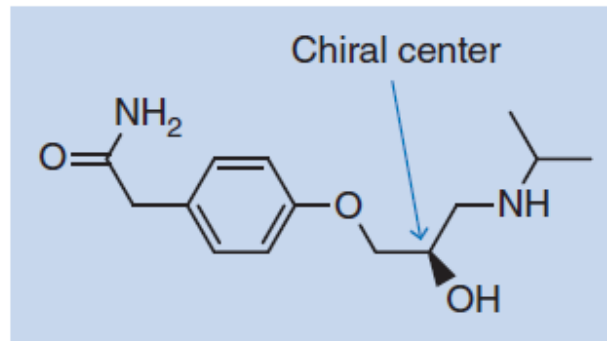


$pK_a = 10,0$ $\log P = 3,93$

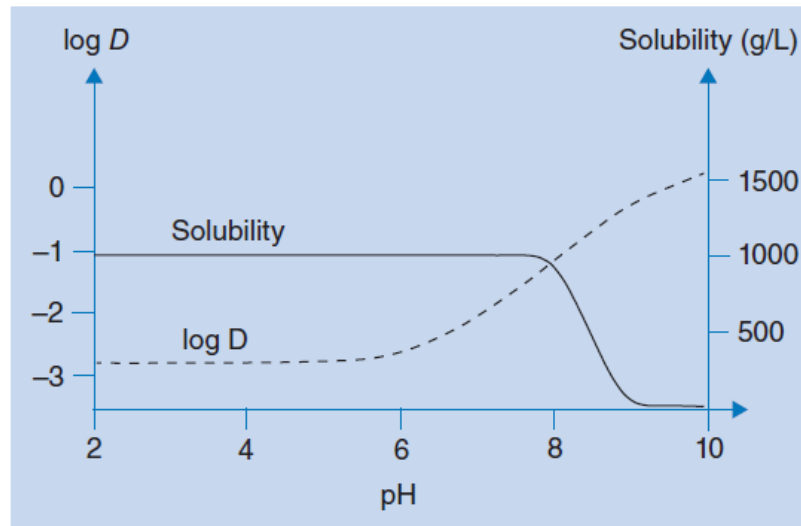


Περιπτώσεις φαρμακομορίων

Ατενολόλη-βασικό και πολικό φάρμακο

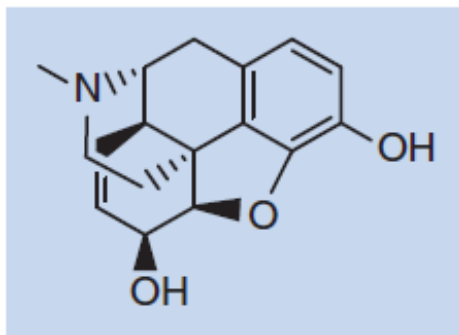


$pK_a = 9,4$ $\log P = 0,34$

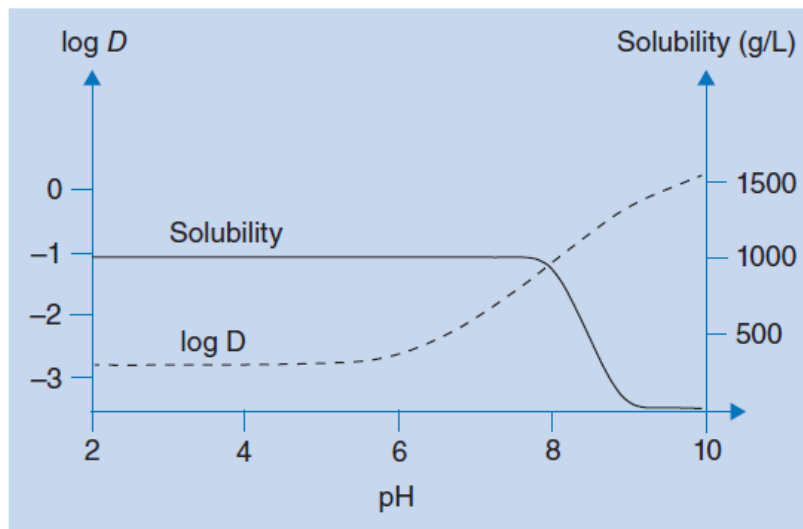


Περιπτώσεις φαρμακομορίων

Μορφίνη- επαμφοτερίζον φάρμακο (+ και - φορτίο)

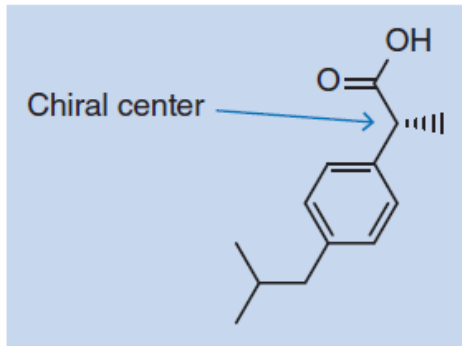


$$pK_{a_{\beta\acute{\alpha}\sigma\eta}} = 8,2 \quad pK_{a_{\omicron\xi\acute{\upsilon}}} = 10,2 \quad \log P = 0,87$$

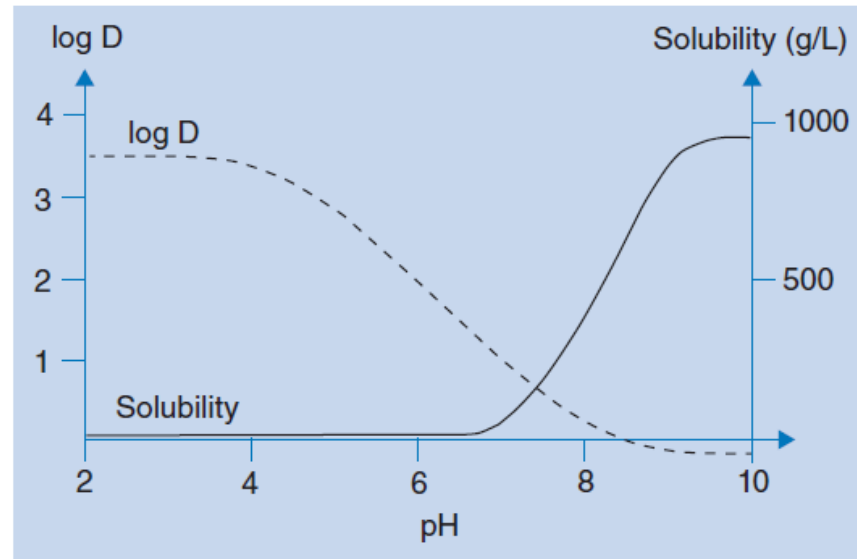


Περιπτώσεις φαρμακομορίων

ιβουπροφαίνη- όξινο φάρμακο

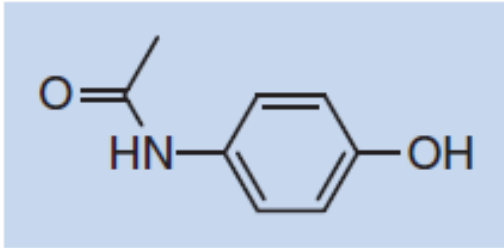


$pK_a = 4,0$ $\log P = 3,50$

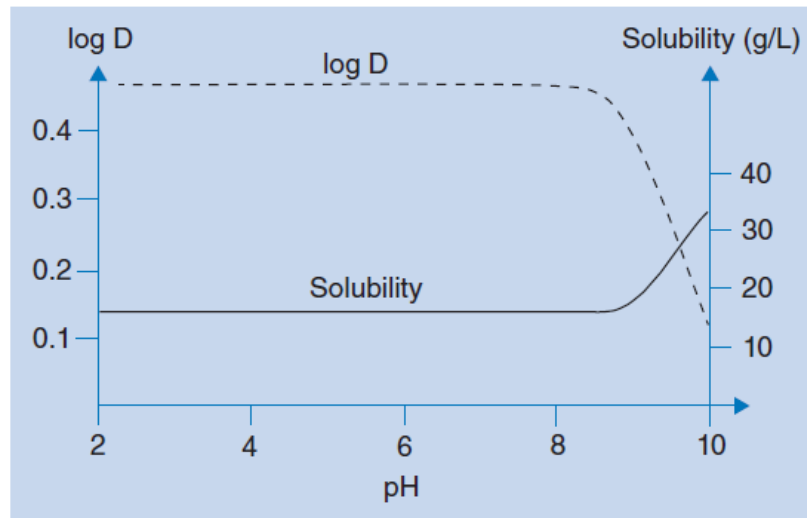


Περιπτώσεις φαρμακομορίων

παρακεταμόλη- ασθενώς όξινο φάρμακο

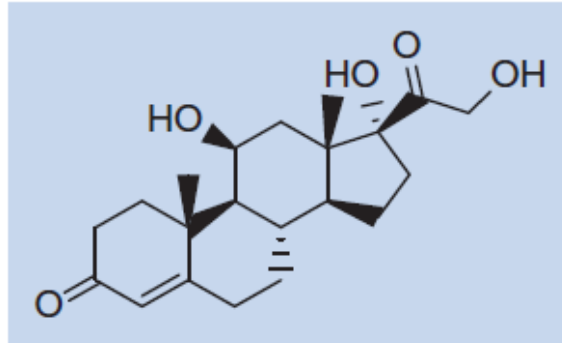


$pK_a = 9,7$ $\log P = 0,48$



Περιπτώσεις φαρμακομορίων

υδροκορτιζόνη- ουδέτερο φάρμακο



$\log P=1,76$