

# ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

## Б13 - Медицинска хемија 1

# Степен јонизације молекула лекова

## Трећа недеља наставе

# Степен јонизације молекула лекова

- Степен јонизације молекула лека ( $\alpha$ ) је значајна детерминанта која указује на способност лека да продире кроз биомембране и на основу које се одређује количина нејонизованог облика и ратворљивост у липидима (липосолубилност).
- $pH$  биокружења директно утиче на степен дифундовања лека у и кроз липидне мембране.
- На степен јонизације највише утичу:
  - $pH$  вредност средине у којој се лек налази
  - $pKa$  вредност молекула лека
- Способност лекова да пролазе кроз липидне мембране зависи од њихове липосолубилности.
- Јони нису липосолубилни и не могу да пролазе кроз мембране.
- Већина лекова спада у слабе киселине или слабе базе:
  - уколико су мање јонизовани, тј. дисосовани онда су више липофилни.

# Утицај $pH$ вредности средине на јонизацију молекула лекова

- $pH$  вредност средине је један од важних фактора који утиче на апсорпцију лекова мењајући њихову јонизованост односно липофилност.
- Кисела средина (ниска  $pH$  вредност):
  - лекови који су слабе киселине су нејонизовани (тј. липофилни) и лако пролазе кроз липидне мембране
  - лекови који су слабе базе су јонизовани и слабо пролазе кроз мембране
- Базна средина (висока  $pH$  вредност):
  - лекови слабе киселине су јонизовани
  - лекови слабе базе су нејонизовани
- Мале промене  $pH$  вредности доводе до великих промена у јонизацији лекова.

## Утицај $pH$ вредности средине на јонизацију молекула лекова

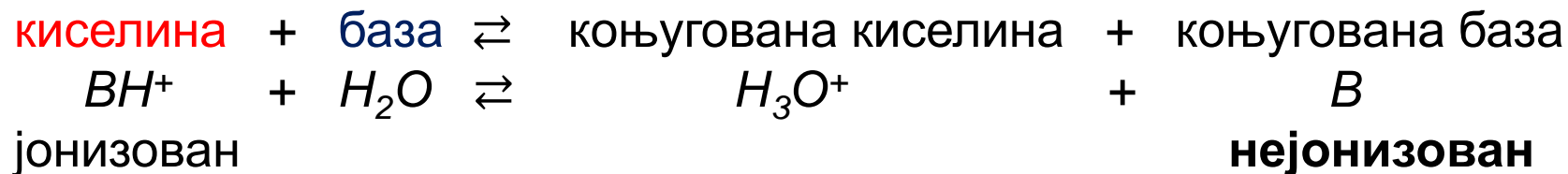
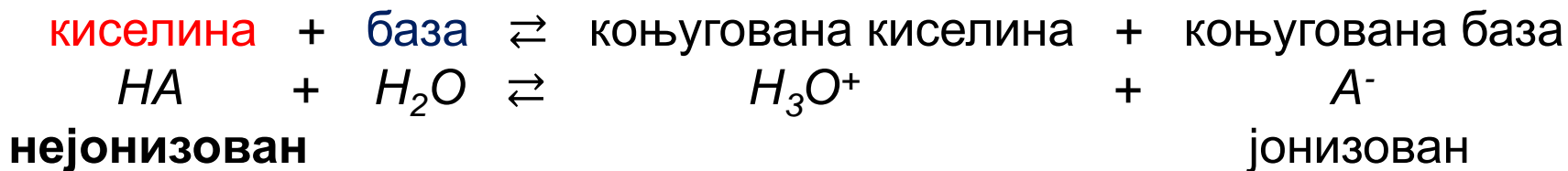
- Након *per os* примене молекула лека прво доспева у желудац (кисела средина:  $pH$  1-6, у зависности од присуства хране).
  - $HA$  киселине (нејонизовани облик лека слабе киселине) са  $pK_a$  4-5 су нејонизоване и апсорбују се делимично кроз слузницу желуца
    - Апсорпција лекова са киселим карактером из танког црева је боља него из желуца јер микровили слузокоже танког црева имају много већу површину за апсорпцију у односу на површину слузокоже желуца.
  - $BH^+$  киселине (јонизовани облик лека слабе базе), као нпр. амини ( $pK_a$  9-10) су протоновани у киселој средини желуца и не могу да се апсорбују док не стигну до танког црева (благо базна средина:  $pH$  8).

*pH* вредности телесних течности  
гастроинтестиналног тракта

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| Усна дупља                           | 6,2 - 7,2 |
| Желудац                              | 1,7       |
| Дванаестопалачно црево –<br>дуоденум | 4,8 - 8,2 |
| Танко црево- јејунум                 | 6,9 - 7,5 |
| Танко црево- илеум                   | 7,6 - 8,0 |
| Дебело црево - колон                 | 7,0 - 7,5 |

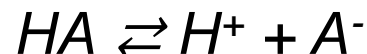
# Утицај кисело-базних особина на степен јонизације молекула лекова

- Познавање  $pK_a$  лека омогућава подешавање  $pH$  вредности током формулације ради обезбеђивања:
  - максималне растворљивости у води (јонизовани облик лека) или
  - максималне растворљивости у неполарној средини (нејонизовани облик)
- Због тога је веома важно познавање кисело-базних особина лекова:



# Утицај кисело-базних особина на степен јонизације молекула лекова

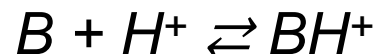
- Равнотежа између јонизованог и нејонизованог облика слабих киселина и база у воденим растворима:
  - За **лекове слабе киселине**, реакција јонизације је:



**HA** - нејонизовани облик лека слабе киселине

**A<sup>-</sup>** - јонизовани облик лека слабе киселине (коњугована база)

- За **лекове слабе базе**, реакција јонизације је:



**B** - нејонизовани облик лека слабе базе

**BH<sup>+</sup>** - јонизовани облик лека слабе базе (коњугована киселина)

# Утицај кисело-базних особина на степен јонизације молекула лекова

- Фармацеутски значајне  $HA$  киселине:
  - еноли (нпр. барбитурати, хидантоин)
  - карбоксилне киселине (нпр. органске киселине са малом релативном молекулском масом, арилсирћетне киселине,  $N$ -арил антранилне киселине, салицилна киселина)
  - амиди и имиди (нпр. сулфонамиди и сахарин)
- Фармацеутски значајне  $BH^+$  киселине:
  - протоновани амини



## Степен јонизације молекула лекова

- Степен јонизације (дисоцијације) неке киселине израчунава се преко њене **константе дисоцијације**
  - однос између концентрација јонизованог и нејонизованог облика:

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

- $K_a$  константа дисоцијације киселине
- $[H^+]$ ,  $[A^-]$  моларне концентрације ослобођених водоникових јона и анјона
- $[HA]$  моларна концентрација нејонизованог облика

## Константа дисоцијације и $pK_a$ вредност

- Константа дисоцијације ( $K_a$ ) има константну вредност за дату супстанцу на датој температури.
  - Јачина киселина и база је директно пропорционална вредности константе дисоцијације  $\longrightarrow$  што је **већа** вредност  **$K_a$**  то је **киселина јача** и обрнуто.
- Константа дисоцијације  $K_a$  се може изразити њеним негативним логаритмом као  $pK_a$ :

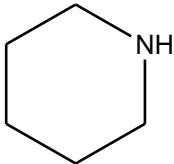
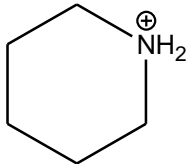
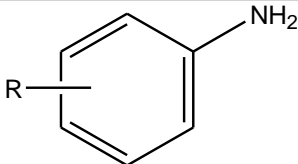
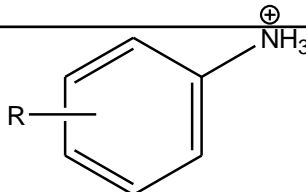
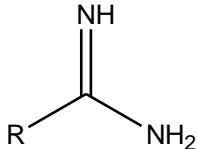
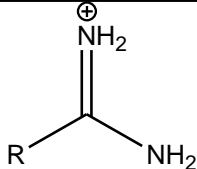
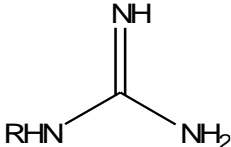
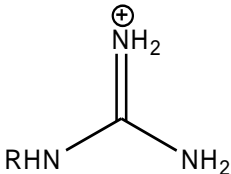
$$pK_a = -\log K_a$$

- Вредност  $pK_a$  представља **јачину** киселина и база, али не даје податке о томе да ли је молекул лека киселина или база:
  - нпр. ако одређена киселина има  $pK_a=3$  то не значи да су све супстанце са овом  $pK_a$  вредношћу киселине (многе слабе базе имају вредности  $pK_a$  2-4)
  - нпр. кокаин је слаба база ( $pK_a=9,5$ ) али то не значи да су све супстанце са  $pK_a$  већом од 7 базе (нпр. феноли који су слабе киселине углавном имају  $pK_a$  вредност око 10)

# Најчешће функционалне групе са киселим карактером које јонизују и њихове $pK_a$ вредности

| Киселе функционалне групе   |                       | Коњуговане базе            |                         |
|---|-----------------------|----------------------------|-------------------------|
| фенол, $pK_a$ 9-11  | $Ar-OH$               | фенола <u>т</u>            | $Ar-O^-$                |
| сулфонамид, $pK_a$ 9-10   | $R-SO_2NH_2$          | сулфонамида <u>т</u>       | $R-SO_2NH^-$            |
| имид, $pK_a$ 9-10   | $R-CO-NH-COR'$        | имида <u>т</u>             | $R-CO-NCOR'$            |
| тиол, $pK_a$ 10-11  | $R-SH$                | тиола <u>т</u>             | $R-S^-$                 |
| тиофенол, $pK_a$ 9-10   | $Ar-SH$               | тиофенола <u>т</u>         | $Ar-S^-$                |
| N-арилсулфонамид,<br>$pK_a$ 6-7   | $R-SO_2NH-Ar$         | N-арилсулфонамида <u>т</u> | $R-SO_2N-Ar$            |
| карбоксилне киселине:<br>алифатичне, $pK_a$ 5-6<br>ароматичне, $pK_a$ 4-5 | $R-COOH$<br>$Ar-COOH$ | карбоксила <u>т</u>        | $R-COO^-$<br>$Ar-COO^-$ |
| сулфонске киселине,<br>$pK_a$ 0-1   | $R-SO_2-OH$           | сулфона <u>т</u>           | $R-SO_2-O^-$            |

# Најчешће *базне* функционалне групе које јонизују и њихове *pKa* вредности

| Базне функционалне групе                         |   | Коњуговане киселине   |   |
|--|---|-----------------------|---|
| алкиламини:<br>1° $pK_a$ 10-11<br>2° $pK_a$ 9-10 |    | алкила <u>монијум</u> |    |
| ариламин,<br>$pK_a$ 9-11                         |    | арила <u>монијум</u>  |    |
| имин, $pK_a$ 3-4                                 | $R-CH=NH$   | имини <u>јум</u>      | $R-CH=NH_2^+$   |
| амидин,<br>$pK_a$ 10-11                          |  | амидини <u>јум</u>    |  |
| гванидин,<br>$pK_a$ 12-13                        |  | гванидини <u>јум</u>  |  |

## *pKa* вредност

- Да би се на основу *pKa* вредности приближно одредили да ли је неки молекул лека јака или слаба киселина, тј. база, користи се опште правило:
  - *pKa* < 2 → јака киселина; коњугована база нема изражене базне особине у води
  - *pKa* 4-6 → слаба киселина; слаба коњугована база
  - *pKa* 8-10 → веома слаба киселина; коњугована база постаје јача
  - *pKa* > 12 → лек заправо нема киселе особине у води; јака коњугована база

## *pKa* вредности појединих лекова

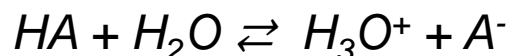
| Једињење      | <i>pKa</i>                      |
|---------------|---------------------------------|
| Киселине      |                                 |
| Аспирин       | 3,5                             |
| Парацетамол   | 9,5                             |
| Фенобарбитон  | 7,4                             |
| Базе          |                                 |
| Кокаин        | 8,6                             |
| Диазепам      | 3,3                             |
| Дифенхидрамин | 9,0                             |
| Амфолити      |                                 |
| Морфин        | 8,0 (амин) и 9,9 (фенол)        |
| Адреналин     | 8,7 (амин), 10,2 и 12,0 (фенол) |

## *Henderson-Hasselbach*-ова једначина

- Након примене лека (слабе базе или слабе киселине) *in vivo*, лек ће јонизовати у већем или мањем степшenu у зависности од вредности његове  $pK_a$  и  $pH$ -вредности биокружења у којој се лек налази.
- Једначина на основу које се предвиђа степен јонизације молекула лека ( $\alpha$ ) у зависност од  $pH$  и  $pK_a$  изводи се из *Henderson-Hasselbach*-ове једначине.
- Ова једначина користи се за израчунавање  $pH$  воденог раствора киселине или базе на основу познате  $pK_a$  вредности.

## *Henderson-Hasselbach-ова једначина*

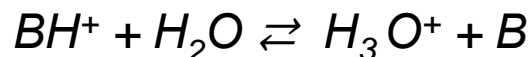
- За слабе киселине које јонизују према једначини:



где је  $K_a = \frac{[H_3O^+] \times [A^-]}{[HA]}$ , *Henderson-Hasselbach-ова једначина* је:

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

- За слабе базе које јонизују према једначини:



где је  $K_a = \frac{[H_3O^+] \times [B]}{[BH^+]}$ , *Henderson-Hasselbach-ова једначина* је:

$$pH = pK_a + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$



# Степен јонизације молекула лекова

- Ако је  $\alpha=1$  то значи да је супстанца 100% јонизована, а ако је нпр. 0,7 то значи да је 70% молекула у јонизованом а 30% у нејонизованом облику.
- Степен јонизације киселине:

$$\alpha_a = \frac{K_a}{K_a + [H^+]} = \frac{1}{1 + 10^{pK_a - pH}}$$

- Степен јонизације базе:

$$\alpha_b = \frac{[H^+]}{[H^+] + K_a} = \frac{1}{1 + 10^{pH - pK_a}}$$

## Проценат јонизације

- Понекад је корисно одредити и **проценат јонизованог облика молекула лека**. У зависности од тога да ли лек има киселе или базне особине користимо следеће једначине:
- За лекове са киселим особинама:

$$\% \text{ јонизације} = \frac{100}{1 + 10^{pK_a - pH}}$$

- За лекове са базним особинама:

$$\% \text{ јонизације} = \frac{100}{1 + 10^{pH - pK_a}}$$

## Степен јонизације молекула лека на основу $pH$ вредности

- Степен јонизације слабе киселине повећава се са порастом  $pH$  вредности раствора, а степен јонизације слабе базе опада са повећањем  $pH$  раствора.
- Јонизовани облик омогућава леку добру растворљивост у води и добру везивну интеракцију са његовим протеинским ефектором.
- Уколико је  $pH$  вредност средине једнака  $pK_a$  вредности лека, степен јонизације ће бити 0,5 и за киселине и за базе, а то значи да ће 50% молекула лека бити у јонизованом а 50% у нејонизованом облику.

## Степен јонизације молекула лека на основу $pH$ вредности

- Познато је да су лекови са  $pK_a$  6-8 приближно 50% јонизовани при  $pH$  крви (7,4).
- Међутим, ако је  $pH$  раствора већа за једну јединицу од вредности  $pK_a$  киселине (или мања за једну јединицу од  $pK_a$  коњуговане киселине неке базе), онда ће проценат јонизоване супстанце расти до 90%.
- Ако се пак  $pH$  повећа за две јединице у односу на вредност  $pK_a$  киселине (или смањи за две јединице у односу на  $pK_a$  коњуговане киселине неке базе), онда ће се проценат јонизоване супстанце повећати на 99% и тако редом.

# Степен јонизације молекула лека на основу $pH$ вредности

| За слабе киселине                                  | За слабе базе                                      |
|--|--|
| $pH=pK_a$ око 50% молекула лека је јонизовано      | $pH=pK_a$ око 50% молекула лека је јонизовано      |
| $pH=pK_a+1$ око 90% молекула лека је јонизовано    | $pH=pK_a-1$ око 90% молекула лека је јонизовано    |
| $pH=pK_a+2$ око 99% молекула лека је јонизовано    | $pH=pK_a-2$ око 99% молекула лека је јонизовано    |
| $pH=pK_a+3$ око 99,9% молекула лека је јонизовано  | $pH=pK_a-3$ око 99,9% молекула лека је јонизовано  |
| $pH=pK_a+4$ око 99,99% молекула лека је јонизовано | $pH=pK_a-4$ око 99,99% молекула лека је јонизовано |

## Кинетика молекула лекова у *in vivo* окружењу у зависности од $pH$ вредности средине

- Смањењем  $pH$  вредности урина (нпр. применом амонијум хлорида) убрзава се излучивање слабих база а успорава излучивање слабих киселина.
- Повећањем  $pH$  вредности урина (нпр. применом натријум-бикарбоната) смањује се излучивање слабих база а повећава излучивање слабих киселина.
- Повећање  $pH$  вредности плазме (применом натријум-бикарбоната) доводи до преласка слабо киселих лекова из ЦНС-а у плазму.
- Смањење  $pH$  вредности плазме (применом инхибитора карбоанхидразе, ацетазоламида) резултује повећањем концентрације слабо киселих лекова у ЦНС-у и њихове неуротоксичности.

## Значај степена јонизације и $pK_a$ вредности лекова

- Познавањем степена јонизације молекула лека и његове  $pK_a$  вредности може се предвидети понашање лека у организму, тј. одредити одакле ће се лек апсорбовати и до којих циљних ткива ће допрети.
- Ако је молекул лека претежно у нејонизованом облику онда ће пролазити кроз липидне мембране, јер је липофилан.
- Ако је молекул лека у јонизованом облику онда ће бити растворљивији у води што је значајно за примену лека и његову дистрибуцију у плазми.

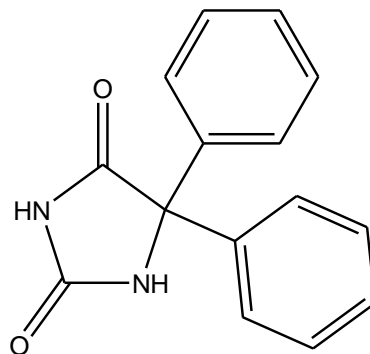
## Значај степена јонизације и $pK_a$ вредности лекова

- Молекул лека који је у анјонском облику може да се везује за протеине плазме, док лек у катјонском облику може да се везује за нуклеинске киселине.
- Могуће је регулисати реапсорпцију или излучивање лека из организма (преко закисељавања и алкализације урина).
- Значај одређивања степена јонизације се огледа и у процесу синтезе и дизајна одређеног лека, с обзиром на чињеницу да већина лекова јонизује на различитим  $pH$  вредностима телесних течности.



## Значај степена јонизације и $pK_a$ вредности лекова- пример фенитоина

- Помоћу степена јонизације може се објаснити због чега приликом употребе неких препарата долази до проблема и иритација услед великих промена  $pH$  вредности.
- $pH$  вредност инјекције фенитоина ( $HA$  киселина;  $pK_a$  8,3) треба да се подеси на 12 помоћу раствора натријум хидроксида како би се омогућила потпуна јонизација и побољшала растворљивост у води.
- У теорији,  $pH$  вредност овог инјекционог раствора од 10,3 би омогућила растворљивост фенитоина у води, јер би око 99% лека било у анјонском облику коњуговане базе.



фенитоин

## Значај степена јонизације и $pK_a$ вредности лекова- пример фенитоина

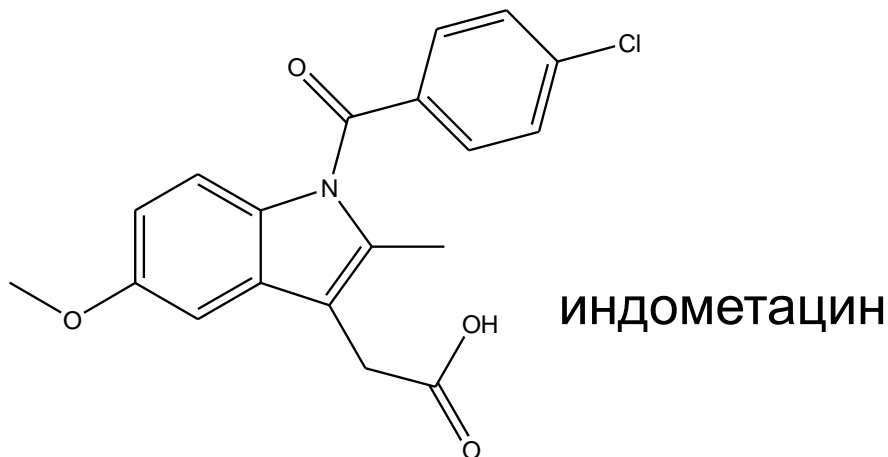
- Међутим, да би се смањила концентрација фенитоина у нерастворљивом киселом облику и одржала висока базност раствора, требало би повећати  $pH$  вредност на 12 како би скоро 100% лека било у јонизованом облику.
- Чак и у тим условима неопходно је приликом формулације користити раствараче (40% пропилен гликола, 10% етанола, 50% воде за инјекције) како би се омогућило потпуно растварање фенитоина.

## Значај степена јонизације и $pK_a$ вредности лекова- пример фенитоина

- Након припремања овакве формулације добија се високо базни инјекциони раствор фенитоина који код пацијента доводи до иритације.
- Оваква *i.v.* инјекција не би требало да се примењује истовремено са другим *i.v.* растворима којима је  $pH$  подешен на физиолошку вредност од 7,4.
- Разлог за то је чињеница да би снижење нивоа  $pH$  вредности довело до таложења нејонизованог фенитоина у раствору, што би био узрок иритација на месту примене.

## Значај степена јонизације и $pK_a$ вредности лекова- пример индометацина

- Подешавање  $pH$  вредности раствора лековите супстанце са циљем повећања растворљивости молекула лека у води некада може довести до нарушавања хемијске стабилности.
- Пример је индометацин ( $HA$  киселина;  $pK_a$  4,5) који је нестабилан у базној средини. Због тога је пожељно формулисати течни дозни облик за *per os* примену у облику суспензије која има  $pH$  вредност 4-5.



индометацин

## Значај степена јонизације и $pK_a$ вредности лекова- пример индометацина

- С обзиром на то да је ова  $pH$  вредност приближна вредности  $pK_a$  индометацина, само ће 50% молекула бити у јонизованом облику који је растворљив у води.
- Када је индометацин неопходно применити *i.v.* путем онда се користи формулација у облику лиофилизираног прашка  $Na$ -ове соли, која се реконституише непосредно пре примене.
- Једино се на тај начин може обезбедити хемијска стабилност индометацина.