

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДМЕСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

Б13 - Медицинска хемија 1

Растворљивост лекова

Пета недеља наставе

Растворљивост лекова

Растворљивост лекова у води и мастима је значајан фактор који утиче на:

- ефикасност
- формулацију
- апсорпцију
- дистрибуцију

Растворљивост лекова зависи од:

- хемијске структуре
- природе растварача

Растворљивост лекова

Описано је неколико теоријских метода за одређивање растворљивости али ниједна није довољно обимна и прецизна да се користи за униформну процену растворљивости. Због тога се растворљивост лека увек одређује експериментално.

Растворљивост чврстих супстанци у растварачима је зависна од температуре. Са порастом температуре најчешће (али не увек) расте и растворљивост.

Растворљивост лекова се одређује на:

- собној температури (25°C),
- температури тела (37°C)

Константа производа растворљивости

Растворљивост умерено растворних супстанци које јонизују у води се може изразити у стандардним јединицама ($\text{cm}^3/100\text{cm}^3$ [%v/v]; g/100g растварача [%w/w]; $\text{g}^3/100\text{cm}^3$ [% w/v]; моларитет и молалитет).

Такође, растворљивост се може изразити и кроз константу производа растворљивости (K_{sp}). Равнотежа се успоставља између слабо растворне супстанце C_xA_y у талогу и јона у засићеном раствору. Дефинише се као:

$$K_{sp}=[\text{C}^+]^x[\text{A}^-]^y$$

K_{sp} је мера ограничене растворљивости соли; што је вредност већа то значи да се ради о растворљивијој соли.

Утицај заједничког јона

Растворљивост супстанци које јонизују се смањује услед присуства других јона.

Присуство A^- јона из јонског једињења BA ће смањити јонизацију јонског једињења CA а самим тим и његову растворљивост. Овај феномен је познат као утицај заједничког јона.

Нпр. водоникови јони у желуцу ће смањити јонизацију свих лекова слабих киселина, који су умерено растворни у води, што може повећати њихову апсорпцију из желуца услед повећања концентрације нејонизованог лека у раствору. Транспорт ненаелектрисаних молекула је много лакши кроз биолошке мембране у односу на транспорт наелектрисаних молекула.

Растворљивост и структура лека

Растворљивост једињења зависи од степенa солватације у растварачу и структурних карактеристика супстанце.

Растворљивост органских једињења у води зависи од броја и природе поларних група у структури као и од величине угљоводоничног низа. Уопштено говорећи, што је већи број поларних група у односу на број угљеника у структури, једињење је растворљивије у води. Поларне групе које јонизују у води ће много више повећати растворљивост једињења од оних које не јонизују у води. Ароматична једињења су мање растворна у односу на одговарајућа неароматична једињења.

Коришћењем ових општих правила могуће је проценити растворљивост једињења са сличним угљоводоничним низом. Међутим, што је структура сложенија процена раствољивости је мање тачна.

Потенцијал растварања функционалних група у води

Функционална група	Потенцијал растварања у води	
	Монофункционална једињења	Полифункционална једињења
Карбоксилна киселина	5-6 C атома	3 C атома
Фенол	6-7 C атома	3-4 C атома
Алкохол	5-6 C атома	3 C атома
Амид	6 C атома	2-3 C атома
Амино-халогено хидрат		20-30 C атома
Амин	6-7 C атома	3 C атома
Етар	4-5 C атома	2 C атома
Естар	6 C атома	3 C атома
Алдехид	4-5 C атома	2 C атома
Кетон	5-6 C атома	2 C атома
Фенолат		20-30 C атома
Кватернерни амонијум хлорид		20-30 C атома
Уреа, карбонат, карбамат		2 C атома

Значај растворљивости лекова у води

Растворљивост лека у води и његово понашање у воденој средини је од посебног значаја сходно томе да ћелије садрже око 65% воде. У живој материји вода представља инертни растварач, дисперзиони медијум за колоидне растворе и нуклеофилни реагенс у бројним биолошким реакцијама.

Захваљујући доброј растворљивости у води олакшано је:

- тестирање токсичности лекова,
- испитивање њихове биоискористљивости и
- клиничка примена.

Све ово наводи на закључак да је један од основних захтева приликом дизајнирања да лек има одговарајући степен растворљивости у води.

Значај растворљивости лекова у води

Лекови који се примењују орално у чврстом облику или у облику суспензије морају да се растворе у желудачном соку пре него што се апсорбују и транспортују путем системске циркулације до места дејства.

Брзина и степен растварања лековите супстанце из фармацеутског облика су главни фактори који контролишу апсорпцију тог лека.

Степен растворљивости лека зависи од физичких особина дозног облика и хемијске структуре лека.

Брзина растварања зависи само од растворљивости лека, на коју утиче искључиво хемијска структура лека.

Значај растворљивости лекова у води

Одабир дозног облика лека је више питање формулације лека и не представља предмет разматрања медицинске хемије, али дизајн структуре полазног једињења са посебним освртом на растворљивост је предмет изучавања медицинске хемије.

Значај растворљивости лекова у води

Пожељно је да потенцијални лек има умерен степен растворљивости у води, али и слаба раствољивост лека у води може имати своје предности у терапији. Нпр. пирантел ембонат, који се користи за лечење паразитарних инфекција на нивоу ГИТ-а, је нерастворан у води. Слаба растворљивост лека у води заједно са поларном природом соли доводи до слабе апсорпције лека из желуца и већи део примењене дозе лека остаје у ГИТ-у, што је у овом случају и пожељно јер ту и остварује дејство.

Слаба растворљивост лека у води може се искористити и за прављење депо облика, формулација за жвакање и да се маскира горак укус лекова (укус лека зависи од супстанци које су растворне у води).

Побољшање растворљивости

Растворљивост полазног једињења може се побољшати на три основна начина:

- грађењем соли (активност лека се задржава, али се може променити потентност лека);
- увођењем група са великим потенцијалом растварања (може да се промени активност лека);
- коришћењем посебних дозних облика.

Грађење соли

Грађење соли побољшава растварање киселих и базних лекова у води, јер соли ових лекова дисосују у води стварајући хидратисани јон:



Водонични и хидроксилни јони могу да ометају ову равнотежу уколико се вежу за настале катјоне или анјоне и притом створе мање растворне киселине или базе. Такође и pH вредност биолошких течности може да утиче на растворљивост лекова а самим тим и на њихову активност.

Повећањем хидрофилне природе соли може се побољшати растворљивост лека у води. Међутим, постоје и изузеци од правила и сваку со треба посматрати са аспекта њених особина.

Грађење соли

Лекови са киселим карактером се најчешће преводе у металне или аминокиселине соли, док се соли органских киселина обично користе за базне лекове.

Анијони и извори анијона	Катјони и извори катјона
Сирћетна киселина - ацетати	Натријум – јон натријума (Na^+)
Лимунска киселина - цитрати	Калцијум – јон калцијума (Ca^{2+})
Млечна киселина - лактати	Цинк – јон цинка (Zn^{2+})
Винска киселина - тартарати	Диетаноламин (R_2NH_2)
Хлороводонична киселина - хлориди	N-метилглукамин (RNH_2CH_3)
Сумпорна киселина - сулфати	2-аминоетанол ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) RNH_3
Сумпорна киселина - хидрогенсулфати	

Грађење соли

Степен растворљивости соли зависи од структуре базе или киселине која је коришћена за грађење соли. Нпр. киселине и базе које у својој структури садрже групе са великим капацитетом растварања у води градиће соли које ће бити растворљивије у води у односу на једињења која не садрже овакве групе у својој структури.

Међутим, уколико је лек превише растворан у води он се неће растварати у липидима тако да ће се тешко транспортовати кроз липидне мембране. Због тога његова активност може бити смањена или почетак деловања тог лека може бити одложен.

Такође и соли које нису растворне у води су мање активне него соли растворне у води, јер је њима теже да допру до места дејства у организму.+

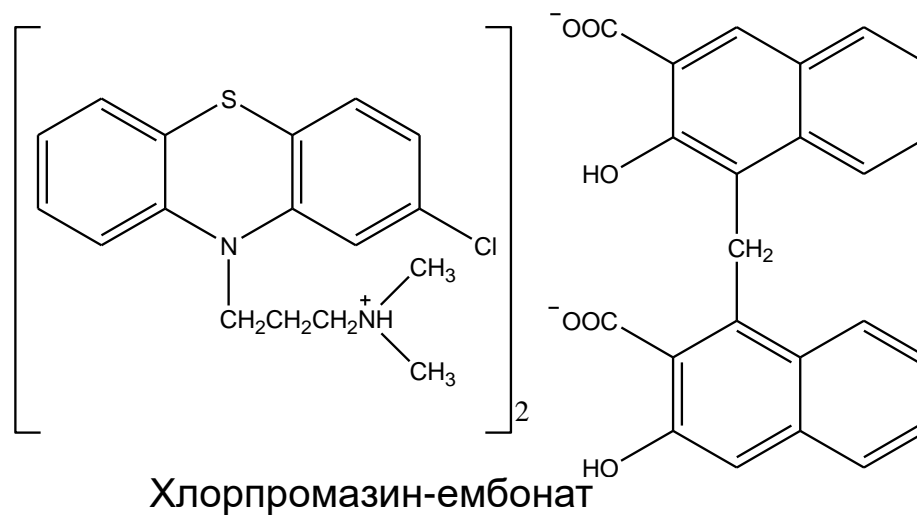
Грађење соли

Неке соли које нису растворне у води дисосују у танком цреву при чему настају слободне киселине и слободне базе. Ово својство се може искористити у испоруци лекова, нпр. еритромицин стеарат дисосује у танком цреву и ослобађа антибиотик еритромицин који се апсорбује као слободна база.

Соли са слабом растворљивошћу у води се могу користити као депо лекови. Нпр. пеницилин Г прокаин има растворљивост око 0.5g на 100g воде. Када се ова со примени интрамускуларно у виду суспензије она делује као депо препарат.

Грађење соли

Грађење соли се такође користи за промену укуса лека, како би укус лека био прихватљивији за пацијента. Нпр. антипсихотик хлорпромазин хлорхидрат је растворљив у води, али има веома горак укус што је неприхватљиво за неке пацијенте. Овај лек у облику соли ембоната готово да нема укус и представља добру алтернативу јер се може применити орално у виду суспензије.



Увођење група са великим потенцијалом растварања у води

Увођење група са великим потенцијалом растварања у води у структуру молекула се може објаснити са неколико аспеката:

- врсте група које се уводе
- да ли је увођење реверзибилно или иреверзибилно
- позиција тј. место увођења
- хемијски механизми увођења група

Увођење група са великим потенцијалом растварања у води – врсте група

Поларне групе

Увођење поларних група у структуру једињења условљава настанак аналога са већом растворљивошћу у води у односу на полазно једињење. Поларне групе које јонизују или граде релативно јаке интермолекулске везе са водом доводе до стварања аналога са повећаном растворљивошћу у води.

Увођење јако поларних алкохола, амина, амида, карбоксилних киселина, сулфонске киселине и окси-фосфорних киселина, које могу да формирају релативно стабилне хидрате са водом, обично резултује настанком аналога са повећаном растворљивошћу у води у односу на аналоге који би настали увођењем мање поларних група као што су алдехидна и кето група.

Увођење слабо поларних група (естри карбоксилних киселина, арил халогениди и алкил халогениди) неће значајно повећати растворљивост у води и могу повећати растворљивост у липидима.

Увођење група са великим потенцијалом растварања у води – врсте група

Киселе и базне групе

Увођење киселих и базних група је нарочито корисно јер учествују у грађењу соли, а самим тим омогућавају већи дозни опсег за дозне облике финалног производа. Међутим, формирање цвитер јона, увођењем било киселе групе у структуру која садржи базу или пак базне групе у структуру која садржи киселу групу, може такође смањити растворљивост у води.

Мање је вероватно да увођење киселих група у структуру полазног једињења мења врсту деловања, али може променити хемолитичке особине аналога.

Увођење група са великим потенцијалом растварања у води – врсте група

Киселе и базне групе

Увођење ароматичне групе са киселим карактером обично доводи до појачања антиинфламаторне активности молекула, док се карбоксилне киселине са α -функционалном групом могу понашати као хелирајући агенси.

Базне групе које се растварају у води имају тенденцију да мењају начин деловања, јер базе често интерагују са неуротрансмитерима и биолошким процесима који укључују аmine. Инкорпорирањем база у структуру омогућава се формулисање лекова у облику различитих соли.

Нејонизујуће групе немају недостатке које имају киселе и базне групе.

Увођење група са великим потенцијалом растварања у води – врсте група

Мултифункционалне групе

Осим појединачних група, у структуру се могу уводити и мултифункционалне групе тј. читава једињења, нпр. глукоза. Степен растворљивости након увођења нових група се не може прецизно предвидети, јер на њега утичу и други фактори.

Метални катјони

Увођење металних катјона може довести до нагомилавања ових јона у организму, што може бити штетно за пацијента.

Увођење група са великим потенцијалом растварања у води – реверзибилно и иреверзибилно увођење група

Групе које су директно везане за угљоводонични низ полазног једињења мање реактивним везама као што су C-C, C-O, C-N, се углавном везују иреверзибилно.

Групе као што су: естарска, амидна, фосфатна, сулфатна и гликозидна се везују реверзибилним везама за полазно једињење при чему формирају аналоге који ће се у организму метаболисати до активног једињења. Лекови са овим групама делују као пролекови и активност им је углавном слична активности полазног једињења.

Увођење група са великим потенцијалом растварања у води – позиција група

Позиција увођења нових група које ће повећати растворљивост зависи од реактивности полазног једињења као и од позиције његове фармакофоре.

Првобитно се захтевала општа процена хемије функционалних група које се налазе у полазном једињењу:

- уколико полазно једињење у својој структури садржи ароматични систем, оно може подлећи електрофилној супституцији;
- или уколико садржи алдехидну групу може подлећи оксидативној редукцији, нуклеофилној адицији или циклизацији.

Ова општа реактивност функционалних група се мора узети у разматрање када се бира метод за увођење група са великим потенцијалом растварања у води.

Увођење група са великим потенцијалом растварања у води – позиција група

У циљу очувања врсте активности полазног једињења, групе са великим потенцијалом растварања у води треба да буду везане за део структуре молекула који не утиче на лек-рецептор интеракције.

Позиција и начин увођења група са великим потенцијалом растварања у води у полазно једињење зависи од релативне реактивности фармакофоре и остатка молекула.

Реагенси који се користе код увођења нових група не смеју да интерагују са фармакофором, јер се тако смањује могућност да нови лек утиче на лек-рецептор интеракције.

Увођење група са великим потенцијалом растварања у води – хемијски механизми

Најбоље је да се групе са великим потенцијалом растварања у води у структуру уведу на почетку синтезе лека иако оне могу да се уведу у било којој фази синтезе. На тај начин се избегава потенцијална промена врсте и/или природе лек-рецептор интеракције која би могла да настане уколико се нове групе уводе у каснијим фазама.

Велики број различитих метода може да се користи за увођење нових група, а сам избор зависи од врсте групе и хемијске природе циљне структуре. Бројне методе захтевају употребу заштитних група како би се спречиле потенцијалне нежељене синтезе.

Увођење група са великим потенцијалом растварања у води - методе за увођење нових група

Карбоксилна група и базне групе се могу увести реакцијама алкиловања и ациловања у структуре потенцијалног молекула лека алкохола, фенола или амина.

Фосфатна група се може увести у структуру потенцијалног молекула лека који садржи хидроксилну групу.

Сулфонска група се може увести у структуру потенцијалног молекула реакцијама директног сулфоновања полазног једињења или реакцијама адиције коњугованих $C=C$ веза лека.

Методe формулације за побољшање растворљивости у води

Допремање (испорука) лекова који су нерастворни или умерено растворни у води до њиховог места деловања може да се побољша у току формулације дозних облика.

Најчешће се користе:

- корастварачи;
- колоидне честице;
- сурфактанти;
- мицеле;
- липозоми;
- стварање комплекса са супстанцама растворним у води (нпр. циклодекстрини).

Методe формулације за побољшање растворљивости у води - корастварачи

Додатком растварача који је растворан у води (корастварач) може да се побољша растворљивост умерено растворне супстанце у води.

Корастварачи који се користе у фармацији требало би да буду што мање токсични и да не утичу на стабилност лека. Концентрација корастварача мора бити у границама дозвољеног степена токсичности за тај корастварач.

У фармацеутским препаратима, избор растварача је најчешће ограничен на алкоhole (етанол, пропан-2-ол, 1,2-дихидроксипропан, глицерол и сорбитол) и неке полиетиленгликоле са малом релативном молекулском масом, мада се могу користити и неки други растварачи. Такође се користе и мешавине растварача како би се постигао жељени степен растворљивости.

Методе формулације за побољшање растворљивости у води - колоидни раствори

Лекови који су умерено растворни у води могу да се диспергују у воденој средини као колоидне честице величине 1-1000 nm.

Колоиди засновани на води су често познати као *хидросоли*. *Хидросоли* омогућавају формулисање умерено растворних лекова у води (нпр. *хидросоли* слабо растворних лекова у води, циклоспорина и исрадипина, су стабилни и дуже од пет дана).

Хидросоли које су чуване као суви прашкови могу успешно да се реконституишу у течне *соле* чак и након неколико година уколико су прописно чувани (на сувом и хладном месту).

Хидросоли које се користе за парентералне системе испоруке лекова нормално садрже колоидне честице пречника мањег од 200 nm јер би веће честице довеле до запушења капилара.

Методe формулације за побољшање растворљивости у води - колоидни раствори

Хидросоли могу да се израђују растварањем високе концентрације лека у органском растварачу помешаном са водом. Добијени концентровани раствор се потом брзо меша са воденим раствором који садржи одговарајући стабилизатор.

Стабилизатори могу бити: електролитичке соли или полимери. Ако се користе електролитички стабилизатори, колоидне честице добијају електростатичко наелектрисање које спречава коагулисање великих честица и њихово таложење. Полимерни стабилизатори спречавају коагулисање преко стерних сметњи. Степен стабилизације зависи од природе и хидросола и стабилизатора.

Међутим, сви хидросоли након одређеног времена кристализују и због тога морају да се чувају у облику сувих лиофилизираних прашкова.