

PREFORMULAZIONE **seconda parte**



Francesco Lai

Tecnologia Farmaceutica Applicata
Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente
Università degli Studi di Cagliari

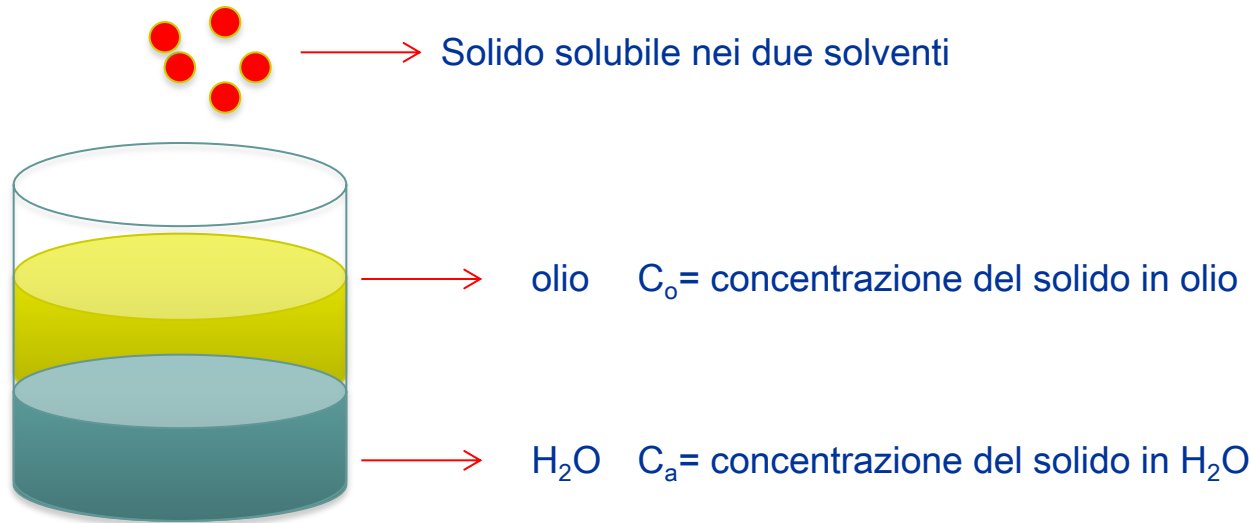


Coefficiente di ripartizione



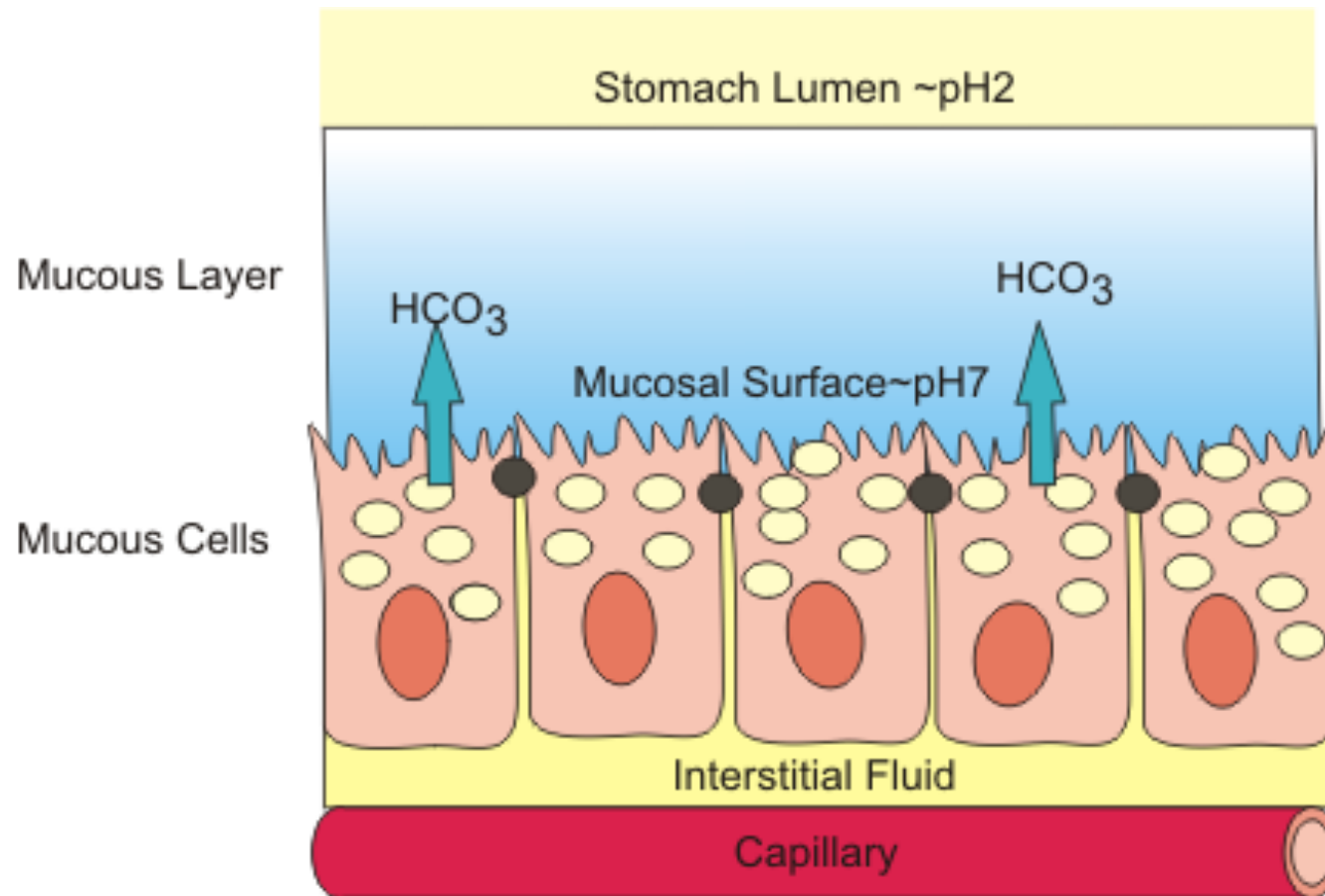
Coefficiente di ripartizione

Liquidi immiscibili o poco miscibili



$$K_i (\text{costante}) = \frac{C_o}{C_a}$$

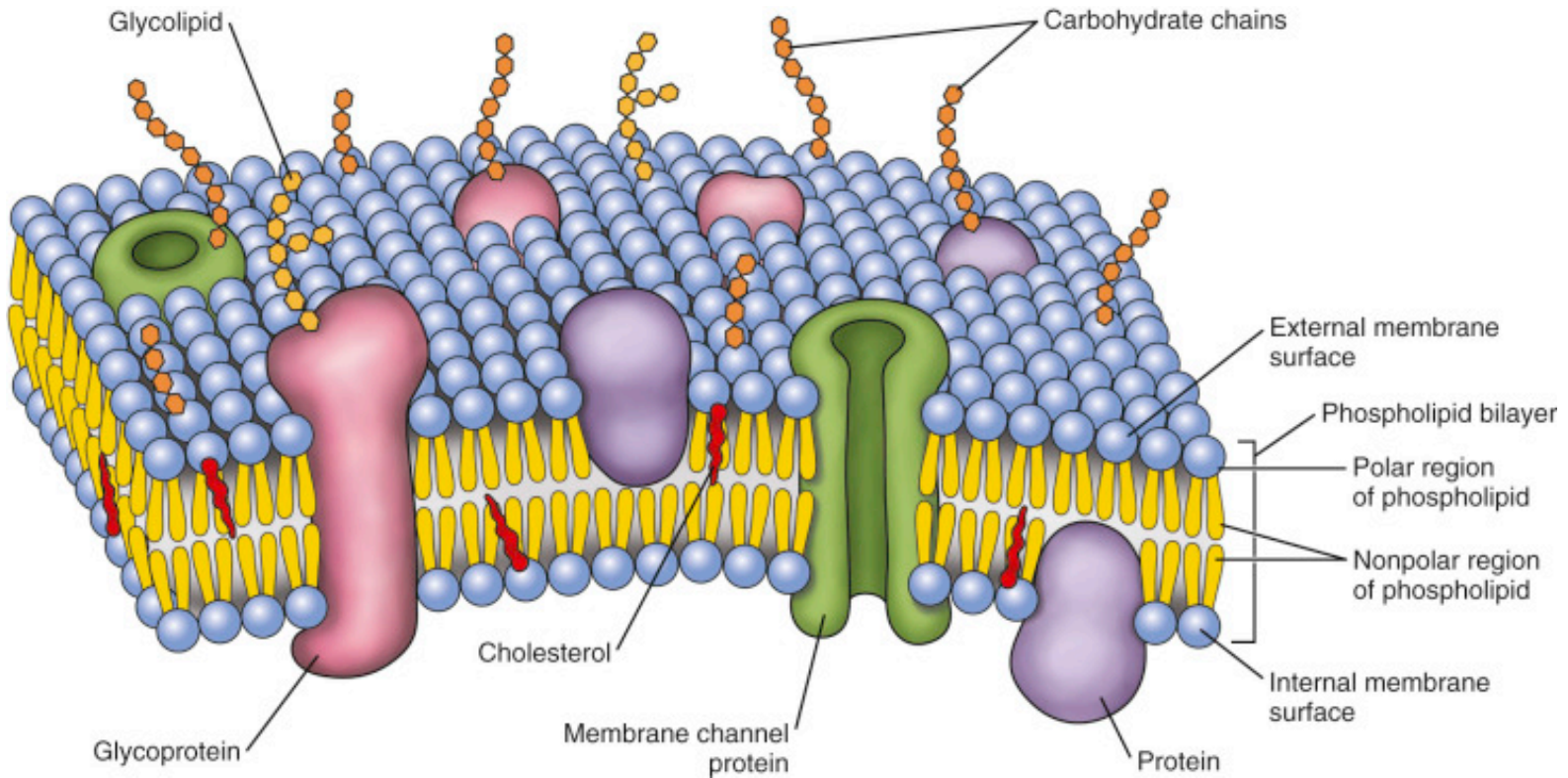
Coefficiente di ripartizione
(intrinseco)



Frank Boumphey M.D.
2009



Membrana cellulare





Misura di K (Flask-shaKe method) e scelta dei solventi

- Equilibratura delle fasi
- Termostatazione e agitazione delle fasi
- Aggiunta del soluto
- Agitazione delle fasi (Shake per 30 min, standing 5 min)
- Separazione delle Fasi
- Analisi della concentrazione (Metodo analitico)

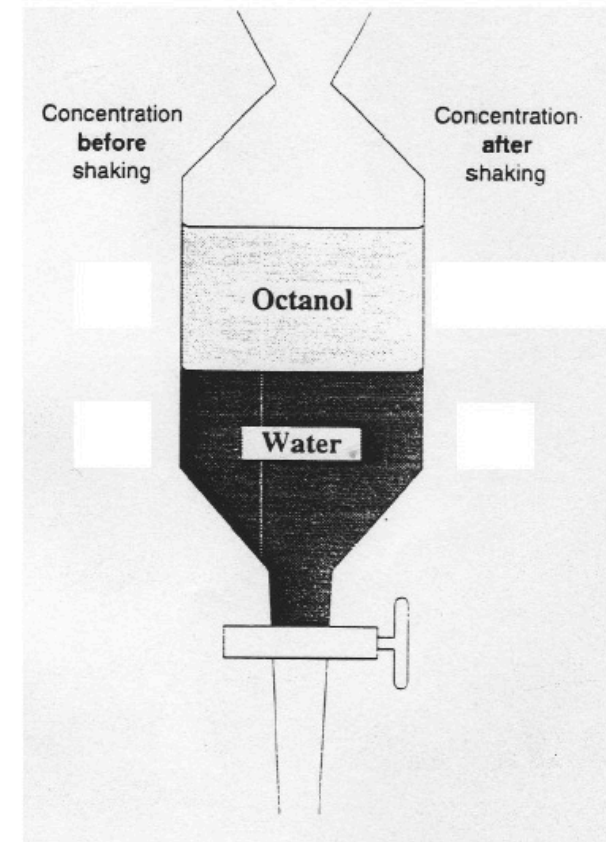
Solventi:

Fase polare:

- H₂O
- tamponi

Fase lipidica:

- n-ottanolo
- n-eptano
- cicloesano
- etere etilico
- olio di ricino
- olio di arachidi raffinato





Altri metodi di determinazione di K

Metodi computazionali: si basano sul calcolo dei contributi dei vari frammenti della molecola (esempio cLogP)

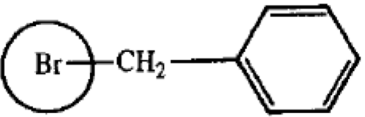
Metodo cromatografico: si basa sulla correlazione tra tempo di ritenzione e log P; si valutano i tempi di ritenzione della molecola di interesse e di una serie di sostanze di riferimento



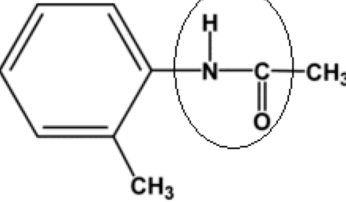
cLogP

è un programma che usa un piccolo numero di composti per definire una serie di valori da attribuire ai frammenti.

Bromometilbenzene

	1 frammento bromuro	0.480
	1 atomo di C alifatico "isolato"	0.195
	6 atomi di C aromatici "isolati"	0.780
	7 atomi di H su C "isolato"	1.589
	1 legame "catena"	-0.120
	Totale	2.924
	Valore sperimentale	2.92

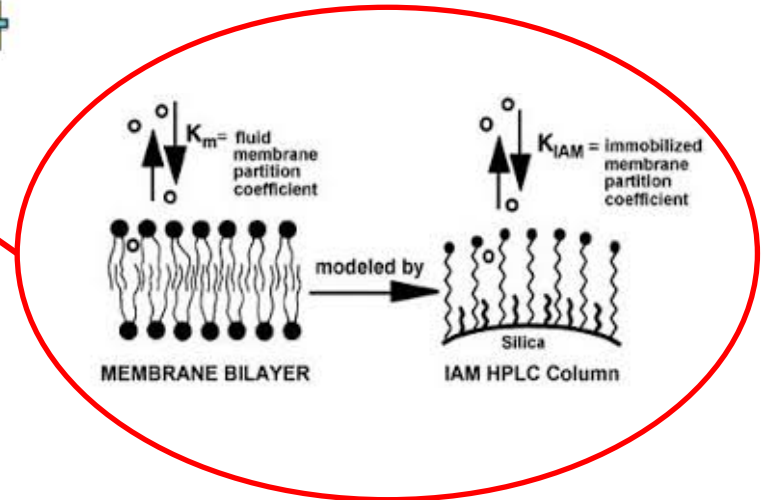
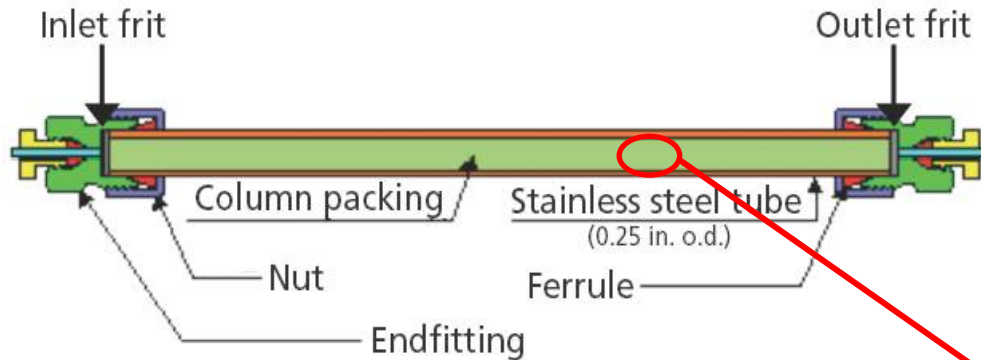
N-(2-metilfenil)-acetamide

	1 frammento NH-amidico	-0.510
	2 atomi di C alifatico "isolato"	0.390
	6 atomi di C aromatici "isolati"	0.780
	10 atomi di H su C "isolati"	2.270
	1 legame "catena"	-0.120
	1 legame "benzilico"	-0.150
	1 sostituyente in posizione orto	-0.760
	Totale	0.900
Valore sperimentale	0.85	

Il coefficiente di ripartizione viene calcolato sommando i valori appropriati per ogni frammento e applicando gli opportuni fattori di correzione

Metodo cromatografico

- Determinazione del **Coefficiente di ripartizione** tramite HPLC (**metodo chimico fisico**)
- Immobilized Artificial Membrane (IAM)



- Colonne HPLC rivestite con n-ottanolo o in generale che simulano le membrane biologiche



Coefficiente di ripartizione

- Vale solo per soluzioni diluite
- Varia con la temperatura (e pH)
- È indipendente dalle quantità di soluto nelle due fasi

$$K_i = \frac{C_o}{C_a (1 - \alpha)} \quad \text{Se il soluto è parzialmente dissociato in acqua}$$

$$K_i = \frac{\sqrt{C_o}}{C_a} \quad \text{Se il soluto è associato in specie bimolecolari in olio}$$

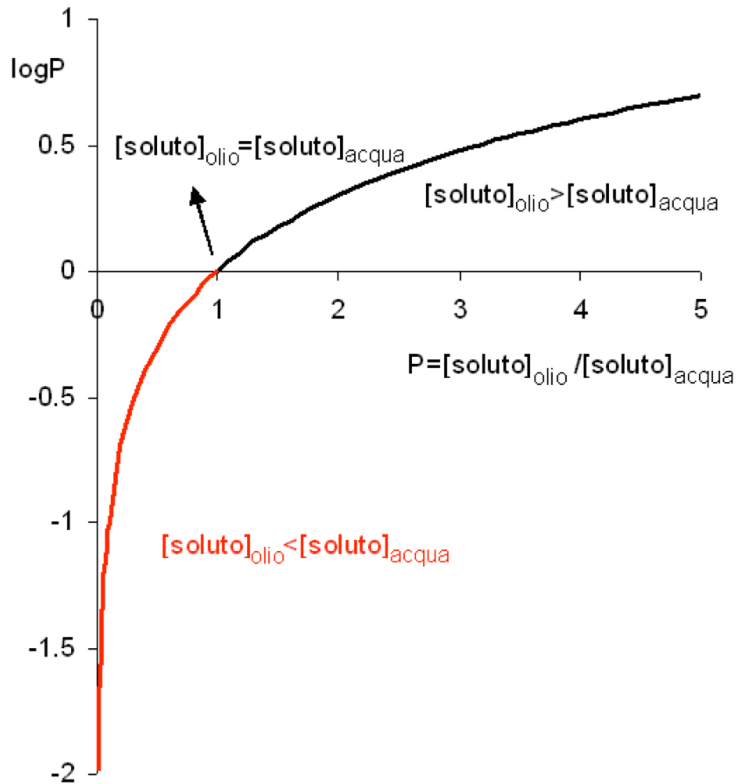
- Coefficiente di Ripartizione Intrinseco K_i e Coefficiente di Ripartizione Apparente K_a
-



Log P

$$\log P = \log \left(\frac{[\text{solute}]_{\text{olio}}}{[\text{solute}]_{\text{acqua}}} \right) = \log [\text{solute}]_{\text{olio}} - \log [\text{solute}]_{\text{acqua}}$$

$$K_i (\text{costante}) = \frac{C_o}{C_a}$$



Si definisce:

“idrofobico” un composto con

$$P > 1$$

$$\log P > 0$$

“idrofilico” un composto con

$$P < 1$$

$$\log P < 0$$



Utilità Coefficiente di ripartizione

Esistono delle Correlazioni tra il coefficiente di ripartizione e :

- Assorbimento (biodisponibilità)
- Attività
- Distribuzione
- Metabolismo nel fegato
- Eliminazione nelle urine

- Utilizzo tecnologico

Studio della ripartizione di conservanti, edulcoranti, antiossidanti coloranti ecc.

Studio per incrementare il rilascio del farmaco da fase non acquosa (creme, unguenti, emulsioni supposte ecc.)

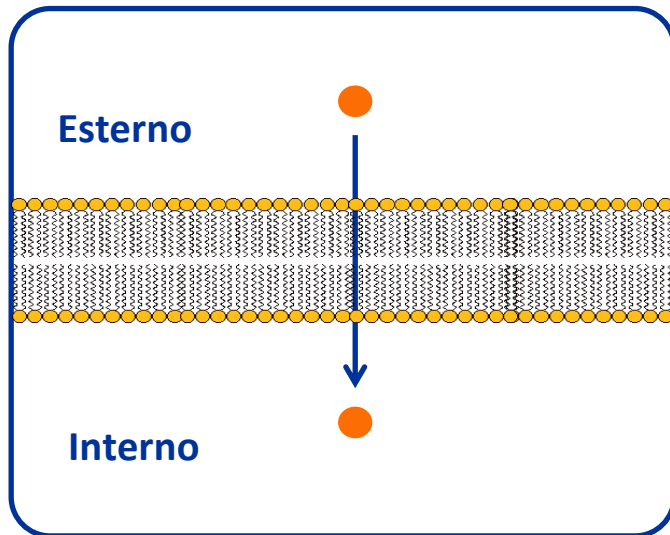
Miglioramento caratteristiche organolettiche formulazioni

ecc



Legge di Fick

Velocità di diffusione attraverso una membrana



$$v = \frac{dQ}{dT} = \frac{DAK}{h} (C_e - C_i)$$

D= Coefficiente di diffusione (cm^2/s) del farmaco nella membrana

A= Area della membrana

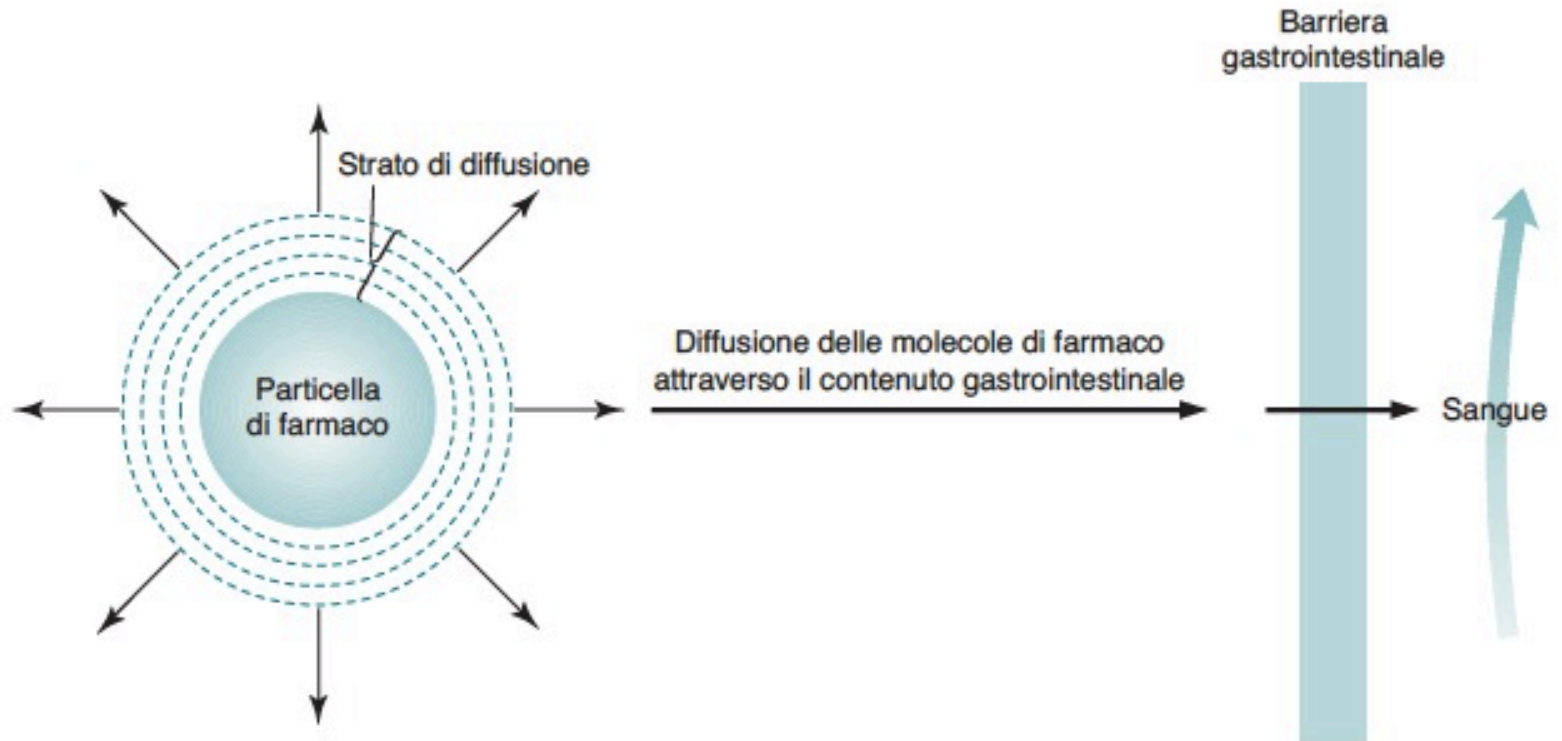
K= coeff. ripartizione apparente del farmaco tra membrana e fluido donatore

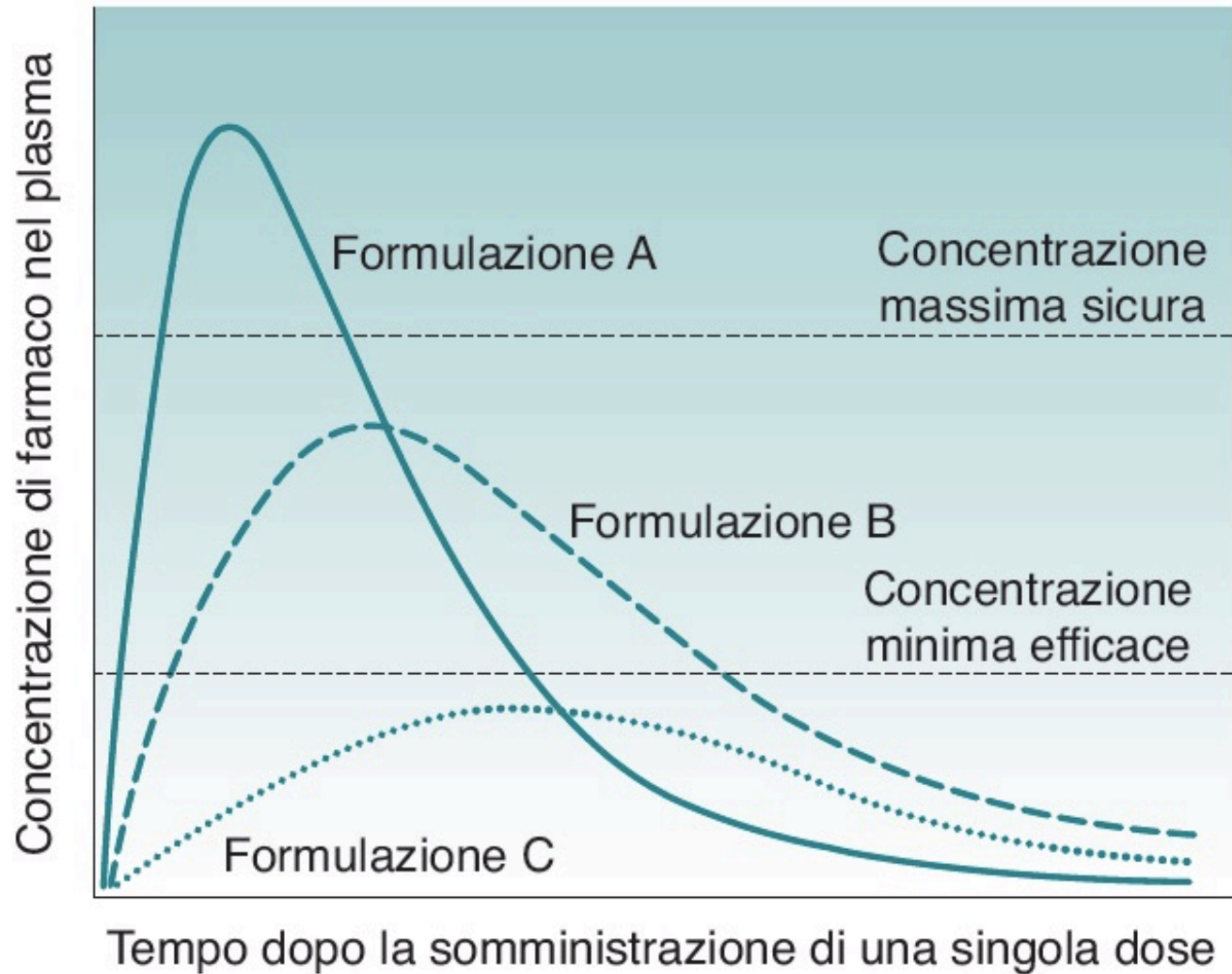
h= Spessore della membrana

$C_e - C_i$ = differenza di concentrazione ai due lati della membrana

P= $\frac{DAK}{h}$ Costante di Permeabilità o Coefficiente globale

h







Coefficiente di ripartizione/assorbimento

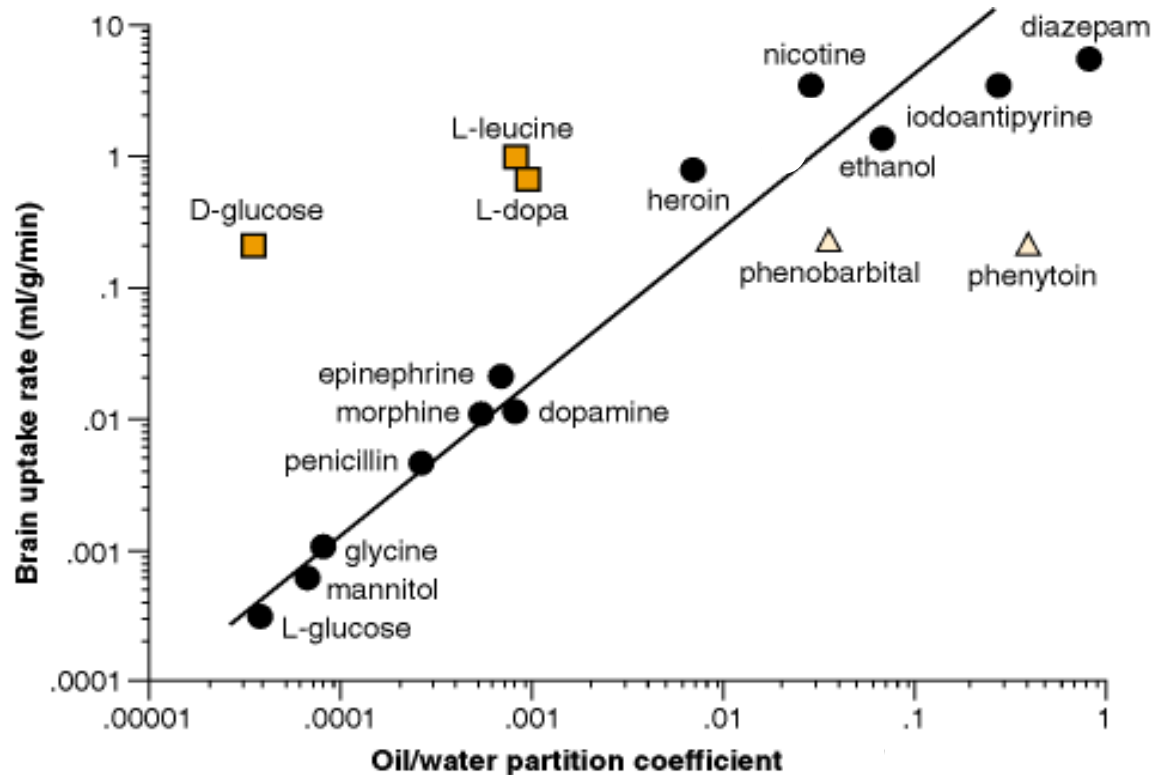
Table 8.4 Comparison of barbiturate absorption in rat colon and lipophilicity

Barbiturate	Partition coefficient ^a	Log (partition coefficient)	Percentage absorbed
Barbital	0.7	-0.15	12
Aprobarbital	4.9	0.69	17
Phenobarbital	4.8	0.68	20
Allylbarbituric acid	10.5	1.02	23
Butethal	11.7	1.07	24
Cyclobarbital	13.9	1.14	24
Pentobarbital	28.0	1.45	30
Secobarbital	50.7	1.71	40
Hexethal	>100	>2.0	44

^aChloroform/water partition coefficient of undissociated drug.



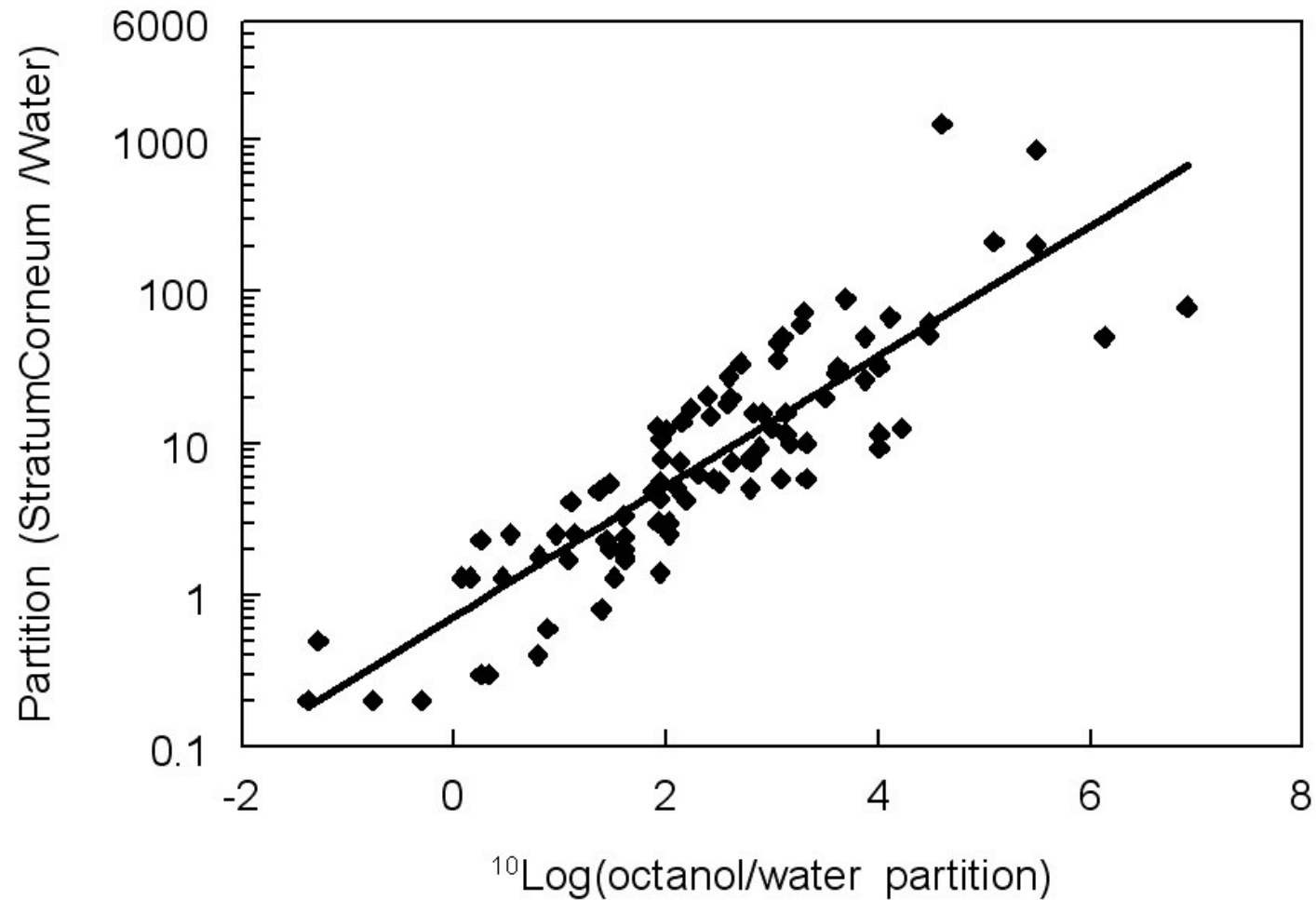
BRAIN UPTAKE



Rapporto tra lipofilia di una sostanza e velocità di uptake snc

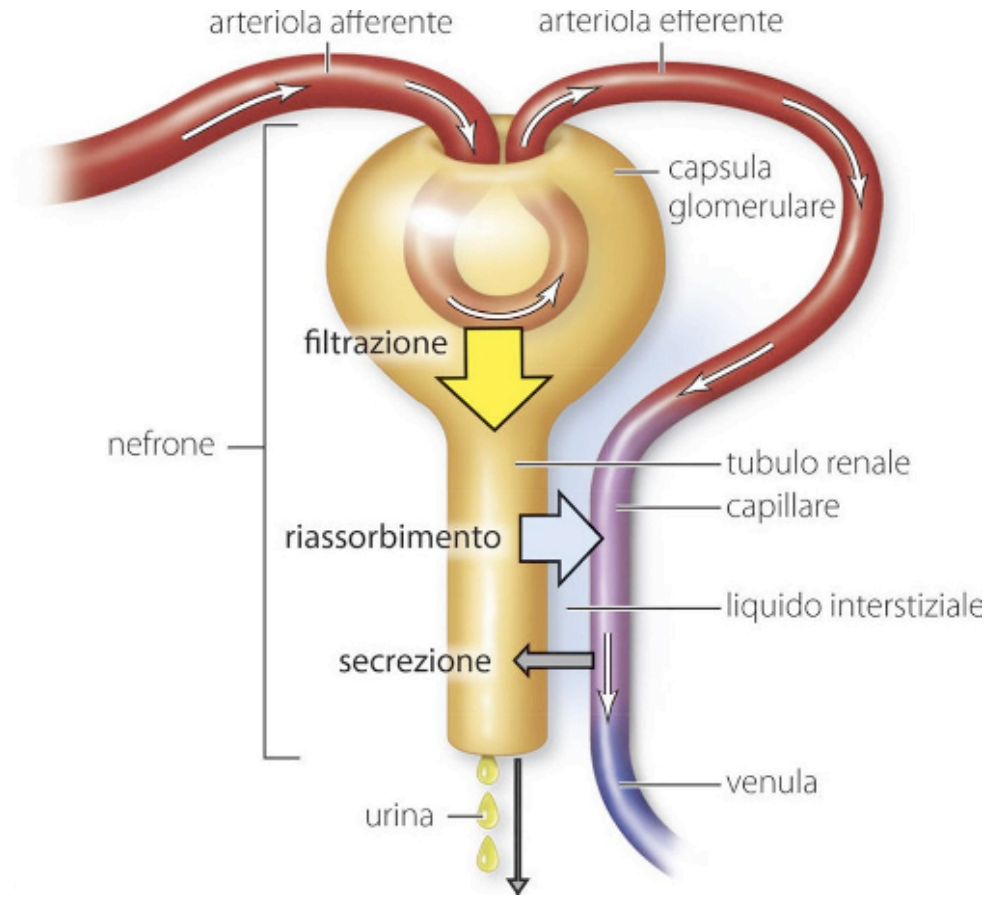


Coefficiente di ripartizione e assorbimento cutaneo





Alcalinizzazione delle urine





Coefficiente di ripartizione e proprietà biologiche

$$\log \frac{1}{C} = A_1 (\log K)^2 + A_2 \log K + A_3$$

$\log \frac{1}{C}$ = attività biologica

C = concentrazione

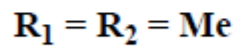
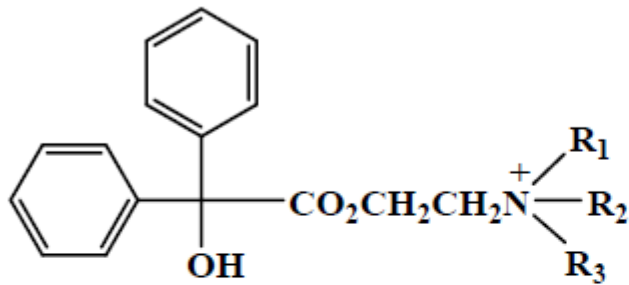
A = costanti

K = coefficiente di ripartizione

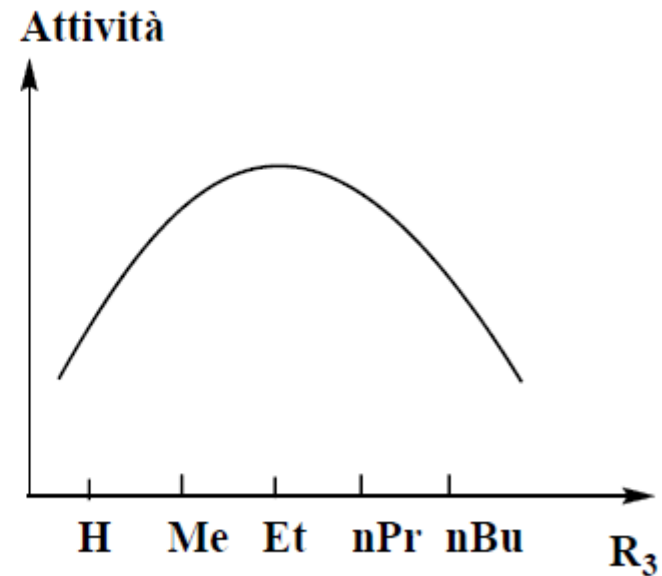


Coefficiente di ripartizione /attività

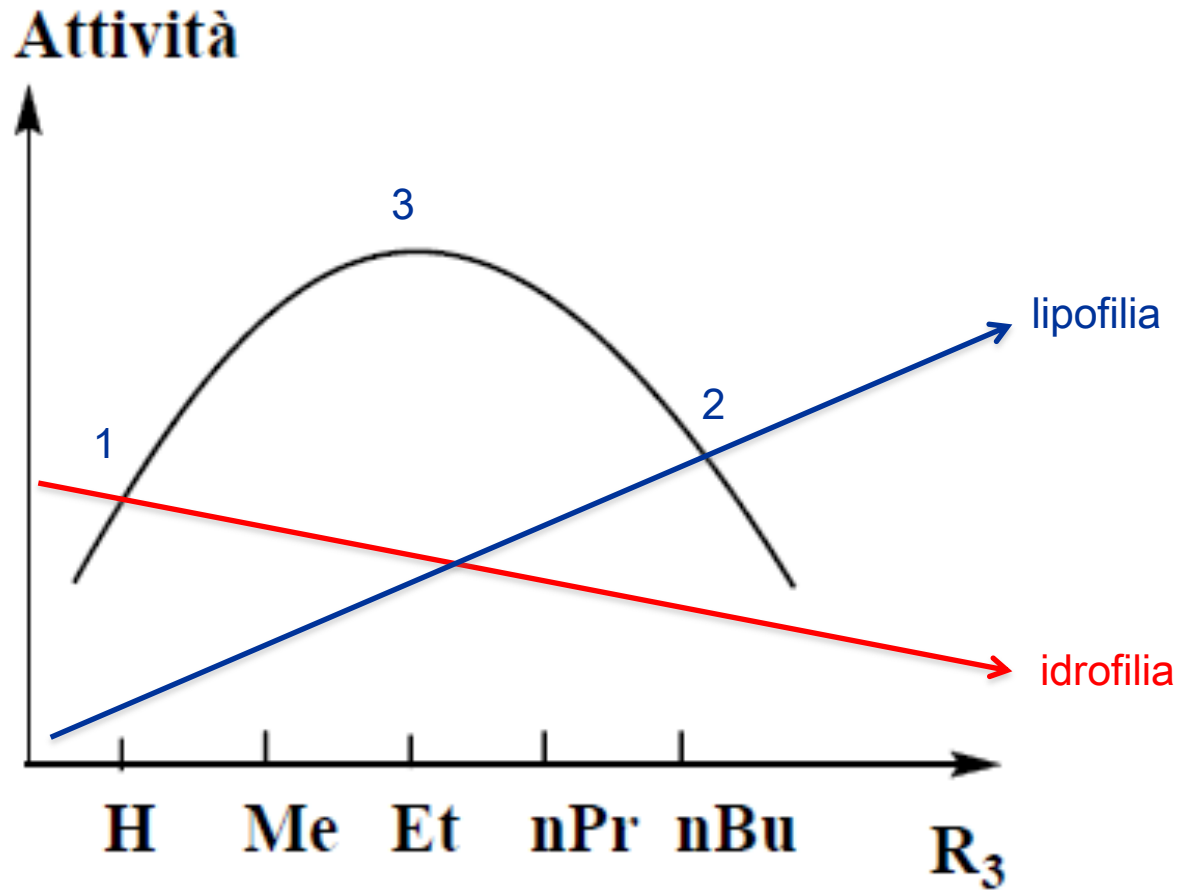
- Influenza sulla farmacocinetica (K , solubilità in H_2O)



(Anticolinergici)



composti anticolinergici a struttura di sali d'ammonio quaternari di dialchilammino etil esteri dell'acido benzilico





log P ideale?

- Optimum **CNS penetration** around $\text{Log P} = 2 \pm 0.7$ (Hansch)
- Optimum **Oral absorption** around $\text{Log P} = 1.8$
- Optimum **Intestinal absorption** $\text{Log P} = 1.35$
- Optimum **Colonic absorption** $\text{Log P} = 1.32$
- Optimum **Sub lingual absorption** $\text{Log P} = 5.5$
- Optimum **Percutaneous** $\text{Log P} = 2.6$ (& low mw)

Formulation and dosing forms:

- Low Log P (below 0) **Injectable**
 - Medium (0-3) **Oral**
 - High (3-4) **Transdermal**
 - Very High (4-7) **Toxic build up in fatty tissues**
-



Coefficiente di ripartizione

I coefficienti di ripartizione hanno **carattere additivo**

Si può calcolare facilmente il coefficiente di ripartizione teorico di una molecola quando siano noti i contributi individuali di singoli gruppi funzionali della molecola stessa

A-A-A-A-A-A

$$\zeta = \frac{K_1}{K_2}$$

A-A-A-A-A-A-B

ζ = contributo da parte di un gruppo funzionale (-B)

K_1 = Coefficiente di ripartizione della molecola contenente il gruppo funzionale (A-A-A-A-B)

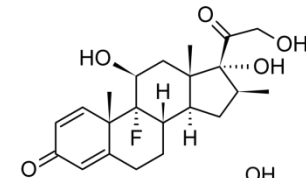
K_2 = Coefficiente di ripartizione della molecola senza il gruppo funzionale (A-A-A-A)



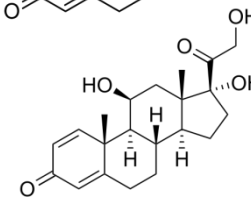
Esempio steroidi

Coefficienti di ripartizione apparenti (fase organica/acqua) per una serie di steroidi in due diverse fasi organiche a 30°.

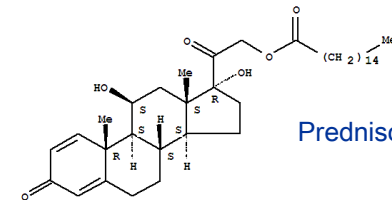
Steroidi	Fasi organiche	
	1,2-dicloroetano	etero n.butilico
Betametasone alcool	6,25	0,55
Betametasone acetato	180	12,30
Betametasone palmitato	5050	343
Dicloroprednisolone acetato	615	18,2
Triamcinolone acetato	85,30	9,20



Betametasone alcool



Prednisolone alcool



Prednisolone palmitato

$$\zeta (\text{palmitato}) = \frac{K_{\text{betametasone palmitato}}}{K_{\text{betametasone alcool}}} = \frac{5050}{6,25} = 808$$

$$\zeta (\text{palmitato}) = \frac{K_{\text{prednisolone palmitato}}}{K_{\text{prednisolone alcool}}} = 808$$

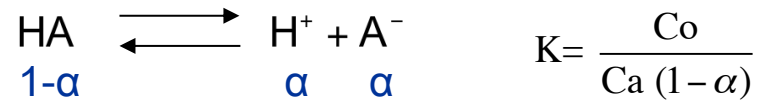
$$K_{\text{prednisolone palmitato}} = 808 K_{\text{prednisolone alcool}}$$



Coefficiente di ripartizione forma indissociata/dissociata

$$K_T = \frac{[\text{indissociato}]_o}{[\text{indissociato}]_a}$$

- (K_T) coefficiente di ripartizione riferito alla sola forma indissociata



$$K_S = \frac{[\text{ind}]_o}{[\text{ind}]_a + [\text{diss}]_a}$$

- (K_S) coefficiente di ripartizione riferito ad entrambe le forme indissociata e dissociata

la frazione indissociata è $1 - \alpha = \frac{[\text{ind}]_a}{[\text{diss}]_a + [\text{ind}]_a} \quad [\text{diss}]_a + [\text{ind}]_a = \frac{[\text{ind}]_a}{(1 - \alpha)}$

$$K_S = \frac{[\text{ind}]_o}{[\text{ind}]_a + [\text{diss}]_a} = \frac{[\text{ind}]_o}{[\text{ind}]_a} (1 - \alpha) = K_T (1 - \alpha)$$

$$K_S = K_T (1 - \alpha)$$

Relazione tra il coefficiente di ripartizione riferito alla forma indissociata (K_T) e il coefficiente di ripartizione riferito alla forma indissociata e dissociata (K_S)



Coefficiente di ripartizione/pH

ACIDI

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

$$\frac{[HA]}{[A^-]} = \frac{[H^+]}{K_a} = \frac{[ind]_a}{[diss]_a}$$

$$\alpha = \frac{[diss]_a}{[diss]_a + [ind]_a} = \frac{1}{1 + \frac{[ind]_a}{[diss]_a}} = \frac{1}{1 + \frac{[H^+]}{K_a}} = \frac{1}{1 + 10^{pK_a - pH}}$$

$$1 - \alpha = \frac{1 + 10^{pK_a - pH} - 1}{1 + 10^{pK_a - pH}} = \frac{10^{pK_a - pH}}{1 + 10^{pK_a - pH}}$$

$$K_S = K_T \left(\frac{10^{pK_a - pH}}{1 + 10^{pK_a - pH}} \right)$$

Questa equazione consente di calcolare K_T determinando sperimentalmente K_S a un pH della fase acquosa fissato usando un tampone, e conoscendo il pK_a .



Coefficiente di ripartizione/pH

BASI

$$K_b = \frac{[B^+][OH^-]}{[BOH]}$$

$$\frac{[ind]_a}{[diss]_a} = \frac{[BOH]}{[B^+]} = \frac{[OH^-]}{K_b} = \frac{K_w K_a}{[H^+] K_w} = \frac{K_a}{[H^+]}$$

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

$$K_S = K_T \left(\frac{10^{pH - pK_a}}{1 + 10^{pH - pK_a}} \right)$$

Questa equazione consente di calcolare K_T determinando sperimentalmente K_S a un pH della fase acquosa fissato usando un tampone, e conoscendo il pK_a .



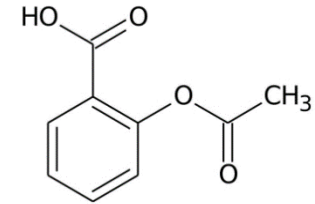
Coefficiente di ripartizione/pH

$$K_S = K_T \left(\frac{10^{pK_a - pH}}{1 + 10^{pK_a - pH}} \right)$$

nello stomaco pH = 1

$$pK_a - pH = 3 - 1 = 2$$

$$K_S = K_T \left(\frac{10^{pK_a - pH}}{1 + 10^{pK_a - pH}} \right) = K_T \left(\frac{10^2}{1 + 10^2} \right) = K_T \left(\frac{100}{101} \right) \cong K_T$$



Acido acetil salicilico $pK_a = 3$ (3,5)

nell'intestino pH = 5,5

$$pK_a - pH = 3 - 5,5 = -2,5$$

$$K_S = K_T \left(\frac{10^{pK_a - pH}}{1 + 10^{pK_a - pH}} \right) = K_T \left(\frac{10^{-2,5}}{1 + 10^{-2,5}} \right) = K_T \left(\frac{0,0031}{1,0031} \right) \cong 0,0030 K_T$$

$$K_s = \frac{[ind]_o}{[ind]_a + [diss]_a}$$

$$K_T = \frac{[indissociato]_o}{[indissociato]_a}$$

nel plasma pH = 7,4

$$pK_a - pH = 3 - 7,4 = -4,4$$

$$K_S = K_T \left(\frac{10^{pK_a - pH}}{1 + 10^{pK_a - pH}} \right) = K_T \left(\frac{10^{-4,4}}{1 + 10^{-4,4}} \right) = K_T \left(\frac{0,00004}{1,00004} \right) \cong 0,00004 K_T$$