



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO: FARMÁCIA
DISCIPLINA: PRINCÍPIOS DE BIOFARMÁCIA E FARMACOCINÉTICA
PROFESSOR: ÁDLEY ANTONINI
ESTAGIÁRIA À DOCENCIA: ÍZOLA RAMALHO

Grau de ionização de fármacos

Introdução

Fatores que influenciam a absorção

Absorção

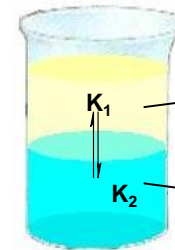
Capillary membrane

Plasma

Distribution

Propriedades Físico-químicas dos fármacos

Solubilidade \leftrightarrow logP



FASE ORGÂNICA
n-octanol

FASE AQUOSA
tampão fosfato pH = 7,4

Grau de ionização \leftrightarrow pKa/pH



→ ionizado

→ não-ionizado

Introdução

Ionização molecular

* **Não-eletrólitos:** moléculas que não se ionizam em água
(espécie neutra não-carregada)

* **Eletrólitos:** moléculas que se ionizam em água

Carga positiva (+)
Carga negativa (-)

Fortes: moléculas se ionizam
completamente em água

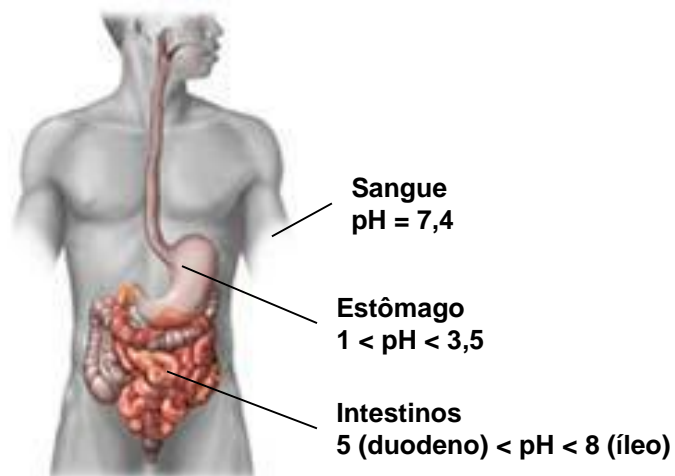
Fracos: moléculas se ionizam
parcialmente em água

→ ionizado
→ não-ionizado

Proporção depende do pH do meio e
do pKa da molécula

Maioria dos fármacos

Alguns pHs dos compartimentos corporais



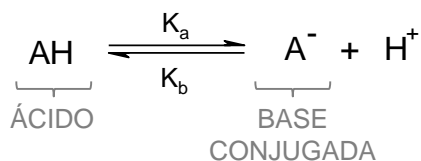
Tipos de eletrólitos

Ionização das moléculas em água

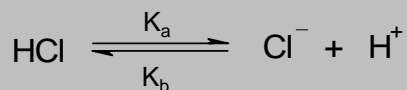
doadores de hidrogênios ácidos

ÁCIDOS

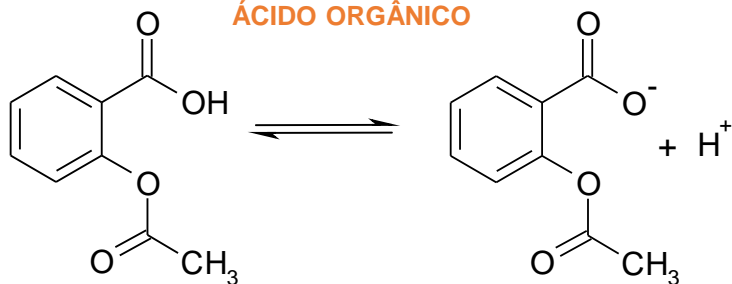
$\uparrow [\text{H}^+] \rightarrow \downarrow \text{pH}$



ÁCIDO INORGÂNICO



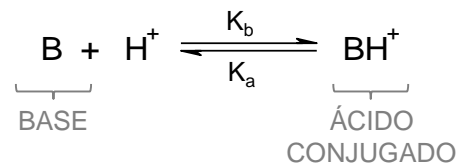
ÁCIDO ORGÂNICO



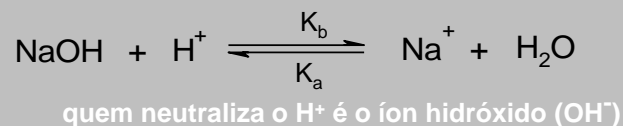
aceptores de hidrogênios ácidos

BASES

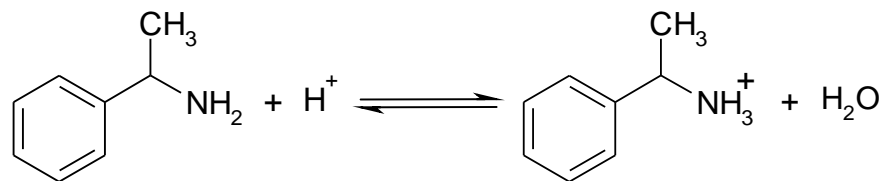
$\downarrow [\text{H}^+] \rightarrow \uparrow \text{pH}$



BASE INORGÂNICA



BASE ORGÂNICA



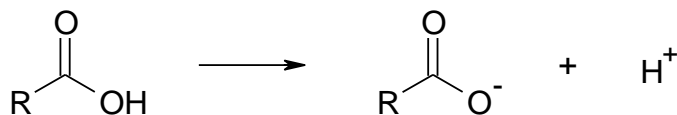
quem neutraliza o H^+ não é o íon hidróxido

Tipos de eletrólitos

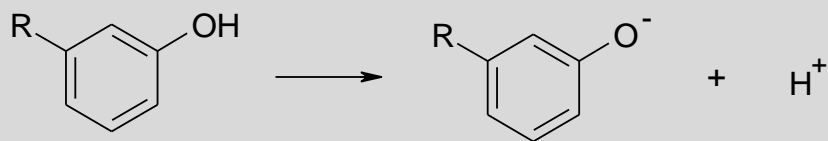
Funções orgânicas ácidas

Sistemas ressonantes atraem o par de elétrons livres (••) dos átomos eletronegativos (Ex.: N, O), diminuindo a força de atração sobre os hidrogênios ácidos (H^+), que se desgarram mais facilmente

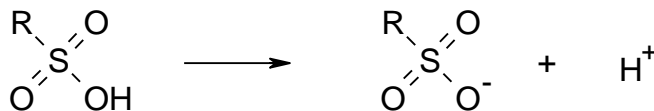
ácido carboxílico



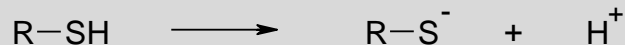
fenol



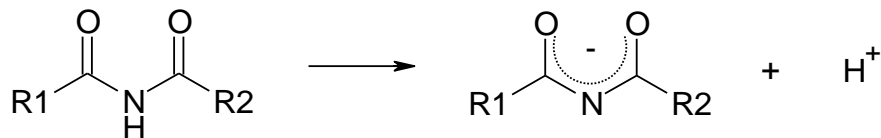
ácido sulfônico



tiol



imida



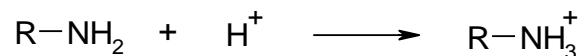
Tipos de eletrólitos

Funções orgânicas básicas

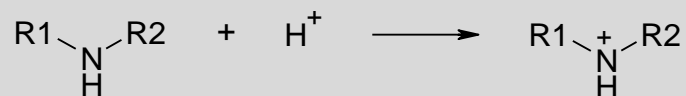
O par de elétrons livres (••) dos átomos eletronegativos (Ex.: N, O) exerce força de atração sobre os hidrogênios ácidos (H^+), formando molécula ionizada

aminas

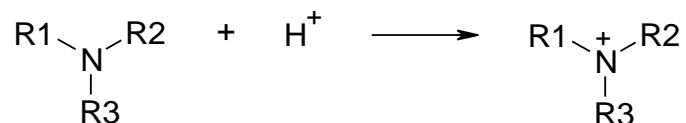
primária



secundária

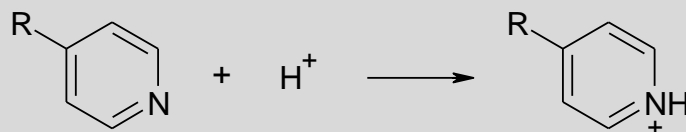


terciária

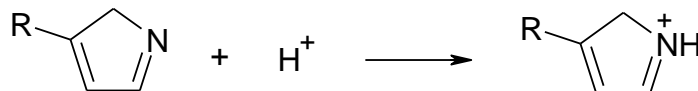


nitrogênios heterocíclicos

piridina

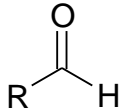
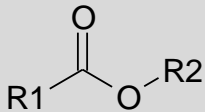
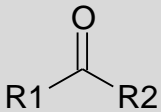
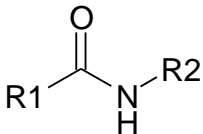


imidazol



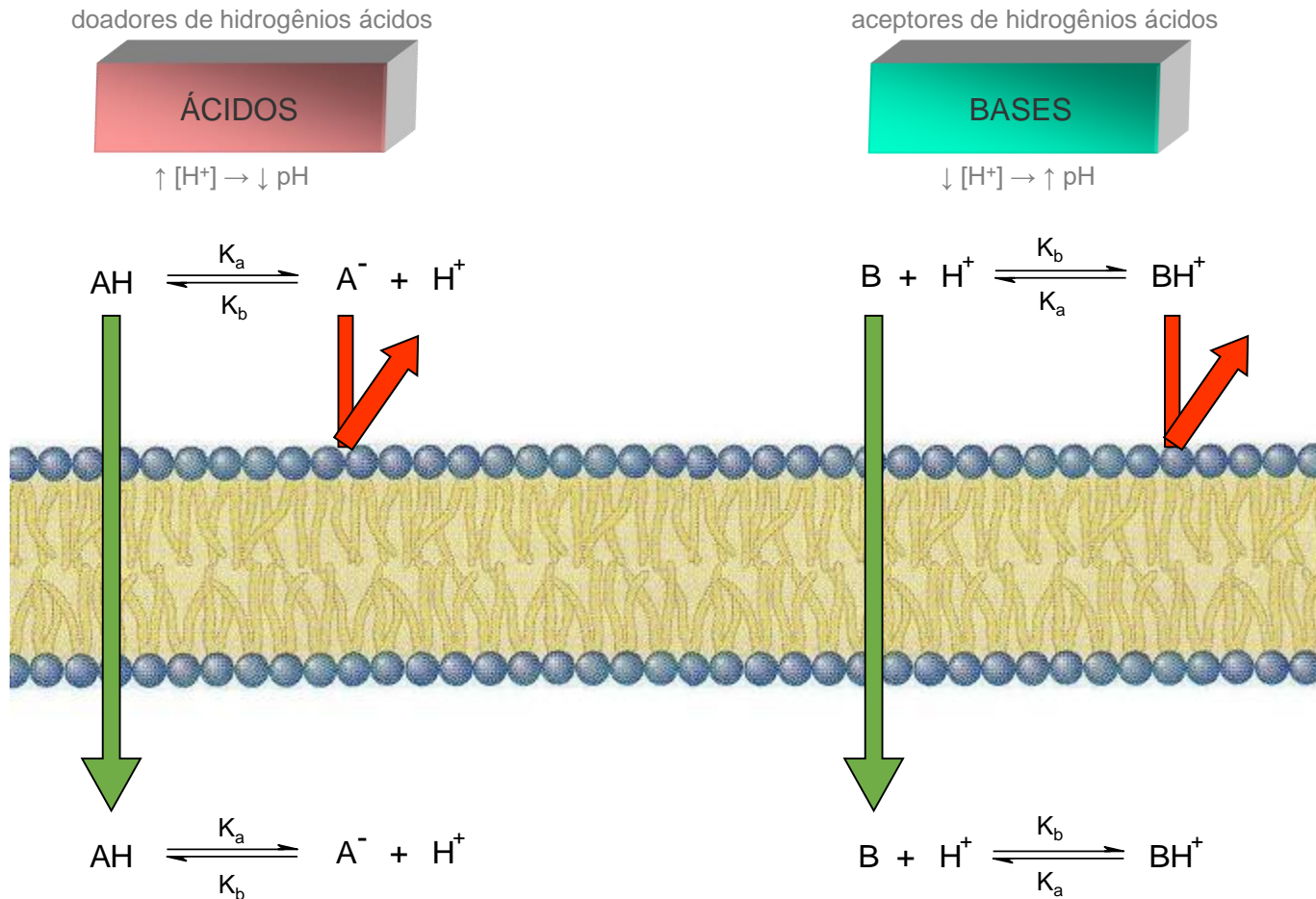
Tipos de não-eletrólitos

Funções orgânicas neutras

álcool	$R-OH$		aldeído
éster			cetona
éter	R_1-O-R_2		maioria das amidas

Influência da ionização sobre a absorção

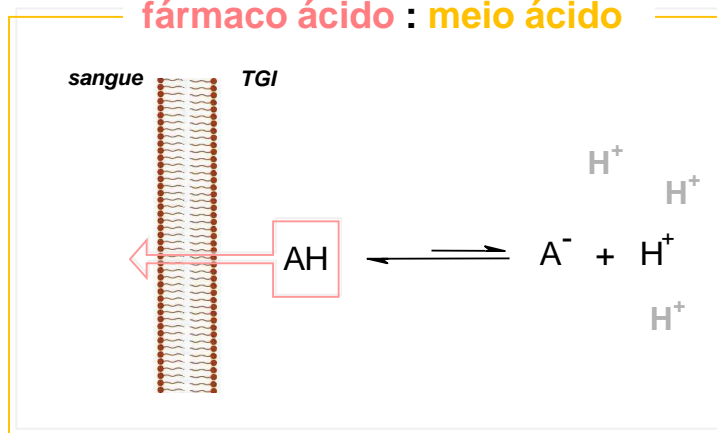
Forma não-ionizada é a espécie absorvível por difusão passiva



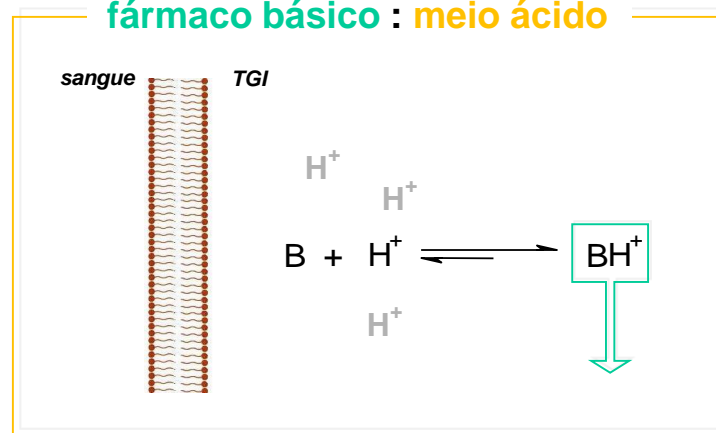
Influência do pH sobre a ionização

Forma não-ionizada é a espécie absorvível por difusão passiva

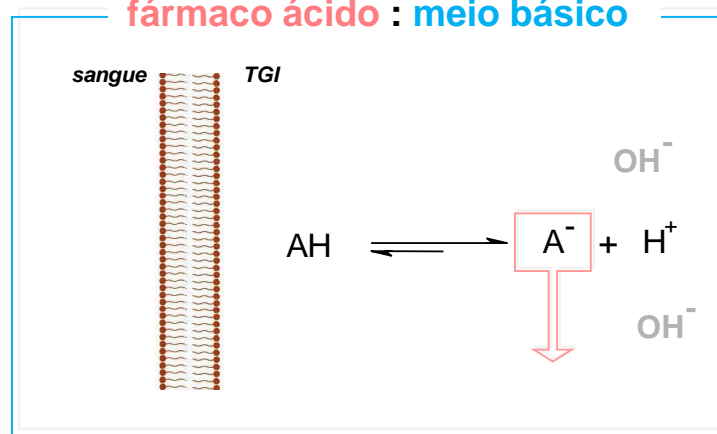
fármaco ácido : meio ácido



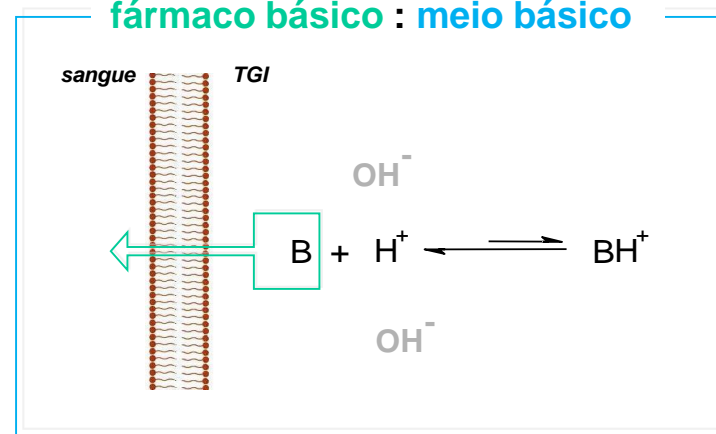
fármaco básico : meio ácido



fármaco ácido : meio básico



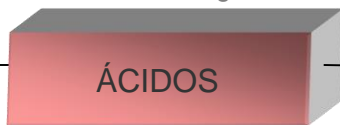
fármaco básico : meio básico



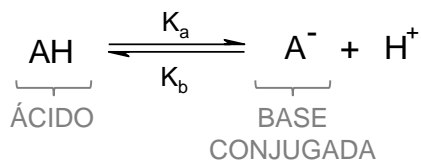
Grau de ionização

Relação pH/pKa

doadores de hidrogênios ácidos



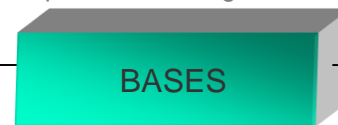
$\uparrow [\text{H}^+] \rightarrow \downarrow \text{pH}$



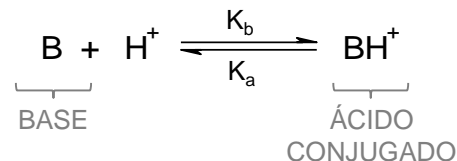
$$K_a = \frac{[\text{A}^-][\text{H}^+]}{[\text{AH}]}$$

Lei da ação de massa descreve a dissociação de um ácido fraco e do ácido conjugado de uma base fraca

aceptores de hidrogênios ácidos



$\downarrow [\text{H}^+] \rightarrow \uparrow \text{pH}$



$$K_a = \frac{[\text{B}][\text{H}^+]}{[\text{BH}^+]}$$

p é um operador matemático que converte um número no seu logaritmo negativo
Multiplicar a equação por (- log) dá **pKa** e **pH**

$$\text{p}K_a \leftarrow -\log K_a = \frac{-\log [\text{A}^-] \cdot -\log [\text{H}^+]}{-\log [\text{AH}]} \rightarrow \text{pH}$$

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

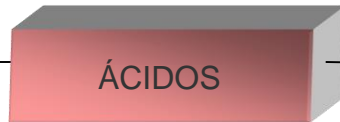
$$\text{p}K_a \leftarrow -\log K_a = \frac{-\log [\text{B}] \cdot -\log [\text{H}^+]}{-\log [\text{BH}^+]} \rightarrow \text{pH}$$

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

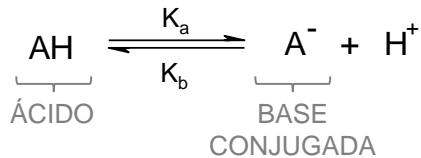
Grau de ionização

Relação pH/pKa

doadores de hidrogênios ácidos

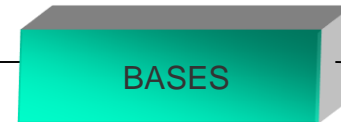


$\uparrow [H^+] \rightarrow \downarrow \text{pH}$

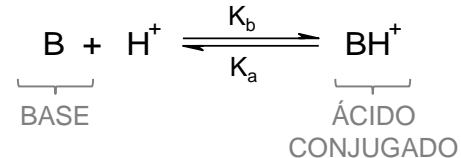


$$\text{pK}_a = \text{pH} - \log \frac{[\text{A}^-] \rightarrow \text{base}}{[\text{AH}] \rightarrow \text{ácido}}$$

aceptores de hidrogênios ácidos



$\downarrow [H^+] \rightarrow \uparrow \text{pH}$



$$\text{pK}_a = \text{pH} - \log \frac{[\text{B}] \rightarrow \text{base}}{[\text{BH}^+] \rightarrow \text{ácido}}$$

$$\text{pK}_a = \text{pH} - \log \frac{[\text{base}]}{[\text{ácido}]}$$

$$\text{pH} - \text{pK}_a = \log \frac{[\text{base}]}{[\text{ácido}]}$$

$$10^{\text{pH} - \text{pK}_a} = \frac{[\text{base}]}{[\text{ácido}]}$$

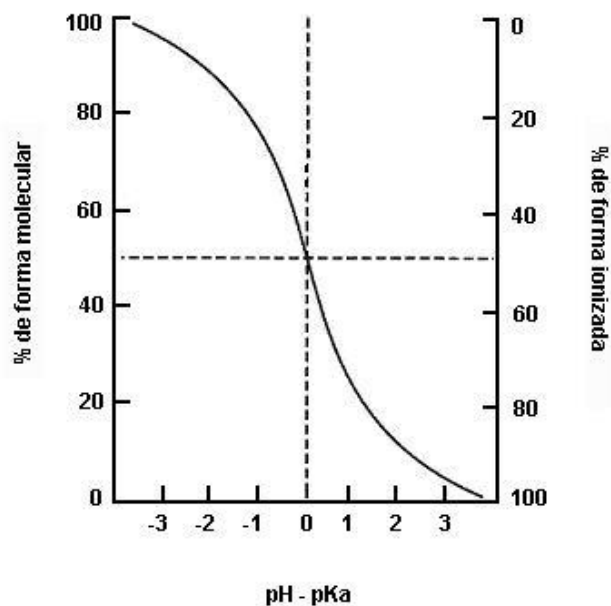
para fármaco ácido

$[\text{A}^-]$ ou $[\text{B}]$
 $[\text{AH}]$ ou $[\text{BH}^+]$

para fármaco básico

Grau de ionização

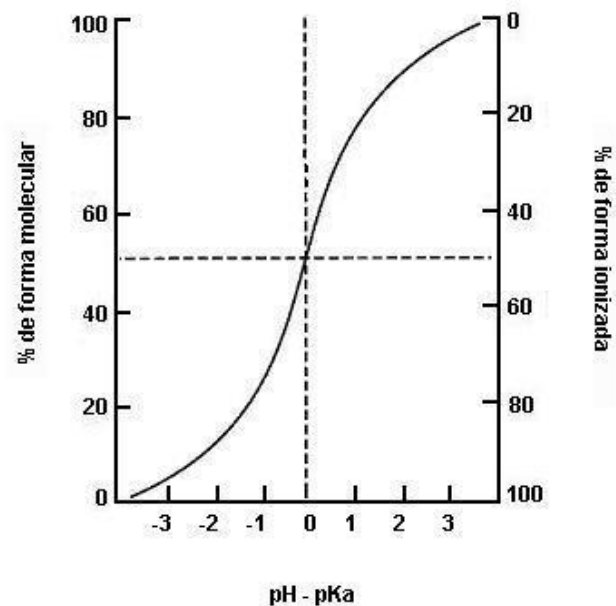
ÁCIDOS



$$10^{\text{pH} - \text{pK}_a} = \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$$

$\text{pH} < \text{pK}_a \rightarrow (-) \rightarrow \text{forma molecular}$
 $\text{pH} = \text{pK}_a \rightarrow (0) \rightarrow 50\% \text{ ionizada}/50\% \text{ molecular}$
 $\text{pH} > \text{pK}_a \rightarrow (+) \rightarrow \text{forma ionizada}$

BASES

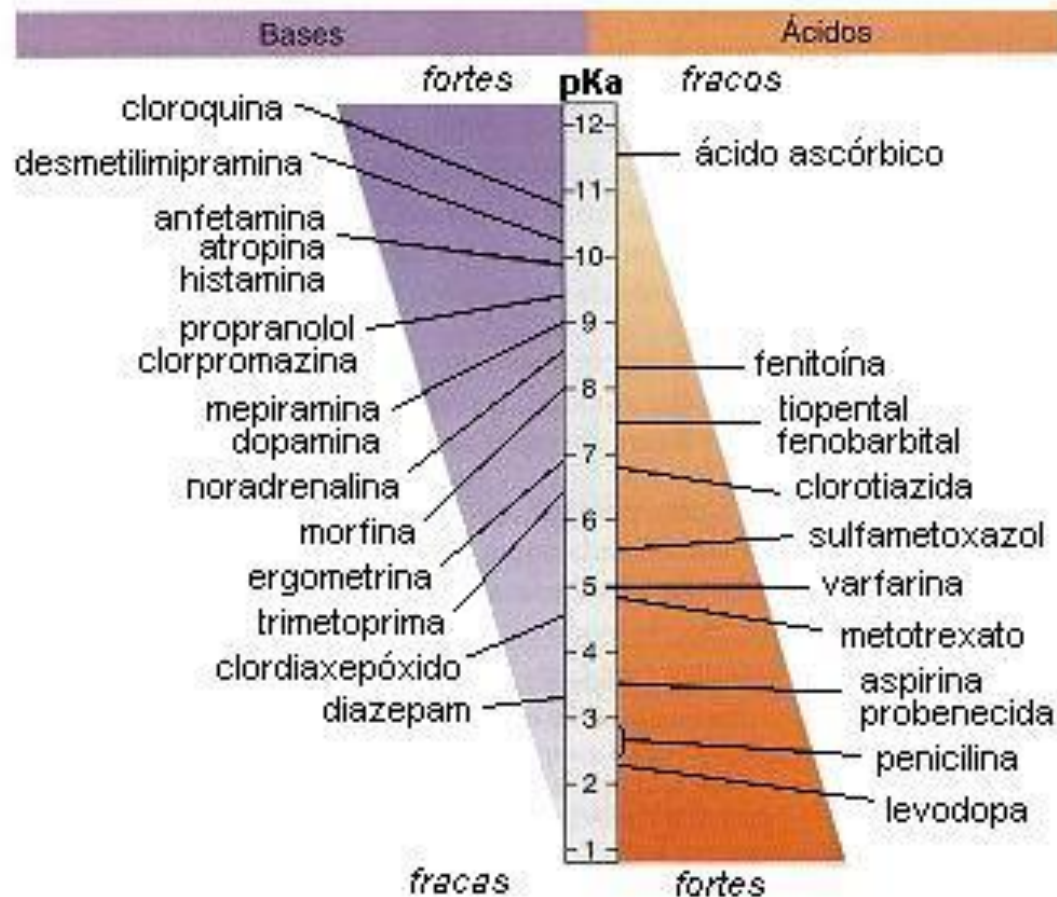


$$10^{\text{pH} - \text{pK}_a} = \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

$\text{pH} < \text{pK}_a \rightarrow (-) \rightarrow \text{forma ionizada}$
 $\text{pH} = \text{pK}_a \rightarrow (0) \rightarrow 50\% \text{ ionizada}/50\% \text{ molecular}$
 $\text{pH} > \text{pK}_a \rightarrow (+) \rightarrow \text{forma molecular}$

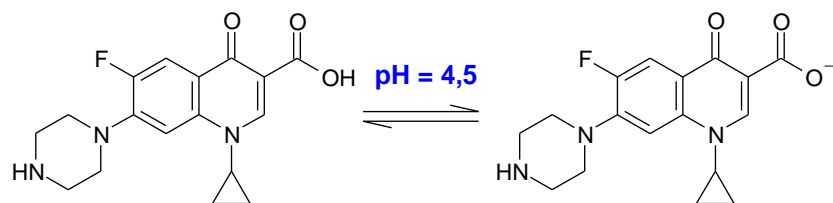
Grau de ionização

Exemplos de fármacos



Grau de ionização

Exemplos: meio ácido



ciprofloxacino
(ácido)
pKa fictício = 2,5

ciprofloxacino
(base conjugada)

$$\text{pH} - \text{pKa} = \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$$

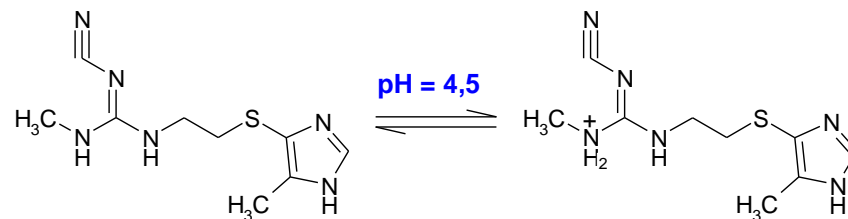
$$4,5 - 2,5 = \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$$

$$2,0 = \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$$

$$10^2 = \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$$

**Absorção
desfavorecida
(lenta)**

$$\frac{10^{2,0}}{1} = \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$$



cimetidina
(base)

cimetidina
(ácido conjugado)
pKa fictício = 6,0

$$\text{pH} - \text{pKa} = \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

$$4,5 - 6,0 = \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

$$-1,5 = \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

$$\frac{10^{-1,5}}{1} = \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

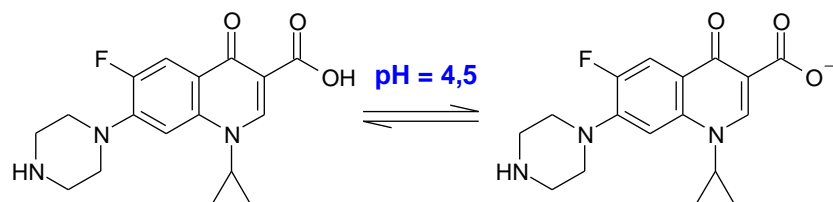
$$\frac{1}{10^{1,5}} = \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

**Absorção
desfavorecida
(lenta)**

$$10^{\text{pH} - \text{pKa}} = \frac{[\text{base}]}{[\text{ácido}]}$$

Grau de ionização

Exemplos: meio ácido



ciprofloxacino
(ácido)
pKa fictício = 2,5

ciprofloxacino
(base conjugada)

$$10^{\text{pH} - \text{pK}_a} = \frac{[\text{base}]}{[\text{ácido}]}$$

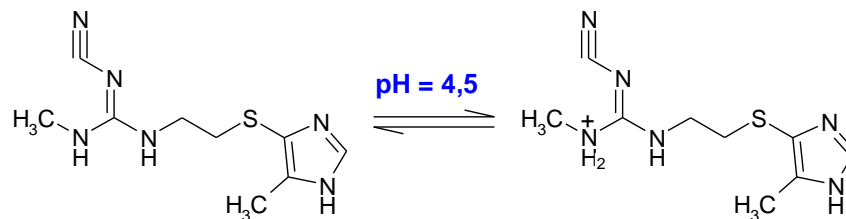
**Absorção
desfavorecida
(lenta)**

$$\frac{10^{2,0}}{1} = \frac{[A^-]}{[AH]}$$

$$\% \text{ FI} = \frac{100}{100 + 1} \cdot 100 = \frac{100}{101} \cdot 100$$

$$\% \text{ FI} = 99\%$$

$$\rightarrow \% \text{ FM} = 1\%$$



cimetidina
(base)

cimetidina
(ácido conjugado)
pKa fictício = 6,0

$$10^{\text{pH} - \text{pK}_a} = \frac{[\text{base}]}{[\text{ácido}]}$$

$$\frac{1}{10^{1,5}} = \frac{[B]}{[BH^+]}$$

**Absorção
desfavorecida
(lenta)**

$$\% \text{ FI} = \frac{31,62}{31,62 + 1} \cdot 100 = \frac{31,62}{32,62} \cdot 100$$

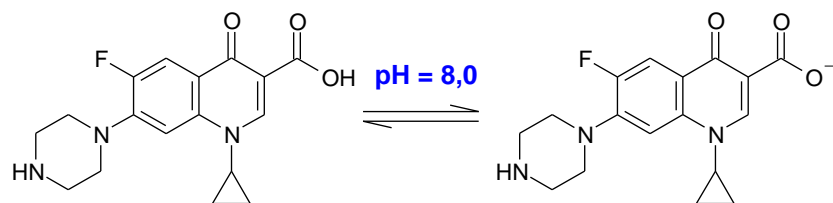
$$\% \text{ FI} = 97\%$$

$$\rightarrow \% \text{ FM} = 3\%$$

$$\% \text{ FI} = \frac{[\text{FI}]}{[\text{FI}] + [\text{FM}]} \cdot 100$$

Grau de ionização

Exemplos: meio básico



ciprofloxacino
(ácido)
pKa fictício = 2,5

ciprofloxacino
(base conjugada)

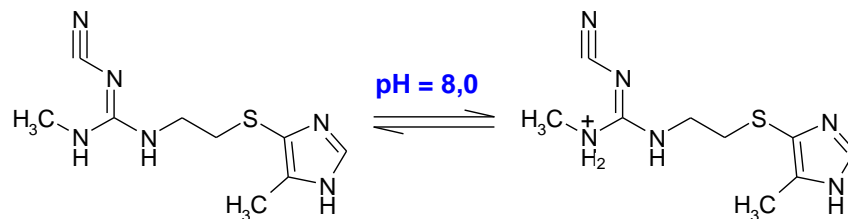
$$10^{\text{pH} - \text{pK}_a} = \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$$

$$10^{8,0-2,5} = \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$$

**Absorção
desfavorecida
(mais lenta ainda)**

$$\frac{10^{5,5}}{1} = \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$$

$$\% \text{ FI} = \frac{316.227}{316.228} \cdot 100 = 99,999 \sim 100\%$$



cimetidina
(base)

cimetidina
(ácido conjugado)
pKa fictício = 6,0

$$10^{\text{pH} - \text{pK}_a} = \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

$$10^{8,0-6,0} = \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

$$\frac{10^{2,0}}{1} = \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

**Absorção
favorecida
(rápida)**

$$10^{\text{pH} - \text{pK}_a} = \frac{[\text{base}]}{[\text{ácido}]}$$

$$\% \text{ FI} = \frac{[\text{FI}]}{[\text{FI}] + [\text{FM}]} \cdot 100$$

$$\% \text{ FI} = \frac{1}{101} \cdot 100 = 0,99 \sim 1\%$$

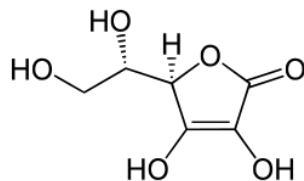
$$\rightarrow \% \text{ FM} = 99\%$$

Grau de ionização

Eletrólitos polipróticos

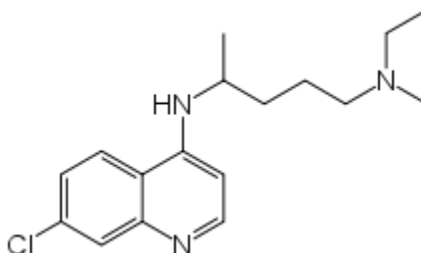
Diversos ácidos e bases possuem mais de uma função orgânica dissociável, o que significa que tais substâncias dão origem a mais de uma reação de dissociação, que ocorre por etapas.

poliácidos



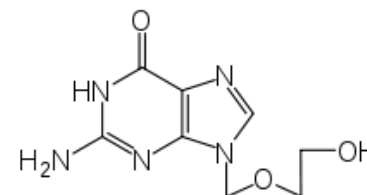
ácido ascórbico

polibases

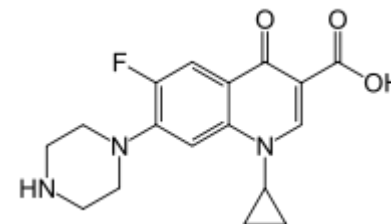


cloroquina

anfóteros



aciclovir

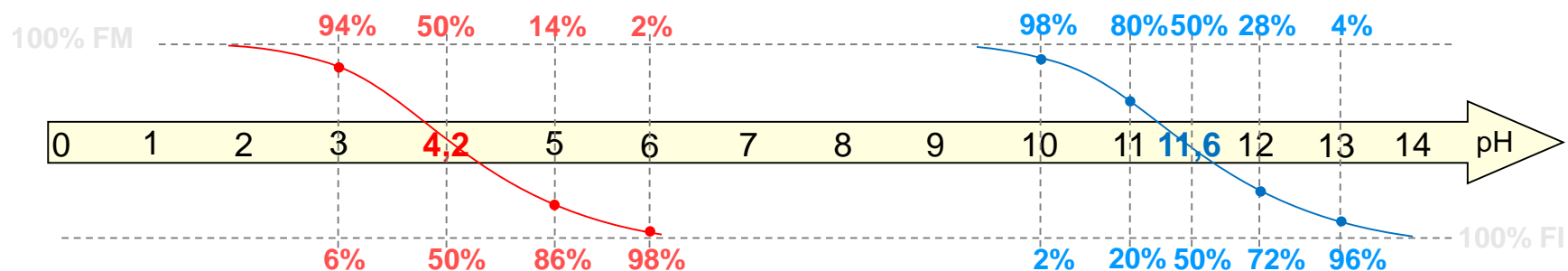


ciprofloxacino

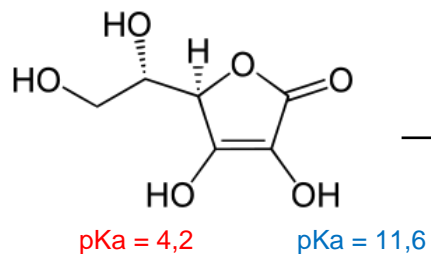
Grau de ionização

Poliácidos

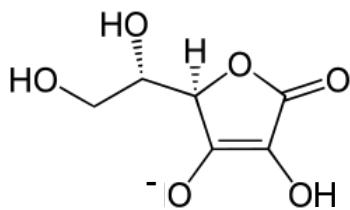
Possuem mais de uma função ÁCIDA dissociável.



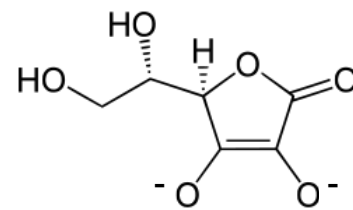
ácido ascórbico



1ª. ionização



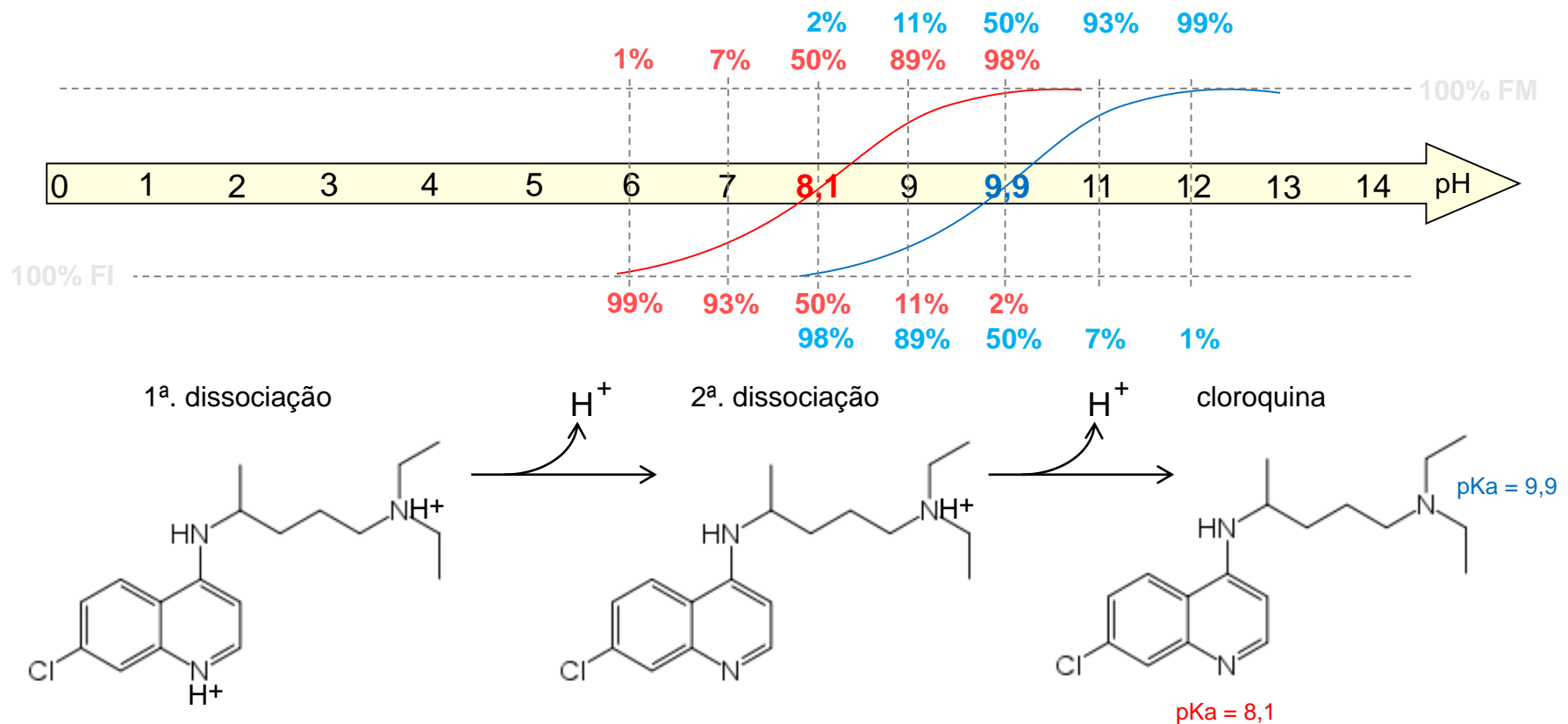
2ª. ionização



Grau de ionização

Polibases

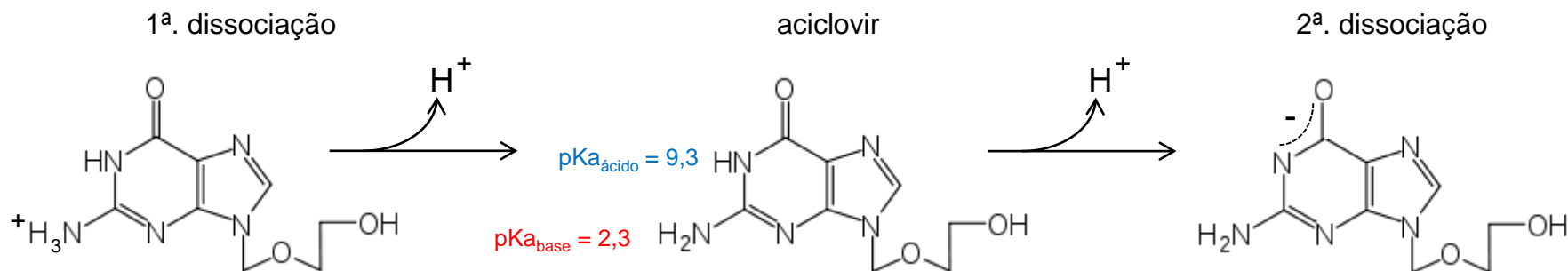
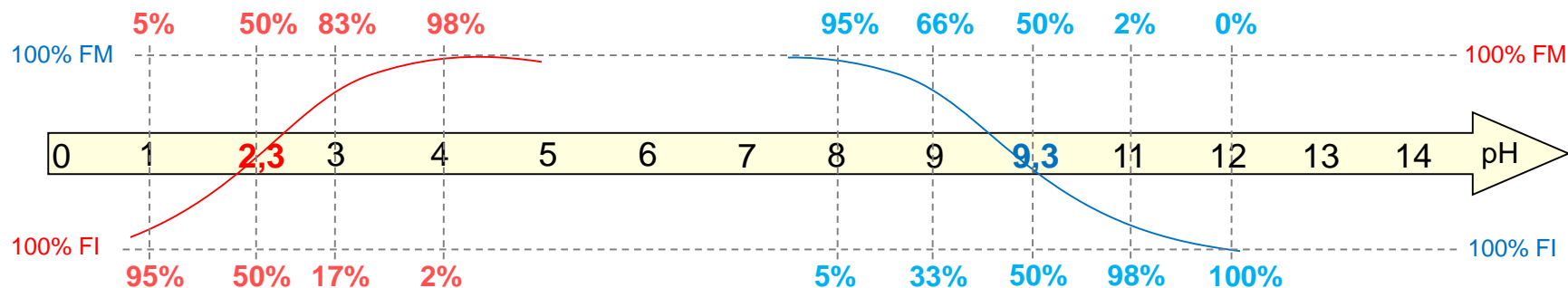
Possuem mais de uma função BÁSICA dissociável.



Grau de ionização

Anfótero ordinário

Possuem funções ÁCIDAS e BÁSICAS dissociáveis, porém, não ionizadas simultaneamente → preserva hidrossolubilidade.

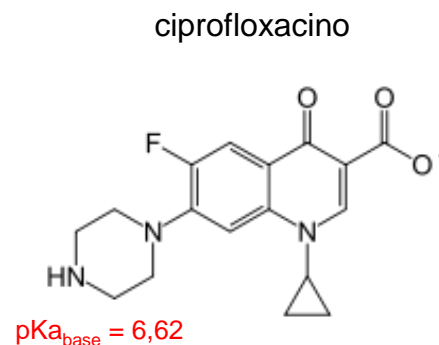
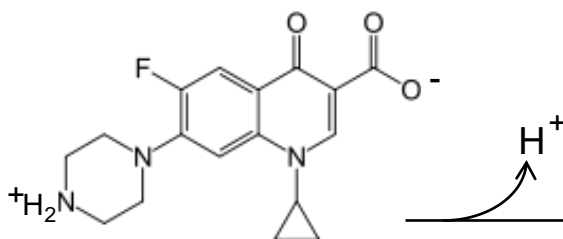
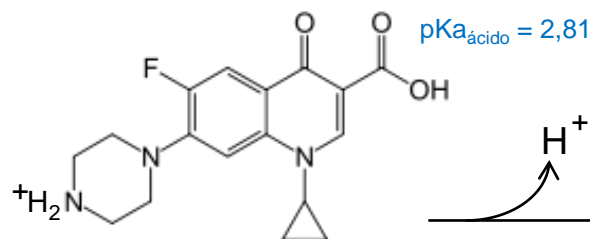
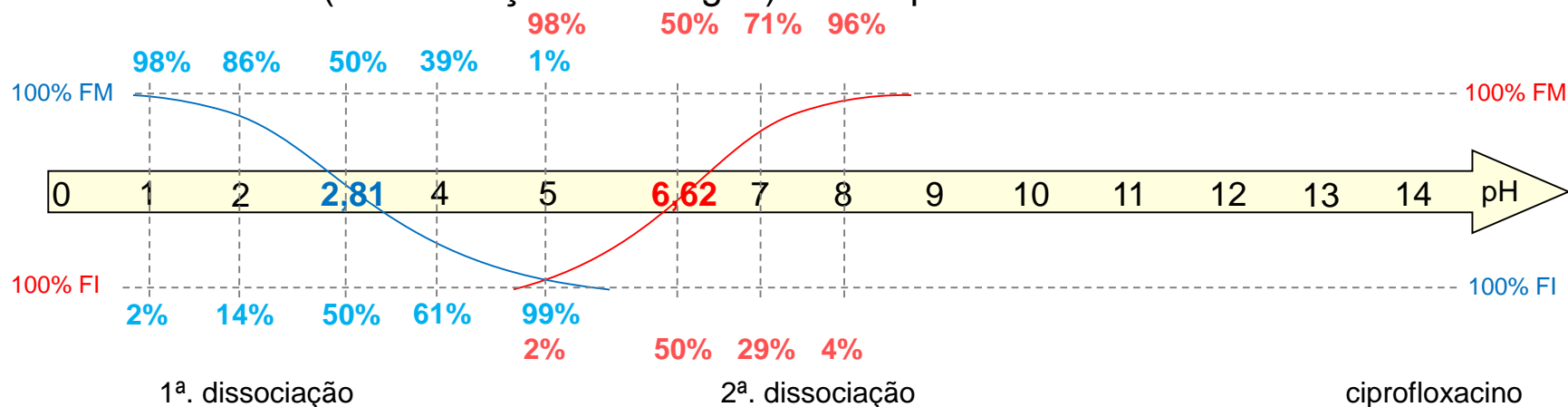


Ocorrem quando pKa do ácido é MAIOR que o pKa da base.

Grau de ionização

Anfótero zwitterion

Possuem funções ÁCIDAS e BÁSICAS dissociáveis e ionizadas simultaneamente
“sal interno” (neutralização das cargas) → comprometimento da hidrossolubilidade.



Ocorrem quando pK_{a} do ácido é MENOR que o pK_{a} da base.

Construção do seminário

Tópicos para pesquisa

- 1 Estrutura química, indicação, mecanismo de ação.
Formas farmacêuticas, posologia, via de administração.
- 2 Mecanismo de absorção. Extensão da absorção: completa ou incompleta (%)?
Alimentos interferem na absorção?
- 3 Valor da solubilidade (em g ou mg/L ou mL) em água e solventes orgânicos.
O fármaco é comercializado na forma de sal? Quais? Correlacione com a via de administração.
Valor de P ou log P experimental (nada de valores teóricos calculados).
- 4 Classificação Biofarmacêutica (Classe I, II, III ou IV).
- 5 **Número de grupos ionizáveis da molécula.**
Natureza ácido/base de cada grupo ionizável (ácido ou básico).
Valor experimental (nada de valores teóricos calculados) do pKa de cada grupo ionizável.