



Universidade Federal do Rio Grande do Norte

FAR 0005 - PRINCÍPIOS DE BIOFARMÁCIA E FARMACOCINÉTICA

Solubilidade de fármacos e coeficiente de partição

Prof. Dr. Ádley Antonini Neves de Lima

Centro de Ciências da Saúde CCS Departamento de Farmácia DFAR



Introdução

Interferência da Solubilidade do Fármaco na sua Absorção Oral

Hidrossolubilidade

Velocidade de dissolução
nos fluidos aquosos corporais

**Coeficiente
de partição**

Lipossolubilidade

Passagem pelas membranas celulares
na absorção por difusão passiva



Hidro e lipossolubilidade

A solubilidade dos fármacos depende:



➤ *características químicas da molécula do fármaco:*

- polaridade (grupos orgânicos presentes na estrutura);
- grau de ionização (formação de sais e relação pH/pKa);

➤ *composição do meio que o fármaco se encontra:*

- fluidos corporais (natureza aquosa);
- membranas biológicas (natureza lipídica);

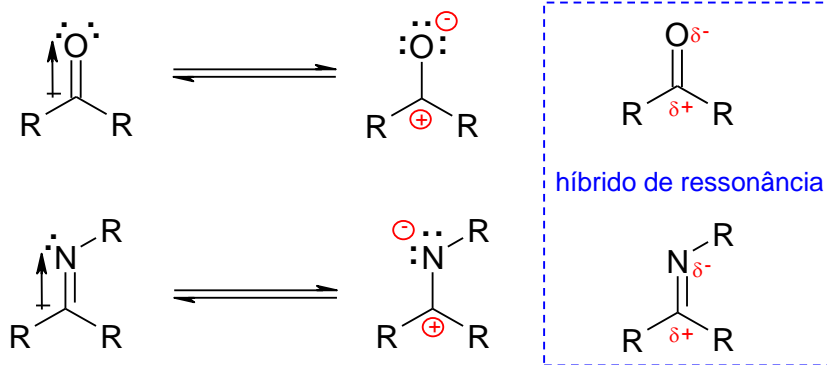


Hidro e lipossolubilidade

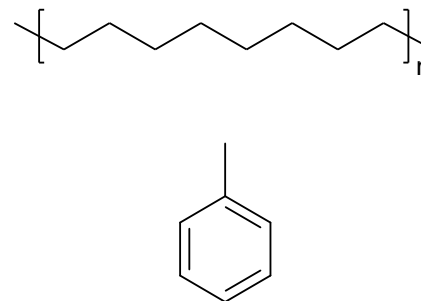
Polaridade de grupamentos orgânicos

POLARIDADE = distorção elétrica, provocada por átomos eletronegativos, que dá origem aos dipolos (+) e (-)

POLAR

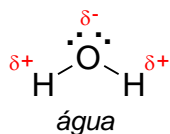


APOLAR



solvente polar

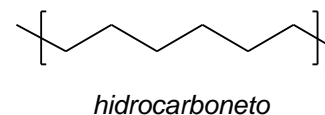
HIDROSSOLUBILIDADE



água

SEMELHANTE
DISSOLVE
SEMELHANTE

solvente apolar



hidrocarboneto

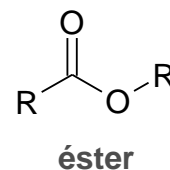
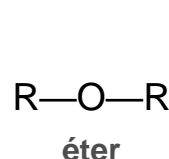
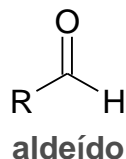
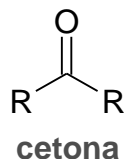
LIPOSSOLUBILIDADE



Hidrossolubilidade

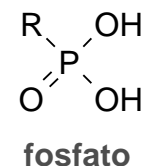
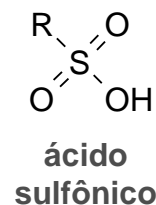
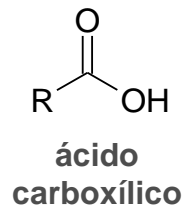
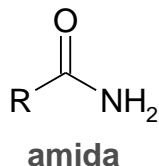
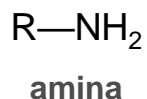
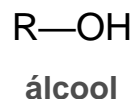
Polaridade de grupamentos orgânicos

* **grupos fracamente polares:** possuem características polares, mas não melhoram significativamente a solubilidade em água;



POLARIDADE

* **grupos fortemente polares:** formam hidratos relativamente estáveis com moléculas de água;



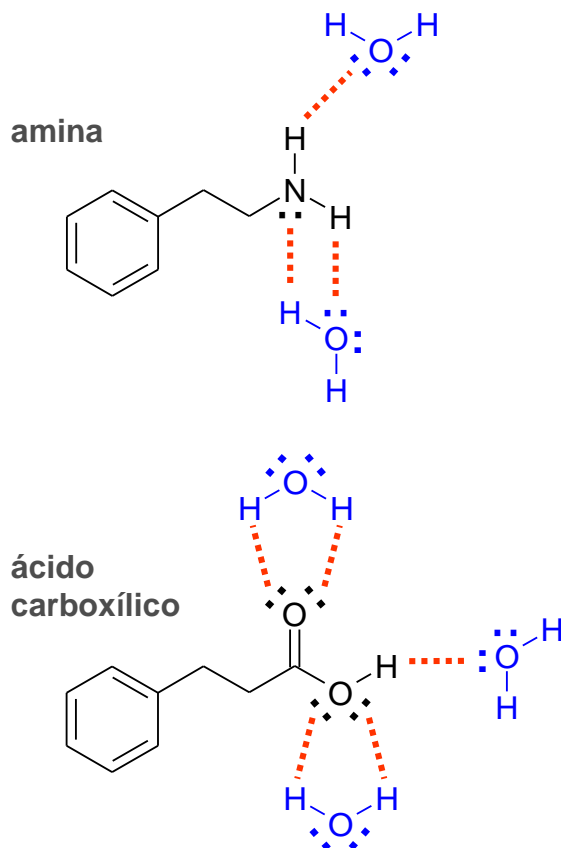
POLARIDADE



Hidrossolubilidade

Polaridade de grupamentos orgânicos

* **grupos fortemente polares:** formam hidratos relativamente estáveis com moléculas de água \Rightarrow **LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO**



Potencial de formação de ligação de hidrogênio dos grupos funcionais orgânicos mais comuns

Grupo funcional orgânico		Número potencial de ligação de hidrogênio	
		por aceitação	por doação
$R-NH_2$	amina primária	1	2
$R-NH-R'$	amina secundária	1	1
$R-N-R''$	amina terciária	1	0
$R-C(=O)OH$	ácido carboxílico	4	1
$R-OH$	álcool	2	1



Hidrossolubilidade

Polaridade de grupamentos orgânicos

* **grupos fortemente polares:** formam hidratos relativamente estáveis com moléculas de água \Rightarrow **LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO**

Potencial de formação de ligação de hidrogênio dos grupos funcionais orgânicos mais comuns

Aceitação de ligação de hidrogênio

Depende do número de pares de elétrons livres presentes no átomo eletronegativo;

Doação de ligação de hidrogênio

Depende do número de hidrogênios livres que constituem o grupo funcional.

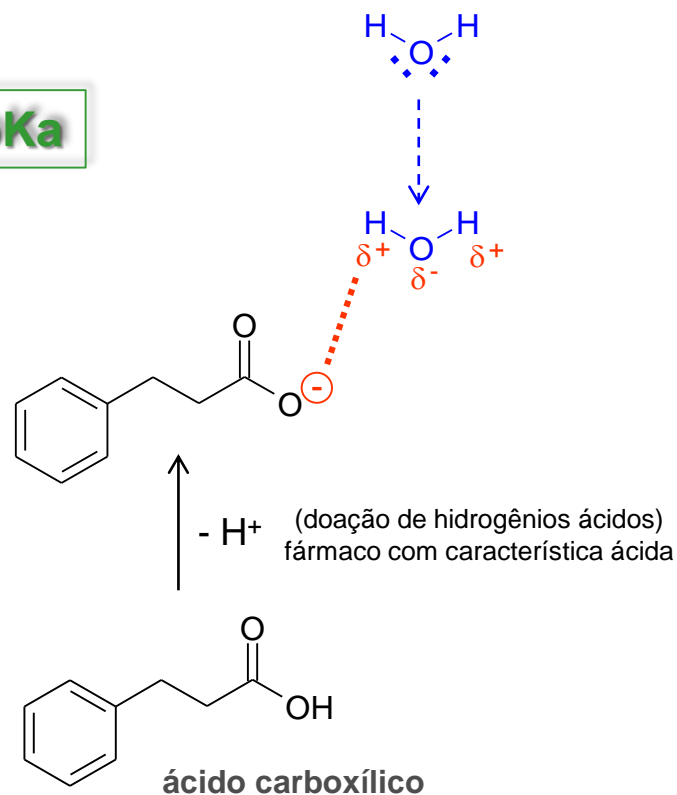
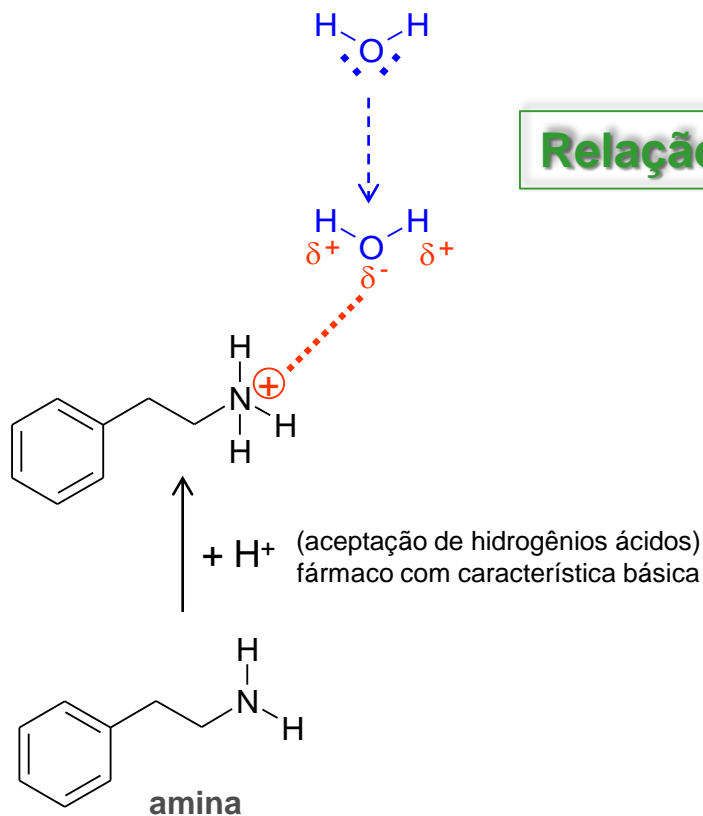
Grupo funcional orgânico		Número potencial de ligação de hidrogênio	
		por aceitação	por doação
$R-NH_2$	amina primária	1	2
$\begin{array}{c} R-NH \\ \\ R' \end{array}$	amina secundária	1	1
$\begin{array}{c} R-N-R'' \\ \\ R' \end{array}$	amina terciária	1	0
$\begin{array}{c} O \\ \\ R-C-OH \end{array}$	ácido carboxílico	4	1
$R-OH$	álcool	2	1



Hidrossolubilidade

Polaridade de grupamentos orgânicos

* **grupos fortemente polares:** formam hidratos relativamente estáveis com moléculas de água \Rightarrow **LIGAÇÃO ÍON-DIPOLO**

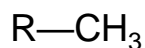




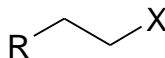
Lipossolubilidade

Polaridade de grupamentos orgânicos

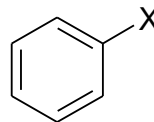
* **grupos fracamente apolares:** podem produzir algum incremento na solubilidade em lipídeos;



metila

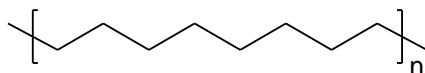


haleto de
alquila

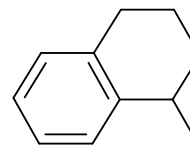


haleto de
arila

* **grupos fortemente apolares:** melhoram a solubilidade em lipídeos.



cadeias hidrocarbônicas



Sistemas de anéis

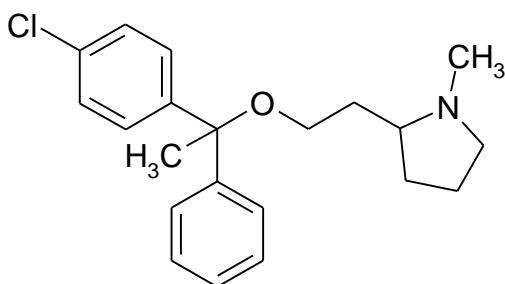


Hidro e lipossolubilidade

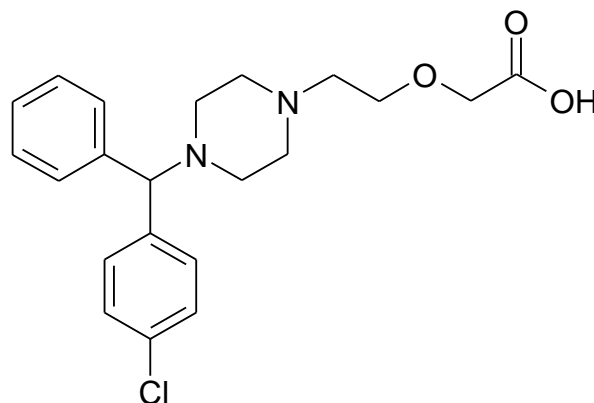
Exemplo



*Analizando as estruturas químicas abaixo,
qual fármaco seria mais solúvel em solvente aquoso?*



hidroxizina

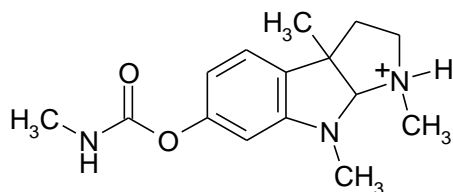
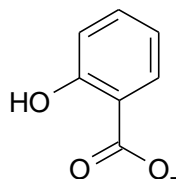
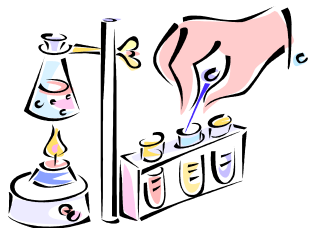


clemastina



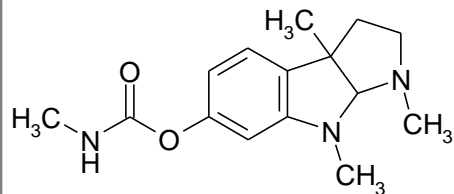
Hidrossolubilidade

Sais



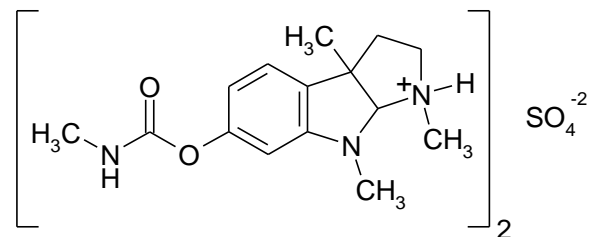
salicilato de fisostigmina
(sal “orgânico”)

Solubilidade aquosa = 1g/75mL



fisostigmina
(base)

Solubilidade aquosa = 1g/130mL



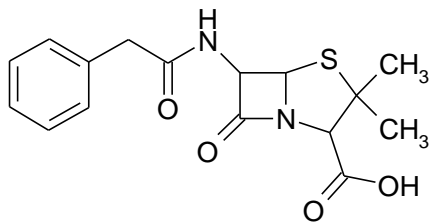
sulfato de fisostigmina
(sal “inorgânico”)

Solubilidade aquosa = 1g/4mL

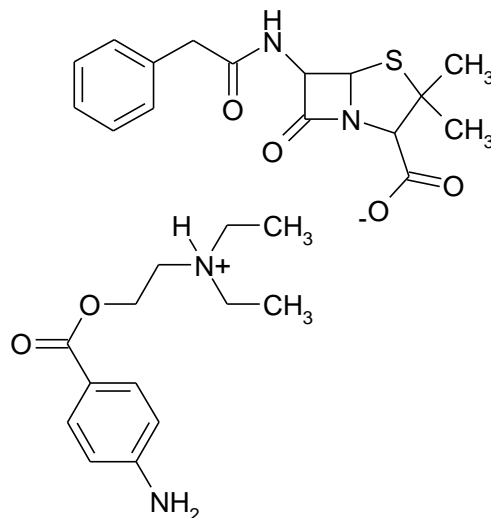


Hidrossolubilidade

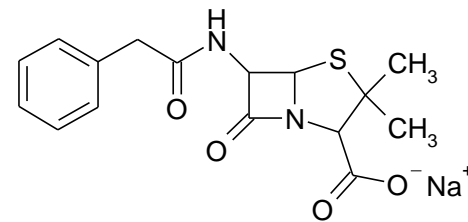
Sais



penicilina G (base)
Solubilidade aquosa = ?



penicilina G procaína
Solubilidade aquosa = 1g/250mL



penicilina G sódica
Solubilidade aquosa = 1g/40mL



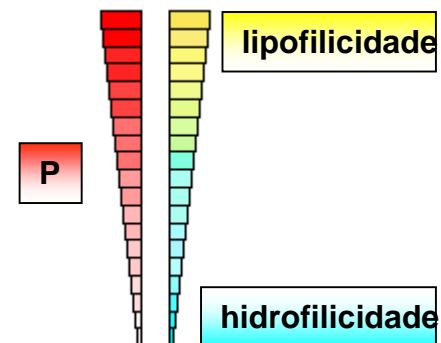
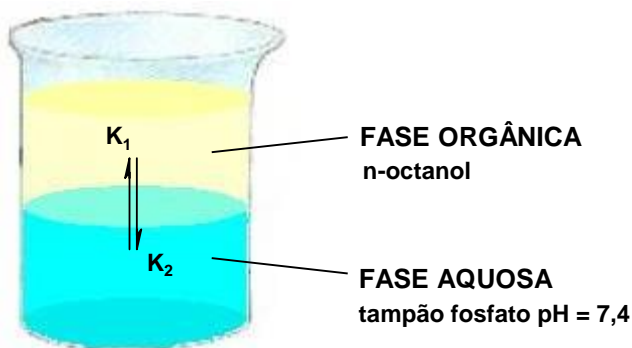


Coeficiente de partição

Definição

COEFICIENTE DE PARTIÇÃO (P) = é a **razão entre a concentração do fármaco na fase orgânica e na fase aquosa**, medida em um sistema de dois compartimentos, sob condições de equilíbrio

$$P = \frac{[\text{fármaco na fase orgânica}]}{[\text{fármaco na fase aquosa}]}$$



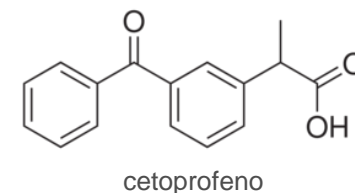
Quanto maior o valor numérico de P, maior a lipofilicidade e menor a hidrofilicidade.



Coeficiente de partição

Valores experimentais de P do cetoprofeno

Diferenças para valores numéricos de P podem ocorrer, dependendo do solvente empregado na fase oleosa, da temperatura e do pH do meio



Fase oleosa	Constante Dielétrica	P experimental do cetoprofeno em várias temperaturas					
		20 °C	25 °C	30 °C	35 °C	40 °C	45 °C
 cicloexano	2,02 (20 °C)	61 ± 5	82 ± 5	104 ± 8	142 ± 8	175 ± 8	297 ± 23
 miristato de isopropila	3,24 (25 °C)	1670 ± 50	1760 ± 70	1860 ± 50	2130 ± 70	2350 ± 70	2700 ± 110
 clorofórmio	4,81 (20 °C)	2100 ± 60	2210 ± 80	2320 ± 60	2500 ± 110	2920 ± 50	3170 ± 60
 n-octanol	10,34 (20 °C)	6850 ± 50	7069 ± 20	7321 ± 27	7690 ± 70	8250 ± 50	9510 ± 70



Coeficiente de partição

$$P \neq \log P \neq \text{ClogP}$$

COEFICIENTE DE PARTIÇÃO



P
K_{ow}

Valor experimental real



LOGARITMOS DO COEFICIENTE DE PARTIÇÃO



log P (= 10^P)
log K_{ow} (= 10^{K_{ow}})

Logaritmo do valor
experimental real



Softwares
ClogP[®], ACD[®], K_{ow}Win[®]

Logaritmo teórico calculado
(estimativa/previsão)

fármaco	log P	K _{ow} Win [®]	ACD [®]	ClogP [®]
ácido 5-aminosalicílico	-0,16	0,98 (1,14)	0,46 (0,62)	1,06 (1,22)
ácido acetilsalicílico	1,25	1,13 (0,12)	1,20 (0,05)	1,02 (0,23)
ampicilina	-0,81	-0,88 (0,07)	1,35 (2,16)	-1,20 (0,39)
bumetanida	-0,30	2,57 (2,87)	2,78 (3,08)	3,36 (3,66)
cimetidina	0,47	0,57 (0,10)	0,40 (0,07)	0,35 (0,12)
hidroclorotiazida	-0,07	-0,07 (0,00)	-0,07 (0,00)	-0,40 (0,33)
cetoprofeno	3,83	3,00 (0,12)	2,80 (0,32)	2,76 (0,36)
norfloxacino	-1,26	-0,31 (0,95)	1,48 (2,74)	-0,99 (0,27)
paracetamol	0,48	0,27 (0,21)	0,34 (0,14)	0,49 (0,01)

P cetoprofeno = 6850 ± 50
(valor do slide anterior)

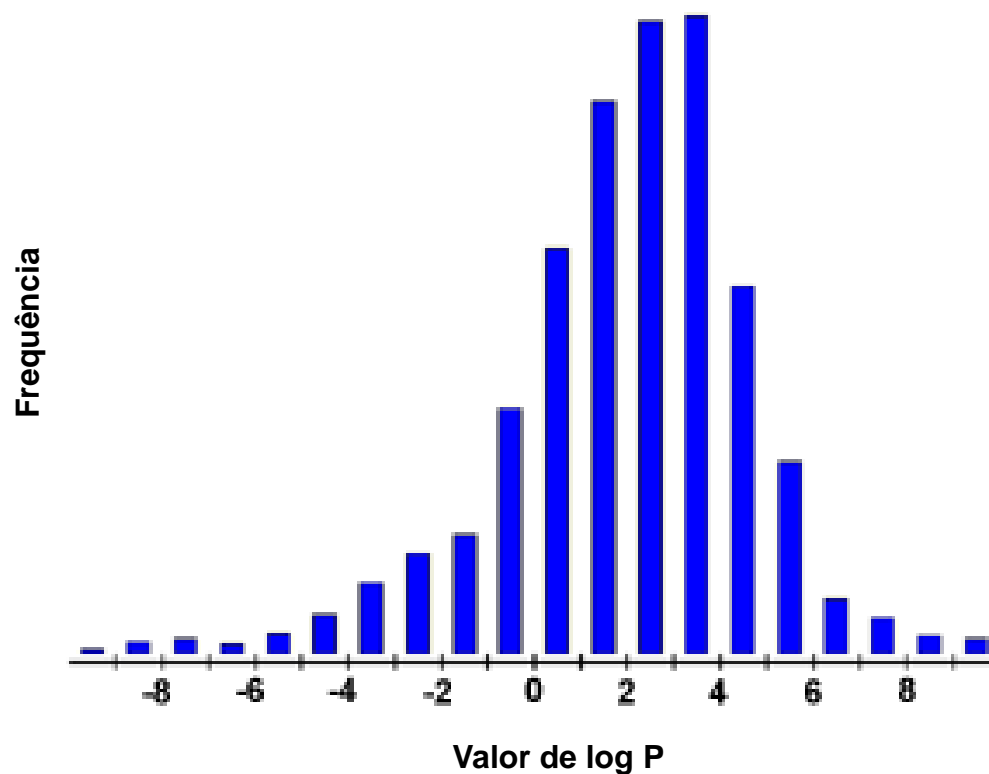
Log 6850 = 3,83 (0,71)



Coeficiente de partição

Distribuição do valor do log P de mais de 3000 fármacos comercializados

Fármacos bem absorvidos pela via oral tem log P não muito maior que 5





Coeficiente de partição

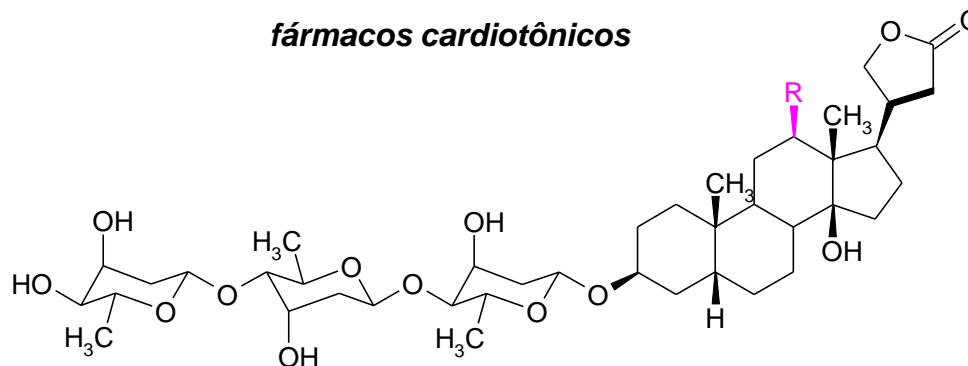
Implicação clínica

digitoxina



folhas de
Digitalis purpurea

fármacos cardiotônicos



digitoxina e digoxina



folhas de
Digitalis lanata

Fármaco	R	Coeficiente de partição P [CHCl ₃ :MeOH:H ₂ O (8:8:84)]
digitoxina	H	96,5
digoxina	OH	81,5



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.