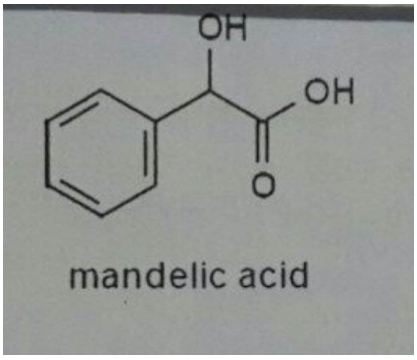
تحديد معامل التوزع زيت / ماء

- يشير معامل التوزع بشكله البسيط إلى النسبة بين تركيز الدواء في الأوكتانول والماء، حيث يستعمل الأوكتانول لأنه يحاكي الطبيعة ال amphiphilic للدسم، التي تملك رأساً قطبياً (الكحول بشكل أساسي وسلسلة فحوم هيدروجينية طويلة تسمى الذيل كما في الحموض الدسمة، والتي تشكل جزءاً من الغشاء الدسم.
- بما أن P يرتبط لوغاريتمياً بالطاقة الحرة فإنه يعبر عنه عادة ب Logp، ولذلك فهو مجموع الخصائص الكارهة للماء والمحبة للماء للمجموعات الوظيفية المشكلة لبنية الجزيء. لذلك فإن logp يقيس خصائص الانحلالية للجزيء ككل.
- درس معامل التوزع في السنوات الماضية على نطاق واسع بسبب أهميته الكبيرة ك ثابت فيزيوكيميائي physiochemical parameter لأنه يتم استخدام لوغاريتمه في جملة: أوكتان ماء (log Po/w) كمقياس ل: الكراهية للماء (hydrophobicity) الألفة للدسم (lipophilicity)
- يمثل log Pow الخواص الفيزيائية والكيميائية المفيدة والقيمة المستعملة في الكيمياء الدوائية، ولقد تم استعمال هذا اللوغاريتم لشرح التداخلات ما بين الدواء والمستقبل وما بين الدواء والغشاء الحيوي. drug- biological membrane

  ولطالما كان ثابتاً حاسماً في العديد من العلاقات الكمية ما بين البنية والفعالية التي يتم تطويرها في مجال تصميم الدواء drug design والتطبيقات الصيدلانية البيئية والكيميائية الحيوية.
- يمكن الحصول على معظم المعلومات المتعلقة بمعامل التوزع بشكل مبسط بخض الحليلة solute مع مذيبين solvents غير قابلين للامتزاج immiscible، ومن ثم تحديد تركيز الحليلة في كل من الطورين وهو ما يسمى بـ shake – flask method.

تحديد معامل التوزع لحمض الماندياليك باستخدام طريقة shake–flask



الخطوات العملية

1. المرحلة الأولى:

-1- نضع 15 مل من المحلول المائي لحمض الماندياليك (حوالي 1 غ / 100 مل) في دورق معاير.

-2 نضيف 20 مل من الماء المقطر ونقطتين من مشعر الفينول فتالئين (0.1) غ في 100 مل إيثانول).

3- نعاير المحلول السابق بواسطة محلول مضبوط standardized من هيدروكسيد الصوديوم (حوالي 0.1 مول / لتر) حتى ظهور اللون الزهري.

2 المرحلة الثانية:

1- نضع 15 مل من نفس المحلول السابق لحمض الماندياليك إلى حبابة إبانة.

2- نضيف 10 مل من الإيتر الإيثيلي ونخض جيداً.

3- ننقل الطبقة المائية السفلية إلى دورق معاير.

-4- نضيف 20 مل من الماء المقطر ونقطتين من مشعر الفينول فتالئين.

5- نعاير بواسط محلول الصود المضبوط حتى ظهور اللون الزهري.

3. الحسابات

(1) استناداً إلى نتائج المرحلة الأولى من التجربة نقوم بحساب تركيز حمض الماندياليك في المحلول الأصلي (مغ /مل – غ / 100 مل – مول / 15 مل – مول / 10 مل – مول / لتر).

(2) استناداً إلى نتائج المرحلة الثانية من التجربة، نقوم بحساب تركيز حمض الماندياليك في الطبقة المائية بعد الاستخلاص بالإيتر (مغ /مل – غ / 100 مل – مول / 15 مل – مول / 10 مل –مول / لتر).

(3) استناداً إلى نتائج المرحلتين الأولى والثانية من التجربة، نقوم بحساب تركيز حمض الماندياليك في الطبقة الإيترية (مغ / مل – غ / 100 مل – مول / 15 مل – مول / 10 مل – مول /لتر).

(4) لحساب معامل التوزع لحمض الماندیلیك، نقوم بطرح تركيز حمض الماندیلیك في الطبقة المائية (الناتج الثاني من تركيز حمض الماندیلیك في المحلول الأصلي (الناتج الأول) فيعطينا تركيزه في الطبقة الإيترية.

$$\text{معامل التوزع} = \frac{\text{تركيز حمض الماندیلیك في الطبقة الايترية}}{\text{تركيز حمض الماندیلیك في الطبقة المائية}}$$

ثم نقوم باخذ $\log p$

$$\text{Log } (\rho) = \log \frac{\text{تركيز الدواء في الطبقة العضوية}}{\text{تركيز الدواء في الطبقة المائية}}$$

مما سبق نستنتج الحالات التالية:

$\text{Log } p = 0 \Leftarrow p = 0 \Leftarrow$ تركيز الدواء في الطبقة العضوية مساو لتركيزه في الطبقة المائية.

$\text{Log } p > 0 \Leftarrow$ أي موجبة $\Leftarrow$ تركيز الدواء في الطبقة العضوية أكبر من تركيزه في الطبقة المالية أي الدواء منحل في الطور العضوي نسبيا.

$\text{Log } p < 0 \Leftarrow$ أي سالبة $\Leftarrow$ تركيز الدواء في الطبقة العضوية أصغر من تركيزه في الطبقة المالية أي الدواء منحل في الماء نسبياً.

ملاحظات

1. يجب أن تكون $\log p$ الخاص بدواء معين سالب للتمكن من إعطائه بشكل وريدي (يجب أن يكون منحل بالماء).

2 تتراوح قيمة $\log p$ بين 0-5 في الأشكال الصيدلانية القابلة للإعطاء الفموي، وكلما ارتفعت فوق ال 5 تتركز بالأنسجة الشحمية وممكن أن تعبر الحاجز الدماغي الدموي.

نعتمد على الأوكتانول لتقريب الصورة وعبور الدواء المعطى فمويا الي هو نظام يشبه إلى حد ما بنية الأغشية الخلوية في الأمعاء والمعدة.

لكن في حالة الأدوية العصبية التي تؤثر على الدماغ مثلاً أو نستخدم في حالة السحايا، هل يفي بالغرض هذا النظام؟

الجواب لا، هنا يختلف لأن ما يهمني في هذه الأدوية هو عبورها للحاجز الدماغي الدموي ذو الطبيعة الدسمة لذلك أحتاج لنظام ومركب أكثر حبا للدسم مثلاً زيت الزيتون.

إذا تعلمنا كيف نحسب معامل التوزع من خلال تجربة على مركب موجود لدينا في المخبر أي log(p) measured، لكن عند تصنيع أدوية جديدة قد لا تكون متوفرة بين أيدينا، ومع ذلك تهمني معرفة قيمة (log p)) معامل التوزع زيت ماء لمعرفة حرائك وصفات الدواء الجديد، ماذا يمكن أن أفعل هنا؟

كما أشرنا سابقاً لوجود مصطلح calculated log (s) هنا أيضاً يمكنني حساب calculated log (p بواسطة طريقة Cates

تحديد معامل التوزع زيت / ماء بطريقة Cates

- طريقة تقريبية للتنبؤ بقيم (log (p تم تطويرها من قبل Cates
- في هذه الطريقة يتم جمع الخصائص المحبة للماء أو الدسم لكل مجموعة وظيفية موجودة في جزيء ما.
- بما أن كل مجموعة وظيفية داخل الجزيء تساهم في مجمل الخصائص الكارهة للماء المحبة للماء في الجزيء، فإن القيمة الكارهة للماء المحبة للماء π يمكن أن تعزى إلى كل مجموعة وظيفية كما في المعادلة:

$$\log(p) = \sum \text{fragments } \pi$$

عند حساب (log (p من ثابتات المتبادلات الكارهة للماء فإنه يرمز له ب log (p)cal أو Clog (p)

لتمييزه عن القيمة المحددة تجريبياً Mlog (P) أو log(p)mas

هنالك العديد من الجداول التي تعطي قيم لمختلف المجموعات الوظيفية ومختلف الشدف

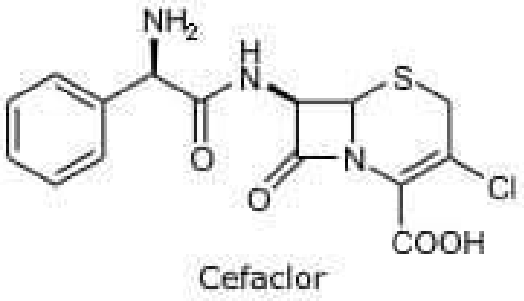
fragments

يمثل الجدول التالي قيم لأكثر المجموعات الوظيفية شيوعاً.

fragments	π
C(aliphatic)	+0.5
Phenyl	+2.0
Cl	+0.5
O2NO(nitrate ester)	+0.2
IMHB(intramolecular hydrogen bond)	+0.65
S	0.0
O=C-O(carboxyl)	-0.7
O=C-N(amide,imide)	-0.7
O(hydroxyl, phenol,ether)	-1.0
N(amine)	-1.0
O_2N(aliphatic)	-0.85
O_2N(aromatic)	-0.28

أمثلة عن طريقة cates:

مركب سيفاكلور



Cefaclor

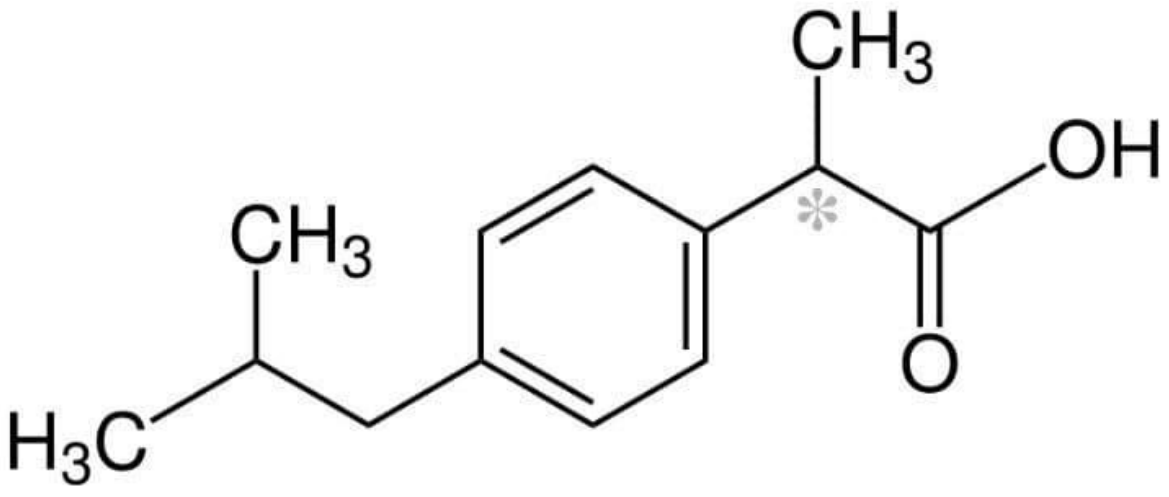
من الصيغة الكيمائية والجدول نلاحظ:

الجزء	تكراره	قيمة π
فينيل(حلقة عطرية)	1	2+
كلور	1	0.5+
كبريت	1	0
كربوكسيل	1	0.7-
أميد	2	2×0.7-
أمين	1	1-
كربون	6	6×0.5+
المجموع =+2.4 ويساوي log p وهي قيمة تجريبية من القيمة الناتجة عن التجربة		

لا نقوم بعد ذرات الكربون التي تدخل في المجموعات الوظيفية

مثال 2:

مركب الايبوبروفن:



من الصيغة الكيمائية والجدول نلاحظ:

الجزء	تكراره	قيمة π
فينيل (حلقة عطرية)	1	2+
كربوكسيل	1	0.7-
كربون	6	6× 0.5+
المجموع = +4.3 وهي قيمة تقريبية من القيمة الناتجة عن التجربة		