

Wyobraźmy sobie, że 100 mg pewnego związku wprowadzamy do 500 mL mieszaniny wody i *n*-oktanolu w stosunku objętościowym 1:1 umieszczonych w rozdzielaczu. Po dokładnym wytrząsaniu i rozdziale warstw okazuje się, że w stanie równowagi 95 mg związku pozostało w warstwie organicznej, a 5 mg w wodzie. Wobec tego możemy obliczyć współczynnik podziału *P*:

$$P = \frac{95 \text{ mg}/250 \text{ mL}}{5 \text{ mg}/250 \text{ mL}} = 19 \Rightarrow \log P = 1,28$$



W załączniku D przedstawiono wartości  $\log P$  dla szeregu związków biologicznie aktywnych.

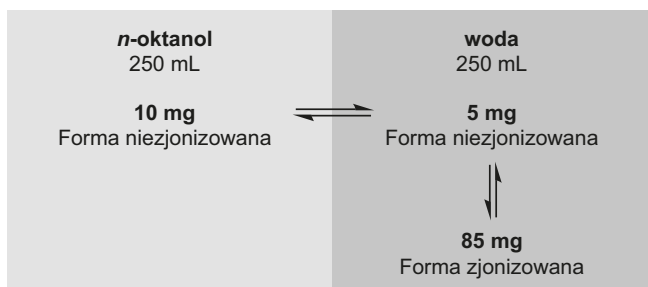
W rzeczywistości wartość  $\log P$  wyliczoną z powyższego wzoru można stosować tylko wówczas, gdy analizowany związek nie ulega jonizacji w pH eksperymentu. Jeśli związek jest słabym kwasem bądź słabą zasadą, a większość leków posiada taki charakter, to dysocjacja do form zjonizowanych w znaczącym stopniu zaburzy profil rozpuszczalności. Zjonizowane formy będą znacznie lepiej rozpuszczalne w wodzie niż niezjonizowane, dlatego wartość  $\log P$  w dużym stopniu zależy od pH, w którym wykonywane jest oznaczenie. Aby wyznaczyć jednoznacznie wartość  $\log P$ , należy tak dobrać warunki eksperymentalne, aby związek występował w formie niezjonizowanej. Oznacza to, że  $\log P$  dla kwasów powinien być oznaczany w niskim pH, a dla zasad odwrotnie – przy wysokich wartościach pH, aby zapobiec jonizacji. Często jednak operuje się współczynnikiem dystrybucji *D*, który mierzy się dla wszystkich form substancji (zjonizowanej i niezjonizowanej) w każdej z faz. Aby zmierzyć współczynnik dystrybucji *D*, to pH fazy wodnej buforujemy do specyficznej wartości pH, tak aby nie była ona zmieniona przez obecność badanego związku.  $\log D$  zależy od pH fazy wodnej.

$$\log D = \log \frac{[c]_{\text{oktanol}}}{[c]_{\text{woda (forma niezjon)}} + [c]_{\text{woda (forma zjon)}}$$

Załóżmy teraz, że chcemy wyznaczyć współczynnik *D* dla związku, który w wodzie ulega jonizacji. Podobnie jak poprzednio dysponujemy 100 mg związku, który wprowadzamy do 500 mL mieszaniny wody i *n*-oktanolu w stosunku objętościowym 1:1. Załóżmy, że woda jest buforowana i związek uległ jonizacji, wobec tego w warstwie wodnej mamy obie formy związku: zjonizowaną i niezjonizowaną. Dzięki jonizacji w warstwie wodnej stężenie związku jest tym razem większe. Na przedstawionym diagramie w stanie równowagi 10 mg związku pozostało w warstwie organicznej, a 90 mg znajduje się w wodzie, z czego 5 mg jest w formie

niezjonizowanej, a 85 w formie zjonizowanej. Wobec tego możemy obliczyć współczynnik dystrybucji D:

$$D = \frac{10 \text{ mg}/250 \text{ mL}}{5 \text{ mg}/250 \text{ mL} + 85 \text{ mg}/250 \text{ mL}} = 0,11 \Rightarrow \log D = -0,95$$

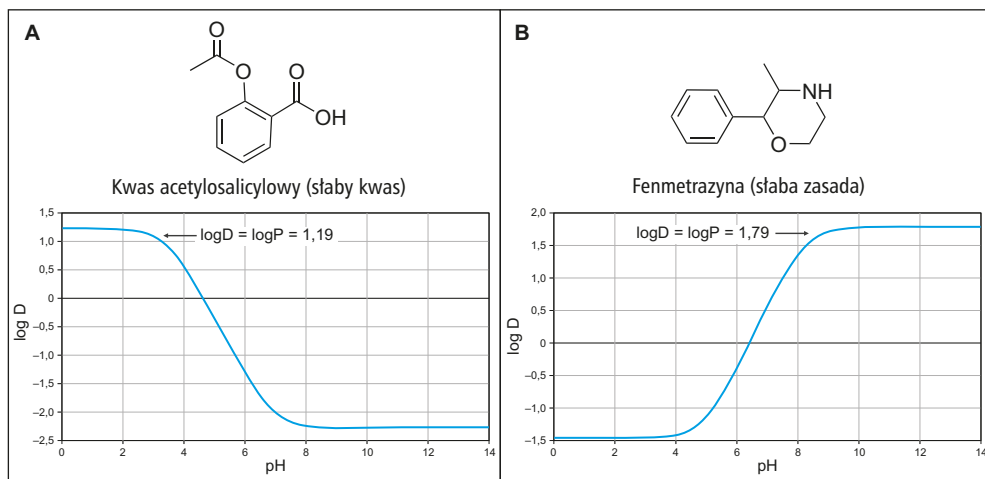


Dla substancji nieulegających jonizacji współczynnik dystrybucji równy jest współczynnikowi podziału. Zależność między współczynnikami P i D można wyrazić za pomocą wzoru:

$$D = P \times f_{\text{niezjon}}$$

gdzie  $f_{\text{niezjon}}$  oznacza stopień niezjonizowania związku przy danym pH.

Ze wzoru wynika, że gdy związek jest w formie niezjonizowanej ( $f_{\text{niezjon}} = 1$ ), to  $D = P$ . Na przykład na *rysunku 1.15* przedstawione są krzywe zależności współczynnika log D od pH dla słabego kwasu (kwasu acetylosalicylowego) i słabej zasady (fenmetrazyny). Z wykresu możemy odczytać wartości log P dla obu związków: 1,19 i 1,79, odpowiednio dla kwasu acetylosalicylowego i fenmetrazyny.



Rysunek 1.15. Zależność współczynnika dystrybucji D od pH. A. Kwas acetylosalicylowy. B. Fenmetrazyna (do predykcji współczynnika D zastosowano ChemAxon 20.11.0: <https://www.chemaxon.com>)