

THE IONIZATION OF PHARMACOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS IN THE PRESENCE OF DIFFERENTLY CHARGED MICELLES AS BIOMEMBRANE MIMETIC SYSTEMS

Marija Popović Nikolić^{1*}, Katarina Nikolić¹, Gordana Popović²

¹University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Belgrade, Serbia

²University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of General and Inorganic Chemistry, Belgrade, Serbia

*majap@pharmacy.bg.ac.rs

The knowledge of drugs ionization is necessary for prediction of their pharmacological behavior and pharmacokinetic parameters (1). However, the distribution of equilibrium forms could differ from expected one if the estimation is made exclusively based on pK_a values observed in “pure” water. It is necessary to investigate the ionization of drugs in conditions which is known to mimic the biological membranes such as the micellar solutions of surfactants (2). The pK_a values of pharmacologically active compounds (antihypertensives, antimicrobial drugs, antihistamines) have been potentiometrically determined under the same conditions (25 °C, ionic strength 0.1 M NaCl) with and without micelles, anionic (SDS), cationic (CTAB), nonionic (TX-100, Brij 35). Experimental results were analyzed in program Hyperquad. Significant shift in protolytic equilibria (ΔpK_a) were observed for aliphatic amino (-2.80 to +0.87), aromatic amino (-1.99 to +1.44), and carboxylic (-0.92 to +1.90) functional groups. The anionic and cationic expressed higher effect on ionization comparing to nonionic micelles. The presence of micelles caused the change in distribution of equilibrium forms especially on pH values of biopharmaceutical importance where the content of ionized form was changed in range from -74% to +66% comparing to “pure” water. The ionization groups of drugs are involved in interactions with charged or polar surface of micelles which could be observed in terms of physiological conditions. Result showed that general pattern of ionization of drugs in micellar media could not be anticipated so it is necessary to be experimentally investigated for each individual drug.

References

1. Manallack DT, Prankerd RJ, Yuriev E, Oprea TI, Chalmers DK. The significance of acid/base properties in drug discovery. *Chem Soc Rev* 2013; 42: 485–496.
2. Fendler JH. Atomic and molecular clusters in membrane mimetic chemistry. *Chem Rev* 1987; 87: 877–899.

Acknowledgements

This research was funded by the Ministry of Education, Science and Technological Development, Republic of Serbia through Grant Agreement with University of Belgrade – Faculty of Pharmacy No: 451-03-68/2022-14/200161.

JONIZACIJA FARMAKOLOŠKI AKTIVNIH JEDINJENJA U MICELARNIM RASTVORIMA RAZLIČITOG NAELEKTRISANJA KAO SIMULIRAJUĆIH SISTEMA BIOMEMBRANA

Marija Popović Nikolić^{1*}, Katarina Nikolić¹, Gordana Popović²

¹Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku hemiju, Beograd, Srbija

²Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za opštu i neorgansku hemiju, Beograd, Srbija

*majap@pharmacy.bg.ac.rs

Ispitivanje jonizacije lekova neophodno je za predviđanje farmakološkog ponašanja i farmakokinetičkih parametara (1). Međutim, raspodela ravnotežnih oblika može biti drugačija od očekivane ako se procena izvodi samo na osnovu pK_a vrednosti definisanih isključivo u "čistoj" vodi. Zato je potrebno ispitati jonizaciju lekova i u uslovima koji simuliraju prisustvo bioloških membrana, kao što su micelarni rastvori surfaktanata (2). U ovoj studiji, pK_a vrednosti farmakološki aktivnih jedinjenja (antihipertenzivi, antimikrobni lekovi, antihistaminici), bez i u prisustvu anjonskih (SDS), katjonskih (CTAB) i nejonskih (TX-100, Brij 35) micela, određene su potencimetrijski, pod istim eksperimentalnim uslovima (temperatura 25°C i jonska sila 0,1 M NaCl). Eksperimentalni rezultati analizirani su u programu Hyperquad. Značajna pomeranja protolitičkih ravnoteža (ΔpK_a) uočena su u slučaju aromatične amino (od -1,99 do +1,44), alifatične amino (od -2,80 do +0,87) i karboksilne grupe (od -0,92 do +1,90). Izraženiji uticaj na promenu jonizacije uočen je u prisustvu anjonskih i katjonskih u odnosu na nejonske micela. Promena raspodele ravnotežnih oblika u prisustvu micela zapažena je na biofarmaceutski značajnim pH vrednostima (1,2; 4,5; 6,8; 7,4), pri čemu je sadržaj jonizovanih formi promenjen u opsegu od -74% do +66% u odnosu na "čistu" vodu. Rezultati pokazuju da se jonizacione grupe lekova uključuju u interakcije sa polarnom ili naelektrisanom površinom micela što se može potencijalno razmatrati u kontekstu uticaja na jonizaciju u fiziološkom uslovima. Nije uočen uopšten obrazac jonizacije lekova u micelarnoj sredini iz čega sledi da je neophodno eksperimentalno ispitati jonizaciju svakog pojedinačnog jedinjenja u prisustvu micela.

Literatura

1. Manallack DT, Pranker DJ, Yuriev E, Opreab TI, Chalmersa DK. The significance of acid/base properties in drug discovery. *Chem Soc Rev* 2013; 42: 485–496.
2. Fendler JH. Atomic and molecular clusters in membrane mimetic chemistry. *Chem Rev* 1987; 87: 877–899.

Zahvalnica

Ovo istraživanje finansirano je od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije kroz Ugovor sa Univerzitetom u Beogradu – Farmaceutskim fakultetom broj: 451-03-68/2022-14/200161