# Influência do Par Iónico na Partição de Fluoroquinolonas

Ana Isabel Caço

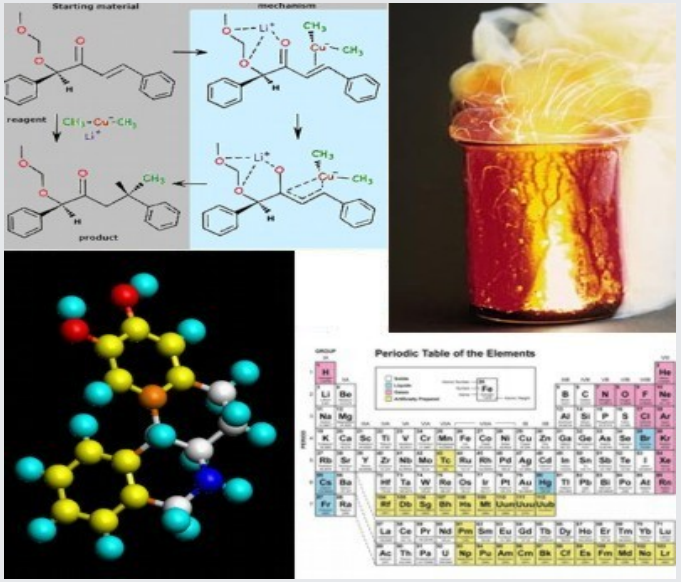
Orientadora: Profª. Doutora Isabel M. Marrucho

# Resumo

- Introdução Geral
- Objectivos
- Determinação das Constantes de Ionização
- Determinação do Coeficiente de Partição
- Influência do Par Iónico na Partição
- Conclusões

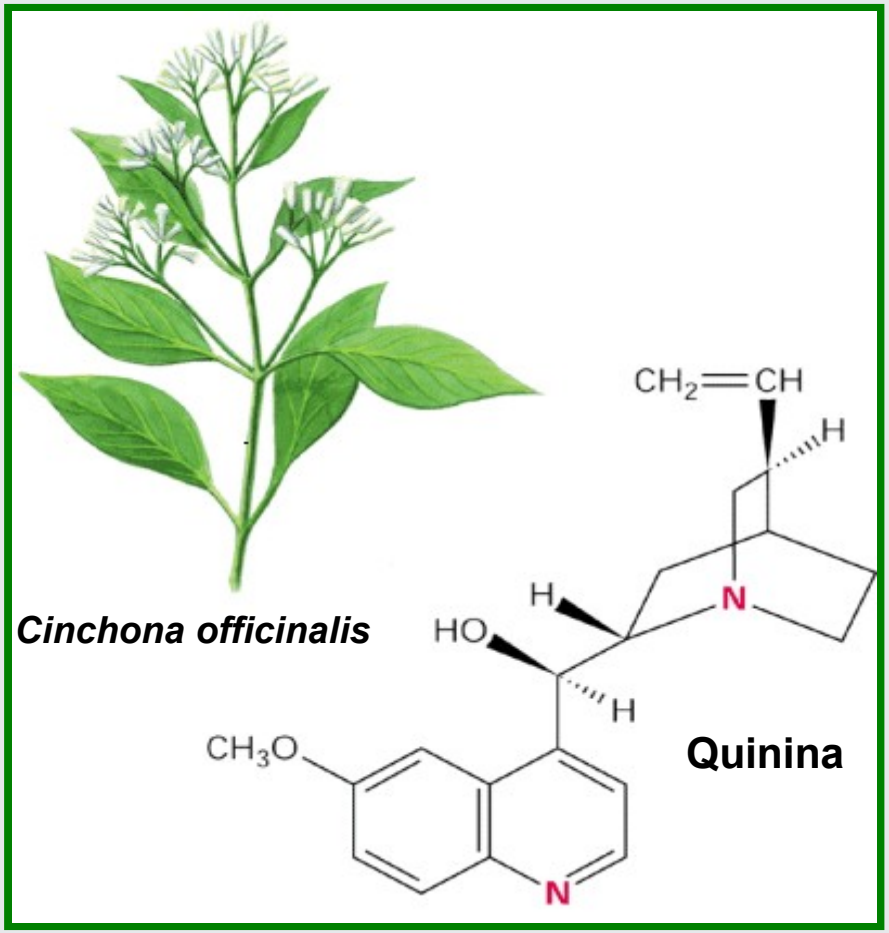
# Fluoroquinolonas

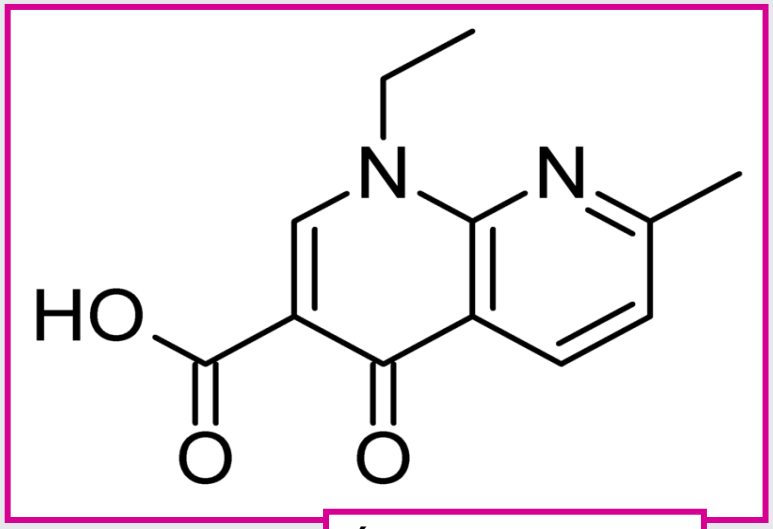
**Classe de compostos antibacterianos sintéticos**



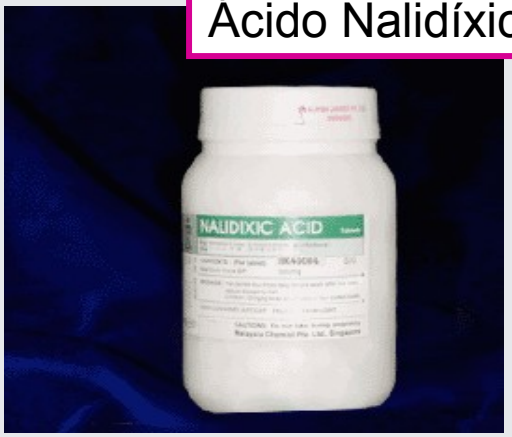

- ✓ Elevado potencial terapêutico
- ✓ Amplo espectro de actividade
- ✓ Boa distribuição ao nível dos tecidos
- ✓ Baixa incidência de efeitos secundários

# Fluoroquinolonas




Ácido Nalidíxico



# Fluoroquinolonas

| Geração | Fluoroquinolonas | Actividade | Aplicações |
|---|---|---|---|
| 1ª | Ácido nalidíxico<br>Ácido oxolínico<br>Cinoxacina<br>Ácido pipemídico | gram–negativos Moderada | aparelho urinário |
| 2ª | Norfloxacina<br>Ciprofloxacina<br>Ofloxacina<br>Enoxacina | gram-negativos Excelente<br>gram-positivos Limitada | aparelhos urinário, respiratório, sexual, gastrointestinal,<br>infecções da pele e ossos |
| 3ª | Orbifloxacina<br>Levofloxacina<br>Sparfloxacina<br>Grepafloxacina | gram-negativos Boa<br>gram-positivos Boa<br>estirpes resistentes 2ª Geração | idênticas às da 2ª geração<br>destaque no aparelho respiratório |
| 4ª | Gatifloxacina<br>**Moxifloxacina**<br>Gemifloxacina<br>Sitafloxacina<br>**Sarafloxacina** | gram-negativos Excelente<br>gram-positivos Excelente<br>estirpes resistentes | idênticas às da 2ª geração<br>excelentes resultados no aparelho respiratório |

# Estrutura-Actividade

Essencial no transporte destas moléculas para o interior das células

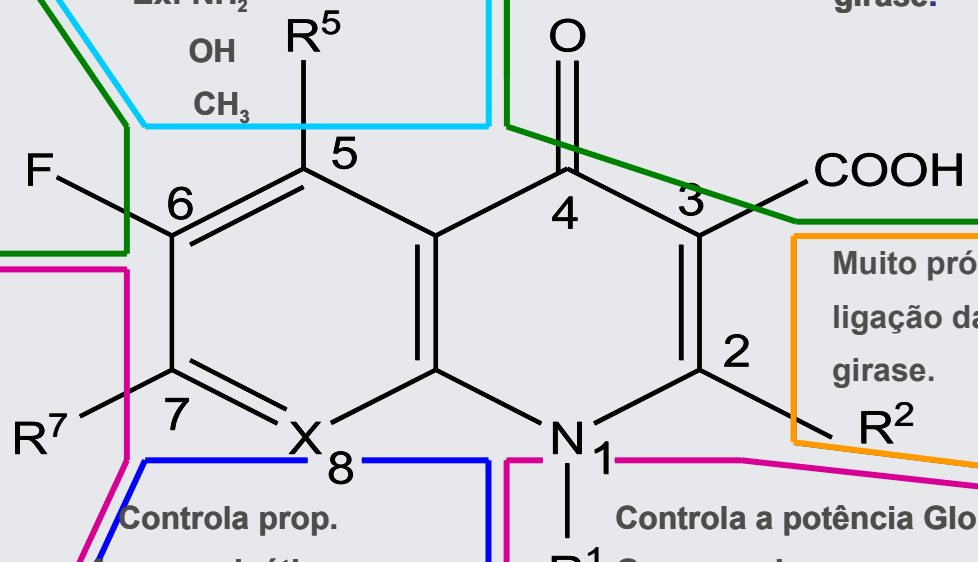
Controla a actividade gram- positivos

Ex: $NH_2$

OH

$CH_3$

Essencial na ligação à DNA-girase.

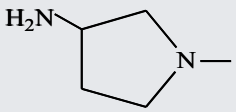


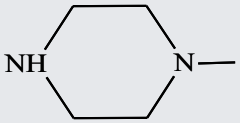

Muito próximo à ligação da DNA-girase.

Ex: H

Controla a potência global, actividade e propriedades farmacocinéticas

Ex:



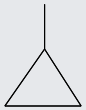

Controla prop. farmacocinéticas e actividade anaeróbia

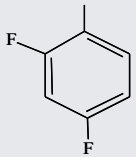
Ex: CF, CCl, CH, N

Controla a potência Global

Grupos volumosos aumentam a actividade

Ex:





# Aplicações

## Agentes Terapêuticos

- Infecções do aparelho urinário
- Infecções da aparelho respiratório
- Infecções gastrointestinais
- Infecções dos ossos
- Infecções da pele e mucosas

## Suplementos Alimentares

# Motivação

Doses Elevadas / Baixa Absorção

Acumulação nos tecidos corporais

Eliminação de grandes quantidades de fármaco

Desenvolvimento de resistência bacteriana

# Objectivos

- Determinar as constantes de ionização de duas fluoroquinolonas: a moxifloxacina e a sarafloxacina

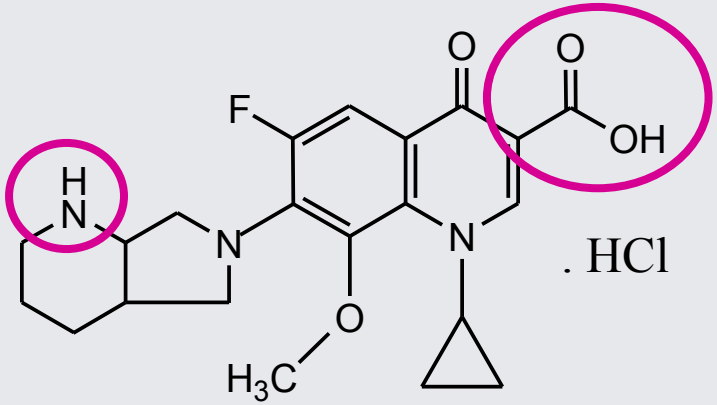
- Descrever detalhadamente a distribuição das microespécies em solução aquosa em função do pH

- Determinar os coeficientes de partição aparente e verdadeiro, no sistema 1-octanol/sol. aquosa na gama de pH de 3,0 a 9,0

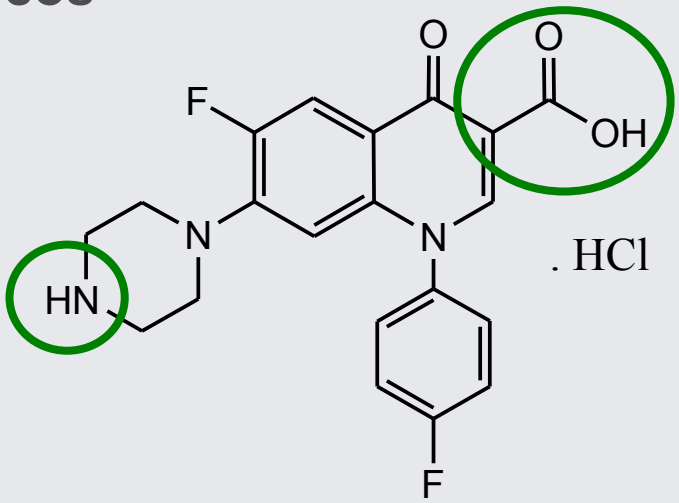
- Determinar a influência de par iónico na lipofilicidade destas fluoroquinolonas na mesma gama de pH usando diferentes contra-iões

# Moxifloxacina / Sarafloxacina

- ✓ Compostos hidrofílicos e dipróticos




**Moxifloxacina**




**Sarafloxacina**

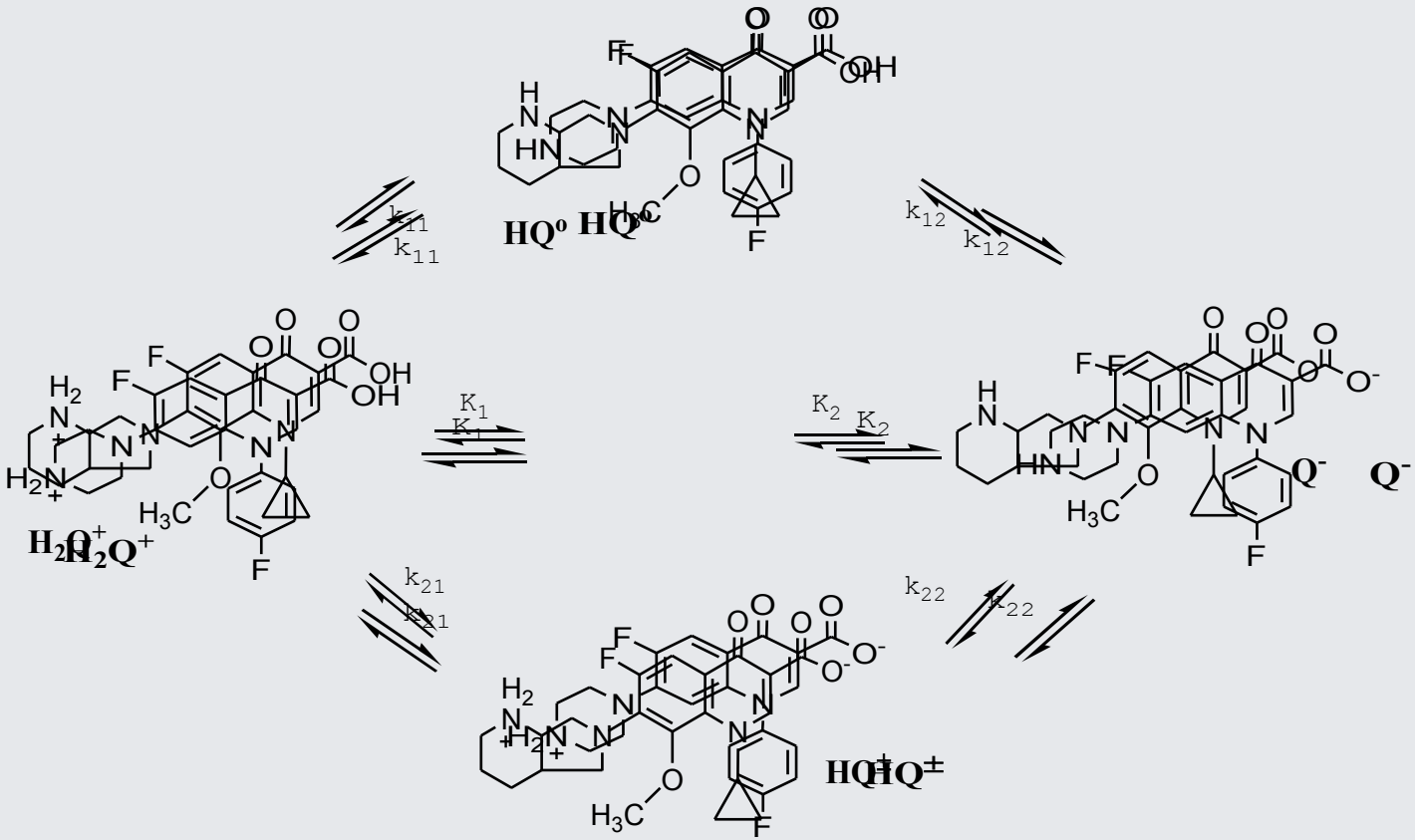
**Moléculas Anfotéricas**

$$[HQ]_{(aq)} = [H_2Q^+]_{(aq)} + [HQ^{\pm}]_{(aq)} + [HQ^0]_{(aq)} + [Q^-]_{(aq)}$$

# Moxifloxacina / Sarafloxacina

## Equílibrio de Protonação

**Sarafloxacina**



# Constantes de Ionização

**Macroconstantes**

$$K_1 = \frac{\{[HQ^{\pm}] + [HQ^{o}]\}\,[H^+]}{[H_2Q^+]}$$

$$K_2 = \frac{[Q^-][H^+]}{\{[HQ^{\pm}] + [HQ^{o}]\}}$$

**Microconstantes**

$$k_{11} = \frac{[HQ^{o}][H^+]}{[H_2Q^+]} \qquad k_{21} = \frac{[HQ^{\pm}][H^+]}{[H_2Q^+]}$$

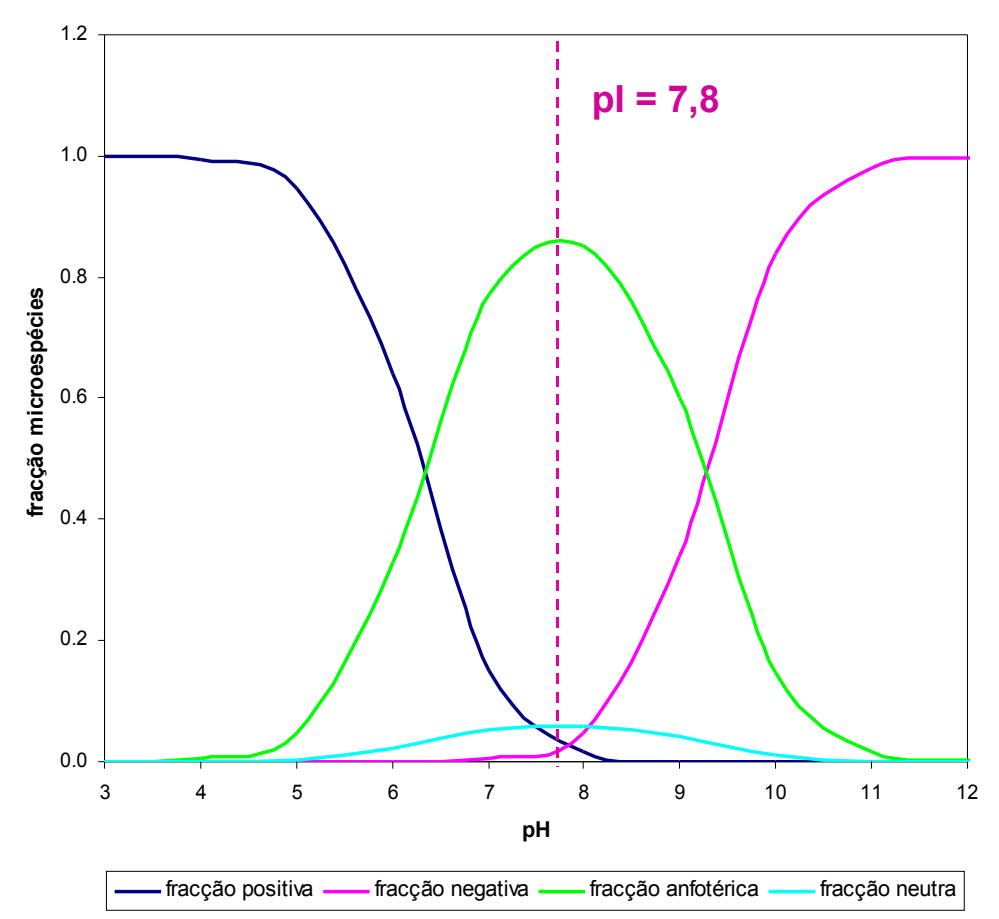
$$k_{12} = \frac{[Q^-][H^+]}{[HQ^{o}]} \qquad k_{22} = \frac{[Q^-][H^+]}{[HQ^{\pm}]}$$

$$K_1 = k_{11} + k_{21}$$

$$\frac{1}{K_2} = \frac{1}{k_{12}} + \frac{1}{k_{22}}$$

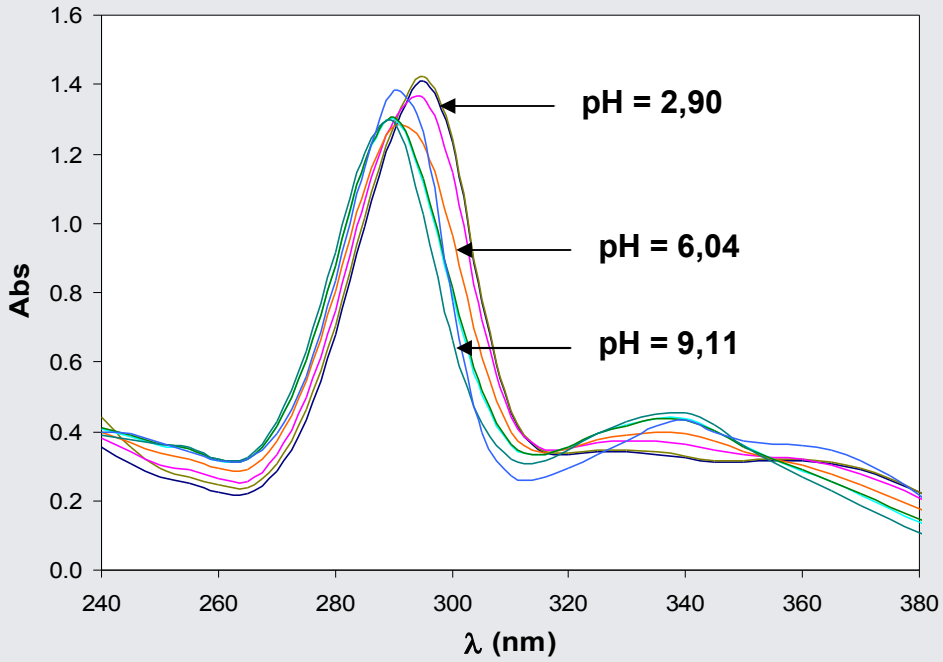
$$\beta = K_1 K_2 = k_{11} k_{12} = k_{21} k_{22}$$

**Moxifloxacina**

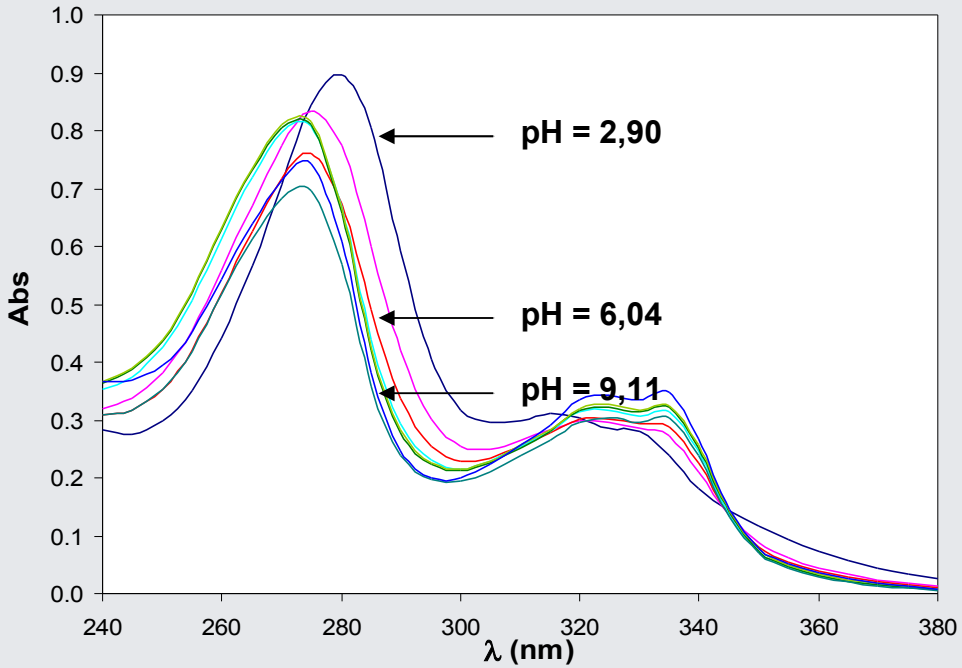


# Constantes de Ionização

## Moxifloxacina




## Sarafloxacina




$$\alpha_{COO^-}(pH) = \frac{A_{(pH)} - A_{(COOH)}}{A_{(COO-)} - A_{(COOH)}}$$

<=>

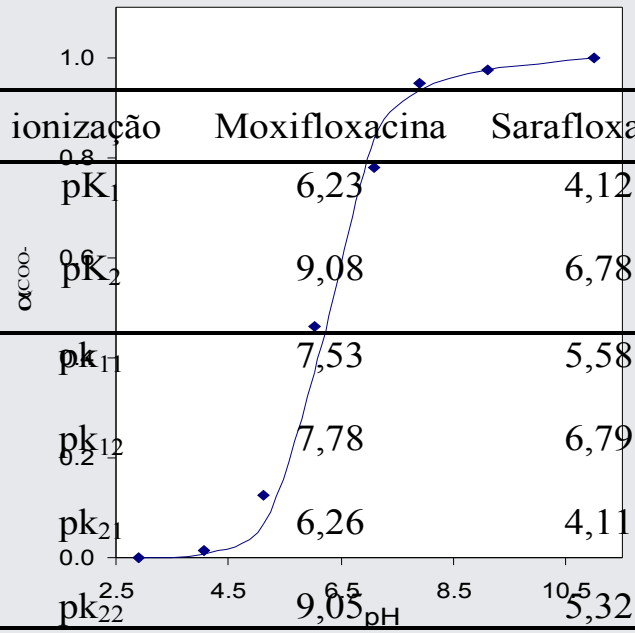
$$\alpha_{COO^-}(pH) = \frac{k_{21}[H^+] + K_1K_2}{[H^+]^2 + K_1[H^+] + K_1K_2}$$

**λ = 300,0 nm**

**λ = 284,0 nm**

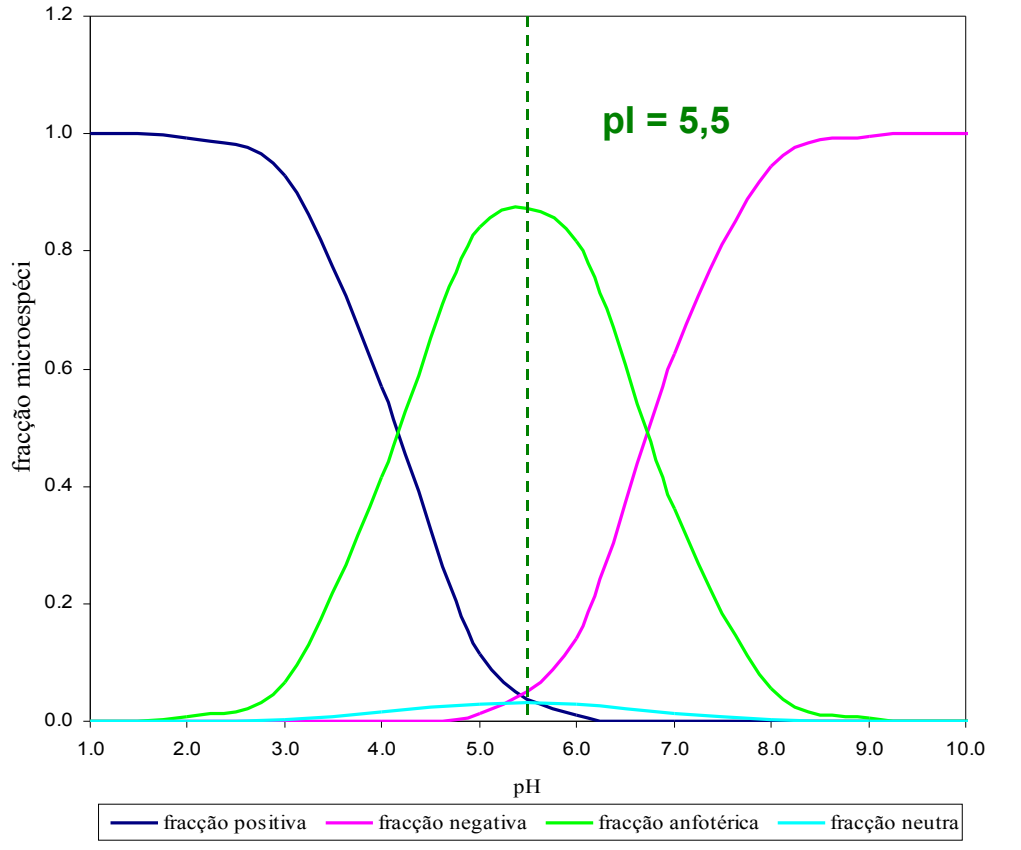
# Constantes de Ionização

## Moxifloxacina



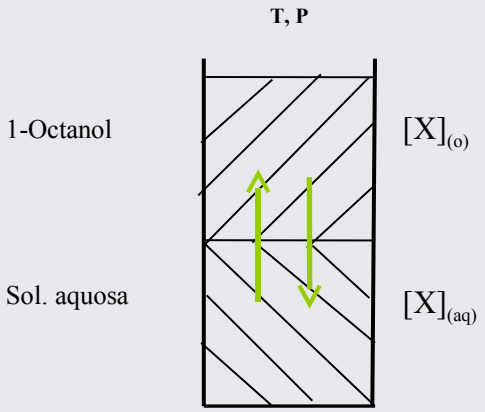

| Constantes ionização | | Moxifloxacina | Sarafloxacina |
|---|---|---|---|
| Macro | $pK_1$ | 6,23 | 4,12 |
| | $pK_2$ | 9,08 | 6,78 |
| Micro | $pk_{11}$ | 7,53 | 5,58 |
| | $pk_{12}$ | 7,78 | 6,79 |
| | $pk_{21}$ | 6,26 | 4,11 |
| | $pk_{22}$ | 9,05 | 5,32 |

## S Sarafloxacina



# Coeficiente de Partição

- Parâmetro físico-químico que caracteriza a lipofilicidade




$$Coeficiente\ de\ Partição = \frac{[X]_{octanol}}{[X]_{água}}$$

- Para as Fluoroquinolonas

**Verdadeiro**

**Aparente**

# Coeficiente de Partição

## Método da Agitação

- Volumes iguais (5mL)

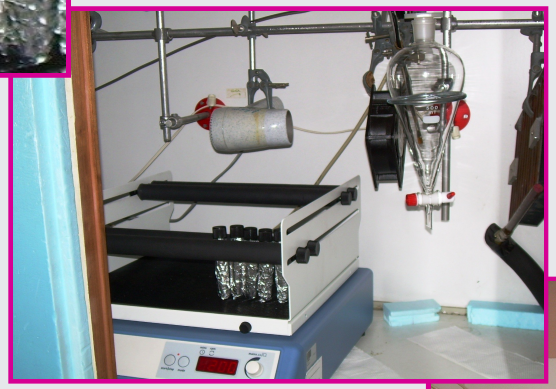
  Sol. antib. + 1-Octanol

- Sujeitos a agitação 24 h

  Agitador orbital

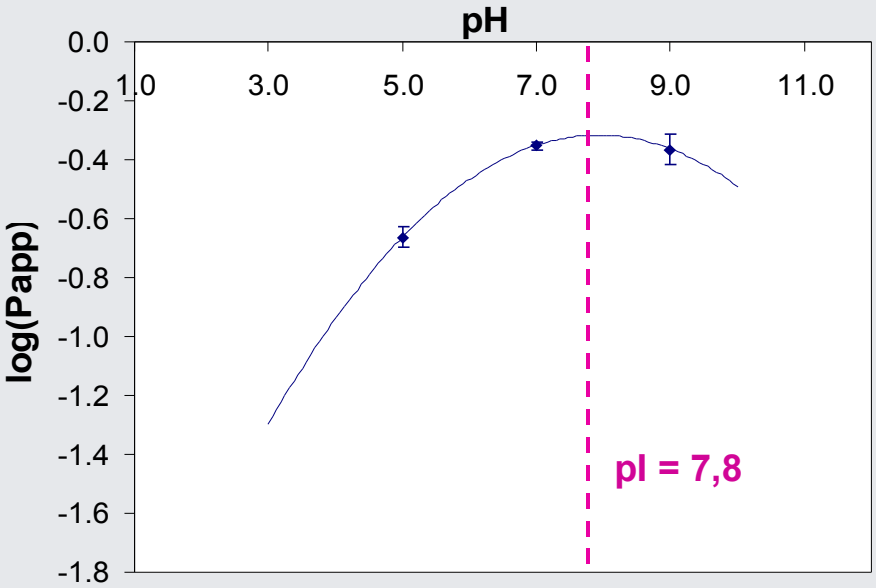
  T = 25,0 ± 0,1 ºC

- Depois de separadas ambas as fases foram analisadas por espectrofotometria UV

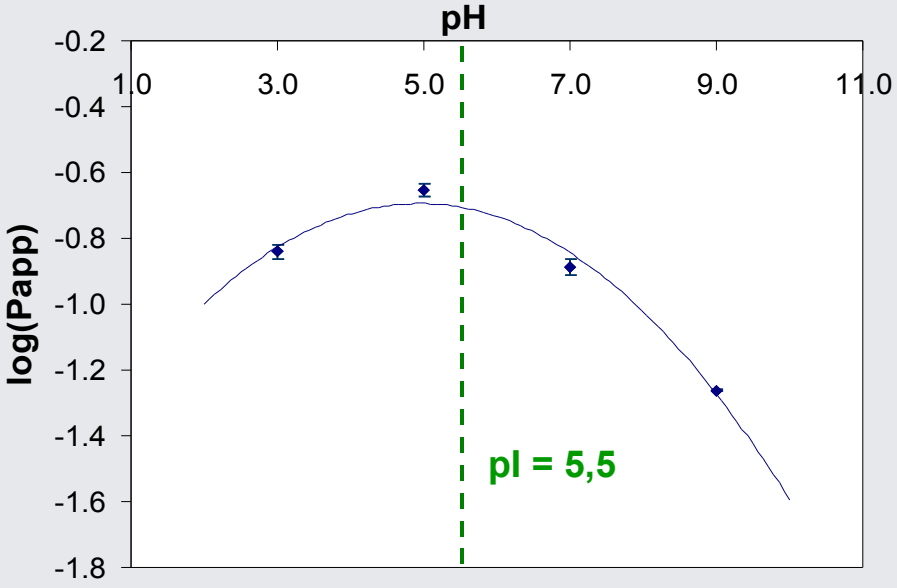


# Coeficiente de Partição

## Coeficiente de Partição Aparente




**Moxifloxacina**




**Sarafloxacina**

- Distribuição com perfil parabólico em função do pH
- Máximo de lipofilicidade quando pH ≈ pI

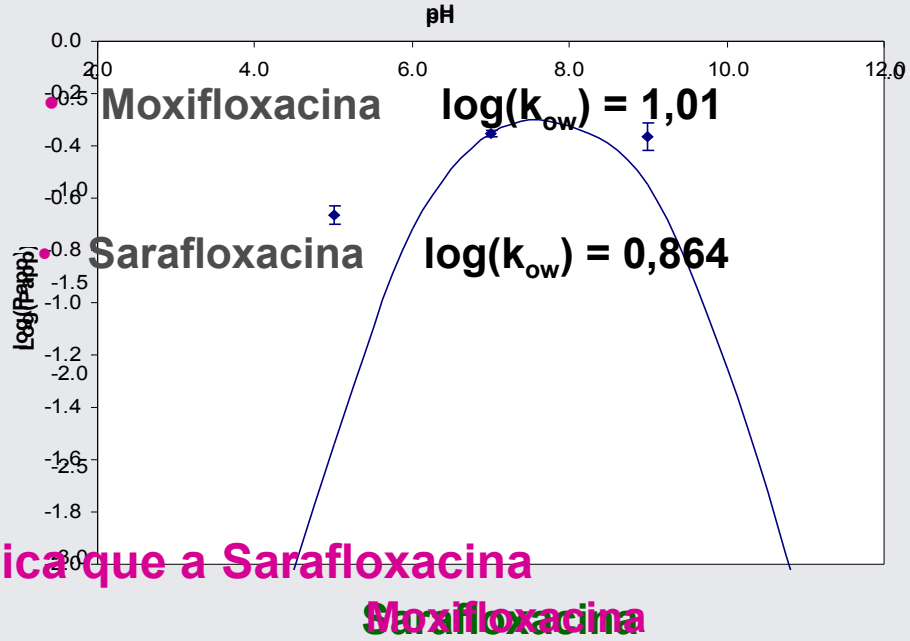
# Coeficiente de Partição

## Coeficiente de Partição Verdadeiro

- Considerando as fluoroquinolonas compostos neutros para pH ≈ pI

$$K_{ow} = P_{app}\left(1 + \frac{k_{21}}{k_{11}} + \frac{k_{12}}{[H^+]} + \frac{[H^+]}{k_{11}}\right)$$

$$P_{app} = K_{ow} \times f[HQ^0]_{(aq)}$$




**A Moxifloxacina é mais lipofílica que a Sarafloxacina**

Moxifloxacina

# Influência Par Iónico

## Contra-iões

- Objectivo

Formação de pares iónicos

($H_2Q^+$ $Y^-$)

Acetato
(Ac)

→ Reduzir ou neutralizar a carga electrostática global

Aumentar a lipofilicidade das Fluoroquinolonas

oxicolato
(Doc)

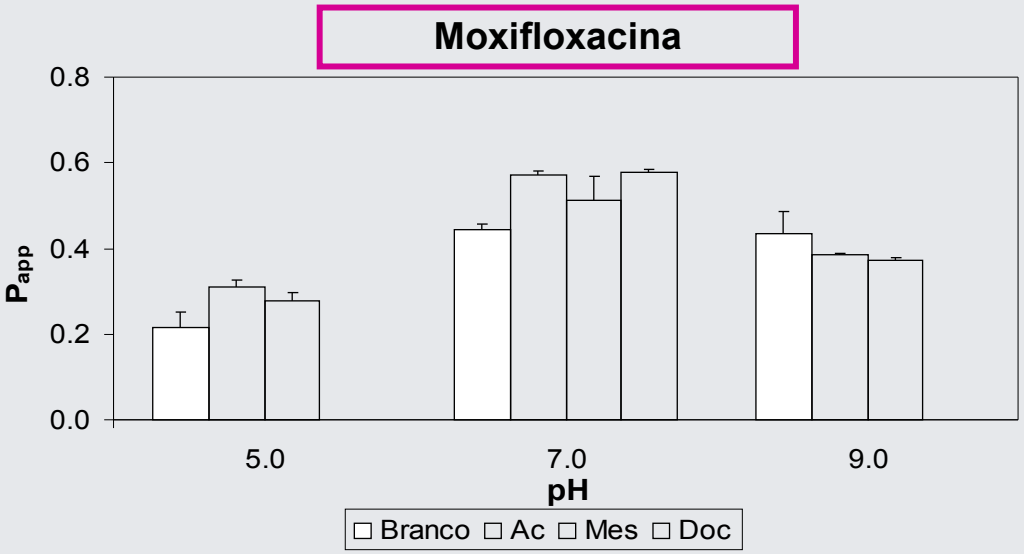
- Sistema 1-octanol /solução aquosa

$$H_2Q^+{}_{(aq)} + Y^-{}_{(aq)} \Leftrightarrow (H_2Q^+\ Y^-)_{(aq)} \Leftrightarrow (H_2Q^+\ Y^-)_{(o)}$$

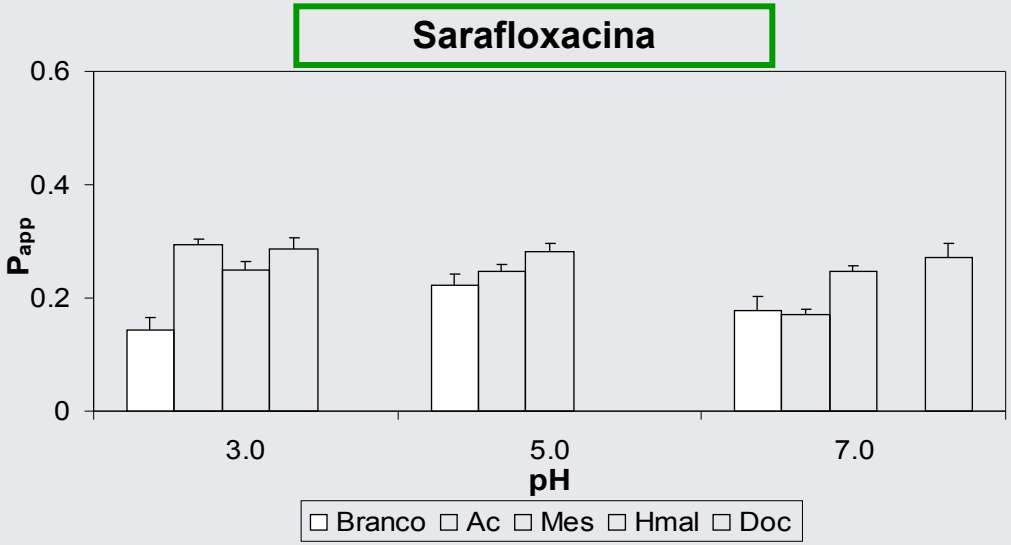
Mesilato
(Mes)

Hidrogenomaleato (Hmal)

# Influência Par Iónico : pH



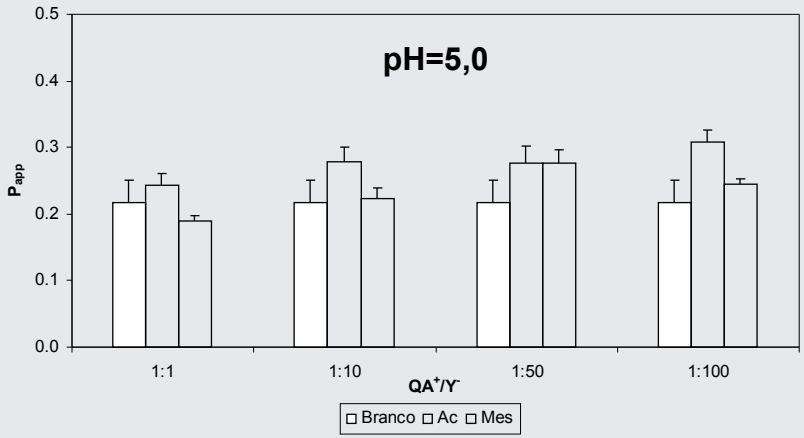

- ✓ pH = 5,0 Papp aumentou 1,4x com o Ac
- ✓ pH = 7,0 Papp aumentou 1,3x com o Ac
- ✓ pH = 9,0 Papp diminuiu




- ✓ pH = 3,0 Papp aumentou 2,0x com o Ac
- ✓ pH = 5,0 Papp aumentou 1,3x com o Mes
- ✓ pH = 7,0 Papp aumentou 1,5x com o Doc

# Influência Par Iónico : $QA^+/Y^-$

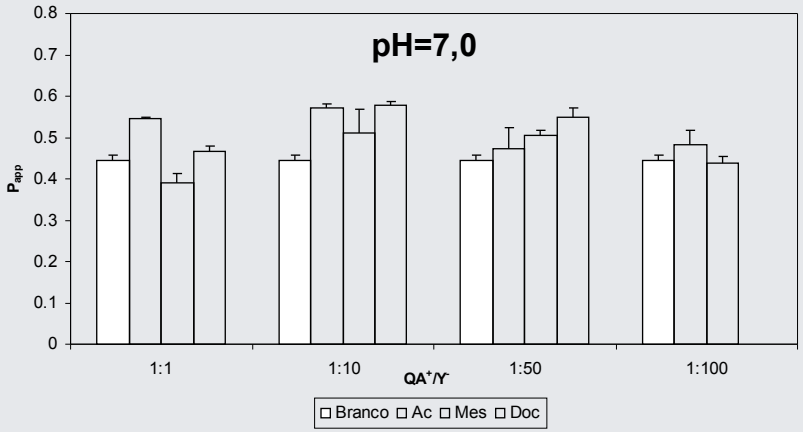
## Moxifloxacina




- ✓ Ac → aumento gradual Papp
- ✓ Mes → máximo de Papp para 1/50

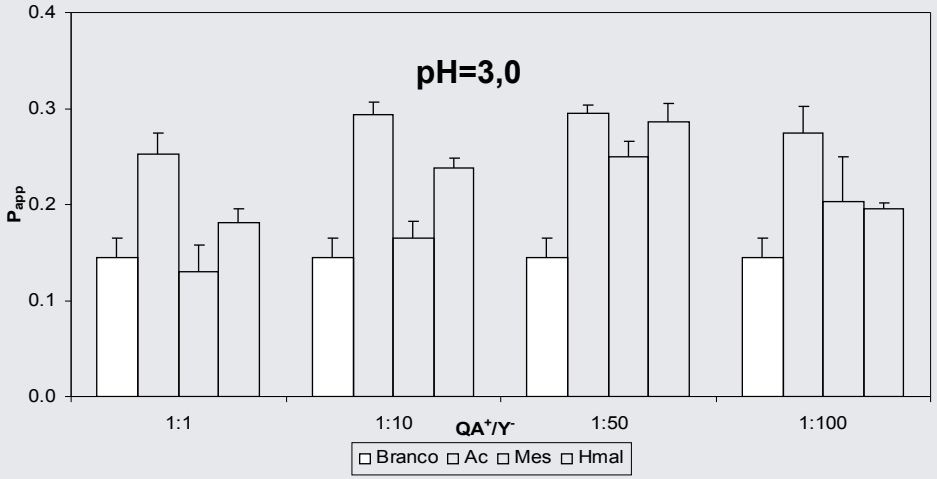
- ✓ Ac
- ✓ Mes
- ✓ Doc

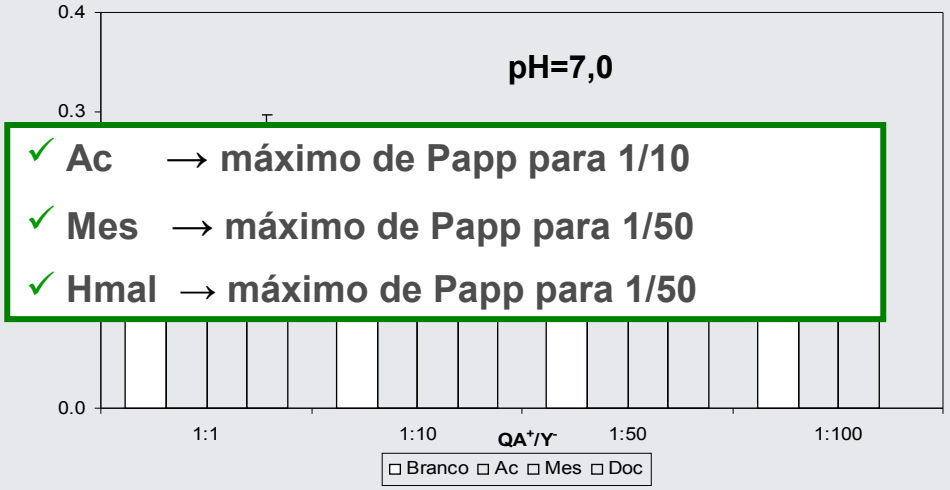
} máximo de Papp para 1/10



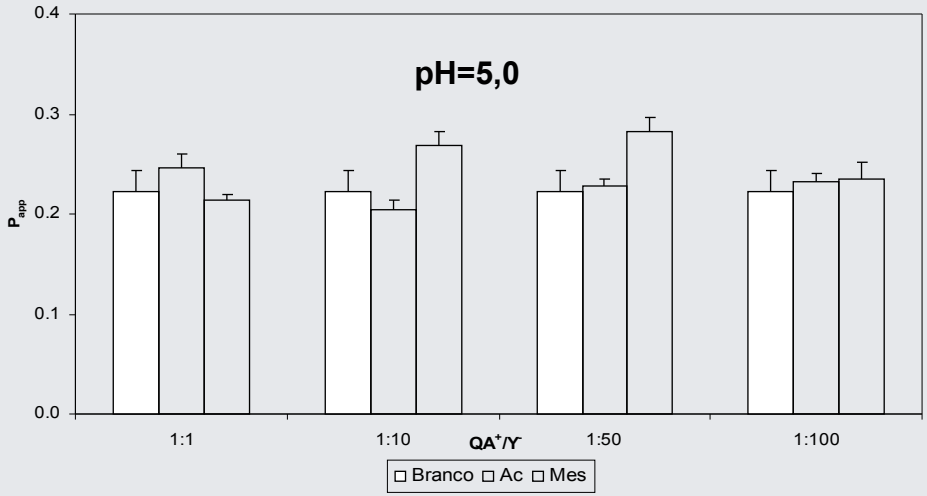
# Influência Par Iónico : $QA^+/Y^-$

## Sarafloxacina




- ✓ Ac → máximo de Papp para 1/10
- ✓ Mes → máximo de Papp para 1/50
- ✓ Hmal → máximo de Papp para 1/50




- ✓ Ac → efeito nulo em Papp
- ✓ Mes → máximo de Papp para 1/50
- ✓ Doc → máximo de Papp para 1/1

# Conclusões

- As fluoroquinolonas são compostos anfotéricos com equilíbrios de protonação complexos
- Em solução aquosa podem existir sob a forma de 4 microespécies, cuja concentração relativa depende do pH
- A distribuição do Papp apresenta uma forma parabólica com o valor máximo próximo do pI
- A moxifloxacina é um composto mais lipofílico do que a sarafloxacina
- É possível aumentar a lipofilicidade das fluoroquinolonas através da formação de pares iónicos, na presença de contra-iões adequados
  - Moxifloxacina aumentou 1,4x o Papp a pH = 5,0 com o ião acetato
  - Sarafloxacina aumentou 2,0x o Papp a pH = 3,0 com o ião acetato

# Trabalho Futuro

- Determinação experimental de propriedades termodinâmicas de outras fluoroquinolonas
- Desenvolvimento de modelos QSAR
- Estudo do efeito de par iónico com outras fluoroquinolonas e outros contra-iões
- Utilização de técnicas como o RMN ou FTIR para compreensão a nível molecular de alguns efeitos produzidos pelos contra-iões
- Estudo da lipofilicidade das fluoroquinolonas noutros sistemas, como por exemplo lipossomas/solução aquosa
- Desenvolvimento de novos compostos com actividade biológica baseados em líquidos iónicos usando as fluoroquinolonas como princípio activo farmacêutico.