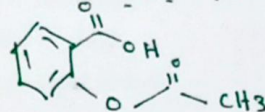


وَأَمَّا عَنْ خَافَ مَقَامَ رَبِّهِ وَنَهَى النَّفْسَ عَنِ الْهَوَىٰ فَآذَنًا جَدِيدًا

Determination of Physicochemical properties

أي مركب كيميائي
خصائص تميز مركب معين عن غيره من المركبات
الخصائص التي بدنا نحدد



① Log P

③ Solubility in water

② PKa

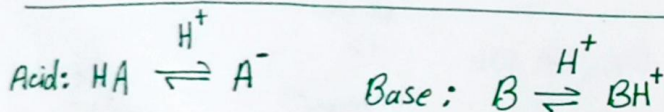
④ Solubility in Lipid

Base إذا تفاعل مع *

$$pH = pK_a + \log \frac{\text{unionized}}{\text{ionized}}$$

Acid إذا تفاعل مع *

$$pH = pK_a + \log \frac{\text{Ionized}}{\text{unionized}}$$



→ تحويل المادة إلى أيون

مهم مادة Medicinal

Ionization and pH at Absorption Site

⑤ إذا كان عذبي Acid اقل من $pH < pK_a$ يكون unionized (غير متأين)
 إذا كان الـ $pH > pK_a$ يكون ionized (متأين)

- Most weak acidic drugs are predominantly in the un-ionized form at lower pH of the gastric fluid and, therefore, may be absorbed from the stomach as well as from the intestine such as phenytoin and many barbiturates ← مثال على أدوية $W.A$
- The fraction un-ionized changes dramatically only for weak acids with pK_a values between 3 and 7. Therefore, for the weak acids, a change in the rate of transport with pH is expected
- Most weak bases, such as codeine are poorly absorbed in the stomach.
- Stronger bases, such as guanethidine ($pK_a > 11$) are ionized throughout the gastrointestinal tract and tend to be poorly absorbed.

كيف احسب الـ Solubility

For acidic drugs:

$$\log \frac{\text{Ionized concentration}}{\text{Unionized concentration}} = pH - pK_a$$

إذا وضعنا الـ Base في $pH > pK_a$ يكون unionized

For basic drugs:

$$\log \frac{\text{Unionized concentration}}{\text{Ionized concentration}} = pH - pK_a$$

إذا وضعنا الـ Base في $pH < pK_a$ يكون ionized

لهذا امتصاصها قليل في المعدة

احسب الـ Lipophilicity

أنشوف نوعه Base/Acid

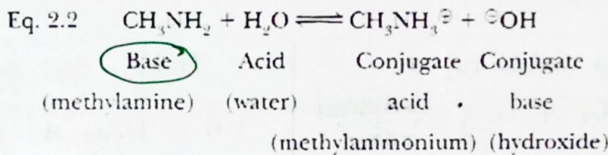
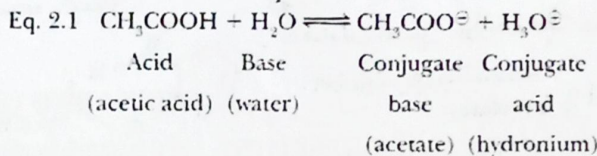
كيف ذا يشبه

Physicochemical properties of drugs

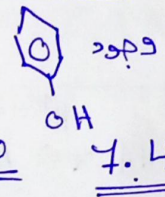
acid-base properties

* الخصائص الفيزيائية Acid و ال Base تأثير على امتصاص الدواء Drug

- The acid-base properties of drug molecules directly affect absorption, excretion, and compatibility with other drugs in solution
- The concept of pKa not only indicates the relative acid-base strength of organic functional groups but also allows one to calculate, for a given pH, exactly how much of the molecule is in the ionized and un-ionized form, which therefore allows prediction of relative water solubility, absorption, and excretion for a given compound.



Thyrosin



ionized $pH < pKa$ قليل $pH > pKa$ يكثر

un-ionized

Acids (pKa)	Weak Acid	Conjugate Base
Phenol (9-11)		
Sulfonamide (9-10)		
Imide (9-10)		
Alkylthiol (10-11)		
Thiophenol (9-10)		
N-Arylsulfonamide (6-7)		
Sulfonimide (5-6)		
Alkylcarboxylic acid (5-6)		
Arylcarboxylic acid (4-5)		
Sulfonic acid (0-1)		

very Acid

Basic functional groups

more Base $\leftarrow$ Δ PKa

Base (pKa)			Conjugate Acid
Arylamine (9-11)			Arylammonium
Aromatic amine (5-6)			Aromatic ammonium
Imines (3-4)	$R-C(=NH)-R'$	$R-C(=NH2+)-R'$	Iminium
Alkylamines (2° - 10-11) (1° - 9-10)			Alkylammonium
Amidine (10-11)	$R-C(=NH)-NH2$	$R-C(=NH2+)-NH2$	Amidinium
Guanidine (12-13)			Guanidinium

Base $\leftarrow$

Neutral functional groups

base

$R-CH_2-CH_3$ Alkyl alcohol	$R-O-R'$ Ether	$R-C(=O)-O-R'$ Ester	$R-O_2S(=O)-R'$ Sulfonic acid ester
$R-C(=O)-NH_2$ Amide		$R-C#N$ Nitrile	$R-N+(R')_3$ Quaternary ammonium
$R-N(R')=O$ Amine oxide	$R-C(=O)-R'$ Ketone & Aldehyde	$R-S-R'$ Thioether	$R-S(=O)-R'$ $R-S(=O)_2-R'$ Sulfoxide Sulfone

سؤال حل على معادلة Henderson

$$pKa = 4$$

$$pH = 1$$

Acid

* عدد 3 نسبة A^- / HA

$$pH = pKa + \log \frac{\text{ionized}}{\text{unionized}}$$

$$1 = 4 + \log \frac{\text{ionized}}{\text{unionized}}$$

$$-3 = \log \frac{\text{ionized}}{\text{unionized}}$$

$$10^{-3} = \log \frac{\text{ionized}}{\text{unionized}}$$

$$\frac{10^{-3}}{1} = \frac{\text{ionized}}{\text{unionized}}$$

عشان اتخلص من log
اجل الانسار 10 لطرفين

$$\%100 * \frac{1}{1 + 10^{-3}} = \text{نسبة ال unionized} \quad \left| \quad \%100 * \frac{10^{-3}}{(1 + 10^{-3})} = \text{نسبة ال ionized} \right.$$

$$99.9\% = \text{unionized} \quad \left| \quad 0.01\% = \text{ionized} \right.$$

إذا كان Base Drug ونفس القيم

$$pKa = 4$$

$$pH = 1$$

Base

* عدد 3 نسبة $\text{unionized} / \text{ionized}$

$$pH = pKa + \log \frac{\text{unionized}}{\text{ionized}}$$

$$1 = 4 + \log \frac{\text{unionized}}{\text{ionized}}$$

$$-3 = \log \frac{\text{unionized}}{\text{ionized}}$$

$$\frac{10^{-3}}{1} = \frac{\text{unionized}}{\text{ionized}}$$

نسبة ال unionized *

$$\%100 * \frac{10^{-3}}{1 + 10^{-3}} =$$

$$0.01\% =$$

نسبة ال ionized *

$$\%100 * \frac{1}{1 + 10^{-3}} =$$

$$99.9\% =$$

المجموعات الـ Acids و Conjugate Base	
Acid	Conjugate Base
Phenol	Phenolate
Sulfonamide	Sulfonamide
Imide	Imidate
Alkylthiol	Thiolate
Thiophenol	Thio Phenolate
(N- Aryl Sulfon) amide	(N- Aryl Sulfon amidate)
Sulfonimide	Sulfonimidate
Alkyl Carboxylic Acid	Alkyl Carboxylate
Aryl Carboxylic Acid	Aryl Carboxylate
Sulfonic Acid	Sulfonate

PKa أقل القوي
 القوي
 PH أعلى من PKa ← ليس سالبة
 PKa أعلى من PH ← أقوى Acid

المجموعات الـ Base و Conjugate Acid	
Base	conjugate Acid
Arylamine	Arylammonium
Aromatic amine	Aromatic Amonium
Imine	Iminium
Alkylamines	Alkylammonium
Amidine	Amidinium
Guanidine	Guanidinium

PKa أعلى ← Base أقوى
 PH أقل من PKa ← ليس موجب

المجموعات الـ Neutral (متعادلة)	
Alkyl alcohol	Nitrile
Ether	Quaternary ammonium
Ester	Amine oxide
Sulfonic acid	Keton & Aldehyde
Amide	Thioether
Dianylamine	Sulfoxide / Sulfone

مهمما تفرق
 (*) على جميع حالات
 الـ PH ما يتأين
 (*) معما تفرق الـ PH
 يفضل زي ما هو

(*) البنزين و الهالوجينات متعادلة

Acid

- * احطه في PH اقل من ال PKa رطل زي فاهو
- * احطه في PH اعلى من ال PKa يتاين (-)

Predicting the Degree of Ionization of a Molecule

في حالة Base * ال PKa اعلى من ال PKa ما يتغير

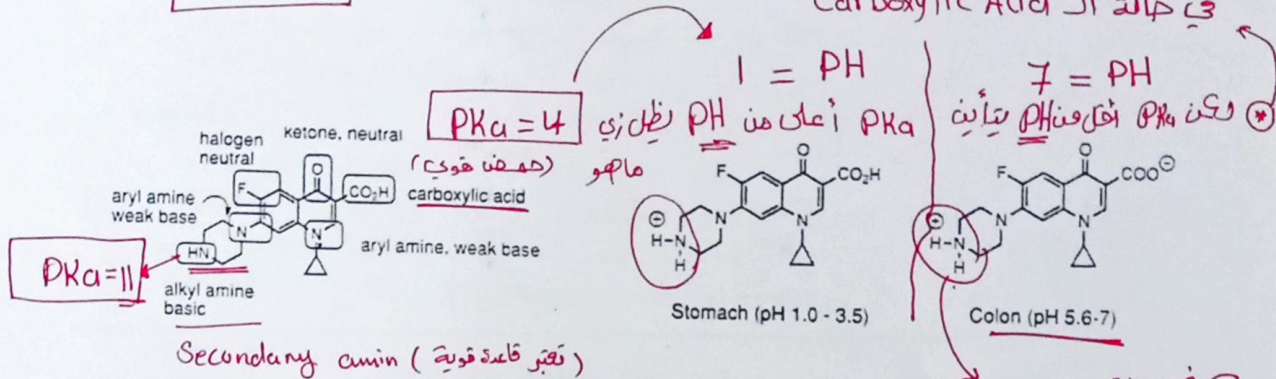
* ال PKa اقل من ال PKa (+)

- From general principles, it is possible to predict if a molecule is going to be ionized or un-ionized at a given pH simply by knowing if the functional groups on the molecule are acidic or basic

$$pK_a = pH + \log \frac{[\text{acid form}]}{[\text{base form}]}$$

➤ Example is Ciprofloxacin

في حالة ال Carboxylic Acid



1 = PH

PKa اعلى من PH رطل زي فاهو

7 = PH

PKa اقل من PH يتاين

1 = PH

ال PKa اعلى من PH متاين (+)

7 = PH

ال PKa اعلى من PH متاين (+)

في حالة ال Amine

Water Solubility of Drugs

- The solubility of a drug molecule in water greatly affects the routes of administration that are available as well as its absorption, distribution, and elimination.

* تأثر على الطريقة التي اعطى فيها الدواء كلياذا

- Two key concepts to keep in mind when considering the water (or fat) solubility of a molecule are the hydrogen bond-forming potential of the functional groups in the molecule and the ionization of functional groups

التي ذائبة اعلى في الماء

على أي أساس احد الذائبة ب أكثر ذائبة اعلى في الماء

- Each functional group capable of donating or accepting a hydrogen bond will contribute to the overall water solubility of the compound and increase the hydrophilic nature of the molecule.

* إذا كان الدواء Polar distribution أقل و elimination أسرع

* إذا كان الدواء lipophilic distribution أعلى و elimination أبطأ

* كيف اعرف إذا المركب H-bond

يوجد فيه N O اعلى فح

* الذائبة في Lipid هي تزيد كلما زادت الكربونات والهاالوجينات

* الذائبة تعتمد على

① H-bond

O/N

زادت الروابط الهيدروجينية
الذائبة في الماء تزيد

② Ionization

أقدر العمل على

IM/IV شكل

أبرة ١٩ يربط عمله
كيف

① إذا المركب Base/Acid

IV $\Rightarrow$ Acid $\rightarrow Na^+ / K^+$ أنيف

IM $\rightarrow$ Acid $\rightarrow$ weak base أنيف

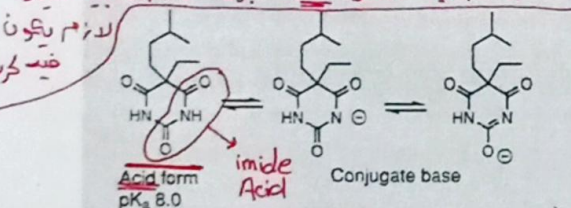
* كلما زادت عدد الكربونات في IM تقل الذائبة

Water Solubility of Drugs

* إذا بدى العمل أبرة IV لازم الذائبة عالية

For acidic drug

* إذا بدى العمل IM أبرة لازم الذائبة قليلة



Question: At a pH of 7.4, what is the percent ionization of amobarbital?

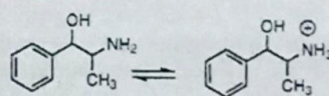
Answer: $8.0 = 7.4 + \log \frac{[acid]}{[base]}$

$$0.6 = \log \frac{[acid]}{[base]}$$

$$10^{0.6} = \frac{[acid]}{[base]} = 3.98$$

$$\% \text{ acid form} = \frac{3.98 \times 100}{4.98} = 79.9\%$$

For basic drug



Question: What is the % ionization of phenylpropanolamine at pH 7.4?

Answer: $9.4 = 7.4 + \log \frac{[acid]}{[base]}$

$$2.0 = \log \frac{[acid]}{[base]}$$

$$10^2 = \frac{[acid]}{[base]} = 100$$

$$\% \text{ ionization} = \frac{100 \times 100}{101} = 99\%$$

أمثلة على Henderson

$$pH = pK_a + \log \frac{\text{un-ionized}}{\text{ionized}}$$

* إذا كان المركب Nutral مايزب
اعمله injection

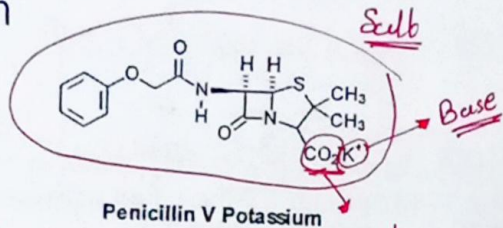
اعمله IM injection

لما عمله على Salt الذائبة عالية وأقدر عمله على شكل IV injection

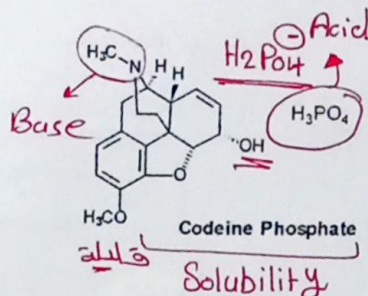
Salt
Acid $\ominus$
Base $\oplus$
↓
+ -

إذا بدى العمل
IV $\rightarrow$ Base
IM $\rightarrow$ Base
weak Acid

Question



Acid مع K^+ يعني الذائبية عالية
الذائبية لهذا أعلى لوجود شحنات
يعني متأيون



➤ The IV technician in the hospital pharmacy gets an order for a patient that includes the two drugs drawn below. She is unsure if she can mix the two drugs together in the same IV bag and is not certain how water soluble the agents are.

- Determine the acid-base character of the functional groups in the two molecules
- Which of these two agents is more water soluble?
- What is the chemical consequence of mixing aqueous solutions of each drug in the same IV bag? Provide a rationale

في Codine

في Penicillin

* هل ينفج أو مبعثر مع بعض؟ إذا دمجناهم CO_2 يجعل ال N تتأين
و نصير (+) و Solubility تقل (ما ينفج اعطهم I U)

Water Solubility of Drugs

➤ Not all organic salts are necessarily very water soluble. To associate with enough water molecules to become soluble, the salt must be highly dissociable

* مش كل ملح ذائبية عالية

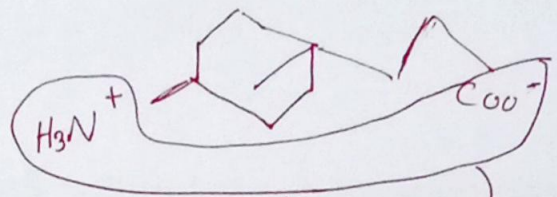
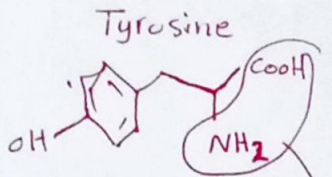
➤ The magnitude of the pK_a values is a measure of acid or base strength

$pK_a \uparrow$ Acid ضعيف

pK_a يقاس عن قوة

$pK_a \uparrow$ Base قوي

(وصف من الفاعل)



Water Solubility of Drugs

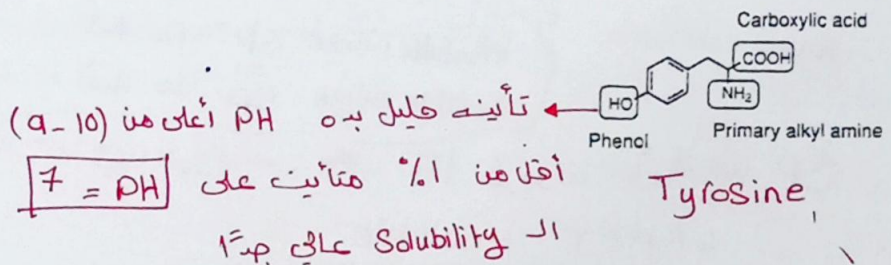
*) إذا كانت الـ Function group مع بعض بدلة من الـ Water روابط

إذا كانوا بعض بعض يعملوا روابط مع الـ Water

➤ Tyrosine contains three very polar functional groups, with two of these groups (the alkylamine and carboxylic acid) capable of being ionized, depending on the pH of the solution

➤ The phenolic hydroxyl also is ionizable (pKa 9-10), but it does not contribute much to the ionization of tyrosine under the conditions most often encountered in pharmaceutical formulations or physiologic conditions (<1% at pH 7). Because of the presence of three very polar functional groups (two of them being ionizable), one would therefore expect tyrosine to be very soluble in water yet its solubility is only 0.45 g/1,000 mL.

➤ Because the basic alkylamine (pKa 9.1 for the conjugate acid) and the carboxylic acid (pKa 2.2) can react with one another to form a zwitterionic molecule, the two charged groups are sufficiently close to allow a strong ion-ion interaction to form



Predicting Water Solubility: Empiric Approach

طريقة لتوقع ذائبية المواد

➤ Most drug molecules contain more than one functional group (Polyfunctional)

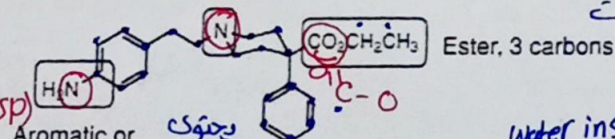
➤ Anileridine is a narcotic analgesic containing three organic functional groups that contribute to water solubility: an aromatic amine (very weak base), a tertiary alkylamine (weak base), and an ester (neutral). There are a total of 21 carbon atoms in the molecule, with a solubilizing potential from the three functional groups of nine carbon atoms.

*) نخبص مركب فيه Functional group كثير

*) كل مجموعة فيها N/O احسبها لحال واعتبرها SP Tertiary alkylamine, 3 carbons

*) إذا عدد الكربونات في المركب أعلى من 9

*) كل مجموعة عندها Solubilizing Potential (SP) قدرة تذوب المركب في الـ Water



يحتوي 21 كربونة
Anileridine (مسكن للألم)

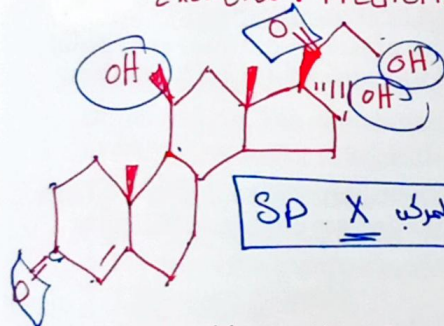
في المركب أعلى من 9 ← المركب غير قابل للذوبان في الـ Water
أقل من 9 ← المركب قابل للذوبان في الـ Water

أعلى من 9 ← غير ذائب في الماء

Predicting Water Solubility: Empiric Approach

➤ Lemke estimates that each charge on a molecule (cationic or anionic) contributes a solubilizing potential of 20 to 30 carbon atoms

Exercise: Predicting water solubility using the empirical approach:



Hydrocortisone

عدد هائي المجموعات في المركب ← SP ← من الجدول

Alcohol $\underline{3} - 4 \rightarrow 4 \times \underline{3} = 12$

Ketone $\underline{2} \rightarrow 2 \times \underline{2} = 4$

SP X عدد المجموعة في المركب

Total SP = 16 ← لكل المجموعات

القاعدة العامة

* إذا الكربونات أعلى من SP معناه insoluble

* إذا الكربونات أقل من SP معناه Soluble

عدد الكربونات في المركب ← 19 كربونة أعلى من SP

water insoluble

Predicting Water Solubility: Empiric Approach

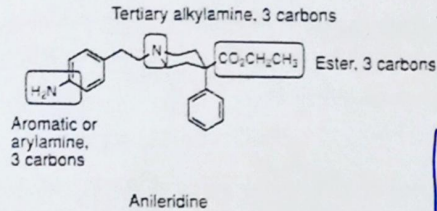
Table 2.5. Water-solubilizing Potential of Organic Functional Groups in a Mono- or Polyfunctional Molecule مشت للحفظ

Functional Group	Monofunction Molecule	Polyfunctional Molecule
Alcohol	5 to 6 carbons	3 to 4 carbons
Phenol	6 to 7 carbons	3 to 4 carbons
Ether	4 to 5 carbons	2 carbons
Aldehyde	4 to 5 carbons	2 carbons
Ketone	5 to 6 carbons	2 carbons
Amine	6 to 7 carbons	3 carbons
Carboxylic acid	5 to 6 carbons	3 carbons
Ester	6 carbons	3 carbons
Amide	6 carbons	2 to 3 carbons
Urea, carbonate, carbamate		2 carbons

Lipid Solubility

Partition coefficient

- Predicting water solubility involves calculating an approximate logP, or log of the partition coefficient. Each functional group contribute to by certain value to logP



$$\text{Log } P = \text{Log} \frac{\text{Lipid}}{\text{Water}}$$

oil ↑

- Measurement of logP by octanol/water partitioning

logP = log conc. in 1-octanol / conc. in water

العلاقة بين P و $\log P$ طردية

- As logP increased, lipophilicity increased

* $\log$ أعلى P أعلى الذائبية في

أو oil أعلى lipophilicity

* $\log$ أقل P أقل الذائبية في أو oil أقل Hydrophilicity أعلى

Predicting Water Solubility: Analytical Approach

طريقة قاسية لتحديد الذائبية (أدق)

$$\text{Log } P = \sum \pi \text{ (fragments)}$$

مجموع

كل ذرة كم تساهم

Table 2.6. Hydrophilic-lipophilic Values (π V) for Organic Fragments (10)

* كل ذرة في المركب تساهم في $\log P$

Fragments	π Value
C (aliphatic)	0.5
Phenyl	+2.0
O	+0.5
O ₂ NO (nitrate ester)	+0.2
H-B (intramolecular hydrogen bond)	+0.65
S	0.0
C=O (carboxyl) ...	+0.7
C=N (amide, imide)	+0.7
O (hydroxyl, phenol, ether)	-1.0
N (amine)	-1.0
O ₂ N (aliphatic)	-0.85
O ₂ N (aromatic)	-0.28

مشتق مطلوب حفظ

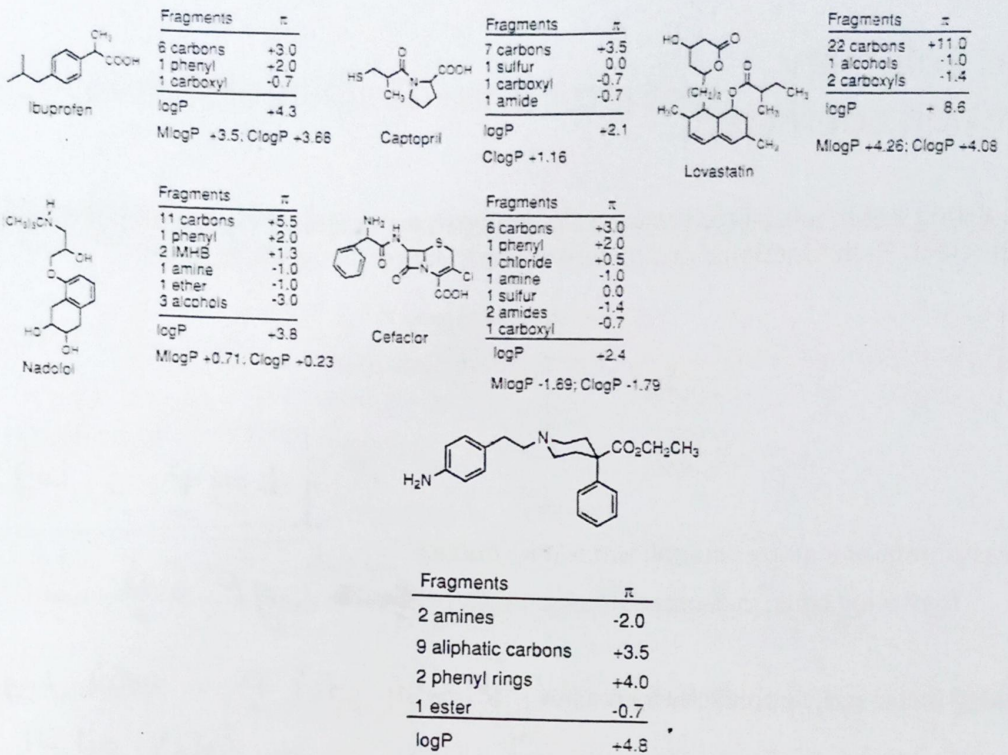


Fig. 2.14. Calculation of logP for anileridine.

Drug absorption

عالم جمع كل الأدوية الـ orally وجمع النشطات المشتركة بينهم

Orally absorbed drugs tend to obey **Lipinski's rule of five**:

* إذا مؤلف خالف قاعدة 5 أو أكثر
فأدوية أو أكثر
ما يصلح امتصاص

Passive transport هاية القواعد للأدوية يلي يصلحهم

A molecular weight of **less than 500** (Cyclosporine is 1200 and well absorbed)

No more than **5 hydrogen bond donor group**

خالف القاعدة

1 donor / 2 donor
OH / NH₂ شويعني donor

No more than **10 hydrogen bond acceptor groups**

كل H متصلة مع O / N
1 acceptor / 1 acceptor

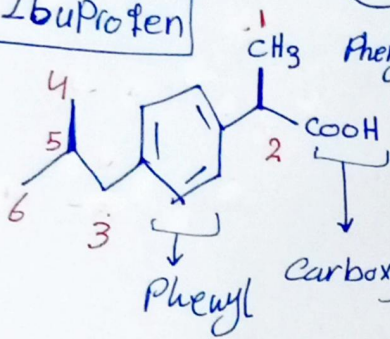
A calculated **log P** value of less than **+5** (log P is the measure of drug hydrophobicity)

شويعني acceptor
كل O / N متصلة مع H

لنظم الـ log P أقل من 5

طريقة الحساب على Analytical Approach

Ibuprofen



① كم عدد الكربونات منه دون ملح (قيمة $x = 0.5$) للكربونات الوحدية

$$2.6 \downarrow \text{من الجدول} \quad 3 \leftarrow 0.5 * 6 = x$$

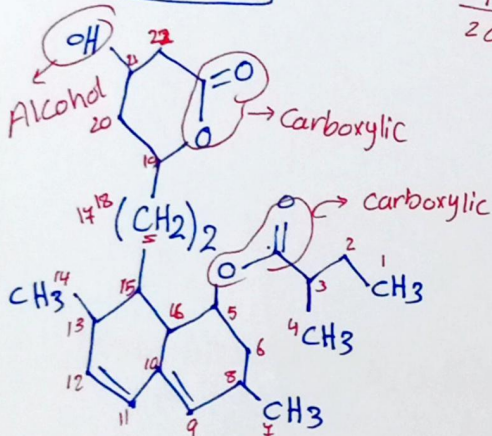
② احس ال function group من تساهم

$$\text{LogP} = 3 + 2 - 0.7 = \underline{\underline{+4.3}}$$

$$\underline{2} \leftarrow \text{Phenyl}$$

$$-0.7 \leftarrow \text{Carboxyle}$$

Lovaastatin

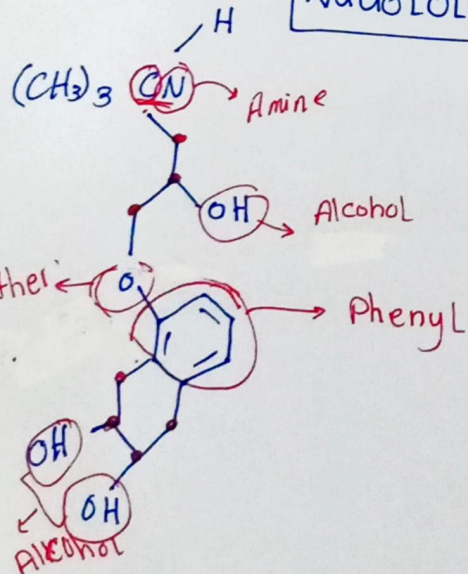


22C	$0.5 \times 22 = 11$
1 Alcohol	$1 \times -1 = -1$
2 Carboxylic	$2 \times -0.7 = -1.4$

$$11 - (1 + 1.4) = 11 - 2.4 = \underline{\underline{+8.6}}$$

$$\text{LogP} = \underline{\underline{+8.6}}$$

Nadolol



11 Carbone	$11 \times 0.5 = +5.5$
3 Alcohol	$3 \times -1 = -3$
1 Phenyl	$+2$
1 amine	$1 \times -1 = -1$
1 ether	$1 \times -1 = -1$
2 IMHB	$2 \times +0.65 = +1.3$

$$\text{LogP} = (5.5 + 1.3 + 2) - (1 + 1 + 3)$$

$$8.8 - 5 = \underline{\underline{+3.8}}$$

Drug absorption

- ⑤ Polar drugs that break these rules are usually poorly absorbed (by injection)

Some highly polar drugs can be transported by carrier proteins e.g. ^① Levodopa by carrier protein of ^② phenylalanine, ^③ Fluorouracil by the carrier protein of thymine and ^④ uracil, ^⑤ Lisinopril, methotrexate and erythromycin.

الأدوية التي لا يمكنها أن تكون GI لو كانت قواعد Carrier LiPincky oral آخذها

- Polar drugs with high mwt are absorbed by pinocytosis (engulfed by the cell membrane and membrane bound vesicles)

molecular weight بنفس

هنا الأدوية والقواعد التي

LiPincky خالقت

* يجب أن تكون بعض الأدوية خالقة القواعد:- القاعدة

الأدوية ^① Polar عادة امتصاصها قليل ^② injection إعطى ^③ الأديوية العالية Polar في منها إلى ^④ Carrier في ^⑤ GI ^⑥ oral أعطى فيها

ضال :-

- ① Levodopa → Carrier of Phenylalanine
- ② Fluorouracil → Carrier thymine/uracil
- ③ Lisinopril
- ④ methotrexate
- ⑤ erythromycin

③ وكان في أدوية Polar و m.w عالي وأعطى oral

Pinocytosis وتمتص عن طريق

من طريق نفس فيها الدواء في غشاء الخلية

حساب الذائبية للمركب في الـ water

Empiric Approach

نحسب من طريق معرفة كم عدد functional group في تساهم في الذائبية (Solubilizing Potential) طريقه الحساب :-

كل مجموعة فيها N/O احسبها لكان واعتبرها SP (الترتيب عدد المجموعه من الجدول) $\rightarrow$ الفكرة $\rightarrow$ SP و اجمعهم

$\leftarrow$ إذا كانت عدد SP أعلى من كربونات المركب فعناته ذائب في الـ water

$\leftarrow$ إذا كانت عدد SP أقل من كربونات المركب فعناته غير ذائب في الـ water

*) إذا عندنا شحنة على المركب فهي تساهم في 20-30 SP

Analytical Approach

هناك الطريقة عن طريق الحساب ومعرفة كل ذرة كم تساهم في الذائبية

$$\log P = \sum \frac{x}{\downarrow}$$

قيمة كم تساهم الذرة في الذائبية

(من الجدول)

$\log P$ مع P علاقة طردية $\uparrow \log P \rightarrow \uparrow P$ يعني ذائبية في الـ water أعلى
 $\log P$ مع P علاقة عكسية $\downarrow \log P \rightarrow \downarrow P$ يعني ذائبية في الـ water عالية