

药物早期评价中解离常数pKa测定的研究获进展

文章来源：上海药物研究所

发布时间：2014-08-13

【字号： 小 中 大】

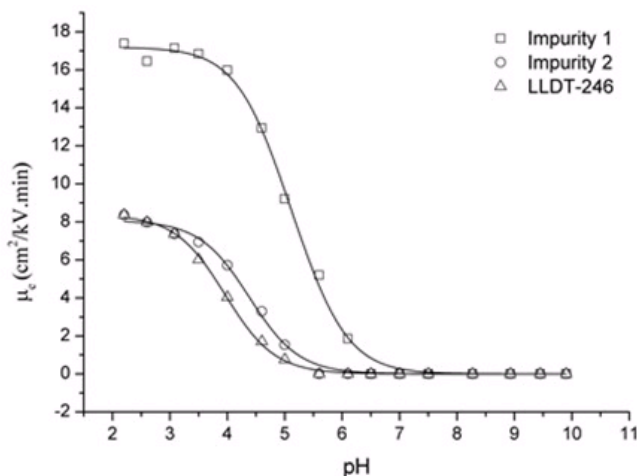
弱酸性或弱碱性化合物通常以离子形式和中性形式存在。未解离的中性化合物亲脂性和膜渗透性强，离子化形式则水溶性更好。通常采用解离常数pKa反映离子化合物在溶液中的解离程度。化合物的解离程度直接影响其亲脂性、溶解性等，进一步则影响药物的吸收、分布、代谢、排泄(ADME)性质。因此作为药物早期成药性评价中很重要的性质之一，pKa值的测定是很有必要的。此外，获知化合物的pKa值可以为酸碱化合物的盐形筛选、纯化、色谱分离条件的开发、结构优化、制剂工艺优化提供重要参考。

目前用于测定pKa的方法有滴定法、光谱法和毛细管电泳法，其中滴定法和光谱法是最常用的方法。毛细管电泳法(CE)通过测定化合物在不同pH下有效淌度(μ_e)与pH的关系，求得其pKa。CE法快速、样品用量少且可同时测定多个化合物的pKa，具有一定的高通量性。

中国科学院上海药物研究所陈东英课题组采用压力辅助毛细管电泳法实现了对雷公藤衍生物LLDT-246及其杂质pKa的同时检测(*J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2014, 88, 22 - 26)。通过加压的方式克服了酸性化合物，由于低pH下电渗流低，导致分析时间过长甚至不出峰困难，同时采用毛细管电泳法也弥补了滴定法和光谱法只能用于测定具有高纯度的化合物pKa的缺陷。该项技术的建立和运用将为高通量测定候选药物的pKa提供便利，且尤其适用于早期纯度低的化合物pKa的测定。

该项研究工作主要由王建玲和徐雪姣完成。研究结果发表在*Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis (J. Pharm. Biomed. Anal.)*上。

文章链接



LLDT-246及其杂质的 μ_e 与pH之间的关系图

