

DISOCIAČNÍ KONSTANTY LÉČIVA ELTROMBOPAGU NELINEÁRNÍ REGRESÍ UV/VIS-SPEKTER A POROVNÁNÍ S ODHADY Z POTENCIOMETRICKÉ pH-TITRACE

Lucie Pilařová a Milan Meloun

Katedra analytické chemie, Univerzita Pardubice, CZ 532 10 Pardubice

st37256@student.upce.cz

Dvěma instrumentálními metodami, potenciometrickou a spektrofotometrickou pH-titrací byly porovnány vyčíslené odhady disociačních konstant léčiva Eltrombopagu. Toto léčivo se užívá při nízkém počtu krevních destiček u dospělých pacientů s chronickou imunitní idiopatickou trombocytopenií IPT. Eltrombopag vykazuje pět protonovatelných míst v rozmezí pH od 2 do 10, kde dvě pK jsou vzdálené ($\Delta pK > 3$), zatímco další tři jsou blízké disociační konstanty ($\Delta pK < 3$). Podle predikčního programu MARVIN se v neutrálním prostředí Eltrombopag vyskytuje ve vodě rozpustné formě LH_3 , která může být protonována na rozpustné molekuly LH_4 a LH_5 . Molekula LH_3 může být také disociována na tři obtížně rozpustné molekuly LH_2 , LH a L . Matice spekter při hodnotách pH od 2 do 10, od 300 do 625 nm vykazuje citlivost chromoforů na změnu pH. Vzhledem k omezené rozpustnosti Eltrombopagu nad pH 9.5 byla protonace studována jen do pH 10. Pět disociačních konstant bylo spolehlivě určeno programy REACTLAB a SQUAD(84), které vedly ke shodným odhadům disociačních konstant. Ze závislosti disociační konstanty na iontové síle byly při teplotách 25°C a 37°C vyčísleny termodynamické disociační konstanty: $pK_{a1}^T = 2.69$ a 3.38, $pK_{a2}^T = 6.97$ a 5.79, $pK_{a3}^T = 7.13$ a 7.12, $pK_{a4}^T = 7.65$ a 7.54, $pK_{a5}^T = 8.30$ a 9.43. Protože se nad pH 10 a pod pH 5 objevuje v titrovaném roztoku opalescence velmi jemné sraženiny Eltrombopagu, nebyla část potenciometrické pH-titrační křivky nad pH 9 a pod pH 5 brána do regresní analýzy a odhad pouze disociačních konstant pK_{a2} , pK_{a3} , pK_{a4} , pK_{a5} byl proveden při 25°C programem ESAB.

Literatura

- [1] Meloun, M.; Militký, J.: Interaktivní statistická analýza dat, Karolinum, Praha 2012.
- [2] Meloun, M.; Militký, J.: Kompendium statistického zpracování dat, Karolinum, Praha 2012.
- [3] Meloun, M.; Militký, J.; Hill, M.: Statistická analýza vícerozměrných dat v příkladech, Academia, Praha 2012.