

# Bestimmung des Verteilungskoeffizienten log P

## Einführung

Der log P Wert ist der Verteilungskoeffizient zwischen Octanol und Wasser. Er ist also ein Maß dafür, wie lipophil oder hydrophil ein Stoff ist. Dies ist bei Arzneistoffen von besonderer Bedeutung, da ihr Lipophile über viele Faktoren, wie beispielsweise ihre Absorption, ihren Metabolismus, ihre Halbwertszeit oder ihre Passierbarkeit für die Blut-Hirn-Schranke entscheidet. Ein Arzneistoff soll idealerweise einen log P von 1-3 aufweisen und geeignete pharmakokinetische Eigenschaften zu besitzen.

Da die Bestimmung der Verteilung zwischen einer Octanol und Wasser sehr zeitaufwändig ist, wird stattdessen eine Reverse phase HPLC durchgeführt, mit Hilfe derer der log P ebenfalls bestimmbar ist.

Im durchgeführten Versuch wird der log P-Wert von Sulfamethoxazol bestimmt. Hierbei handelt es sich um ein Sukfonamid-Antibiotikum, dass vor allem bei Harnwegsinfekten und Lungenentzündungen verwendet wird.

## Durchführung

Der log P Wert von Sulfamethoxazol wird mittels einer HPLC an einer RP-18 Kieselgel-Festphase durchgeführt. Als Elutionsmittel wird Acetonitril mit  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  verwendet, so dass in einem pH-Bereich von 2,5 gearbeitet wird. Die Detektion erfolgt photometrisch bei 254 nm.

Zuerst wird die Totzeit bestimmt. Hierzu wird Thioharnstoff verwendet, da er nicht mit der stationären Phase wechselwirkt.

Anschließend wird eine Korrelationskurve erstellt. Hierzu werden zuerst die Retentionszeiten der 4 Referenzsubstanzen Naproxen, Piroxicam, Salicylsäure und Acetylsalicylsäure in einer Verdünnung von 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  bestimmt.

Aus den Werten der Referenzsubstanzen wird der Kapazitätsfaktor (k) und daraus der log k von jeder Referenzsubstanzen bestimmt und gegen den log P Wert aufgetragen. Die log P Werte werden der Literatur entnommen.

Der Kapazitätsfaktor wird aus der Retentions- und der Totzeit wie folgt berechnet:

$$K = (t_R - t_0) / t_0 \quad t_R = \text{Retentionszeit}$$

$$T_0 = \text{Totzeit}$$

Bestimmt man nun die Retentionszeit von Sulfamethoxazol und bestimmt daraus den log k, so kann man den log P an der Korrelationskurve ablesen.

### Auswertung

Es wurden folgende Werte für die Referenzsubstanzen ermittelt:

Tabelle: Werte der Referenzsubstanzen

	Totzeit (min)	Retentionszeit (min)	Kapazitätsfaktor (k)	log k	log P
Thioharnstoff	2,4				
Naproxen		14,65	5,1	0,71	2,99
Piroxicam		9,83	3,1	0,49	2,2
Salicylsäure		5,68	1,37	0,137	1,98
Acetylsalicylsäure		4,76	0,98	-0,007	1,43

Daraus ergibt sich folgende Korrelationskurve:

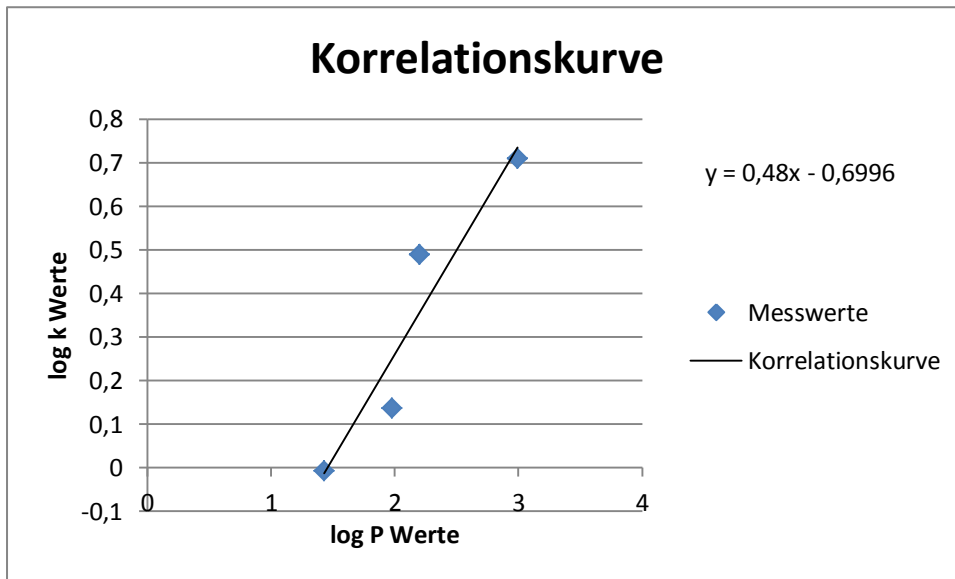


Abb.: Korrelationskurve zur Bestimmung des log P

Das vermessene Sulfamethoxazol weist eine Retentionszeit von 5,05 min auf.

Hieraus ergibt sich ein Kapazitätsfaktor von

$$k = (5,05 - 2,4) / 2,4 = 1,10$$

Der Logarithmus hieraus beträgt  $\log k = 0,04$ .

Setzt man ihn in die berechnete Geradengleichung ein erhält man den log P von Sulfamethoxazol.

$$y = 0,48x - 0,6996$$

$$x = 1,54 = \log P$$

Der errechnete log P für Sulfamethoxazol beträgt 1,54. Der Literaturwert ist mit 0,79 angegeben. Der ermittelte Wert weist somit eine Abweichung von 95% vom Literaturwert auf. Da in der Literatur bereits mehrere, zum Teil stark voneinander abweichende, log P Werte für die Referenzsubstanzen zu finden sind, ist bereits die erstellte Geradengleichung fehlerbehaftet. Dieser Fehler führt wahrscheinlich zu einer Fehlerfortpflanzung mit Fehlern, die im durchgeführten Versuch gemacht wurden. Da in der Literatur verschiedene log P Werte angegeben sind, wurden diese Werte vermutlich nicht nach den OECD guidelines ermittelt und somit unterscheiden sich

verschiedenen Bedingungen wie Fließmittel, Temperatur und Festphasenmaterial, was zu unterschiedlichen log P Werten führt.