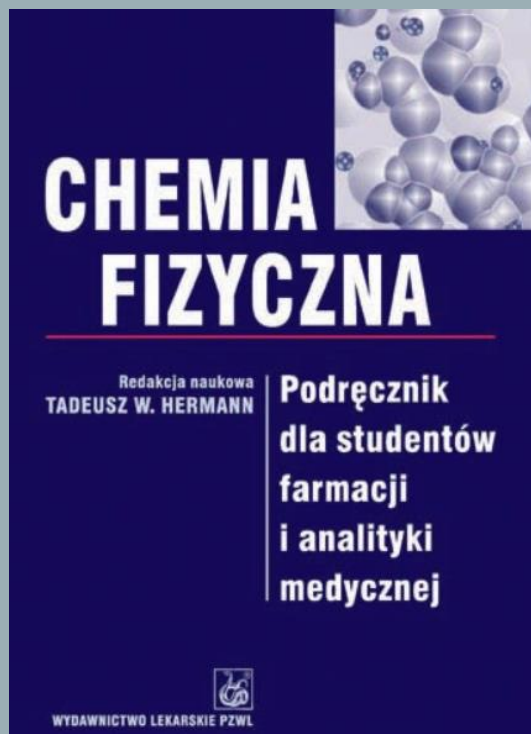


Część III: Przykłady rozwiązywania praktycznych problemów w naukach farmaceutycznych z wykorzystaniem pojęć chemii fizycznej



Autorzy

Dr hab. n. farm. Adam Buciński

Katedra Biofarmacji Uniwersytetu M. Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

Dr hab. n. chem. Piotr Cysewski

Katedra i Zakład Chemii Fizycznej Uniwersytetu M. Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

Dr hab. n. chem. Tadeusz H. Dzido

Zakład Chemii Fizycznej, Katedra Chemii Akademii Medycznej w Lublinie

Dr hab. n. chem. Wiesław Gawel, prof. nadzw. AM

Katedra Chemii Analitycznej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Prof. dr hab. n. farm. Władysław Gołkiewicz

Zakład Chemii Fizycznej, Katedra Chemii Akademii Medycznej w Lublinie

Prof. dr hab. n. farm. Tadeusz W. Hermann

Zakład i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Prof. dr hab. n. farm. Roman Kaliszan

Katedra i Zakład Biofarmacji i Farmakokinetyki Akademii Medycznej w Gdańsku

Dr hab. Aleksander Kufelnicki, profesor UM

Zakład Chemii Fizycznej i Biokoordynacyjnej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Dr hab. n. chem. Przemysław Łoś

Dundee, Szkocja

Prof. dr hab. n. farm. Jerzy W. Łukasiak

Katedra i Zakład Chemii Fizycznej Akademii Medycznej w Gdańsku

Prof. dr hab. n. chem. Emil Ratajczak

Dr hab. n. farm. Łucja Skibińska

Dr n. przyr., mgr fizyki Marian J. Surma

Zakład Medycyny Nuklearnej i Diagnostyki Obrazowej Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. n. farm. Joanna Szymura-Oleksiak

Zakład Farmakokinetyki i Farmacji Fizycznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Dr hab. n. chem. Iwona Wawer, profesor nadzw. AM

Zakład Chemii Fizycznej Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Warszawie

3.1. Rozpuszczalność a biodostępność

3.1.1 Przybliżona ocena przyswajalności

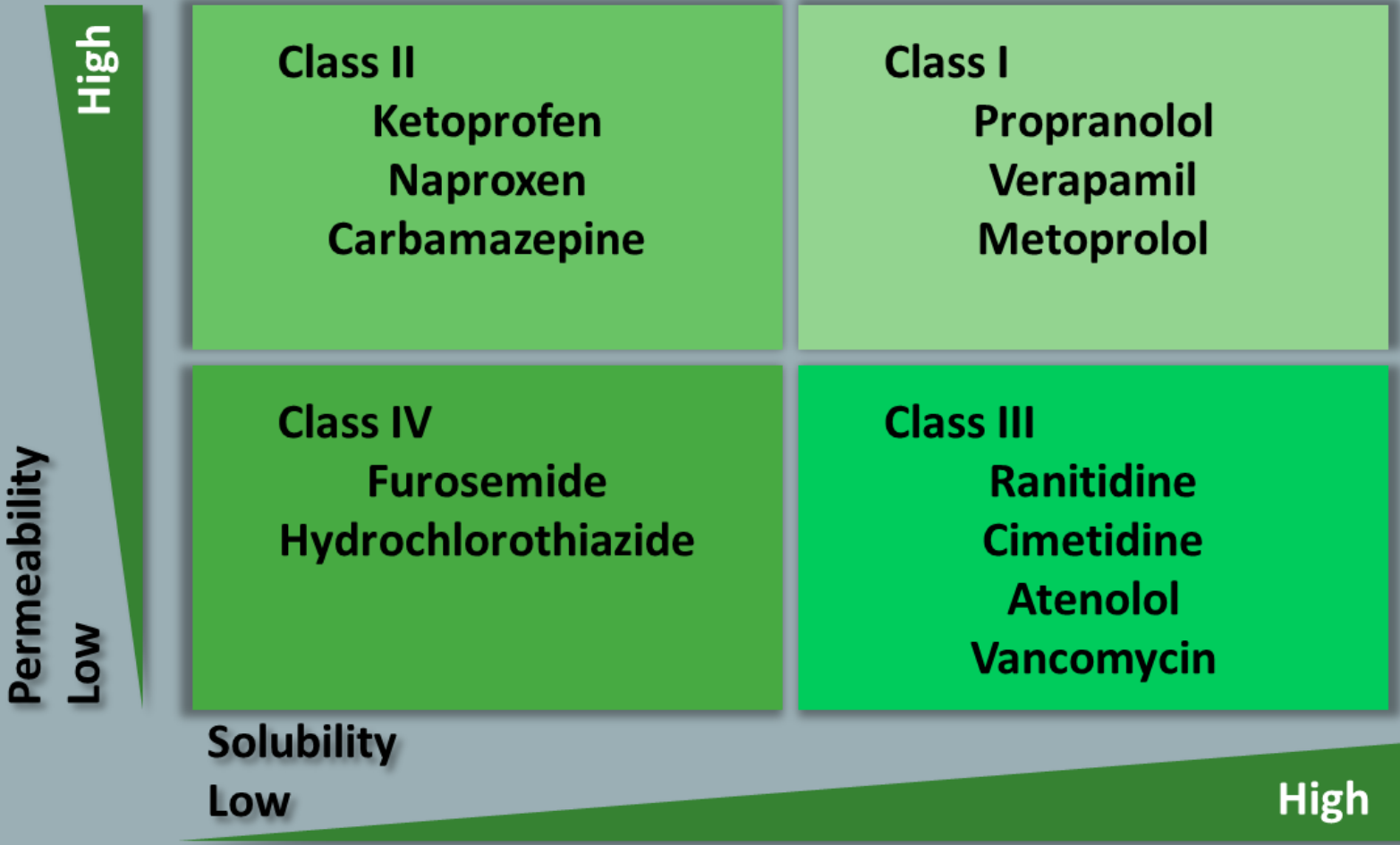
3.1.2 Ekstrakcja

**3.1.3 Współczynnik podziału oraz dystrybucji
(logP oraz logD)**

Część 3.1. Rozpuszczalność a biodostępność

Biopharmaceutics Classification System

wchłanianie a rozpuszczalność



Część 3.1. Rozpuszczalność a biodostępność

3.1.1. Przybliżona ocena przyswajalności

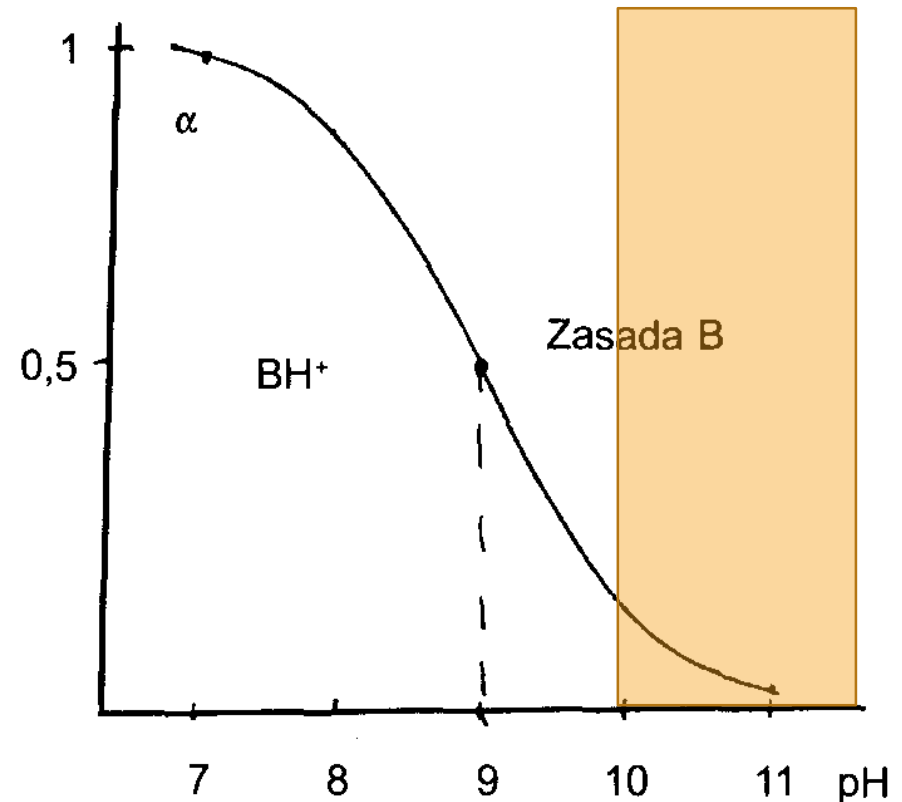
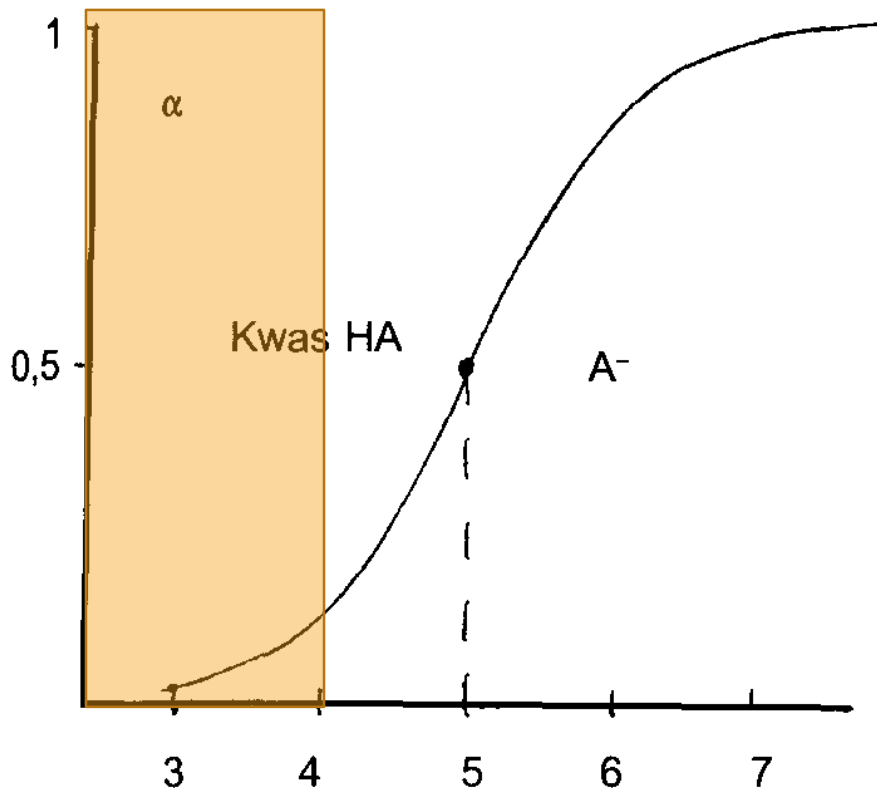
WPŁYW pH NA DYSOCJACJĘ SŁABYCH KWASÓW I SŁABYCH ZASAD

dla kwasów

$$\alpha = \frac{1}{1 + 10^{pK_A - pH}}$$

dla zasad

$$\alpha = \frac{1}{1 + 10^{pH - pK_A}}$$



Część 3.1. Rozpuszczalność a biodostępność

3.1.1. Przybliżona ocena przyswajalności

wchłaniania a rozpuszczalność

3.1.1-1.

1. Analiza wchłaniania substancji chemicznych

Na podstawie danych zamieszczonych w tabeli, ocenić:

- która z przedstawionych substancji będzie najlepiej wchłaniana w żołądku (pH soków trawiennych = 2)?
- który składnik najlepiej będzie przenikał błonę kapsułki lekarstwa, jeśli roztwór wewnętrzny ma pH = 6?
- która z substancji będzie łatwo przyswajalna przez płyn mózgowo-rdzeniowy o pH = 7.3?
- który ze składników przedostanie się do osocza o pH = 7.8?

Kwas tolueno-4-sulfonowy	$pK_a = -1,3$
Kwas benzoowy	$pK_a = 4,2$
Tiopental	$pK_a = 7,6$
Kodeina	$pK_b = 8,2$
Atropina	$pK_b = 10,0$

Wskazówka: w przypadku jakościowej oceny stopnia jonizacji skorzystać z przybliżonej reguły $pK \rightarrow pH \pm 2$

Część 3.1. Rozpuszczalność a biodostępność

3.1.1. Przybliżona ocena przyswajalności

wchłaniania a rozpuszczalność

3.1.1-2.

Wartość pK_a dla pentotalu sodowego wynosi 7.4. Czy ten środek nasenny uśpi pacjenta, w przypadku zażycia do ustnego?

3.1.1-3.

1. Karmiąca matka otrzymuje imipraminę. Wykazać, że lek ten przedostaje się z krwi do mleka matki. Czy matka powinna przerwać karmienie (pH mleka = 6.4; pH osocza = 7.4; pK_a imipraminy = 0.5)

Wskazówka:

zależności między stopniem dysocjacji słabego elektrolitu a pH roztworu i pK_a można wykazać, że między stężeniem leku w dowolnym płynie organizmu (c_x) i stężeniem w osoczu (c_{osocze}) istnieje prosta zależność, określona równaniem:

Dla leków o charakterze kwasowym

$$R = \frac{C_x}{C_{osocze}} = \frac{1 + 10^{pK_a - pH}}{1 + 10^{pK_a - 7.4}}$$

Dla leków o charakterze zasadowym

$$R = \frac{C_x}{C_{osocze}} = \frac{1 + 10^{pH - pK_a}}{1 + 10^{7.4 - pK_a}}$$

Część 3.1. Rozpuszczalność a biodostępność

3.1.2. Ekstrakcja

Równowagi w układach trójskładnikowych

Prawo podziału Nernsta

W stanie równowagi stosunek stężeń rozpuszczonej substancji w dwóch niemieszających się cieczach jest wielkością stałą, niezależną od ilości substancji i ilości cieczy:

$$\frac{c_1}{c_2} = K$$

gdzie: c_1 i c_2 – stężenia substancji w cieczy pierwszej i drugiej,
K – współczynnik podziału.

Współczynnik podziału:

$$K = \frac{m_1/V_1}{(m - m_1)/V_2}$$

Jeśli substancja rozpuszczona dysocjuje, a jej stopień dysocjacji wynosi α , to w tym przypadku należy wziąć pod uwagę jedynie stężenie cząsteczek niezdyso-cjowanych $c_1(1 - \alpha)$. Jeśli dodatkowo substancja w niepolarnej cieczy tworzy asocjaty: $nS = S_n$ (n jest liczbą cząsteczek substancji S tworzących asocjaty), to równanie (3.81) przyjmuje postać:

$$\frac{c_1(1 - \alpha)}{n\sqrt{c_2}} = K$$

**Masa pozostałości po
jednokrotnej ekstrakcji**

$$m_1 = m \frac{KV_1}{KV_1 + V_2}$$

**Masa pozostałości po
wielokrotnej ekstrakcji**

$$m_n = m \left(\frac{KV_1}{KV_1 + V_2} \right)^n$$

Hermann, str 178



3.1.2-1.

Wodny roztwór barbitalu zawierający 0,5 g leku w 50 cm³ wody ekstrahowano za pomocą chloroformu. Jaka ilość leku pozostanie w roztworze wodnym, jeśli:

- przeprowadzi się jedną ekstrakcję 50 cm³ chloroformu,
- przeprowadzi się ekstrakcję pięciokrotnie 10 cm³ chloroformu.

Współczynnik podziału barbitalu pomiędzy wodę i chloroform w temp. 25°C wynosi 0,7.

$$m_n = m \left(\frac{KV_1}{KV_1 + V_2} \right)^n$$

ROZWIĄZANIE

$$m_1 = 0,5 \text{ g} \frac{0,7 \cdot 50 \text{ cm}^3}{0,7 \cdot 50 \text{ cm}^3 + 50 \text{ cm}^3} = 0,21 \text{ g}$$

Do warstwy chloroformowej przeszło zatem 0,5 g – 0,21 g = 0,27 g barbitalu.

b) Teraz oblicza się ilość barbitalu pozostającego w wodzie, jeśli ekstrakcję prowadzi się tą samą ilością rozpuszczalnika (50 cm³), ale pięciokrotnie mniejszymi porcjami (5 · 10 cm³):

$$m_5 = 0,5 \text{ g} \left(\frac{0,7 \cdot 50 \text{ cm}^3}{0,7 \cdot 50 \text{ cm}^3 + 10 \text{ cm}^3} \right)^5 = 0,14 \text{ g}$$

W tym przypadku do warstwy chloroformowej przeszło: 0,5 g – 0,14 g = 0,36 g barbitalu. Ekstrakcja prowadzona drugim sposobem jest zatem wydajniejsza.

3.1. Rozpuszczalność a biodostępność

3.1.3. Współczynnik podziału oraz dystrybucji

Część 3.1. Rozpuszczalność a biodostępność

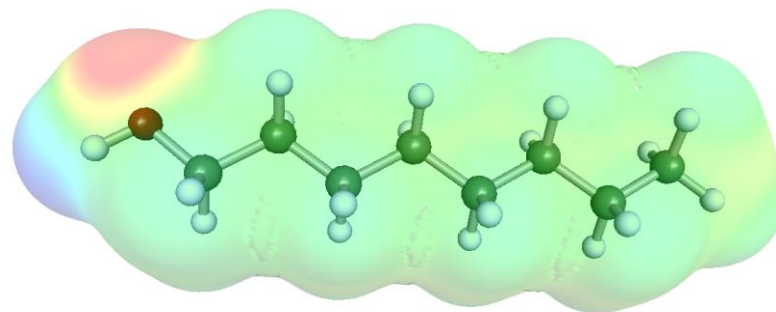
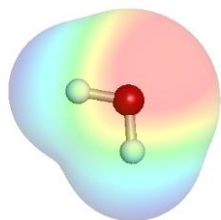
Współczynnik podziału oraz dystrybucji

$$\log P = -\log \frac{[c_{\text{rozp.apolar}}]}{[c_{\text{woda}}]}$$

Log P = 1 tzn. współczynnik podziału woda:rozpuszczalnik = **10:1**

Log P = 0 tzn. współczynnik podziału woda:rozpuszczalnik = **1:1**

Log P = -1 tzn. współczynnik podziału woda:rozpuszczalnik = **1:10**



lipofilowość = liofobowość
lipofobowość = liofilowość

Część 3.2. Rozpuszczalność a biodostępność

Współczynnik podziału oraz dystrybucji

Tabela 7.7. Wartości współczynnika podziału w zależności od drogi wchłaniania leku

Rodzaj wchłaniania	$\log P$
Leki przenikające do ośrodkowego układu nerwowego	$2,0 \pm 0,7$
Leki doustne	0–3
Wchłanianie jelitowe	ok. 1,4
Podanie doodbytnicze	ok. 1,3
Podanie pod język	ok. 5,5
Wchłanianie przez skórę	3–4

Lek w miejscu wiążącym napotyka dwa wzajemnie konkurencyjne środowiska: lipofilowe (liofobowe) błon komórkowych oraz lipofobowe (liofilowe) jaki stanowi cytoplazma.

Cytoplazma komórkowa jest w zasadzie rozcieńczonym wodnym roztworem soli, a zatem roztworem o wysokiej polarności. Prawdopodobieństwo aktywności leku jest więc uzależnione od równowagi hydrofilowo-hydrofobowej.

Substancje muszą być dostatecznie hydrofobowe, by pokonać błony komórkowe, a jednocześnie nie mogą być wchłonięte przez komórki tłuszczowe.

Część 3.2. Rozpuszczalność a biodostępność

Współczynnik podziału oraz dystrybucji

$$\log D = -\log \frac{[c_{\text{oktanol}}]}{[c_{\text{woda}}^{\text{cz.zjonizowane}}] + [c_{\text{woda}}^{\text{cz.niezdysoc.}}]}$$

$$\log D = \log P - \log(1 + 10^{(pH - pK_a)})$$

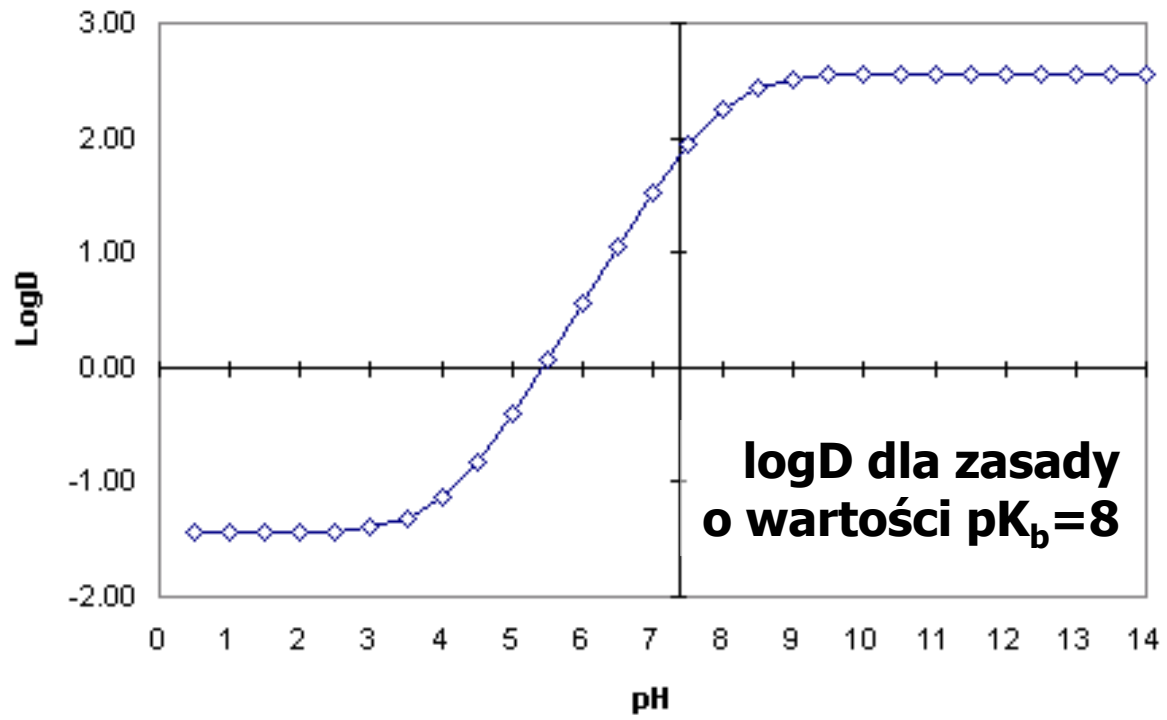
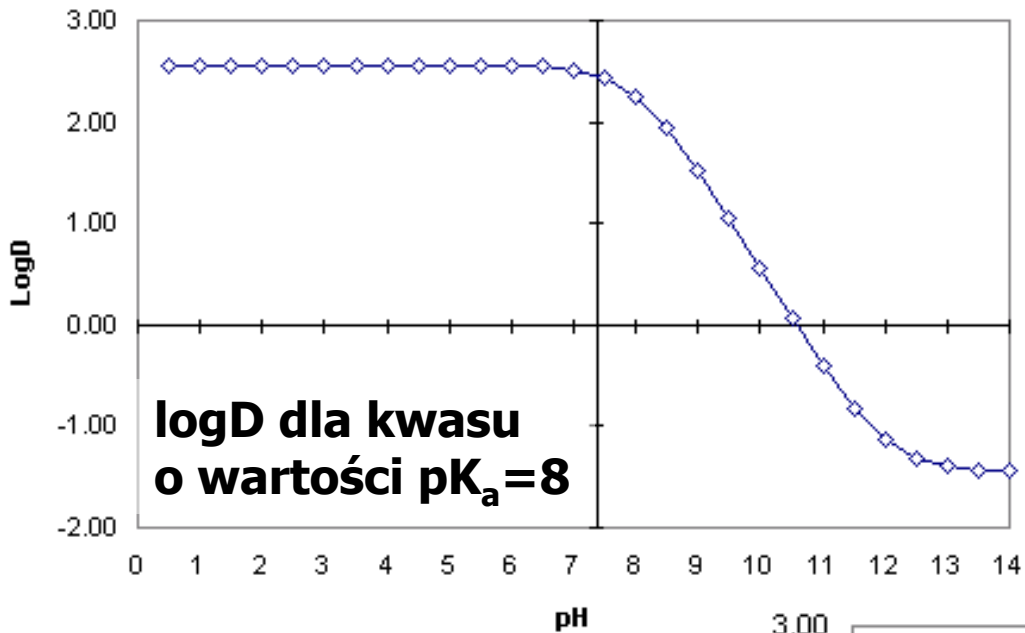
dla kwasów

$$\log D = \log P - \log(1 + 10^{-(pH - pK_a)})$$

dla zasad

logD można obliczyć na podstawie logP oraz pK_a

Współczynnik dystrybucji



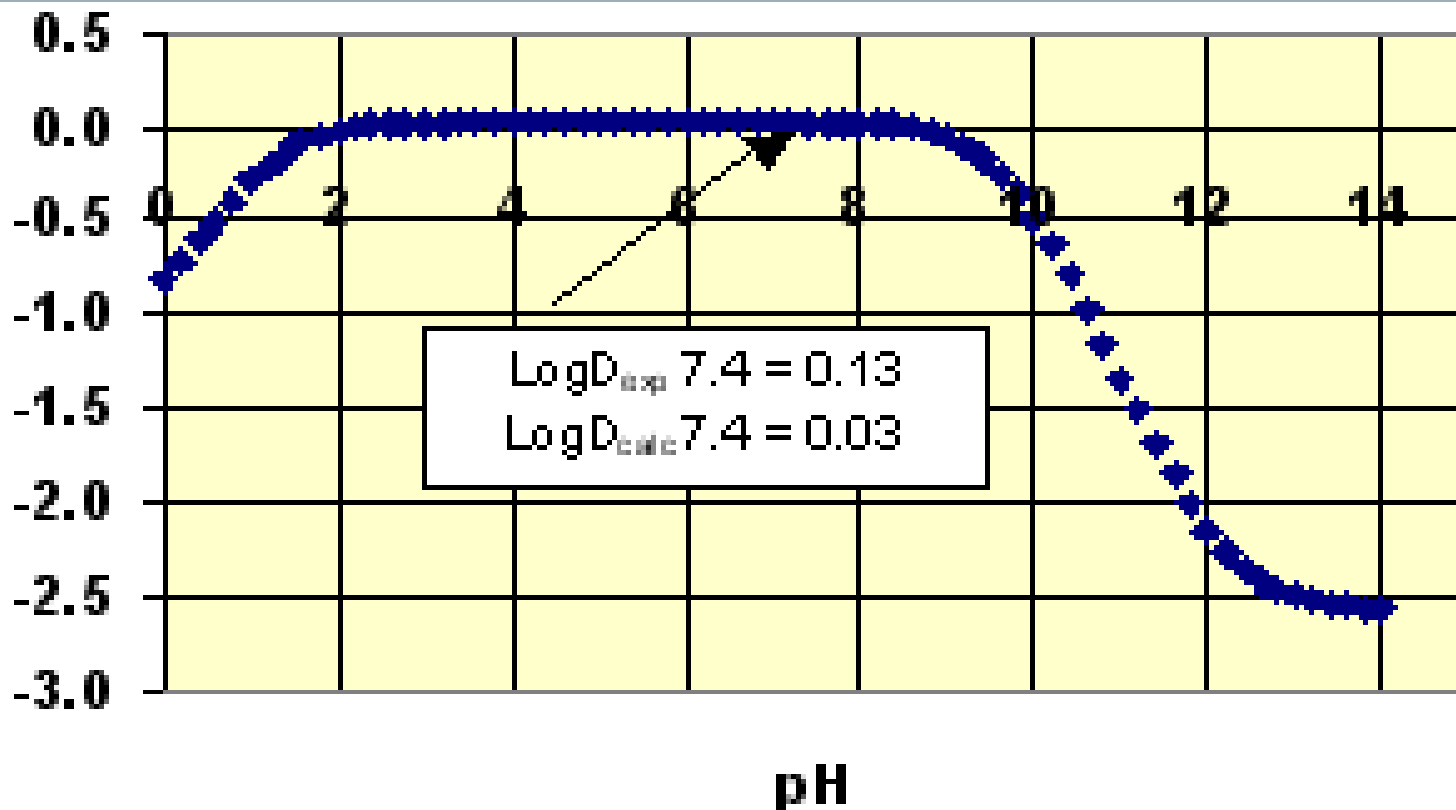
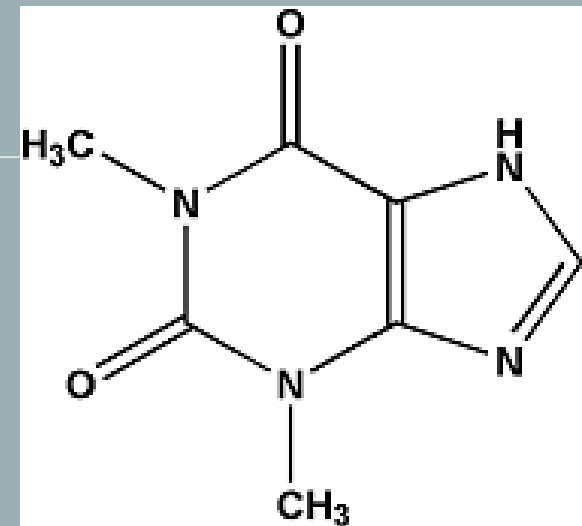
Część 3.2. Rozpuszczalność a biodostępność

Współczynnik podziału oraz dystrybucji

Teofyлина

Naturalnie występujący alkaloid, o szerokim zakresie stosowania w leczeniu chorób dróg oddechowych.

Zależność zmian $\log D$ w funkcji pH

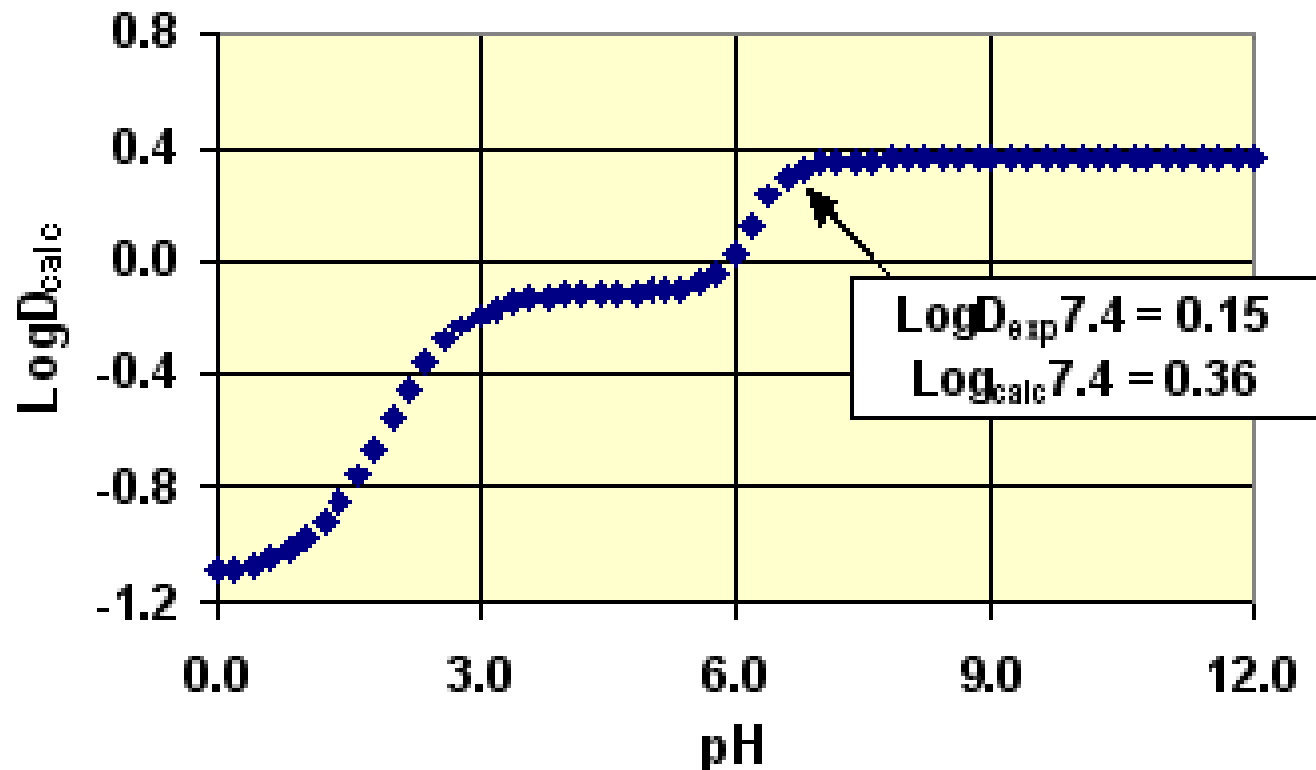
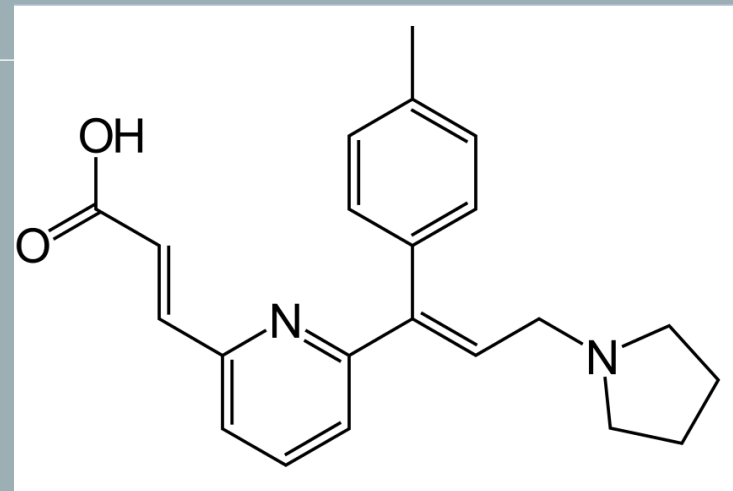


Część 3.2. Rozpuszczalność a biodostępność

Współczynnik podziału oraz dystrybucji

Acrivastyna

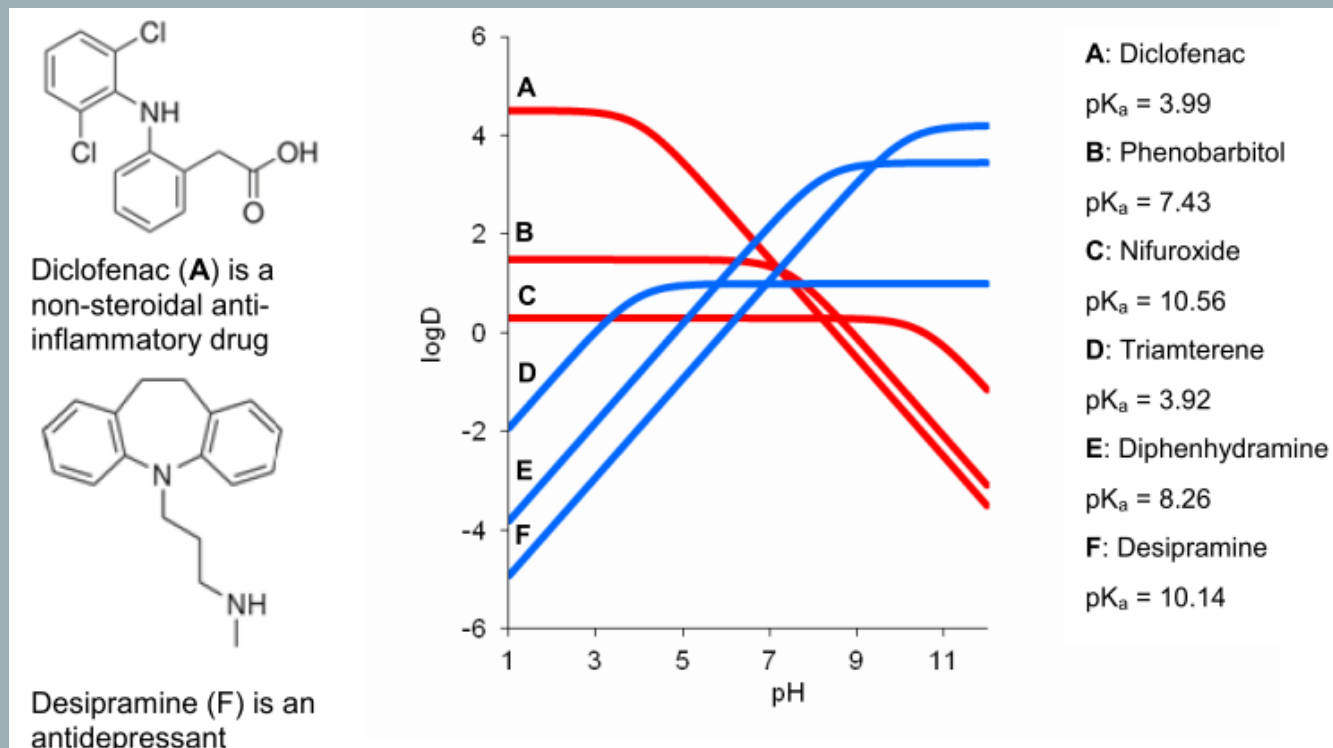
Jest antagonistą receptora H1 działając antyhistaminowo.



Część 3.2. Rozpuszczalność a biodostępność

Współczynnik podziału oraz dystrybucji

3.1.3-1. Zinterpretować przebiegi zmienności współczynnika dystrybucji logD oceniając potencjalną wchłanianalność leków.



Wskazówki:

organ	pH
żołądek	2.0
jelito cienkie	4.2
nerki	4.0
osocze	7.3
skóra	5.5

Wchłanianie	Optymalna wartość logP
Przenikanie do układu nerwowego	~2
Podawane doodbytniczo	~1
Podawane doustne - ssanie	0-3
Podawane doustne - pod język	~5
Wchłanianie przez skórę	3-4
Wchłanianie dojelitowo	~1

3.2. Głębokie eutektyki oraz kokryształy w zastosowaniach farmaceutycznych

Diagramy fazowe ciecz-ciało stałe

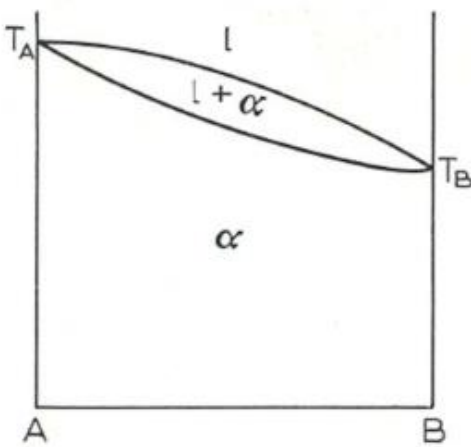
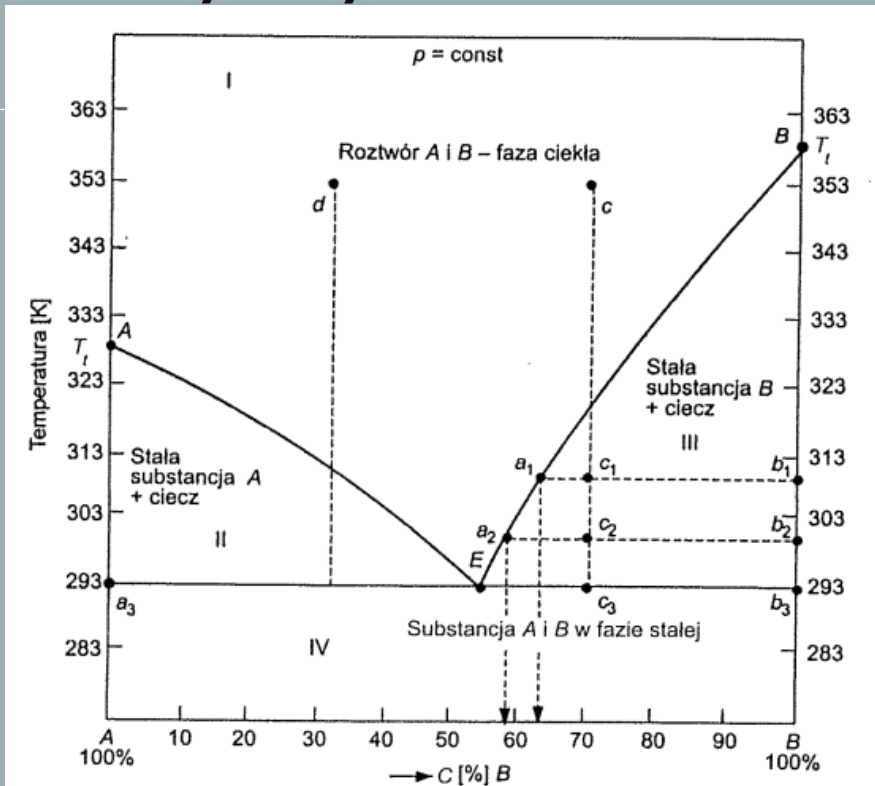
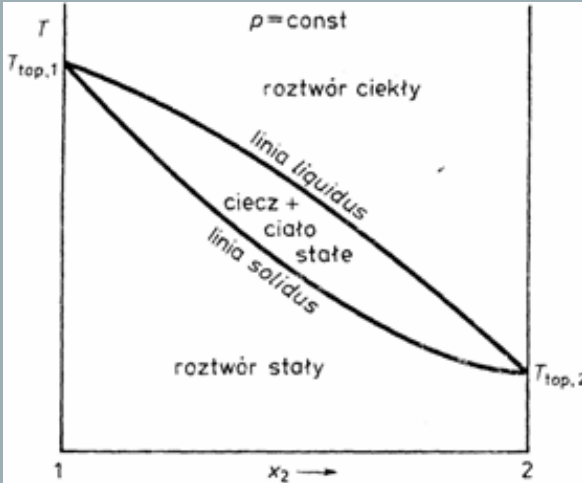
3.2.1. Współkrystalizacja jako postać stała leku

3.2.2. Przykłady wykorzystania eutektyków

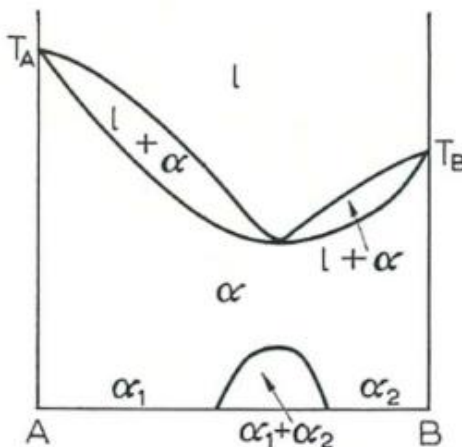
3.2.3. NADES

Część 3.2. Głębokie eutektyki oraz kokryształy w zastosowaniach farmaceutycznych

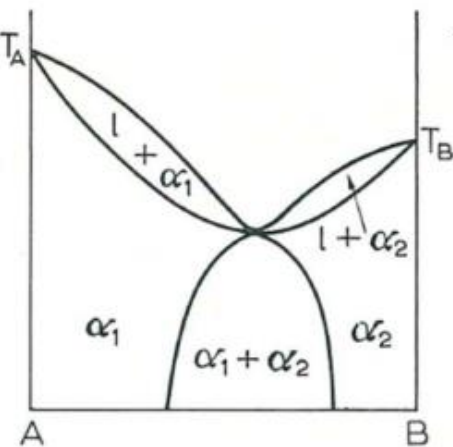
Diagramy fazowe ciec-ciało stałe



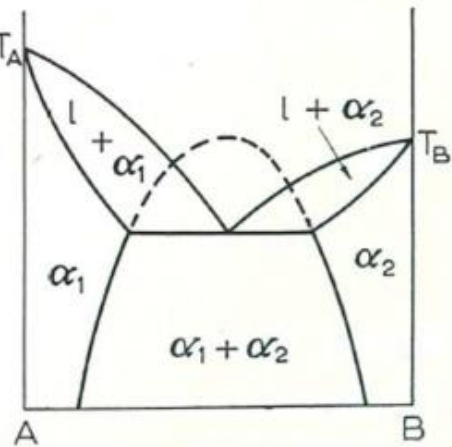
(a) Ideal solution



(b)



(c)



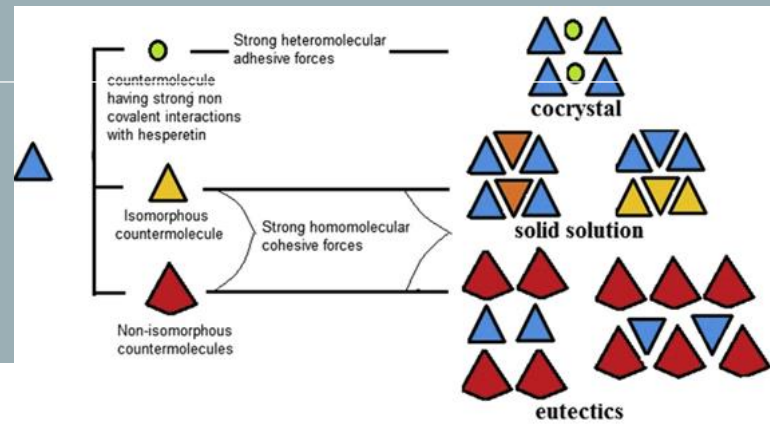
(d)

$\Delta H_m^\alpha > \Delta H_m^l > 0$; increasingly positive ΔH_m

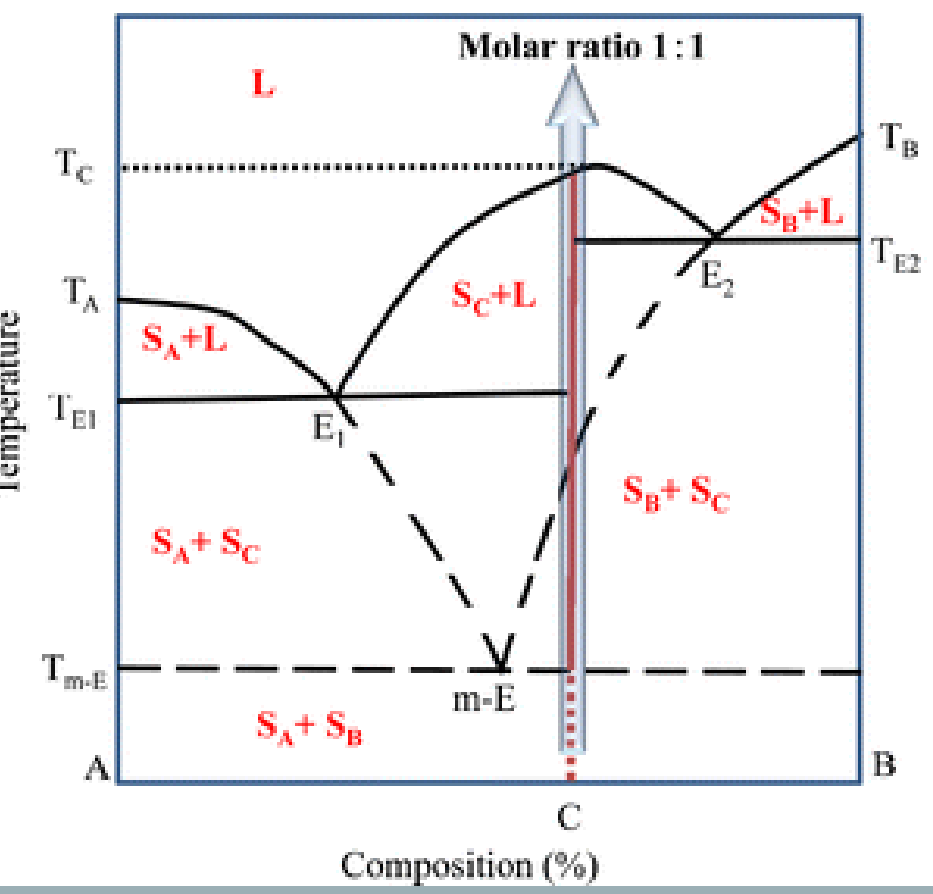
Część 3.2.1. Współkrystalizacja jako postać stała leku

Diagramy fazowe substancji leczniczych

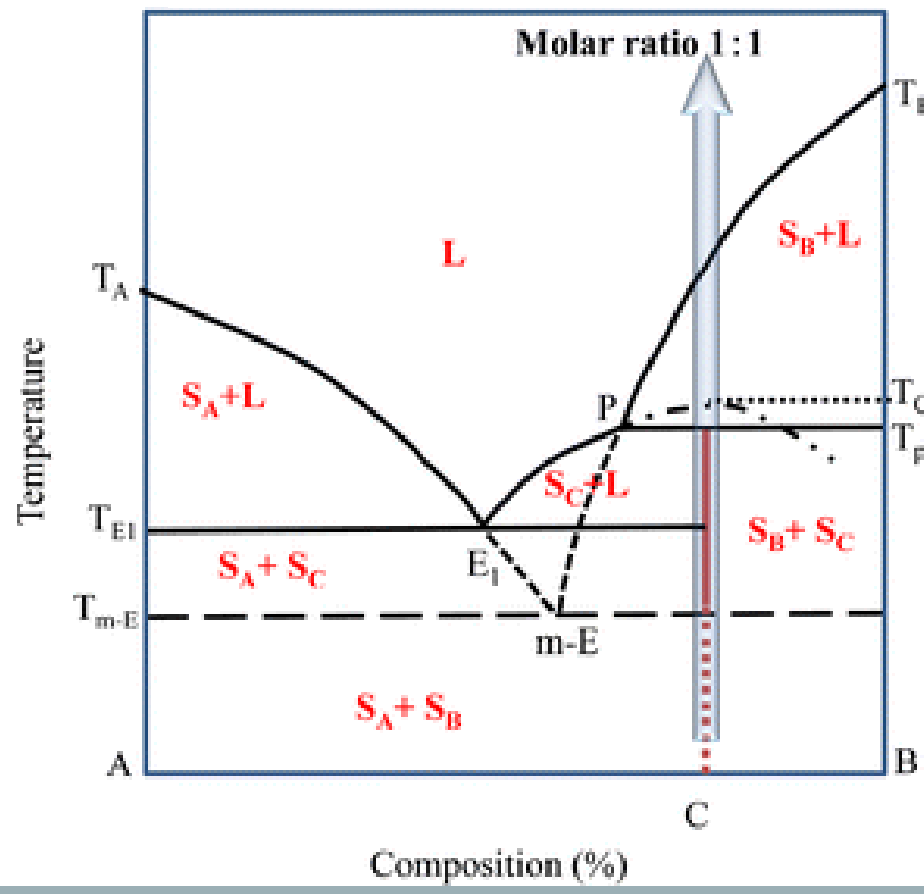
A+B=C



a



b



Diagramy fazowe substancji leczniczych

Diagramy fazowe substancji leczniczych

<https://doi.org/10.1063/1.556040>

12.1. Phenazone (A)+Phenylbutazone (B)

Data were obtained by DTA.¹⁰⁰ No eutectic information was stated. In the optimization, the eutectic data were preferentially weighted, as the liquidus data by themselves entailed a higher eutectic temperature than that observed. The phase diagram, Fig. 1, was calculated with the use of Eq. (9)

$$G^E(l) = x_A x_B (1278 - 810 x_B) \text{ J mol}^{-1} \quad (9)$$

and the calculated eutectic is 82.5 °C, $x_B = 0.550$. An uncertainty of $\pm 4^\circ$ may be assigned to the diagram.

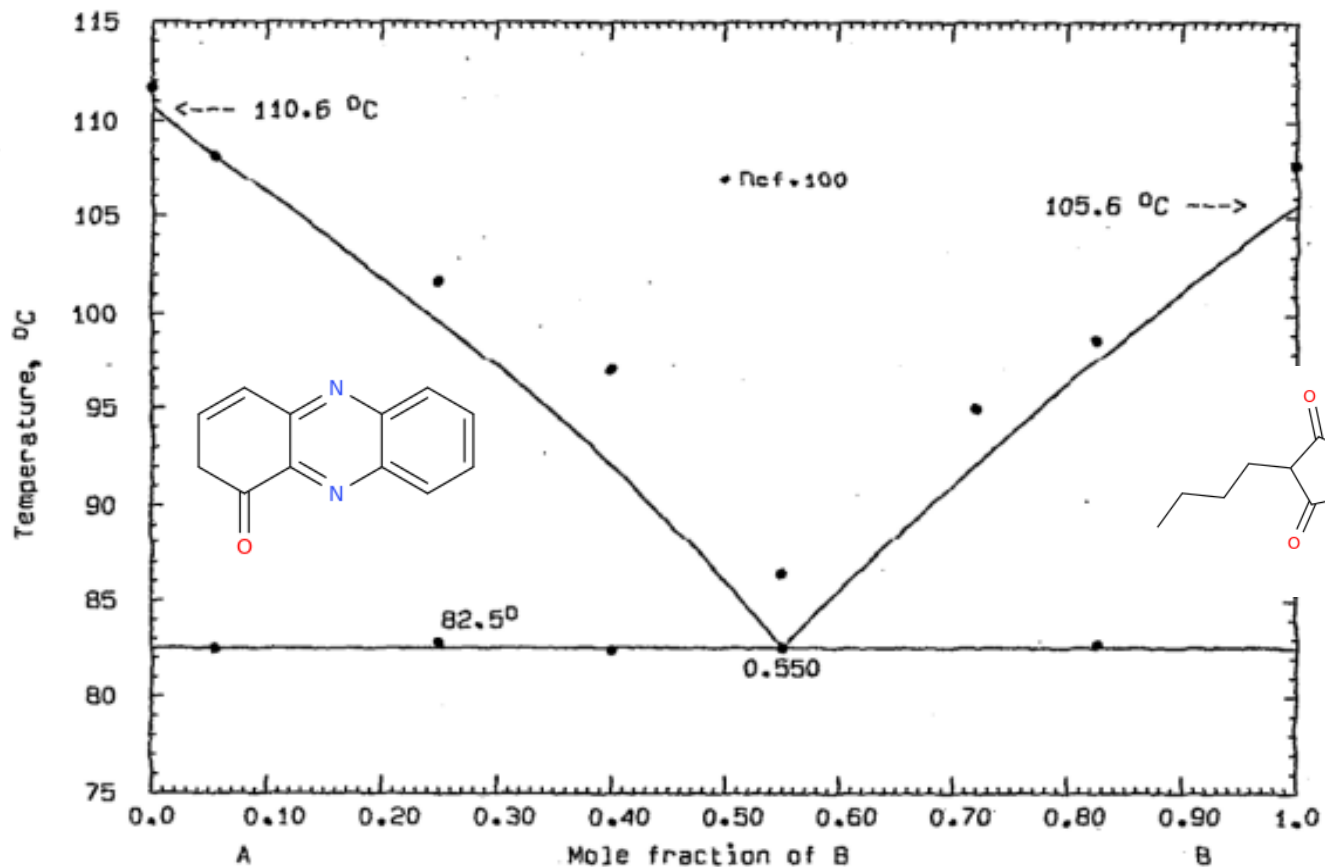


FIG. 1. The system phenazone (A)+phenylbutazone (B).

Część 3.2.1. Współkrystalizacja jako postać stała leku

Diagramy fazowe substancji leczniczych

12.6. Sulfamethoxazole (A)+Trimethoprim (B)

Phase diagram data were obtained by DSC.⁸⁶ The reported eutectics are 157.3 °C, $x_B=0.17$ and 177.9 °C, $x_B=0.61$. The 1:1 compound melted congruently at 180.2 °C. The compound was synthesized by mixing equimolar amounts of the components in water; the enthalpy of fusion of the dry compound was measured as 41.4 kJ mol⁻¹. The isolated compound was examined by photomicroscopy, x-ray diffraction and IR spectroscopy. The 1:1 compound¹⁰¹ is orthorhombic, $a=1.2055$ nm, $b=2.4476$ nm, $c=1.7423$ nm, space group Pbca, $Z=8$. All liquidus data were optimized, with the result

<https://doi.org/10.1063/1.556040>

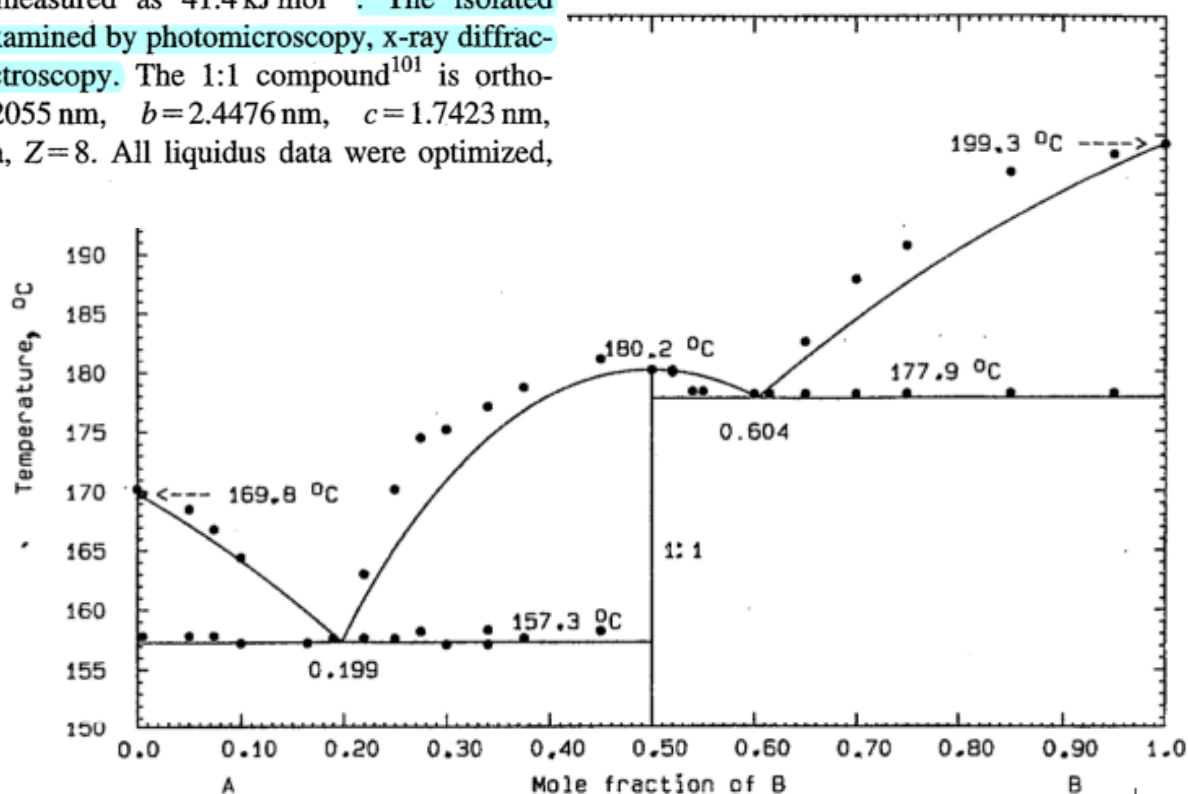
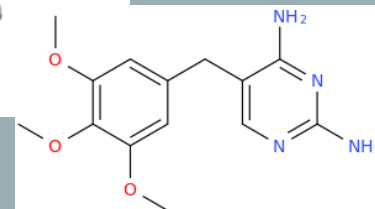
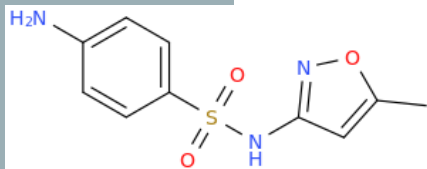


FIG. 6. The system sulfamethoxazole (A)+trimethoprim (B).



3.2.2. Przykłady wykorzystania eutektyków

Diagramy fazowe substancji leczniczych



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Journal of Pharmaceutical Sciences

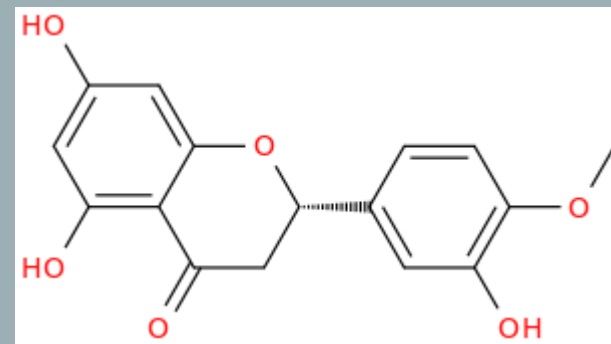
journal homepage: www.jpharmsci.org

Pharmaceutics, Drug Delivery and Pharmaceutical Technology

Is Failure of Cocrystallization Actually a Failure? Eutectic Formation in Cocrystal Screening of Hesperetin

Kunal Chadha, Maninder Karan, Renu Chadha, Yashika Bhalla, Karan Vasisht*

University Institute of Pharmaceutical Sciences—UGC Centre of Advanced Study, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Panjab University, Chandigarh, India



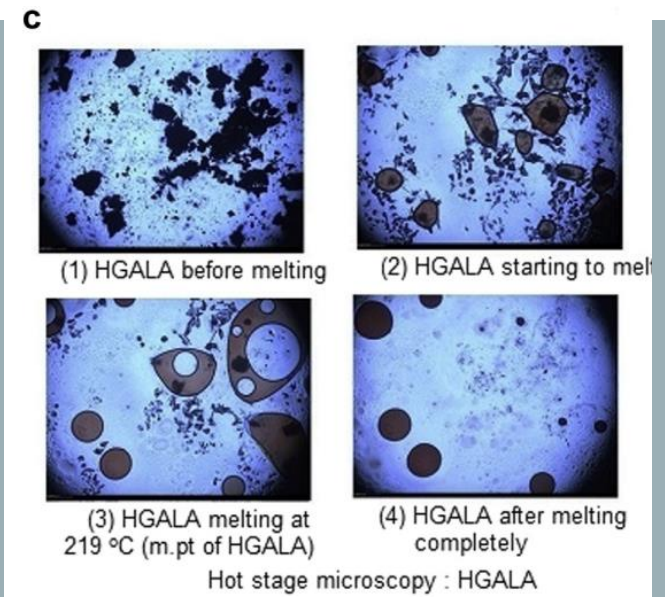
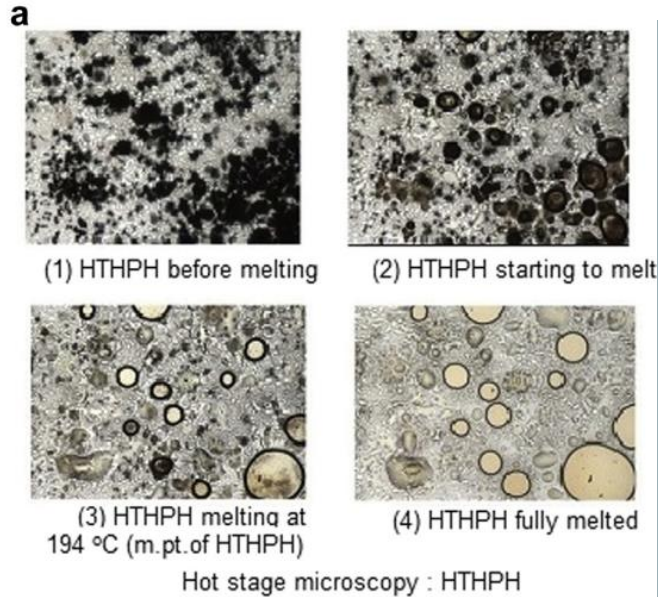
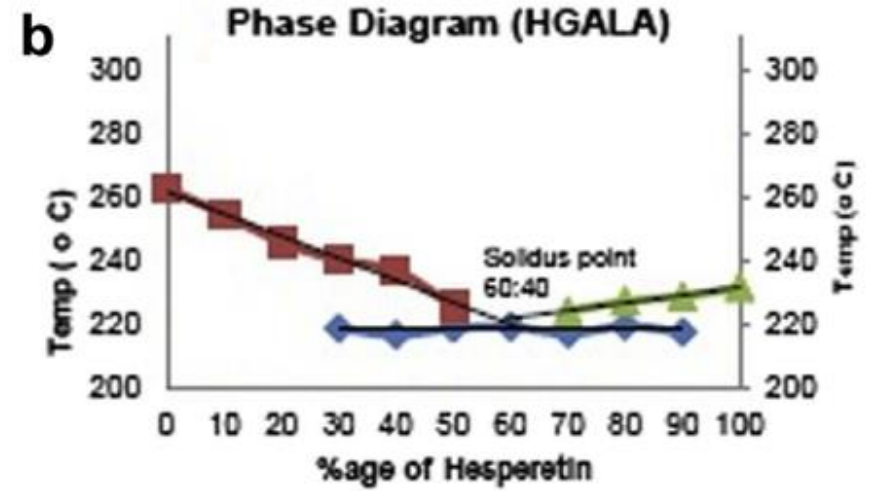
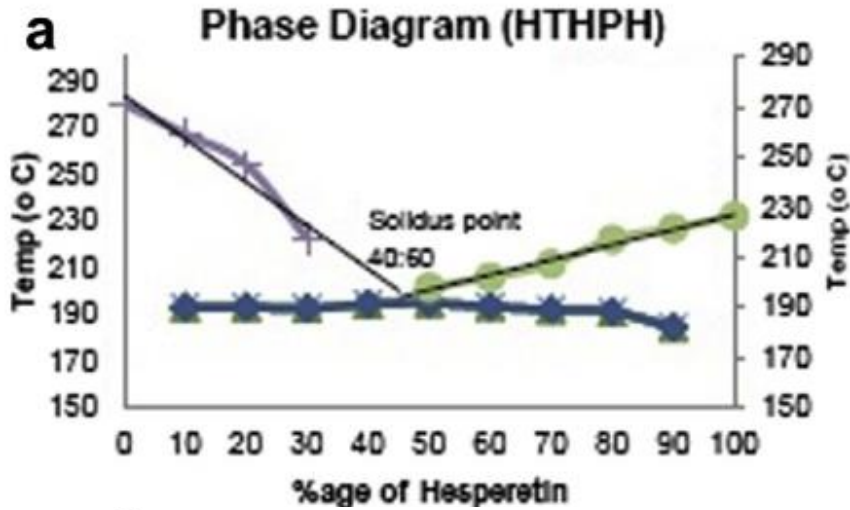
A B S T R A C T

Cocrystal screening of hesperetin with certain counter molecules generated highly soluble noncovalent derivatives in the form of eutectics, instead of expected cocrystals. As adhesive forces established by complimentary functional groups on hesperetin and coformers were unable to overcome the stress due to size shape mismatch of component molecules, thus, eutectics were formed. Hesperetin, a polyphenolic antioxidant with potent anticancer and cardioprotective effects, has an underdeveloped role in modern therapeutics on account of its critically low aqueous solubility resulting in stunted bioavailability. The liquid-assisted cogrinding of hesperetin and coformers generated binary-phase eutectics in fixed stoichiometry with theophylline (1:1.5), adenine (2:1), gallic acid (1.5:1), and theobromine (2:1). Primarily characterized by lower melting endotherm in differential scanning calorimetry, the eutectics showed complete melting in hot-stage microscopy. Apart from characteristic V-shaped binary-phase diagram, no discernible changes in the FTIR and powder X-ray diffraction spectra further confirm eutectic formation. The morphological differences were analyzed by SEM measurements. A 2 to 4 times enhanced dissolution profile of the eutectics measured in pH 7.4 aqueous buffer was coupled with the *in vitro* (1,1-diphenyl-2-picryl hydroxyl free radical antioxidant assay and RBC antihemolytic assay) studies to present a complete preliminary data on the improved bioavailability of hesperetin eutectics.

hesperetin-theophylline (HTHPH)
 hesperetin-adenine (HADEN)
 Hesperetin-gallic acid (HGALA)
 Hesperetin-theobromine (HTHBR)

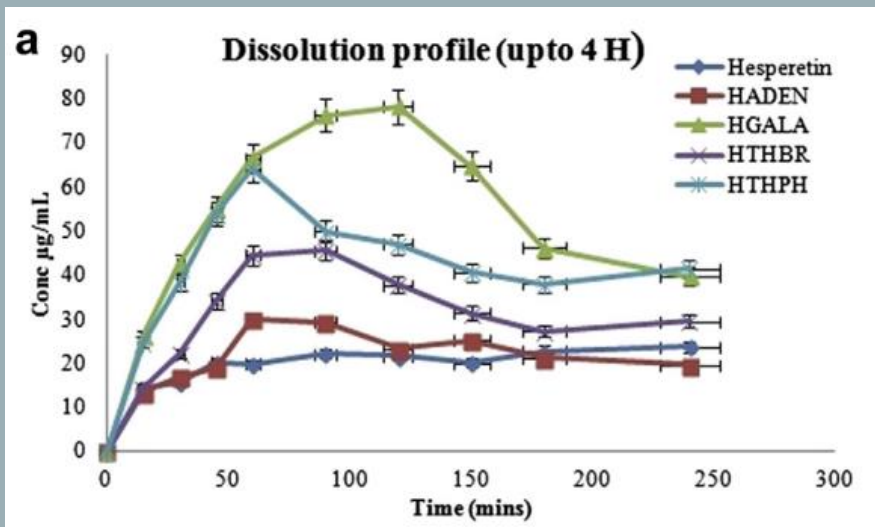
3.2.2. Przykłady wykorzystania eutektyków

Diagramy fazowe substancji leczniczych

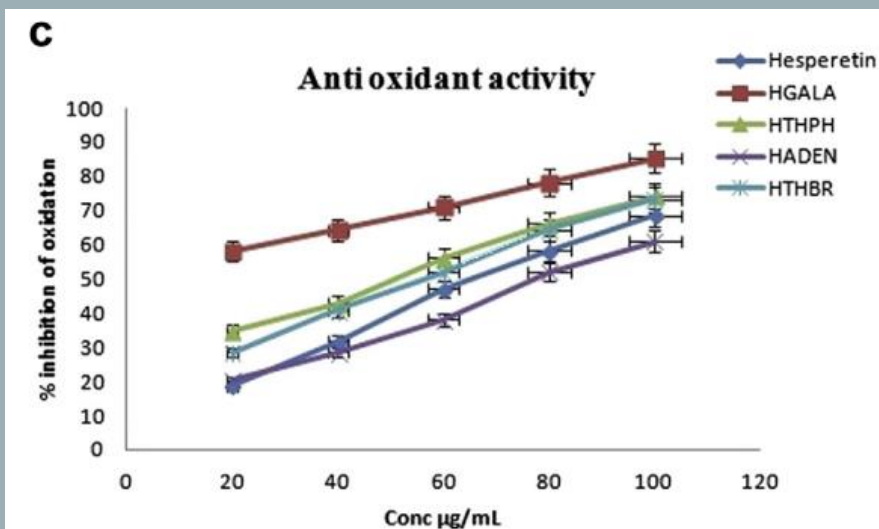


3.2.2. Przykłady wykorzystania eutektyków

Diagramy fazowe substancji leczniczych



Cogrinding of hesperetin (H) with coformers: theophylline (HTHPH), adenine (HADEN), gallic acid (HGALA), theobromine (HTHBR),



Preparation

The solvent drop–assisted solid-state grinding method was used for the preparation of the eutectics. Hesperetin and the particular coformer were triturated in a glass pestle mortar for 30 min with periodic addition of drops of catalytic (trace) amounts of ethanol. Cogrounding of hesperetin with each of the individual coformer in molar ratios beginning with composition comprising hesperetin:coformer in the molar ratios of 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80, and 10:90. The eutectics were formed with theophylline (HTHPH), adenine (HADEN), gallic acid (HGALA), and theobromine (HTHBR), which were stored under dry and airtight conditions for further analysis.

3.2.2. Przykłady wykorzystania eutektyków



Thermodynamic studies of mixtures for topical anesthesia: Lidocaine–salol binary phase diagram

Mathieu Lazerges, Ivo B. Rietveld*, Yohann Corvis, René Céolin, Philippe Espeau

ELSEVIER

Laboratoire de Chimie Physique (EA 4066), Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Paris Descartes, 4 Avenue de l'Observatoire, 75270 Paris Cedex 06, France

A B S T R A C T

doi:10.1016/j.tca.2009.08.016

Thermochimica Acta 497 (2010) 124–128

The lidocaine–salol binary system has been investigated by differential scanning calorimetry, direct visual observations, and X-ray powder diffraction, resulting in a temperature–composition phase diagram with a eutectic equilibrium. The eutectic mixture, found at 0.423 ± 0.007 lidocaine mole-fraction, melts at 18.2 ± 0.5 °C with an enthalpy of 17.3 ± 0.5 kJ mol⁻¹. This indicates that the liquid phase around the eutectic composition is stable at room temperature. Moreover, the undercooled liquid mixture does not easily crystallize. The present binary mixture exhibits eutectic behavior similar to the prilocaine–lidocaine mixture in the widely used EMLA[®] topical anesthetic preparation.

1. Introduction

The first successful mixture of pharmaceutical compounds for topical anesthesia is most likely Bonain's mixture. In 1898, Jules-Aristide Bonain (1860–1934), a former surgeon of the French Navy, discovered that mixtures of cocaine hydrochloride, phenol, and menthol spontaneously transform into homogeneous liquids at room temperature [1]. The mixture in fractions of equal weight is still called Bonain's mixture. Bonain explained liquefaction by interactions leading to a 'menthyl-phenate' acting as a solvent for cocaine hydrochloride [2]. In the light of classical thermodynamics, this phenomenon is nowadays related to the formation of a eutectic equilibrium.

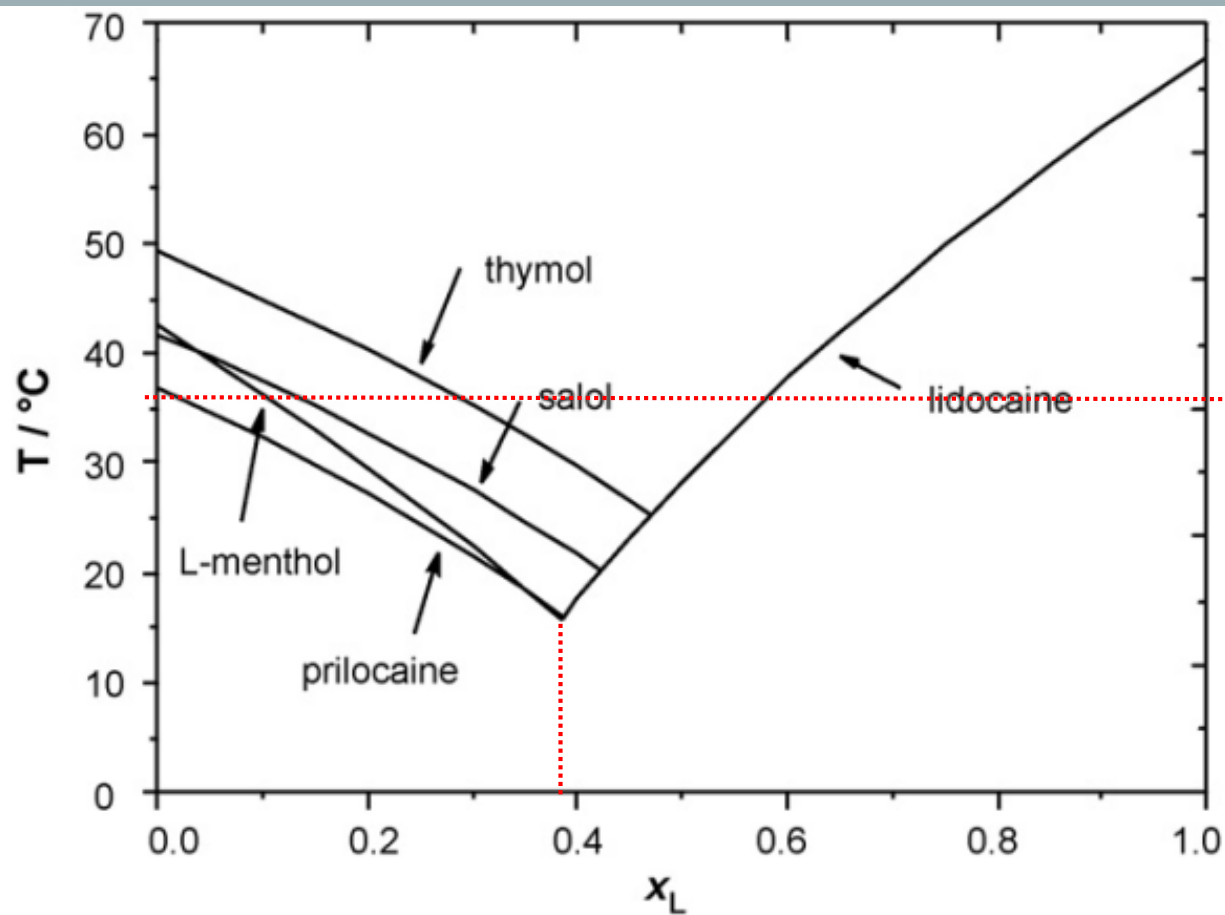
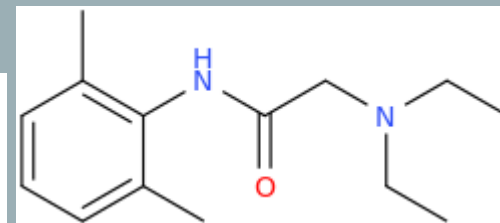
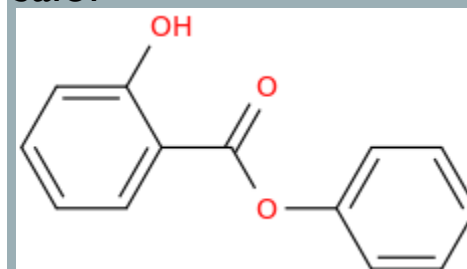


Fig. 1. Temperature–lidocaine mole fraction ($T-x_L$) diagram showing the ideal liquidus curves of a number of compounds (left) mentioned in patent [7] and of lidocaine (right). The points of intersection are the eutectic points in case of ideal liquid behavior. Liquidus curves were calculated with melting point and heat of fusion data from literature (lidocaine [10], L-menthol [11], prilocaine [4], salol [12] and thymol [13,14]).

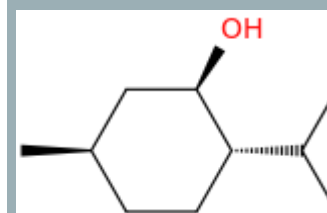
lidocaine



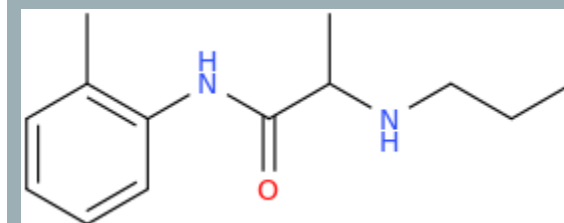
salol



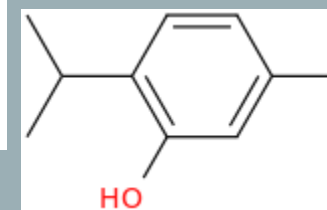
L-menthol



prilocaine



thymol



Due to the side effects of cocaine and caustic properties of phenol, Bonain's mixture is nowadays rather seldom used. Instead, a 'eutectic mixture of local anesthetics' (EMLA), an emulsion containing equal masses of lidocaine and prilocaine, was developed in 1980 by Astra (Sweden) for use in creams [3,4]. It is still the more widely employed, although pharmacologically inactive compounds have been suggested instead of prilocaine, after it was published that the latter may provoke methaemoglobinemia [5,6]. Other eutectic mixtures based on lidocaine were subsequently patented [7]; thymol, menthol, methyl salicylate, salol (phenyl salicylate), butylated hydroxytoluene, butylated hydroxyanisole, S(+)-ibuprofen, R(-)-ibuprofen, cineole, eugenol, capsaicin and eucalyptol

A study of the salol–lidocaine (Fig. 2) binary system is reported in this paper as part of a more general investigation into eutectic binary systems based on lidocaine. Some properties from literature are compiled in Table 1. Literature does not report if the metastable form of salol, melting at 30 °C, is identical to the metastable monoclinic crystal structure.

Table 2

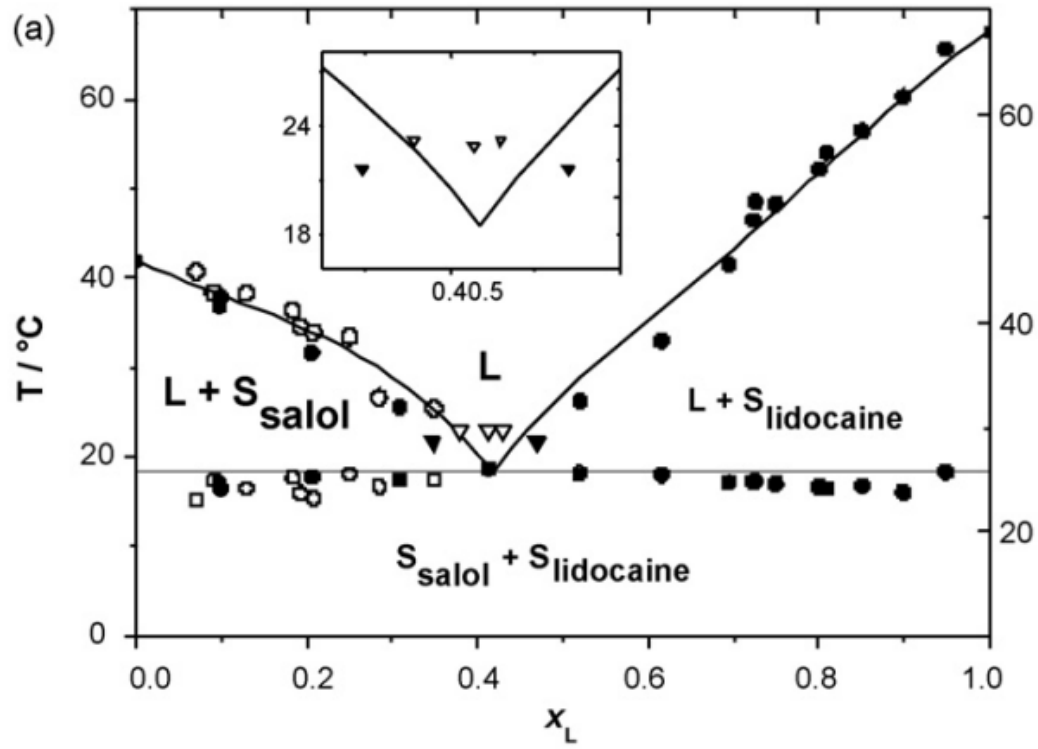
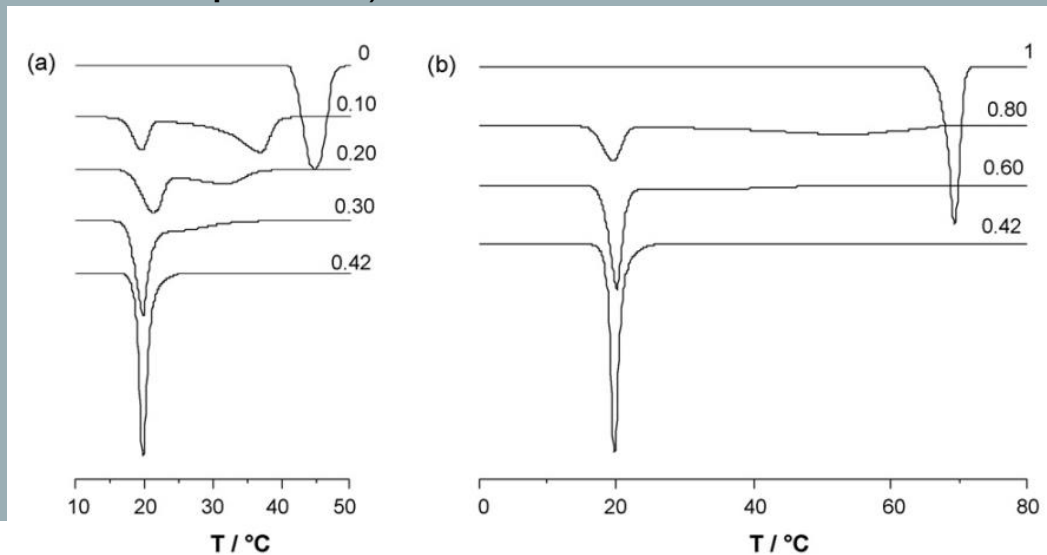
Homogeneous liquid range in mole fraction lidocaine (x_L) for four of its binary mixtures at room temperature (25 °C), measured and ideal liquid behavior.

Second component	Measured composition x_L	Ideal composition x_L
Prilocaine	0.37–0.54	0.25–0.46
L-menthol	0.22 ^a (26 °C)	0.27–0.46
Thymol	0.22–0.60	0.47 ^a (25.5 °C)
Salol	0.35–0.48	0.35–0.46

^a A single value implies that the eutectic temperature is located above room temperature. In those cases, the eutectic composition has been given with its temperature between parentheses.

Fig. 3. DSC-curves (5K min⁻¹) of salol–lidocaine mixtures for lidocaine mole fractions of: (a) 0 (pure salol) to 0.42 (close to eutectic composition) and (b) 1 (pure lidocaine) to 0.42.

Differential scanning calorimetry (DSC)



4. Concluding remarks

The binary temperature–composition (T - x) phase diagram of salol and lidocaine consistent with stable phase behavior has been obtained. From the homogeneous liquid, stable solid mixtures are not easily obtained; the undercooled liquid is relatively stable, especially on the lidocaine-rich side. A shift of the lidocaine-sided liquidus to lower temperatures in comparison to ideal liquid behavior confirms an increased stability for the liquid phase at these compositions. Mechanically prepared solid mixtures provided the same eutectic temperature and the same liquidus temperatures as solid mixtures obtained from the homogeneous liquid. The former were used to obtain the phase transition data for the compositions where the homogeneous liquid failed to recrystallize.

The eutectic composition is found to be $x_L = 0.423 \pm 0.007$ at a temperature of $18.2 \pm 0.5^\circ\text{C}$. Its enthalpy of transition is $17.3 \pm 0.5 \text{ kJ mol}^{-1}$. X-ray measurements and the Tammann plot point to the absence of limited solid solutions at either side of the phase diagram.

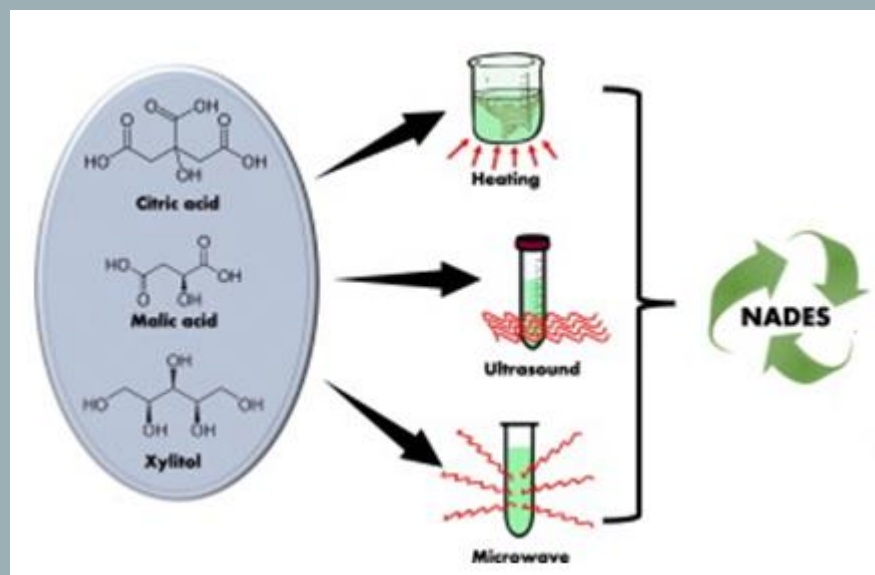
The undercooled liquid phase exhibits a glass transition. The midpoint temperature decreases linearly with increasing lidocaine mole fraction; however, near the eutectic composition, an abrupt change in the slope is observed.

To compare the three published lidocaine-based binary systems and the system salol–lidocaine, the minimum and maximum compositions of the liquid phase regions at room temperature have been compiled in Table 2. The binary mixture with prilocaine has a liquid range shifted towards lidocaine. Prilocaine dissolved in lidocaine liquefies more readily than in the ideal case, whereas lidocaine dissolved in prilocaine destabilizes the homogeneous liquid to a larger extent than in the salol–lidocaine system. For lidocaine binary mixtures with L-menthol or thymol, either the predicted liquid range is replaced by a eutectic point shifted to the lidocaine-poor side or the predicted eutectic point is replaced by a wide liquid range respectively. In the case of thymol–lidocaine, it would be interesting to investigate if the liquid mixture rich in lidocaine is in fact an undercooled liquid, because lidocaine-rich solutions seem prone to such behavior (cf. salol–lidocaine).

If the lidocaine content in anesthetic creams should be as high as possible, the prilocaine binary mixture seems, at present, still the most effective and most stable. If the side effects of prilocaine cause a problem, it can be replaced by salol. In that case, the maximum concentration of lidocaine in the binary mixture will be reduced with 0.06 (mole fraction).

3.2.3. Pomiar i optymalizacja rozpuszczalności leków NADES

Przykłady projektów zrealizowanych w KChF przez magistrantów kierunku Farmacji w latach ubiegłych.



3.2.3. Pomiar i optymalizacja rozpuszczalności leków

Przykłady projektów zrealizowanych w KChF przez magistrantów kierunku Farmacji w latach ubiegłych.

Experimental and Theoretical Study on Theobromine Solubility Enhancement in Binary Aqueous Solutions and Ternary Designed Solvents.

Jeliński T, Stasiak D, Kosmalski T, Cysewski P.

Pharmaceutics. 2021 Jul 22;13(8):1118. doi: 10.3390/pharmaceutics13081118.

PMID: 34452079 [Free PMC article.](#)



Experimental and theoretical solubility advantage screening of bi-component solid curcumin formulations

Maciej Przybyłek ¹, Łukasz Recki ^{2,3}, Karina Mroczyrńska ⁴, Tomasz Jeliński ⁵, Piotr Cysewski ⁶

<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.01.023>

Solvent Screening for Solubility Enhancement of Theophylline in Neat, Binary and Ternary NADES Solvents: New Measurements and Ensemble Machine Learning.

Cysewski P, Jeliński T, Cymerman P, Przybyłek M.

Int J Mol Sci. 2021 Jul 8;22(14):7347. doi: 10.3390/ijms22147347.

PMID: 34298966 [Free PMC article.](#)

Solubility Characteristics of Acetaminophen and Phenacetin in Binary Mixtures of Aqueous Organic Solvents: Experimental and Deep Machine Learning Screening of Green Dissolution Media.

Cysewski P, Jeliński T, Przybyłek M, Nowak W, Olczak M.

Pharmaceutics. 2022 Dec 16;14(12):2828. doi: 10.3390/pharmaceutics14122828.

PMID: 36559321 [Free PMC article.](#)

Pharm Res (2019) 36: 116
<https://doi.org/10.1007/s11095-019-2643-2>

RESEARCH PAPER

Natural Deep Eutectic Solvents as Agents for Improving Solubility, Stability and Delivery of Curcumin

Tomasz Jeliński ¹, Maciej Przybyłek ¹, Piotr Cysewski ¹



Article

Solubility Characteristics of Acetaminophen and Phenacetin in Binary Mixtures of Aqueous Organic Solvents: Experimental and Deep Machine Learning Screening of Green Dissolution Media

Piotr Cysewski ¹, Tomasz Jeliński ¹, Maciej Przybyłek ¹, Wiktor Nowak and Michał Olczak

Część 3.3. Informacja o zastosowaniach metody chemometrycznych w farmacji

Część 3.3. Informacja o metodykach chemometrycznych

QSPR, QSAR,

Wykorzystanie rozpuszczalnika organicznego jako prostego modelu układu lipidowego.

Równania empiryczne wprowadzone przez Hanscha

Aktywność = $m \log P + k'$ (linia prosta)

Aktywność = $m \log P - c(\log P)^2 - k$ (parabola)

Aktywność = $m \log P - c(\log P + 1) - k$ (rectilinear)

m, k, c – wartości stałe

Woda i oktanol w sposób zasadniczy różnią się polarnością
Współczynnik podziału w układzie woda – oktanol stanowi ważny wskaźnik charakteru hydrofobowego (lub hydrofilowego).

Ta właściwość w bezpośredni sposób rzutuje na takie właściwości leków jak: wchłanianie, bioaktywność, oddziaływania lek-receptor, metabolizm oraz toksyczność.

W praktyce operuje się nie wartościami bezwzględnymi lecz ich wykładnikiem: $\log P$
 $\log P$ stał się powszechnym i jednym z najbardziej kluczowych parametrów charakteryzujących właściwości i oddziaływania leku.

$\log P$ może być wyznaczany eksperymentalnie bądź też obliczany metodami teoretycznymi.

Część 3.3. Informacja o metodach chemometrycznych

aktywność biologiczna = f(struktura chemiczna)

Indeksy konstytucyjne charakteryzują budowę związku chemicznego. Mogą to być: liczba atomów, liczba atomów ciężkich, liczba wiązań wielokrotnych, rzędy wiązań, promienie atomowe i jonowe, liczba pierścieni o określonym kształcie, liczebności, aromatyczność, liczba wodorów połączonych z pierścieniami aromatycznymi, parametr $XlogP$ – czyli atomowy udział w całkowitej polarności cząsteczki, czy nawet numer grupy w układzie okresowym dla każdego z atomów.

Indeksy steryczne są miarą kształtu cząsteczki lub jego grup funkcyjnych. Do najczęściej stosowanych należy zaliczyć refrakcję molową zdefiniowaną już w p. 7.1.4. Im większa wartość refrakcji molowej, tym większy jest efekt steryczny. Refrakcja molowa jest wielkością charakterystyczną dla danej substancji, praktycznie niezależną od temperatury, ciśnienia, stanu skupienia, i służy jako miara objętości cząsteczek. Innym indeksem sterycznym jest parametr Tafta (E_s). Został on wprowadzony analogicznie do innych współczynników charakteryzujących grupy funkcyjne. Jest on miarą wpływu wielkości podstawnika na aktywność biologiczną. W odróżnieniu od refrakcji molowej, charakteryzuje on wielkość nie całego związku chemicznego, lecz jego składowych. Innym ważnym indeksem sterycznym jest parametr Verloopa, obliczany na podstawie standardowych długości wiązań, kątów oraz promieni van der Waalsa, który charakteryzuje objętość zajmowaną przez daną konformację.

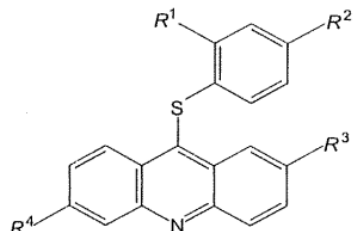
Indeksy molekularne to m.in. wartości masy molowej, długość lub szerokość cząsteczki itp. **Deskryptory konformacyjne** opisują energię aktualnej konformacji, jej zmiany w stosunku do najrówniejszego konformera, składowe energii kompleksu ligand-receptor (udziały elektrostatyczne, dyspersyjne, wiązania wodorowe itp.), udział energii oddziaływań międzycząsteczkowych w całkowitej energii kompleksu, liczbę atomów węgla umożliwiających swobodną rotację fragmentów cząsteczki (atomy sp^3) itp. **Deskryptory termodynamiczne** charakteryzują entalpie swobodne reakcji danego liganda, jak solwatacja, desolvatacja,

Przykładem **indeksów elektrostatycznych (elektronowych)** mogą być: sumaryczna elektryczność, polaryzowalność, moment dipolowy lub momenty wyższych rzędów, ładunki atomowe, energia HOMO, LUMO, wartościowość atomów, liczba centrów donorowych lub akceptorowych.

Indeksy geometryczne charakteryzują odległości międzyatomowe, odległości od środka masy, momenty bezwładności cząsteczki traktowanej jako sztywny rotator itp. **Indeksy topologiczne** to m.in. liczba wiązań między różnymi lub jednakowymi atomami, liczba atomów ciężkich niepodstawionych atomami wodoru, parametry charakteryzujące kształt cząsteczki, indeks Wienera – rozumiany jako suma wszystkich wiązań pomiędzy parami ciężkich atomów, indeks zwany Zagreb – będący sumą kwadratów kątów między wiązaniami, indeks Hosoya – odzwierciedlający liczbę wierzchołków w grafie molekularnym, utworzonym na podstawie występujących wiązań chemicznych i wiele innych.

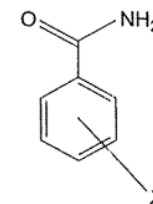
Część 3.3. Informacja o metodykach chemometrycznych

Przykład 1. Modelowanie QSAR benzamidów



	R^1	R^2	R^3	R^4
1	CH ₃	NO ₂	H	H
2	H	NO ₂	H	H
3	CH ₃	NH ₂	H	H
4	H	NH ₂	H	H
5	H	NHSO ₂ CH ₃	H	H
6	CH ₃	NHSO ₂ CH ₃	H	H
7	H	NH ₂	H	Cl
8	H	NH ₂	OCH ₃	Cl
9	CH ₃	NHSO ₂ CH ₃	OCH ₃	Cl

X	log K	log P	π	π_x	σ	$E_{s,4}$
H	-2,72	0,64		0	0	1,24
3-NO ₂	-3,3	0,77	0,13	0	0,71	1,24
3-Cl	-2,9	1,51	0,87	0	0,37	1,24
3-Be	-2,99	1,65	1,01	0	0,39	1,24
3-F	-2,89	0,91	0,27	0	0,34	1,24
3-OH	-2,9	0,39	-0,25	0	0,12	1,24
3-N(CH ₃) ₂	-2,3	0,95	0,31	0	-0,21	1,24
3-CH ₃	-1,5	1,18	0,54	0	-0,07	1,24
4-NO ₂	-2,62	0,82	0,18	0,18	0,78	-1,28
4-FI	-1,93	1,55	0,91	0,91	0,23	0,27
4-Cl	-2,62	0,91	0,27	0,27	0,06	0,78
4-OH	-2,48	0,33	-0,31	-0,31	-0,37	0,69
4-CH ₃	-1,78	1,18	0,54	0,54	-0,17	0
4-CH(CH ₃) ₂	-1,7	2,14	1,5	1,5	-0,15	-0,47
4-OCH ₃	-2,2	0,86	0,22	0,22	-0,27	0,69



$$K = \frac{[LR]}{[L][R]}$$

Ryc. 7.63. Indeksy molekularne zastosowane do opisu aktywności pochodnych benzamidów.

$$pK = 0,453(\pm 0,28)\pi_4 - 0,804(\pm 0,30)\sigma - 0,232(\pm 0,17)E_{s,4} - 2,369(\pm 0,20)$$

Przykład 2. Zastosowanie metody QSAR do opisu mechanizmu interkalacji

W celu oceny wpływu innych cech molekularnych na obserwowaną aktywność analizowanych interkalatorów wykorzystano moment dipolowy (μ), energie orbitali HOMO oraz LUMO, polarność powierzchni molekularnej (AP) i objętość molekularną (V). W wyniku analizy regresji liniowej otrzymano następujący opis:

$$\log(A_{TC}) = 0,09\mu + 0,33\log P - 0,52\text{HOMO} + 6,91\text{LUMO} + 0,0003V - \\ + 0,002AP + 9,016$$

$$n = 9, r = 0,762, s = 0,227, p = 0,01$$

$$\log(A_{LD}) = 0,12\mu + 0,33\log P - 0,52\text{HOMO} + 5,68\text{LUMO} + 0,002V - \\ + 0,03AP + 6,19$$

$$n = 9, r = 0,956, s = 0,102, p = 0,01$$