

Wybrane przykłady praktycznego wykorzystania elementów chemii fizycznej w naukach farmaceutycznych

Sylabus

1. Część I. Wprowadzenie

1.1. Pojęcia podstawowe oraz zagadnienia uzupełniające

- Jednostki fizyczne, układ SI, przeliczanie jednostek.
(- definicje i jednostki (przedrostki), układ SI; - zadania na przeliczanie jednostek; - wyrażanie wielkości złożonych jednostkach podstawowych układu SI)
- Podstawowe operacje matematyczne. (Obliczanie pochodnych i różniczkowanie graficzne - interpretacja graficzna pierwszej pochodnej, Obliczanie całek i całkowanie graficzne - interpretacja graficzna wartości całki oznaczonej, Różniczka zupełna funkcji: -sformułowanie, - obliczanie oraz – zastosowania)
- Metody interpretacji wyników pomiarów (miary statystyczne oceny jakości eksperymentów, interpolacja, ekstrapolacja, aproksymacja, metoda najmniejszych kwadratów, regresja liniowa)

1.2. Elementy termodynamiki

- Zerowa zasada termodynamiki (sens temperatury, zasoby ciepłe substancji)
- I zasada termodynamiki (ciepło, pojemność cieplna, praca, bilans cieplny, entalpia, prawo Hessa; obliczenia termochemiczne, prawo Kirchhoffa)
- II zasada termodynamiki: (pojęcie, sens entropii, obliczanie zmian entropii w procesach fizyko-chemicznych)

1.3. Samorzutność i równowaga procesów fizykochemicznych

- Kryteria termodynamiczne (entalpia swobodna, powinowactwo chemiczne, reguła de Dondera, obliczanie zmian entalpii swobodnej)
- Równowaga chemiczna. prawo działania mas (stała równowagi – termodynamiczne uzasadnienie; stała stężeniowa, aktywnościowa, ułamkowa, ciśnieniowa, izobara Van't Hoffa, Izoterma van Laara- Planka, - reguła przekory Le Chatelier'a-Brown'a)

2. Część II: Właściwości układów złożonych (wieloskładnikowe i wielofazowych)

- 2.1. Właściwości fizyczne faz jednorodnych (model gazów doskonałych, termodynamika gazu doskonałego; ograniczenia modelu gazów, warunki kondensacji, równanie van der Waalsa);
- 2.2. Przemiany fizyczne i zjawiska koligatywne, Równanie Clausiusa-Clapeyrona
- 2.3. Równowagi w układach wielofazowych (reguła faz, diagramy fazowe)
 - Równowagi ciecz – para w układach dwuskładnikowych (prawo Raoult'a, układy doskonałe niedoskonałe, – układy azeotropowe, destylacja termiczna oraz baryczna)
 - Równowagi ciecz – ciecz w układach dwuskładnikowych (wykresy fazowe, dolna i górna temperatura krytyczna mieszalności ograniczona mieszalność w układach, destylacja z luka mieszalności)
 - Równowagi ciecz – faza stała w układach dwuskładnikowych (wykresy fazowe, krzywe ostygnięcia, układy eutektyczne, współkrystalizacja)
 - Równowagi w układach trójskładnikowych (trójkąt fazowy Gibbsa – interpretacja jakościowa oraz ilościowa, ekstrakcja – opis jakościowy i ilościowy)
- 2.4. Znaczenie rozpuszczalności w naukach farmaceutycznych (roztwory nasycone, rozpuszczalniki czyste i mieszaniny, ciecze jonowe, głębokie eutektyki (DES), naturalne głębokie eutektyki (NADES))

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

- 3.1. Diagramy fazowe substancji leczniczych
1999-Sangster-10.10631.556040.pdf
2017-Chadha-10.1016j.xphs.2017.04.038.pdf
- 3.2. Zastosowanie mieszanin eutektycznych
2014-Lazerges-10.1016j.tca.2009.08.016.pdf
- 3.3. Wchłanianie i rozpuszczalność
2001-Letcher-10.1021ed078p103.pdf
- 3.4. Współczynnik podziału i dystrybucji
Partition_and_distribution_coefficients.pdf
- 3.5. Projektowanie leków metodą QSAR, QSPR, deskryptory molekularne
Hermann-Chemia Fizyczna.pdf, rozdz. 7.8
- 3.6. Pomiar i optymalizacja rozpuszczalności leków

Zadania podstawowe**Część 1. POJĘCIA PODSTAWOWE ORAZ ZAGADNIENIA UZUPEŁNIAJĄCE**

1.1. Pojęcia podstawowe oraz zagadnienia uzupełniające

1.1-1. Podaj jednostki wielkości fizycznych zdefiniowanych za pomocą poniższych wyrażen

$$-\int_{V_1}^{V_2} p_{prac} dV; \left(\frac{\partial U}{\partial T}\right)_V dT; \left(\frac{\partial p}{\partial T}\right)_V; \left[-p + T\left(\frac{\partial p}{\partial T}\right)_V\right]dV; \frac{dn_i}{v_i}$$

stała gazowa, stała Boltzmana, stała Faradaya

1.1-2. Oblicz wskazane pochodne

a) $PV = nRT$; P ze względu na V

b) $d = \frac{m}{V}$; $\left(\frac{\partial d}{\partial m}\right)_V = \left(\frac{\partial d}{\partial V}\right) =$

c) $\rho = \frac{PM}{RT}$; ρ ze względu na T

1.1-3. Naszkicować przebiegi współczynnika rozszerzalności oraz ściśliwości izotermicznej dla gazu doskonałego.

$$\alpha = \frac{1}{V}\left(\frac{\partial V}{\partial T}\right)_p \quad \kappa = -\frac{1}{V}\left(\frac{\partial V}{\partial p}\right)_{T,\xi}$$

1.2. Elementy termodynamiki

1.2.1. Ciepło, pojemność cieplna, praca

1.2.1-1. Obliczyć pracę objętościową wykonaną w następstwie reakcji trzech moli sodu z wodą w temperaturze 20°C.**1.2.1-2. Masa $2 \cdot 10^{-3}$ kg He w temperaturze 273 K i pod ciśnieniem $2 \cdot 10^5$ Pa, izotermicznie rozprężono do objętości $2 \cdot 10^{-3}$ m³. Obliczyć wykonaną pracę.****1.2.1-3. Reakcja chemiczna przebiega w zbiorniku, którego pole powierzchni przekroju wynosi 100 cm². Zbiornik z jednej strony jest zamknięty tłokiem o swobodnym przesuwie. W wyniku reakcji tłok przesunął się o 10 cm, pokonując ciśnienie 1.0 atm. Oblicz pracę wykonaną przez układ.****1.2.1-4. W czasie dostarczania 229 J jako ciepła do 3.0 moli Ar(g) pod stałym ciśnieniem, temperatura próbki wzrasta o 2.55 K. Oblicz molową pojemność cieplną tego gazu pod stałym ciśnieniem i w stałej objętości.****1.2.1-5. Masa typowej kostki cukru (sacharoza) wynosi 1.5 g. Oblicz, jaka ilość energii wydzieli się podczas jej spalania w powietrzu. Na jaką wysokość mogłaby się wspiąć osoba o wadze 65 kg po zjedzeniu takiej kostki cukru, przy założeniu, że 25% energii jest zużyte na pracę?**

1.2.2. Bilans cieplny

1.2.2-1. W zamkniętej butelce o objętości $V_0 = 500 \text{ cm}^3$ znajduje się woda mineralna o temperaturze $t_0 = 20^\circ\text{C}$. Po pewnym czasie słońce ogrzało butelkę do temperatury $t_k = 40^\circ\text{C}$. Oblicz ile energii słonecznej pochłonęła butelka. Dane: masa szkła $m_{sz} = 300 \text{ g}$, ciepło właściwe szkła $c_{wsz} = 0.75 \text{ kJ}/(\text{kg K})$, ciepło właściwe wody $c_w = 4.18 \text{ kJ}/(\text{kg K})$, gęstość wody $\rho = 1 \text{ g}/\text{cm}^3$.

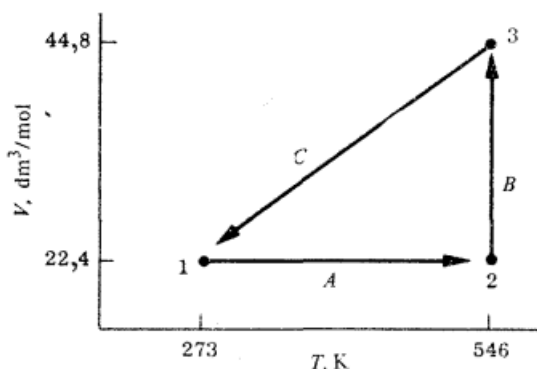
1.2.2-2. Do styropianowego kubka z herbatą o masie $m_h = 100 \text{ g}$ i temperaturze $t_h = 80^\circ\text{C}$ wrzucono kostkę lodu o masie $m_L = 20 \text{ g}$ i temperaturze $t_L = -5^\circ\text{C}$. Cała kostka lodu uległa stopieniu. Oblicz temperaturę końcową herbaty przy założeniu, że wymianę ciepła układu z otoczeniem można zaniedbać. Dane: ciepło właściwe wody $c_w = 4.18 \text{ J}/(\text{g deg})$, ciepło właściwe lodu $c_{wL} = 2.09 \text{ J}/(\text{g deg})$, ciepło topnienia lodu $q_{tL} = 332 \text{ J}/\text{g}$.

1.2.2-3. Oszacuj cenę zagotowania wody o temperaturze $t_0 = 15^\circ\text{C}$ w czajniku elektrycznym o mocy $P = 2000 \text{ W}$ i pojemności 1.5 litra. Założenie: wydajność procesu $\eta = 80\%$, cena prądu elektrycznego za 1 kWh $C = 0.1 \text{ euro}$.

1.2.3 Energia wewnętrzna, I zasada termodynamiki

1.2.3-1. Trzy mole wody zostały odparowane izotermicznie w temperaturze 373 K i izobarycznie pod ciśnieniem 101.3 kPa. Molowe ciepło parowania wody wynosi $40.66 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Obliczyć zmianę energii wewnętrznej w tym procesie.

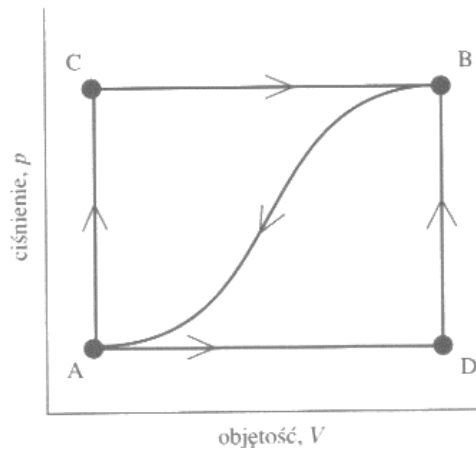
1.2.3-2. 1 mol jednoatomowego gazu doskonałego poddawany jest zamkniętemu cyklowi trzech odwracalnych przemian A, B i C i osiąga kolejno stany 1, 2 i 3. Wyznaczyć brakujące w tablicach wartości.



Stan	P		V, dm ³	T, K
	N/m ²	atm		
1			22,4	273
2			22,4	546
3			44,8	546

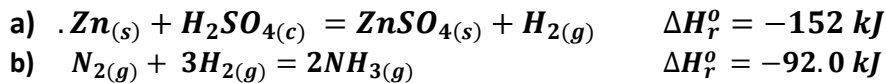
Przemiana	Nazwa przemiany	q		w		ΔU
		J	cal	J	cal	J
A						
B						
C						
Sumaryczna przemiana						

1.2.3-3. Gdy układ przechodzi od stanu A do B wzdłuż drogi ACB (rys. poniżej), 80 J ciepła przepływa do układu i wykonuje on pracę 30 J. a) Ile ciepła przepływa do układu wzdłuż drogi ADB, jeśli wykonana praca wynosi 10 J? b) Gdy układ wraca ze stanu B do A wzdłuż zaznaczonej krzywej, praca wykonana na układzie wynosi 20 J. Czy układ pochłania, czy uwalnia ciepło i w jakiej ilości? c) Jeśli $U_d - U_a = +40 \text{ J}$, oblicz ciepło absorbowane w procesach AD i DB.



1.2.4 Entalpia, Prawo Hessa; Obliczenia termochemiczne, Prawo Kirchhoffa

1.2.4-1. Obliczyć zmianę energii wewnętrznej w następstwie przebiegu następujących reakcji chemicznych w warunkach normalnych, zgodnie z podanymi równaniami stechiometrycznymi:



1.2.4-2. Obliczyć zmianę entalpii w wyniku ogrzania 5 moli siarkowodoru od 373 K do 473 K pod stałym ciśnieniem, wiedząc, że ciepło molowe H_2S zmienia się wg równania:

$$C_p = 36.86 + 0.0079 T$$

1.2.4-3. Ciepło tworzenia $C_2H_5OH(c)$ wynosi -276 kJ/mol (-66 kcal/mol), podczas gdy ciepło spalania izomeru $CH_3OCH_3(g)$ do $CO_2(g)$ i $H_2O(c)$ równa się -1456 kJ/mol (-348 kcal/mol). Ponadto wiadomo, że ciepło tworzenia $H_2O(c)$ wynosi -285 kJ/mol (-68 kcal/mol), a ciepło spalania węgla do $CO_2(g)$ jest równe -393 kJ/mol (-94 kcal/mol). Wszystkie dane odnoszą się do temperatury $25^\circ C$.

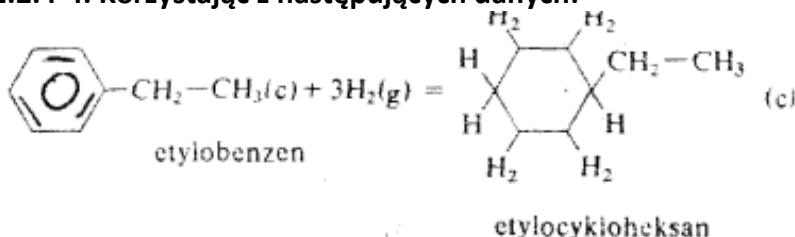
a) obliczyć ΔH_{298K} reakcji izomeryzacji: $C_2H_5OH(c) = CH_3OCH_3(g)$

b) zakładając, że ΔH_{298K} tej reakcji wynosi -41.8 kJ (-10 kcal), obliczyć ΔU_{298K}

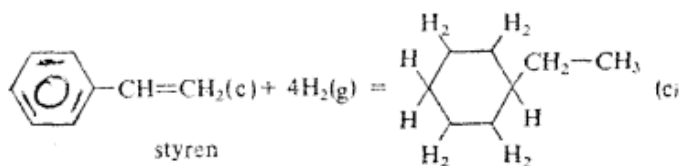
$$C_2H_5OH = CH_3OCH_3 \quad \Delta H = 66 + 348 - 188 - 204 = 22 \text{ kcal} = 91 \text{ kJ}$$

$$b) \Delta U = \Delta H - n_g RT = -10 - RT = -10,6 \text{ kcal} = -44,4 \text{ kJ}$$

1.2.4-4. Korzystając z następujących danych:



$$\Delta H_{298K} = -48,3 \text{ kcal}$$



$$\Delta H_{298\text{K}} = -74,65 \text{ kcal}$$

ciepło spalania etylocykloheksanu do $\text{CO}_2(\text{g})$ i $\text{H}_2\text{O}(\text{g})$: -5180.8 kJ/mol ($-1283.23 \text{ kcal/mol}$),
 ciepło tworzenia $\text{H}_2\text{O}(\text{g})$: -244.0 kJ/mol (-58.32 kcal/mol),
 ciepło tworzenia $\text{CO}_2(\text{g})$: -393.5 kJ/mol (94.05 kcal/mol) (dane te dotyczą temperatury 298 K), obliczyć:

- a) ciepło reakcji wodorowania styrenu do etylobenzenu oraz
 b) ciepło tworzenia etylobenzenu.

1.2.4-5. W wyniku spalania 0.5 g naftalenu ($M = 128.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) w bombie kalorymetrycznej temperatura układu wzrosła o 1.92°C . Pojemność cieplna układu kalorymetrycznego wynosi $K = 10.47 \text{ kJ}\cdot\text{K}^{-1}$, a średnia temperatura pomiaru – ok. 25°C . Obliczyć molowe ciepło spalania naftalenu pod stałym ciśnieniem, w podanej temperaturze.

1.3. Samorzutność i równowaga procesów fizykochemicznych

1.3.1. Pojęcie entropii, II zasada termodynamiki, sens fizyczny i chemiczny entropii, zmiany entropii w procesach fizyko-chemicznych, obliczanie zmian entropii

1.3.1-1. Obliczyć zmianę entropii 9 g lodu podczas topnienia w temperaturze 273 K . Ciepło topnienia lodu wynosi 333.6 J/g .

1.3.1-2. Oblicz wzrost entropii, gdy 1.00 mol jednoatomowego gazu doskonałego o $C_{p,m} = \frac{5}{2}R$ ogrzano od 300 K do 600 K , przy jednoczesnym rozprężeniu od 30.0 l do 50.0 l .

1.3.1-3. Oblicz zmianę entropii, gdy 50 g wody o temperaturze 80°C zmieszano, w termicznie izolowanym naczyniu, że 100 g wody o temperaturze 10°C ($C_{p,m}$ wody wynosi $75.5 \text{ J}\cdot\text{K}\cdot\text{mol}^{-1}$).

1.3.1-4. Ciepło molowe wodoru pod stałym ciśnieniem wyraża się równaniem $C_p = 27.2 + 0.0037 T$. Obliczyć zmianę entropii podczas rozprężania 1 mola wodoru, gdy temperatura zmienia się od $T_1 = 233 \text{ K}$ do $T_2 = 523 \text{ K}$.

1.3.2. Kryteria termodynamiczne równowagi

1.3.2-1. Obliczyć entalpię swobodną reakcji $\text{C}_2\text{H}_4 + \text{H}_2 = \text{C}_2\text{H}_6$ przebiegającą w formie gazowej i w warunkach standardowych mając dane standardowe entalpie swobodne $\text{C}_2\text{H}_4 = 68.1 \text{ kJ/mol}$ i $\text{C}_2\text{H}_6 = -32.9 \text{ kJ/mol}$.

1.3.2-2. Obliczyć entalpię swobodną reakcji $\text{CO}_2 + 4\text{H}_2 = \text{CH}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$ przebiegającej w fazie gazowej i w warunkach standardowych mając dane standardowe entalpie i entropie reagentów. Entalpie: metan = -74.8 kJ/mol ; woda = -241.8 kJ/mol ; dwutlenek węgla

= 393.5 kJ/mol oraz entropie metan = 186.1 J/mol·K; woda = 188.7 J/mol·K; dwutlenek węgla = 213.6 J/mol·K; wodór = 130.6 J/mol·K.

1.3.2-3. Załóżmy, że 3.0 mmole $N_2(g)$, zajmując w temperaturze 300 K objętość 36 cm^3 , rozprężają się do 60 cm^3 . Oblicz ΔG tego procesu.

1.3.2-4. Zmianę entalpii swobodnej pewnego procesu przebiegającego pod stałym ciśnieniem można wyrazić wzorem $\Delta G/J = -85.40 + 36.5 (T/K)$. Oblicz wartość ΔS tego procesu.

1.3.2-5. Gdy 2 mole gazu znajdującego się w temperaturze 330 K pod ciśnieniem 3,5 atm poddano izotermicznemu sprężaniu, jego entalpia swobodna wzrosła o 8,25 kJ. Oblicz ciśnienie końcowe gazu.

1.3.3. Równowaga chemiczna

1.3.3-1. Obliczyć ΔG_0 i stałą równowagi w temp. 298 K dla reakcji: $CO_{(g)} + 1/2O_{2(g)} = CO_{2(g)}$, wykorzystując wartości standardowych entalpii i entropii. Entalpie dla $CO_{2(g)}$ i $CO_{(g)}$ w temp. 298 K wynoszą odpowiednio: -393.86 i -110.68 kJ, a entropie dla $CO_{2(g)}$, $CO_{(g)}$ i $O_{2(g)}$ wynoszą: 213.9, 192.2 i 200.92 $J \cdot K^{-1}$.

1.3.3-2. Stwierdzono eksperymentalnie, że stała równowagi pewnej reakcji zależy od temperatury zgodnie z funkcją $\ln K = A/T + B + C \ln T$.

Jednocześnie stwierdzono, że położenie stanu równowagi nie zmienia się wraz ze zmianami ciśnienia. Znaleźć zależność temperaturową standardowej entalpii, standardowej entropii i standardowej zmiany objętości tej reakcji.

1.3.3-3. W temperaturze 2257 K i przy całkowitym ciśnieniu 1.00 atm w stanie równowagi woda ulega dysocjacji zgodnie z reakcją $2H_2O(g) = 2H_2(g) + O_2(g)$ w stopniu równym 1.77%. Oblicz: a) K , b) $\Delta_t G^\ominus$ oraz c) $\Delta_t G$ w tej temperaturze.

1.3.3-4. Reakcja $2A + B = 3C + 2D$ przebiega w fazie gazowej. Gdy zmieszano 1.00 mol A, 2.00 mole B i 1 mol D, po ustaleniu się równowagi w temp. 25°C i pod ciśnieniem całkowitym 1.00 bar mieszanina zawierała 0.90 mola C. Oblicz: a) ułamki molowe wszystkich reagentów w stanie równowagi, b) K_x , c) K i d) $\Delta_t G^\ominus$.

1.3.3-5. Ile wynosi standardowa entalpia reakcji, której stała równowagi a) dwukrotnie rośnie, b) dwukrotnie maleje, gdy temperatura wzrasta o 10 K w 298 K?

Część II: Właściwości układów złożonych (wieloskładnikowe i wielofazowych)

2.1. Właściwości fizyczne faz jednorodnych

Właściwości fizyczne gazów doskonałych

2.1-1. Próbką powietrza zajmuje objętość 1.0 l w temp. 25°C i pod ciśnieniem 1.00 atm. Oblicz, pod jakim ciśnieniem ulegnie ona kompresji do 100 cm^3 w tej temperaturze.

2.1-2. a) Czy próbka ksenonu o masie 131 g, zachowując się jak gaz doskonały, w naczyniu o objętości 1.0 l może wywrzeć ciśnienie 20 atm w temp. 25°C? Jeśli nie, to jakie będzie wywierać ciśnienie? b) Jakie ciśnienie będzie ona wywierać, zachowując się jak gaz van der Waalsa?

2.1-3. Oblicz masę pary wodnej obecnej w pokoju o kubaturze 400 m³, zawierającego powietrze o temperaturze 27°C w dniu o względnej wilgotności 60%.

2.1-4. Oblicz temperaturę końcową próbki argonu o masie 12.0 g, która w temperaturze 273.15 K ulega odwracalnemu rozprężaniu adiabatycznemu od objętości 1.0 l do 3.0 l.

2.2. Przemiany fizyczne i zjawiska koligatywne

2.2-1. Objętość molowa pewnego ciała stałego w temperaturze topnienia 350.75 K i pod ciśnieniem 1.00 atm wynosi 162.0 cm³·mol⁻¹. Natomiast objętość molowa fazy ciekłej w tych samych warunkach jest równa 163.3 cm³·mol⁻¹. Temperatura topnienia pod ciśnieniem 100 atm zmienia się do wartości 351.26 K. Oblicz molową entalpię i entalpię topnienia tego ciała.

2.2-2. Podczas krzepnięcia benzenu w temp. 5.5°C jego gęstość zmienia się od 0.879 g·cm⁻³ do 0.891 g·cm⁻³. Wyznacz temperaturę krzepnięcia benzenu pod ciśnieniem 1000 atm, wiedząc, że jego entalpia topnienia wynosi 10.59 kJ·mol⁻¹.

2.2-3. Naftalen C₁₀H₈ topi się w temp. 80.2°C. Jeżeli prężność pary cieczy 85.8°C wynosi 10 Tr, a w temp. 119.3°C wynosi 40 Tr, oblicz, stosując równanie Clausiusa-Clapeyrona: a) entalpię parowania, b) normalną temperaturę wrzenia, c) entalpię parowania w temperaturze wrzenia.

2.3. Równowagi w układach wielofazowych

2.3.1. Reguła faz Gibbsa

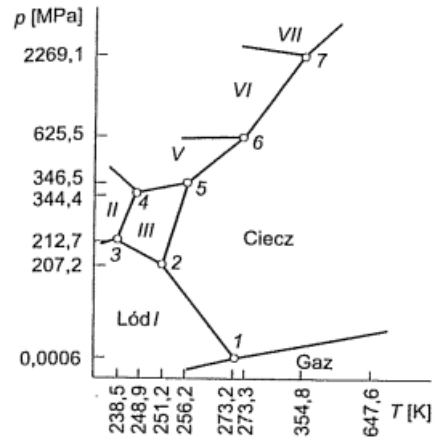
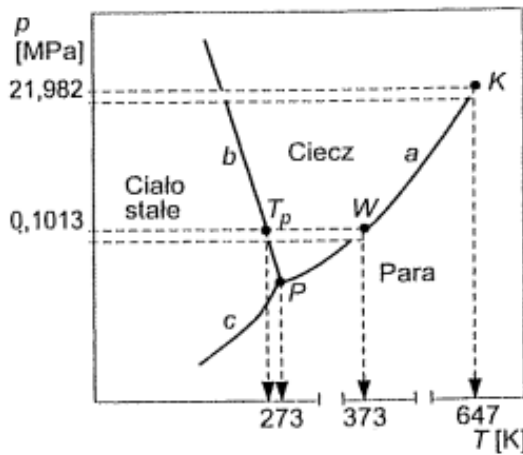
2.3.1-1. Określ liczbę składników niezależnych w następujących układach: NaH₂PO₄ w wodzie w równowadze z parą wodną, bez uwzględnienia dysocjacji soli, b) dla tego samego układu, biorąc pod uwagę dysocjację soli.

2.3.1-2. Niebieskie kryształy CuSO₄ · 5 H₂O po podgrzaniu tracą wodę hydratacyjną. Ile faz i składników niezależnych jest obecnych, jeśli substancję tę ogrzejemy w pustym zbiorniku?

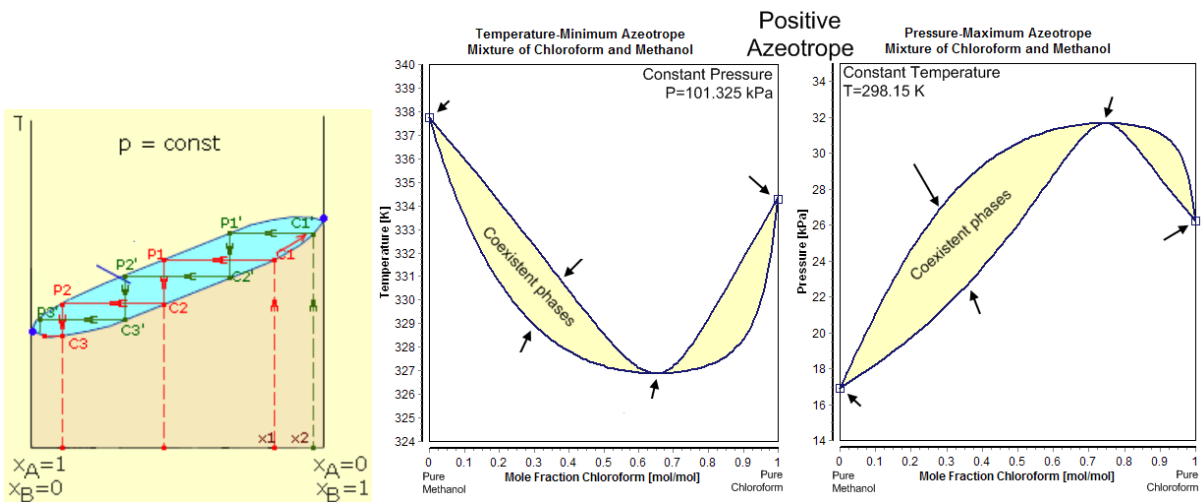
2.3.1-3. Nasycony roztwór nad osadem Na₂SO₄ znajduje się w równowadze ze swą parą w zamkniętym naczyniu. a) Ile faz i składników niezależnych jest obecnych w układzie? b) Ile stopni swobody ma ten układ? Zidentyfikuj parametry niezależne.

2.3.2. Równowagi ciecz – para w układach dwuskładnikowych

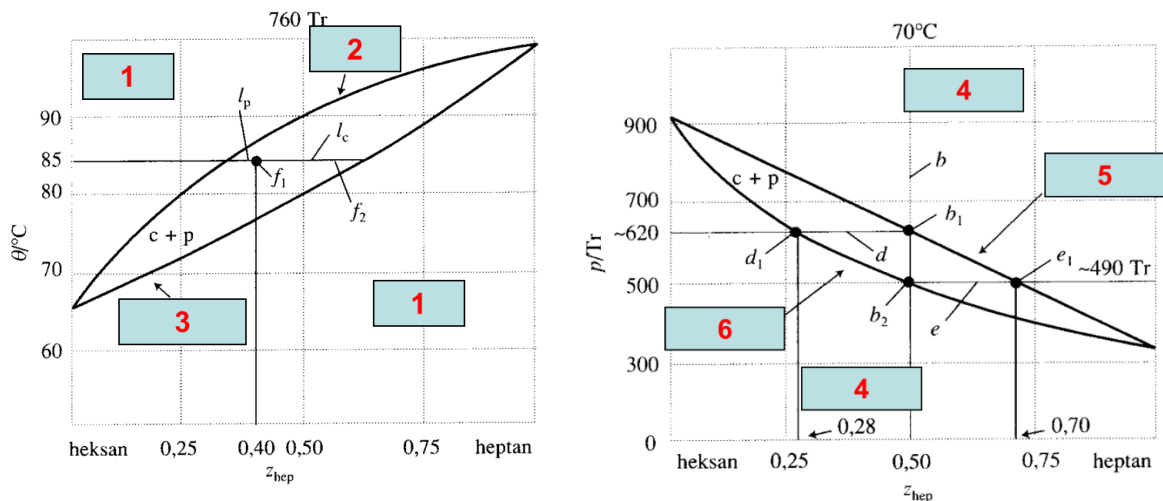
2.3.2-1. Proszę przeanalizować diagramy fazowe. Podać jak najwięcej informacji fazowy wody:



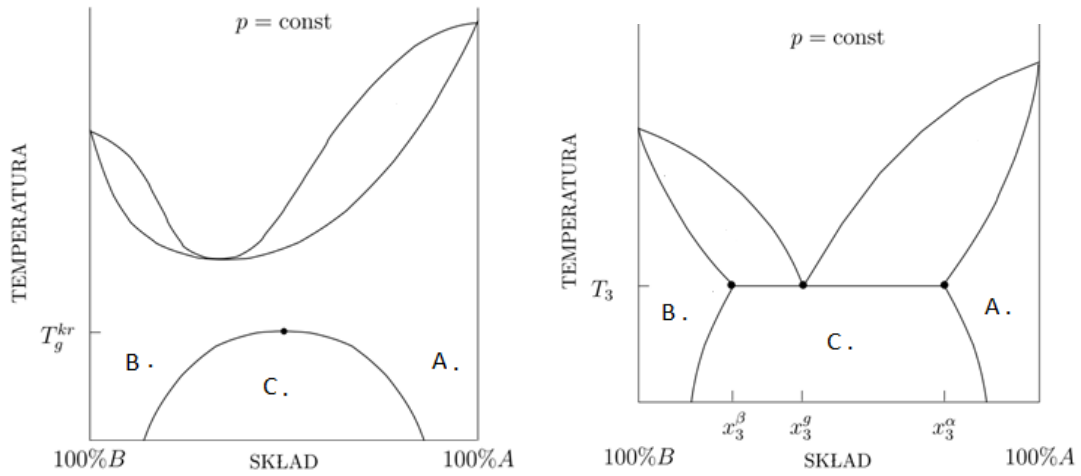
2.3.2-2. Równowaga ciecz-para w roztworach bez luki mieszalności



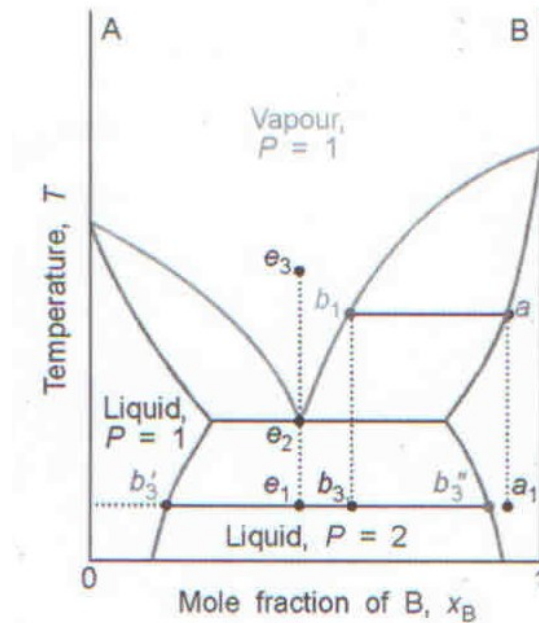
2.3.2-3. Na rysunku poniżej pokazano wyznaczone doświadczalnie diagramy fazowe dla prawie idealnego roztworu heksanu z heptanem. Opisz poszczególne obszary diagramu



2.3.2-4. Równowaga ciecz-para w roztworach z luką mieszalności

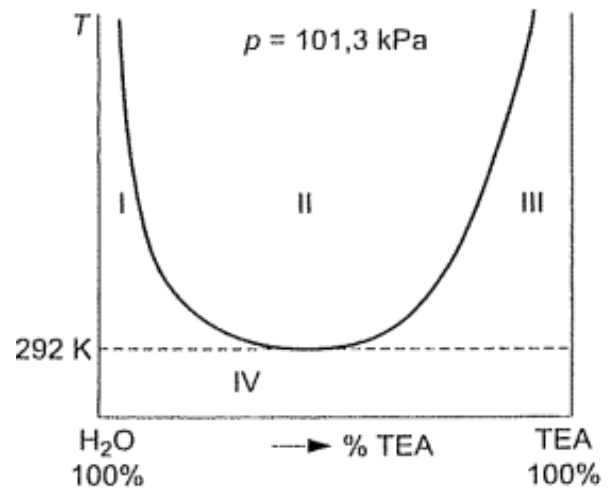
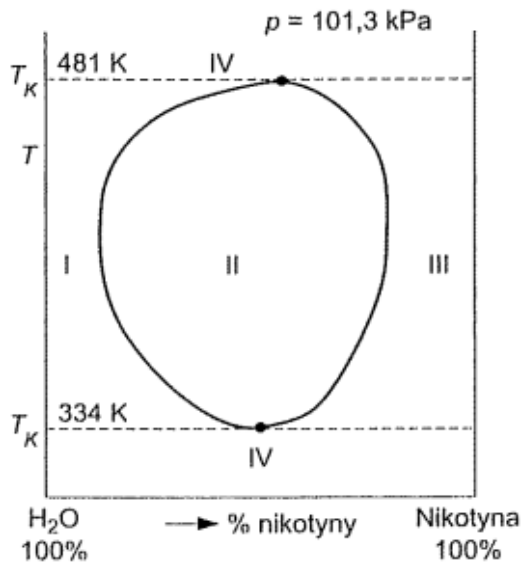


2.3.2-5. Równowaga ciecż-para w roztworach z luką mieszalności



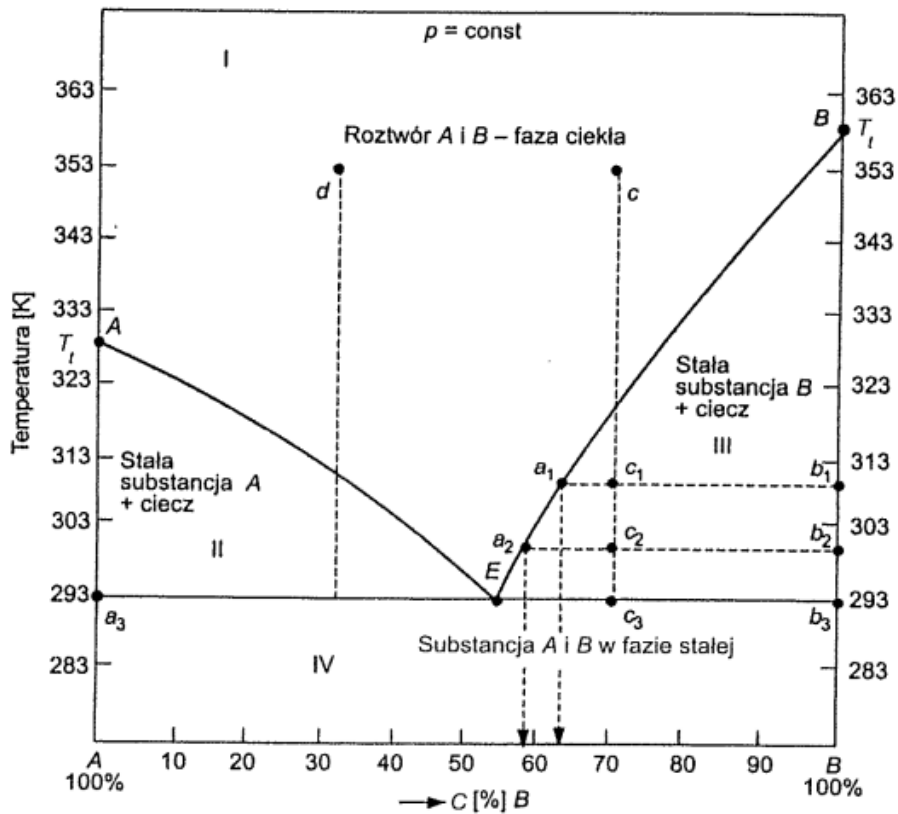
2.3.3. Równowagi ciecż – ciecż w układach dwuskładnikowych

2.3.3-1. Zinterpretować poniższe diagramy równowag ciecż-ciecż z luką mieszalności.



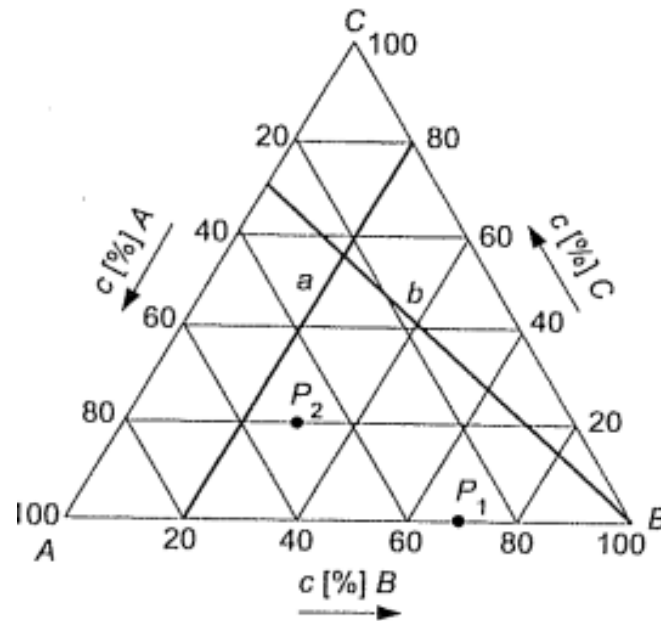
2.3.4. Równowagi ciecż – faza stała w układach dwuskładnikowych

2.3.4-1. Zinterpretować poniższe diagramy równowag ciecż-ciało stałe



2.3.4. Równowagi w układach trójskładnikowych

2.3.4-1. Wyznaczyć skład układu trójskładnikowego w punkcie P2.

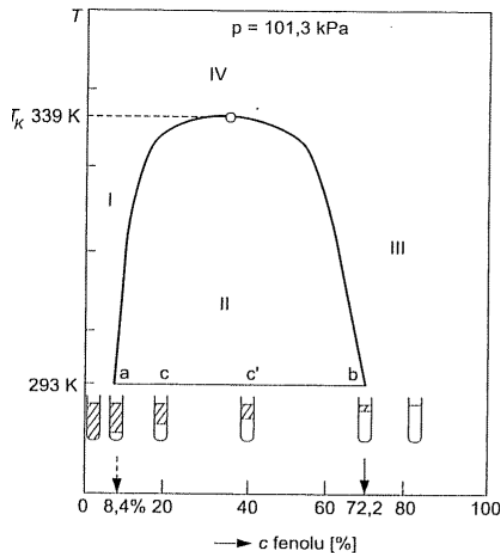


2.3.4-2. Wodny roztwór barbitalu zawierający 0.5 g leku w 50 cm³ wody ekstrahowano za pomocą chloroformu. Jaka ilość leku pozostanie w roztworze wodnym, jeśli:

- 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.

2.3.4-3. W temperaturze 293 K zmieszano ze sobą 20 g fenolu i 80 g wody. Wyznaczyć stężenie oraz masę poszczególnych faz.



- Roztwór fenolu w wodzie
- Roztwór wody w fenolu

Diagram fazowy układu woda-fenol; I – nienasycony roztwór fenolu w wodzie, układ jednofazowy, II – nasycony roztwór wody w fenolu i fenolu w wodzie, układ dwufazowy, III – nienasycony roztwór wody w fenolu, układ jednofazowy, IV – fenol i woda mieszają się nieograniczenie, układ jednofazowy.

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

3.1. Diagramy fazowe substancji leczniczych

Równowagi ciec-ciało stałe

James Sangstera, Phase Diagrams and Thermodynamic Properties of Binary Systems of Drugs, J. Phys. Chem. Ref. D318, Vol. 28, NO. 4, 1999

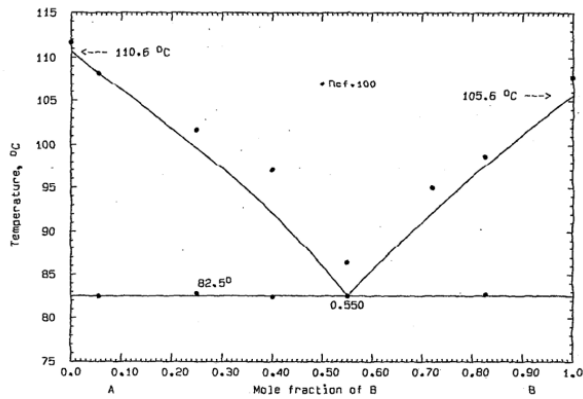


FIG. 1. The system phenazone (A)+phenylbutazone (B).

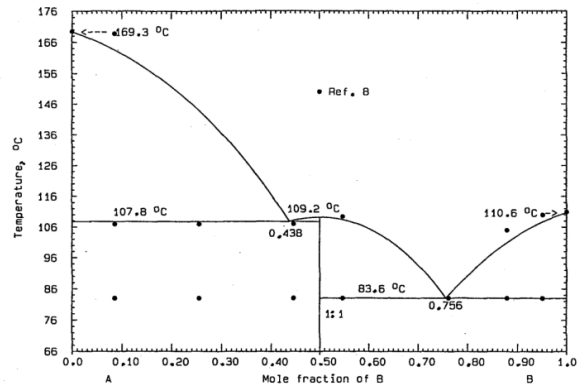


FIG. 4. The system paracetamol (A)+phenazone (B).

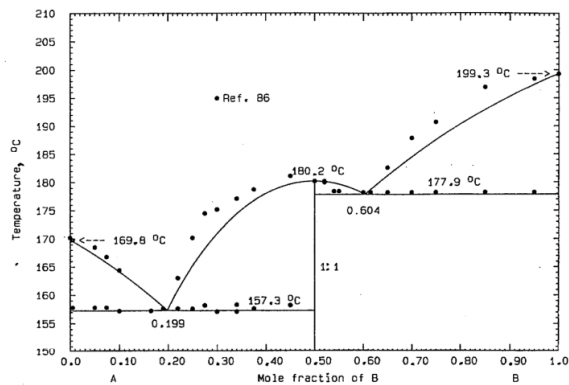


FIG. 6. The system sulfamethoxazole (A)+trimethoprim (B).

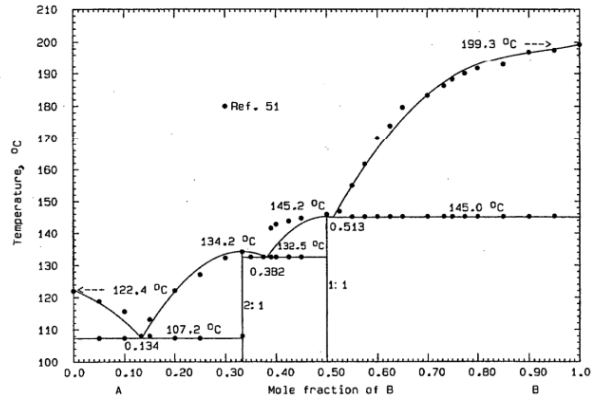


FIG. 7. The system benzoic acid (A)+trimethoprim (B).

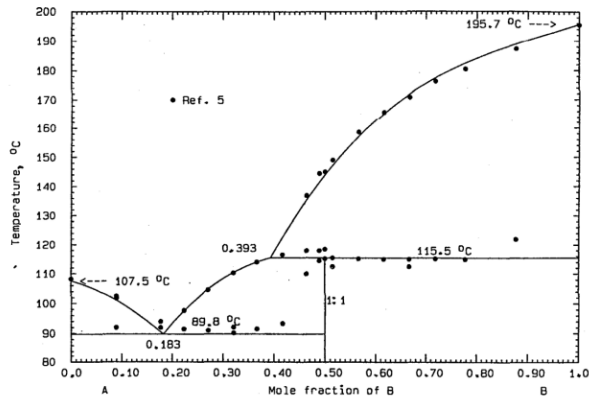


FIG. 17. The system aminophenazone (A)+sulfisoxazole (B).

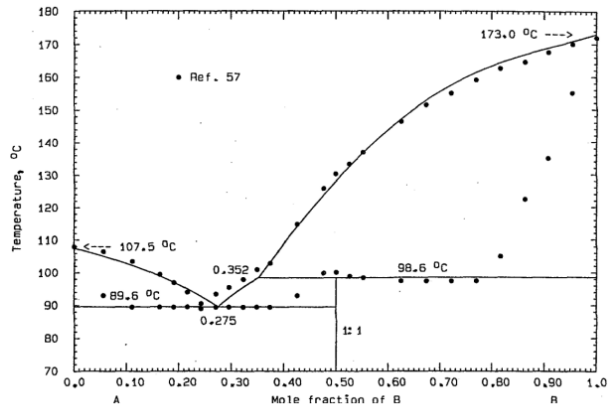


FIG. 15. The system aminophenazone (A)+allobarbital (B).

3.2. Zastosowanie mieszanin eutektycznych

3.2-1. Diagramy fazowe układów eutektycznych: studia literaturowe

Proszę zapoznać się z treścią artykułu: 2014-Lazerges-10.1016j.tca.2009.08.016.pdf

(<https://doi.org/10.1016/j.tca.2009.08.016>) i przygotować się do dyskusji udzielając odpowiedzi na następujące pytania:

1. W jakim celu wyznacza się diagramy fazowe układów dwuskładnikowych.
2. Jakie mieszaniny eutektyczne tworzy likokaina oraz jakie one mają właściwości?
3. W jaki sposób wyznacza się doświadczalnie diagramy fazowe?
4. Proszę opisać cechy układu: salol-lidokaina.
5. Jakie praktyczne wskazówki dotyczące postaci leku wynikają z przeprowadzonych badań?

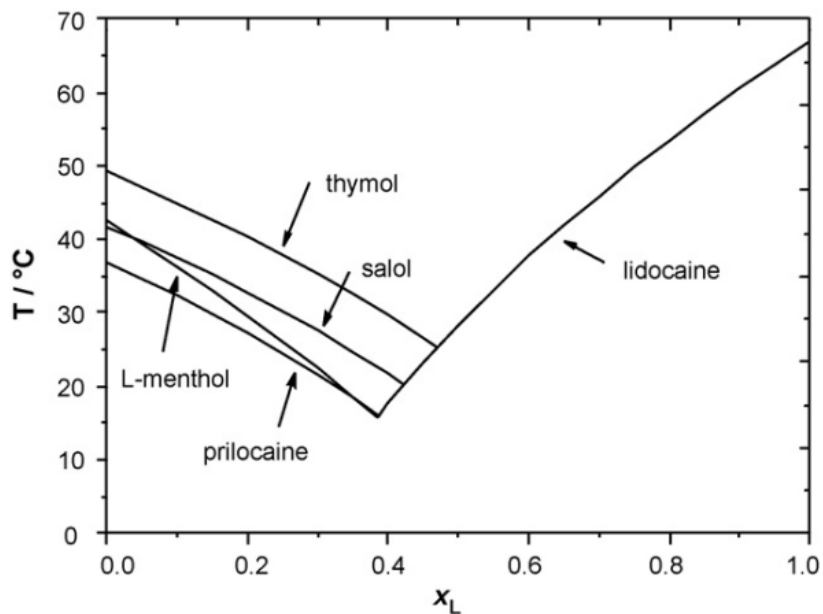


Fig. 1. Temperature–lidocaine mole fraction ($T-x_L$) diagram showing the ideal liquidus curves of a number of compounds (left) mentioned in patent [7] and of lidocaine (right). The points of intersection are the eutectic points in case of ideal liquid behavior. Liquidus curves were calculated with melting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

3.3. Wchłanianość a rozpuszczalność

3.3-1.

1. Analiza wchłanianości 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 benzoesowy	$pK_a = 4,2$
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 $pK \rightarrow pH \pm 2$

3.3-2.

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

3.3-3.

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)

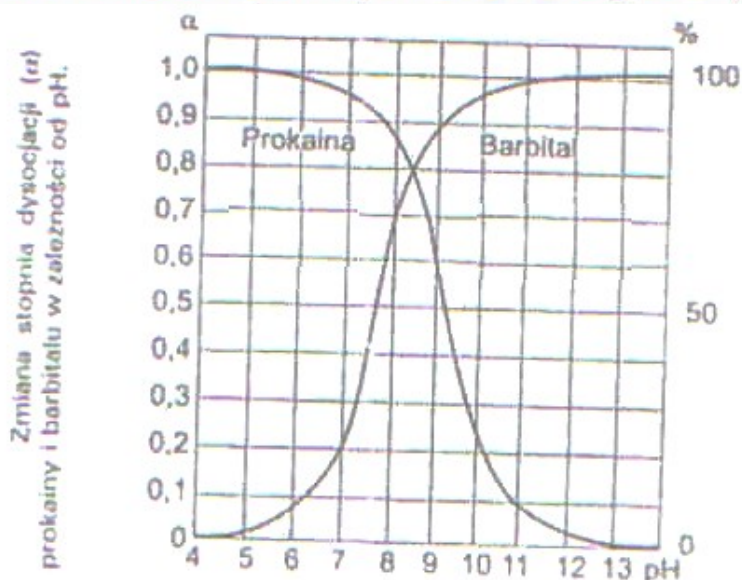
Wskazówka:

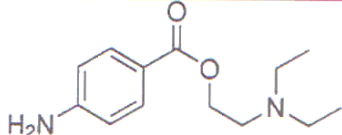
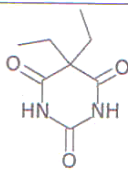
zależności między stopniem dysocjacji słabego elektrolitu a pH roztworu i pK_a można wykazać, że między stężeniem leku w dowolnym płynie organizmu (c_x) i stężeniem w osoczu (c_{osocze}) istnieje prosta zależność, określona równaniem:

Dla leków o charakterze kwasowym	Dla leków o charakterze zasadowym
$R = \frac{C_x}{C_{osocze}} = \frac{1 + 10^{pK_a - pH}}{1 + 10^{pK_a - 7.4}}$	$R = \frac{C_x}{C_{osocze}} = \frac{1 + 10^{pH - pK_a}}{1 + 10^{7.4 - pK_a}}$

3.3-4.

2. Jaki jest powód tak dramatycznej różnicy w zachowaniu się prokainy oraz barbitalu?



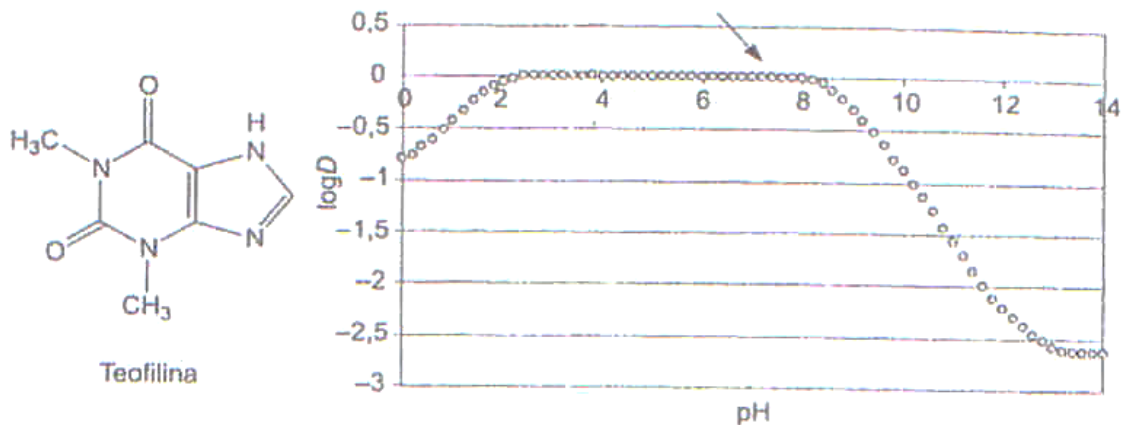
 <p>Procaina (Nowokaina) – organiczny związek chemiczny, ester N,N-dietyloaminoetylowy kwasu p-aminobenzoesowego. Lek znieczulający o długim czasie narastania znieczulenia i krótkotrwałym działaniu[1], stosowany do znieczuleń nasiękowych, nadoponowych i rdzeniowych[6]. Nie przenika przez błony śluzowe, dlatego nie może być używany do znieczuleń powierzchniowych[7]. Zbuforowany roztwór procainy (tzw. geriokaina) był popularny jako lek geriatryczny, jego skuteczność w tym wskazaniu jest jednak kwestionowana[8][9][10]. Jej działanie polega na blokowaniu kanałów sodowych[11].</p>	 <p>Barbital, weronal (łac. Barbitalum) oraz sól sodowa barbitalu (łac. Barbitalum Natrium) – dwuetylowa pochodna malonylomocznika. Długo działający lek nasenny, pierwszy barbituran wprowadzony do lecznictwa (w 1903 roku). W dawkach 0,3 g - 0,5 g barbital oraz jego sól sodowa wywołuje długotrwały sen trwający 7-9 godzin po którym zawsze występuje okres ponarkotyczny. Według "Farmakopei Polskiej" dla barbitalu i soli sodowej barbitalu maksymalna dawka jednorazowa wynosi 0,5 g, maksymalna dawka dobową 1,5 g. Wchłania się dość wolno po podaniu doustnym. Działanie wyższych dawek utrzymuje się przynajmniej do dwóch dób od momentu podania. Dominuje efekt nasenny i ogólnohamujący OUN. Odczucia wywołane weronalem są zbliżone do stanu po spożyciu alkoholu. Barbital używany był leczniczo do końca lat 90. XX w. Obecnie jest wycofany ze sprzedaży w Polsce, a na świecie używany sporadycznie.</p>
---	---

3.4. Współczynnik podziału i dystrybucji

3.4-1.

1. Korzystając z podanych informacji proszę zreferować właściwości teofiliny

Teofilina jest naturalnie występującym alkaloidem o dużym zakresie stosowania w leczeniu chorób dróg oddechowych. W jaki sposób zmienia się przyswajalność wraz ze zmianą kwasowości roztworu?



Ryc. Zależność zmian $\log D$ w funkcji pH dla teofiliny. Strzałką zaznaczono jej lipofilowość we krwi.

Wskazówka:

$$\left. \begin{array}{l} \log P = 1 \\ \log P = 0 \\ \log P = -1 \end{array} \right\} \Rightarrow \left\{ \begin{array}{l} c_{(\text{oktanol})}/c_{(\text{woda})} = 1:10 \\ c_{(\text{oktanol})}/c_{(\text{woda})} = 1:1 \\ c_{(\text{oktanol})}/c_{(\text{woda})} = 10:1 \end{array} \right.$$

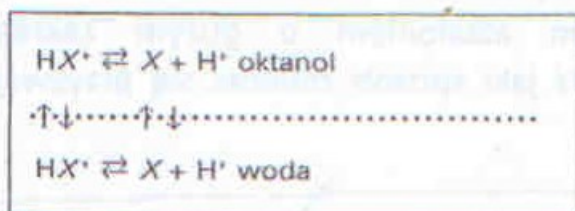
Lek w miejscu wiążącym napotyka dwa wzajemnie konkurencyjne środowiska: lipofilowe (liofobowe) błon komórkowych oraz lipofobowe (liofilowe) jaki stanowi cytoplazma. Cytoplazma komórkowa jest w zasadzie rozcieńczonym wodnym roztworem soli, a zatem roztworem o wysokiej polarności. Prawdopodobieństwo aktywności 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.

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

Rodzaj wchłanianie	log P
Leki przenikające do ośrodkowego układu nerwowego	2,0±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

$$\log D = -\log \frac{\sum c_{i(\text{oktanol})}}{\sum c_{i(\text{woda})}}$$

Wykładnik ten, zwany **współczynnikiem dystrybucji**, przyjmuje tym większe wartości, im bardziej polarna i bardziej zdysocjowana jest dana substancja, co świadczy o jej wysokiej lipofobowości. Charakter lipofilowy będzie się ujawniał tym silniej, im dany lek będzie mniej zdysocjowany, czyli dla kwasów w środowiskach odpowiadających $\text{pH} < \text{p}K_a$, a dla zasad przy $\text{pH} > \text{p}K_b$. O wartości współczynnika $\log D$ decydują wartości stałych dysocjacji, określające stężenie poszczególnych form jonowych oraz ich właściwości lipofilowe. Konieczna jest również znajomość współczynników podziału każdej jonowej formy pojawiającej się w roztworze.



$$K_1 = \frac{[\text{HX}^+]_{\text{woda}}}{[\text{X}]_{\text{woda}} \cdot [\text{H}^+]_{\text{woda}}}$$

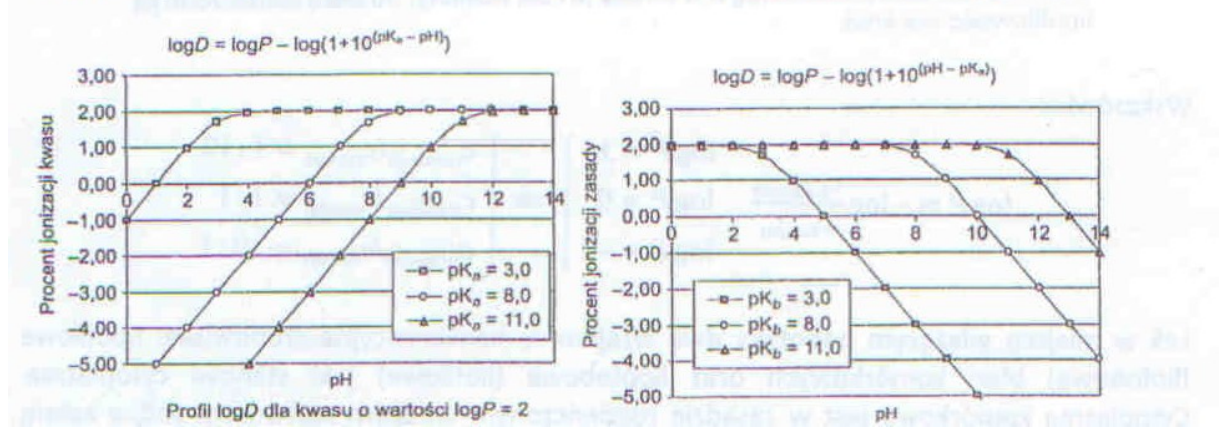
$$K_2 = \frac{[\text{HX}^+]_{\text{oktanol}}}{[\text{X}]_{\text{oktanol}} \cdot [\text{H}^+]_{\text{oktanol}}}$$

$$\log P = -\log \left(\frac{[\text{X}]_{\text{oktanol}}}{[\text{X}]_{\text{woda}}} \right)$$

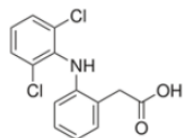
$$\log P' = -\log \left(\frac{[\text{HX}^+]_{\text{oktanol}}}{[\text{HX}^+]_{\text{woda}}} \right)$$

$$\log D = -\log \left(\frac{[\text{X}]_{\text{oktanol}} + [\text{HX}^+]_{\text{oktanol}}}{[\text{X}]_{\text{woda}} + [\text{HX}^+]_{\text{woda}}} \right)$$

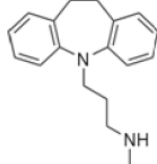
Na rycinie 7.50 pokazano najprostszą sytuację – kwas jednoprotonowy. Oczywiście można założyć, że w fazie oktanolowej dysocjacja praktycznie nie będzie zachodziła ($K_2 \approx 0$) oraz że forma zjonizowana nie będzie w ogóle przenikała do fazy polarnej (tzn. $\log P' \rightarrow \infty$). Wówczas otrzymuje się najprostszą z możliwych definicję współczynnika dystrybucji, która została przedstawiona na ryc. 7.51. Wartość współczynnika dystrybucji odpowiadająca $\text{pH} = 7.4$ jest bardzo często używana jako miara lipofilowości leków w odniesieniu do krwi.



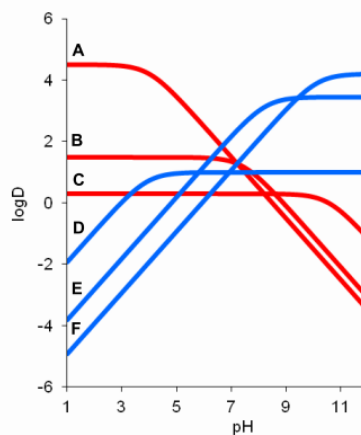
3.4-2. Zinterpretować przebiegi zmienności współczynnika dystrybucji $\log D$ oceniając potencjalną wchłanianie leków.



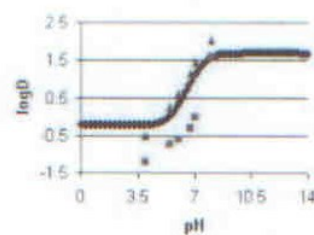
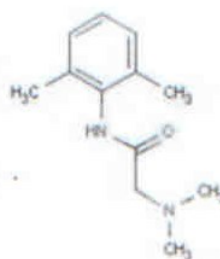
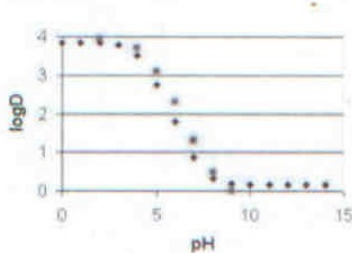
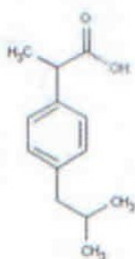
Diclofenac (A) is a non-steroidal anti-inflammatory drug

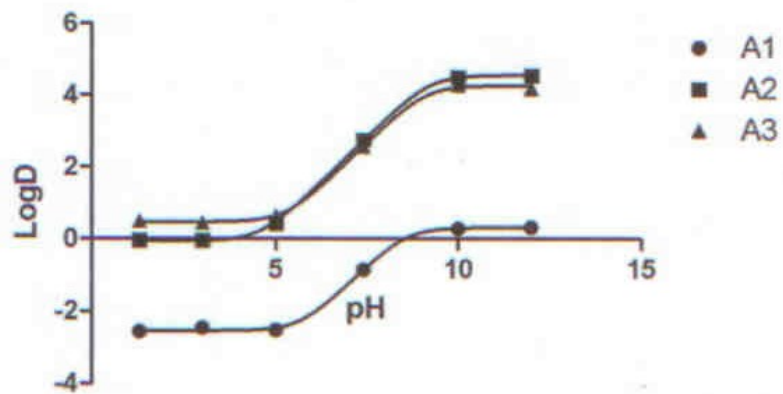


Desipramine (F) is an antidepressant



- A: Diclofenac
 $\text{pK}_a = 3.99$
- B: Phenobarbital
 $\text{pK}_a = 7.43$
- C: Nifuroxide
 $\text{pK}_a = 10.56$
- D: Triamterene
 $\text{pK}_a = 3.92$
- E: Diphenhydramine
 $\text{pK}_a = 8.26$
- F: Desipramine
 $\text{pK}_a = 10.14$





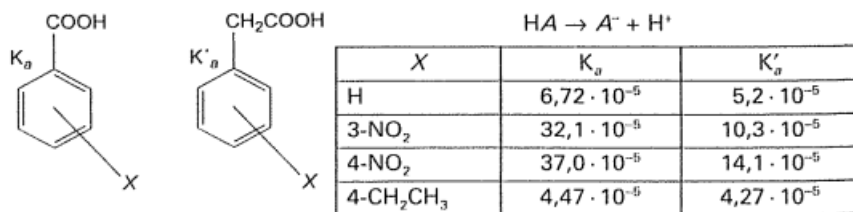
3.5. Projektowanie leków metodą QSAR, QSPR, deskryptory molekularne

3.5-1.

Metoda QSAR

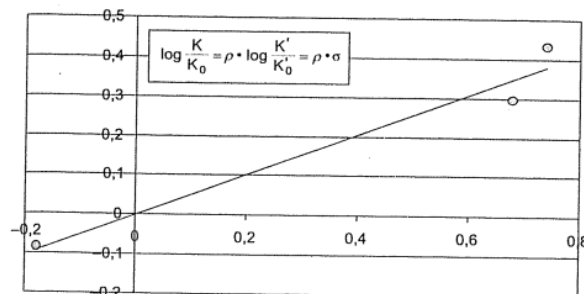
SAR (ang. structure-activity relationships) oraz QSAR (ang. quantitative structure-activity relationships) są metodami polegającymi na analizie statystycznej korelacji między powinowactwem grupy ligandów do danego receptora a ich cechami fizykochemicznymi. Zasadniczym celem jest uzyskanie równania liniowego, najczęściej zawierającego kilka parametrów, opisującego aktywność biologiczną. Dzięki takiemu równaniu jest możliwa ocena wpływu cech ligandów na ich aktywność biologiczną, nawet wówczas, gdy nie jest znany ani sam mechanizm wiązania liganda, ani struktura centrum aktywnego receptora. Jedną z najciekawszych cech tej metody, rzeczywiście pozwalającą na projektowanie leków, jest możliwość oceny aktywności nowych, niesyntezyowanych jeszcze związków przez oszacowanie korelacji między ich budową a hipotetycznym powinowactwem do receptora. Postulowanie zmian w strukturze związku chemicznego odzwierciedla możliwość wpływu zmian wartości indeksów molekularnych na obserwowaną aktywność biologiczną. Początki tego sposobu rozumowania sięgają XIX w., kiedy to w 1863 r. A.F.A. Crois z Uniwersytetu w Strasburgu zwrócił uwagę, że działanie toksyczne alkoholi na ssaki jest tym większe, im mniejsza jest rozpuszczalność alkoholu w wodzie. W latach dziewięćdziesiątych XIX w. H.H. Meyer i C.E. Overton zauważyli, że toksyczność związków organicznych zależy od ich lipofilowości.

Prawdziwy rozkwit metodologii QSAR nastąpił dopiero po ukazaniu się pracy Louisa Hammetta, który skorelował reaktywność organicznych kwasów i zasad z ich właściwościami elektronowymi oraz wartościami ich stałych równowag dysocjacji. Hammett zaobserwował, że dodanie podstawników do pierścienia aromatycznego kwasu benzoowego wpływa na wartość stałej dysocjacji. Rozważył serię związków przedstawioną na ryc. 7.60.



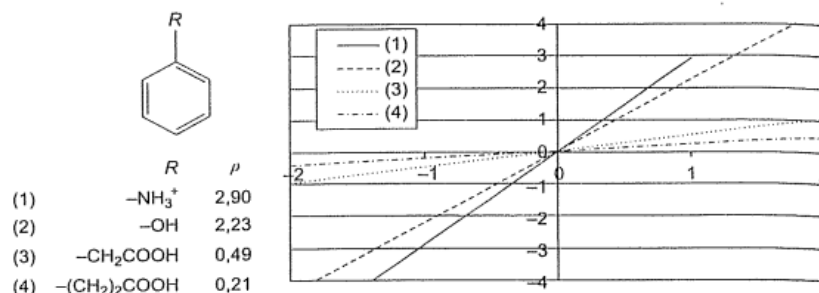
Ryc. 7.60. Wpływ podstawnika na kwasowość analogów kwasu benzoowego.

Charakter elektroakceptorowy grup nitrowych powoduje przesunięcie gęstości elektronowych z pierścienia do grupy NO₂, co w konsekwencji indukuje pobranie gęstości elektronowych z grupy karboksylowej i dysocjacja kationu wodoru jest ułatwiona. Odrotny efekt jest obserwowany w obecności grupy elektrodonorowej, jaką jest grupa alifatyczna. Najciekawszą obserwacją Hammetta była liniowa zależność względnych właściwości chemicznych. Obliczył on wartość logarytmu ilorazu stałych kwasowości dla dwóch serii związków i wykreślił je na wspólnym wykresie (ryc. 7.61).



Ryc. 7.61. Wykres zależności logarytmów ilorazu stałych kwasowości w dwóch seriach kwasów organicznych, odzwierciedlający wpływ charakteru elektronowego podstawników na dysocjacje.

Oś zmiennej zależnej (oś y) reprezentuje pochodne kwasu benzoowego, natomiast oś zmiennej niezależnej (oś x) zawiera wartości odpowiadające innej serii kwasów. Przyjmując jako wzorzec do oceny wpływu polarności podstawników serię kwasu benzoowego, można dokonywać analiz porównawczych. Jeśli kąt nachylenia prostej jest większy niż 45°, czyli gdy $\rho > 1$ (ρ – stała podstawnika), to efekt podstawnikowy jest większy aniżeli w serii kwasów wzorcowych. Jeśli natomiast $\rho < 1$ (mniejsze nachylenie prostej), to występuje dokładnie odwrotny efekt. Z kolei wartość parametru σ (σ – stała reakcji) określa wpływ obecności konkretnych grup funkcyjnych na zmiany charakteru związku w stosunku do substancji wzorcowej niezawierającej podstawników. W ten sposób został zdefiniowany pierwszy deskryptor molekularny; jego wartość informuje o charakterze elektroakceptorowym lub elektrodonorowym podstawnika. Dla atomu wodoru, z definicji, $\sigma_H = 0$. Jeśli $\sigma < 0$, występuje efekt elektrodonorowy, jeśli natomiast $\sigma > 0$, efekt jest elektroakceptorowy. Oczywiście ten sposób rozumowania można z łatwością rozszerzyć na inne pochodne, np. aminy, alkohole, związki heterocykliczne



Ryc. 7.62. Przykładowe zależności liniowe Hammetta dla czterech grup związków.

itp. Przykładowe zależności liniowe podano na ryc. 7.62. Szczegółowe wartości stałych Hammetta, σ , dla różnorodnych podstawników można znaleźć w literaturze [18–20].

Metody praktycznego korelowania aktywności biologicznej związków chemicznych zostały sformułowane przez Hanscha. Punktem wyjścia były następujące założenia: a) właściwości cząsteczki odpowiedzialne za aktywność biologiczną są reprezentowane przez mierzalne parametry fizykochemiczne, b) aktywność biologiczna jest właściwością mierzalną, c) mechanizm działania wszystkich związków należących do tej samej klasy jest taki sam, d) relacja między reprezentowanymi przez właściwości fizykochemiczne parametrami strukturalnymi a mierzoną aktywnością biologiczną może być opisana prostym modelem matematycznym typu:

$$\text{aktywność biologiczna} = f(\text{struktura chemiczna})$$

Analiza statystyczna i sformułowanie równania wymaga liczbowego wyrażenia parametrów fizykochemicznych w postaci tzw. deskryptorów czy indeksów molekularnych. Obecnie stosowanych jest ponad 1500 deskryptorów. Poniżej przedstawiono króciutką charakterystykę niektórych z nich. **Indeksy podstawnikowe** są podstawowym typem deskryptorów, zaproponowanym jako pierwszy. Opisują one wpływ danego podstawnika na centrum aktywne. Podstawą jest założenie, że podobne zmiany strukturalne wywołują podobne zmiany w powinowactwie ligand-receptor. Istnieje wiele deskryptorów tego typu, np. omówiona już wcześniej stała Hammetta.

Klasyfikacja deskryptorów nie jest jednoznaczna, gdyż jeden i ten sam indeks może charakteryzować jednocześnie kilka cech. Na przykład efekt podstawnikowy zależy nie tylko od jego natury, lecz także od miejsca przyłączenia (np. *orto*, *para*, *meta*). Dlatego też konieczne jest uwzględnienie topologii liganda. Ponadto może istnieć efekt rezonansowy wywołany współzależnością jednoczesnej obecności podstawników, co wcale nie musi prowadzić do prostej addytywności wpływu na aktywność biologiczną.

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.

Przykładem **indeksów elektrostatycznych (elektronowych)** mogą być: sumaryczna elektroujemność, 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.

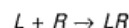
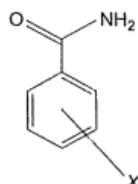
Indeksy molekularne to m.in. wartości masy molowej, długość lub szerokość cząsteczki itp. **Deskryptory konformacyjne** opisują energię aktualnej konformacji, jej zmiany w stosunku do najrzuwniejszego konformera, składowe energii kompleksu ligand-receptor (udziały elektrostatyczne, dyspersyjne, wiązania 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,

spalanie, tworzenie, kompleksowanie itp. Więcej informacji dotyczących deskryptorów można znaleźć w licznych serwisach internetowych (np. qsar.sf.net) oraz w specjalistycznych monografiach.

Przykład 1. Modelowanie QSAR benzamidów

Corvin Hansch [21] przeprowadził „elegancką” analizę QSAR benzamidów jako inhibitorów dehydrogenazy alkoholowej. Analizując oddziaływania różnych typów amidów z centrum aktywnym tego enzymu, można ocenić wpływ podstawników na ich powinowactwo do centrum aktywnego. Ilościową miarą może być wartość stałej równowagi reakcji tworzenia kompleksu ligand-receptor. W pierwszym etapie zsyntezowano kompleks oraz wyznaczono wartości stałej równowagi wiązania z enzymem. Użyte związki chemiczne oraz wartości liczbowe indeksów molekularnych przedstawiono na ryc. 7.63.

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-Br	-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.

Zaobserwowano zasadniczo trzy rodzaje efektów wpływających na tworzenie kompleksów. Są to efekty elektrostatyczne, hydrofobowe oraz steryczne. Hydrofobowość została scharakteryzowana za pomocą względnej wartości log P w stosunku do niepodstawionego benzamidu:

$$\pi_x = \log P_x - \log P_H$$

gdzie X – rodzaj podstawnika.

Dodatkowo jako miarę efektu sterycznego wykorzystano stałą Tafta, E_s , oraz sumę refrakcji atomowych P. O ile pierwszy z tych parametrów informuje o sterycznym efekcie poszczególnych podstawników, o tyle ten ostatni odzwierciedla w przybliżony sposób wielkość liganda jako całości. Analizę regresji

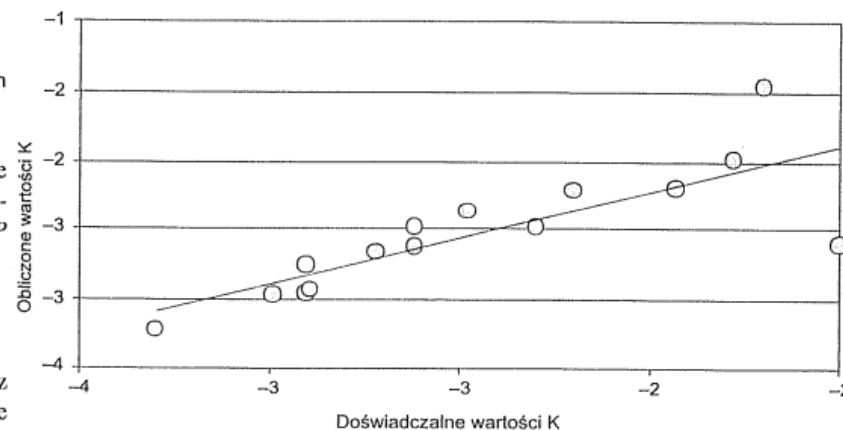
liniowej przeprowadzono w ten sposób, aby wygenerować wszystkie możliwe kombinacje liniowe następujących zmiennych x_i : $\sum \pi$, $\sum \pi^2$, π_3 , π_4 , σ , σ^+ , $E_{s,3}$, $E_{s,4}$, P_3 , P_4 . Wygenerowano w ten sposób $2^{10} - 1 = 1023$ równań dwu-, trzy-, cztero- i pięcioparametrowych typu:

$$\log K = \sum_i a_i x_i + b$$

W najprostszym przypadku, analizując wpływ każdego z indeksów molekularnych niezależnie, otrzymuje się równania dwuparametrowe. Jednoczesny wpływ dwóch efektów wymaga zastosowania równań trzyparametrowych itd. Tylko te z otrzymanych równań, które prowadzą do wyraźnej korelacji między wartościami doświadczalnymi i obliczonymi, wykorzystuje się w dalszej analizie jakościowego wpływu podstawników na powinowactwo do receptora. W wyniku analizy regresji liniowej uzyskuje się zatem wartości parametrów powyższego równania odpowiadające najlepszemu dopasowaniu obliczonych i wyznaczonych doświadczalnie wykładników stałych równowag. Należy zachować dużą rozwagę podczas takiej analizy matematycznej, gdyż zbyt duża liczba indeksów użytych w analizie regresyjnej może prowadzić do niemiarodajnych wyników. Zaleca się, aby liczba punktów doświadczalnych odpowiadająca jednemu parametrowi była nie mniejsza niż trzy. Stąd też nie jest celowe zastosowanie w analizie regresyjnej więcej niż czterech indeksów w sytuacji dysponowania zaledwie piętnastoma wartościami doświadczalnymi stałych równowag. Spośród wielu równań przeanalizowanych przez Hanscha, poniższe okazało się prowadzić do najlepszej korelacji:

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

Jakość dopasowania można prześledzić na ryc. 7.64.



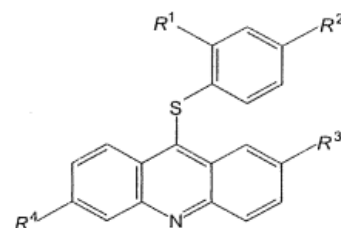
Ryc. 7.64. Korelacja pomiędzy obliczonymi i doświadczalnymi wartościami stałej powinowactwa benzamidów do centrum aktywnego dehydrogenazy alkoholowej.

Jak widać, korelacja jest zadowalająca dla ligandów silnie wiążących się do receptora, jednak dla słabych oddziaływań powyższe równanie jest obciążone znacznym błędem. Na podstawie otrzymanego równania można wysnuć ważne wnioski co do charakteru oddziaływań ligand-receptor. Po pierwsze, występowanie w równaniu parametru π_4 sugeruje ważną rolę apolarnych oddziaływań podstawników znajdujących się w pozycji *para*. Im mniej polarny charakter tych grup, tym silniejszy efekt wiążący. Po drugie, brak analogicznych parametrów dla podstawników *meta* odzwierciedla brak wpływu hydrofobowego charakteru w tej pozycji na powinowactwo do centrum aktywnego. Współczynnik $E_{s,4}$ w równaniu korelacyjnym ma znak ujemny, co sugeruje, że umieszczenie większej grupy w pozycji *para* wywołuje zwiększony efekt wiążący. Ponadto w równaniu korelacyjnym występuje parametr σ odzwierciedlający ujemny efekt elektrostatyczny podstawników. Korzystne z punktu widzenia wiążącego jest zatem zmniejszenie gęstości elektronowych pierścienia przez podstawniki w pozycji *para* i w konsekwencji dyslokację π -elektronów w kierunku grupy amidowej. Jest to zgodne z wcześniejszą sugestią o silnym hydrofobowym oddziaływaniu podstawników w pozycji *para*. Brak parametrów charakteryzujących podstawniki w pozycji *meta* można zinterpretować jako silne ukierunkowanie oddziaływań hydrofobowych. Efekt ten jest wywołany obecnością sztywnego pierścienia aromatycznego.

Przykład 2. Zastosowanie metody QSAR do opisu mechanizmu interkalacji

Interkalacja to proces wiązania na ogół płaskich, sztywnych cząsteczek, zawierających aromatyczne, karbocykliczne lub heteroaromatyczne ugrupowanie, z cząsteczką DNA przez „wsunięcie” się pomiędzy dwie sąsiadujące ze sobą pary zasad w płaszczyźnie prostopadłej do głównej osi helisy. Zasadniczym źródłem powinowactwa interkalacyjnego są oddziaływania typu stakingowego (ang. stacking). Para G/C jest uprzywilejowanym miejscem w procesach interkalacyjnych. Proces interkalacji na ogół nie zrywa wiązań wodorowych par zasad, powodując jednak zmiany konformacyjne struktury helikalnej w miejscu wiązania interkalatora. W konsekwencji działanie enzymów uczestniczących w procesach replikacji i transkrypcji jest znacznie osłabione, gdyż interkalowana cząsteczka DNA przestaje być rozpoznawana jako matryca. Metodę QSAR próbowano wykorzystać do opisu procesu interkalacji serii pochodnych 9-arylotioakrydyny [22]. Podawane są one zwierzętom jako czynniki niszczące pasożyty zewnętrzne. Barwniki akrydynowe są lekami w leczeniu infekcji jelitowej u człowieka. Ponadto wykazują aktywność *in vitro* przeciwko pierwotniakom – *Trypanosoma cruzi* (TC), *Trypanosoma lewisi* (TL) i *Leishmania donovani* (LD) [23]. Metoda QSAR umożliwiła ocenę i optymalizację aktywności przeciw pasożytniczej pochodnych akrydynowych, których strukturę przedstawiono na ryc. 7.65.

Przeanalizowano wpływ każdego z podstawników na obserwowany efekt aktywności przeciw pierwotniakom szczepów *T. cruzi* (TC) oraz *L. donovani* (LD)



	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

Ryc. 7.65. Schemat struktury pochodnych akrydynowych.

Obiecującą korelację można znaleźć, biorąc pod uwagę względną hydrofobowość podstawników (π). Wartości doświadczalne aktywności $\log A_{TC}$ oraz $\log A_{LD}$ zostały zestawione w poniższej tabeli.

Lp.	$\log A_{TC}$	$\log A_{LD}$	πR^2	πR^1	πR^3	πR^4
1	1,81	1,76	-0,28	0,56	0,00	0,00
2	1,65	1,57	-0,28	0,00	0,00	0,00
3	2,02	2,05	-1,23	0,56	0,00	0,00
4	1,87	1,86	-1,23	0,00	0,00	0,00
5	1,86	1,85	-1,18	0,00	0,00	0,00
6	2,01	2,04	-1,18	0,56	0,00	0,00
7	1,89	1,98	-1,23	0,00	0,71	0,00
8	1,84	1,84	-1,23	0,00	0,71	-0,02
9	1,98	2,01	-1,18	0,56	0,71	-0,02

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej uzyskano następującą korelację między wartościami: doświadczalną i obliczoną aktywności poszczególnych leków interkalujących:

$$\log(A_{TC}) = 0,27\pi_{R^1} - 0,23\pi_{R^2} + 0,03\pi_{R^3} + 2,49\pi_{R^4} + 1,59$$

$$n = 9, r = 0,667, s = 0,185, p = 0,01$$

$$\log(A_{LD}) = 0,34\pi_{R^1} - 0,31\pi_{R^2} + 0,17\pi_{R^3} + 7,12\pi_{R^4} + 1,48$$

$$n = 9, r = 0,905, s = 0,104, p = 0,01$$

gdzie: n – liczba pomiarów,
 r – współczynnik korelacji,
 s – miara odchylenia standardowego,
 p – poziom ufności analizy statystycznej.

Zgodnie z tymi równaniami, uprzywilejowany wpływ na aktywność przeciwpasożytniczą będzie w sytuacji dużej hydrofobowości podstawników R^1 , R^3 oraz R^4 przy jednocześnie małej hydrofobowości podstawników R^2 . Najsilniejszy efekt wiążący jest związany z grupami R^4 .

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:

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

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

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

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

Pierwszym wnioskiem wypływającym z powyższych równań jest fakt znaczącego wpływu energii LUMO na obserwowaną aktywność przeciwpasożytniczą. Skądinąd jest to raczej oczekiwany wniosek, gdyż naturą oddziaływań interkalujących jest przenikanie się obszarów π -elektronowych interkalatorów i zasad azotowych. Obserwowana aktywność jest tym większa, im większa jest wartość energii LUMO, a zarazem mniejsza wartość energii HOMO. Sugeruje to stosowanie interkalatorów wykazujących się jak największą twardością elektronową. Moment dipolowy, polarność powierzchni molekularnej i objętość molekularna w zasadzie nie mają istotnego wpływu na aktywność biologiczną.

W podsumowaniu zastosowań metod QSAR należy wyraźnie podkreślić, że pomimo niewątpliwych sukcesów przewidywania korelacji między obserwowaną reaktywnością a strukturą leku ma ona wiele ograniczeń. Do przeprowadzenia analizy QSAR potrzebna jest znajomość aktywności dużej liczby związków i dysponowanie deskryptorami molekularnymi dla każdego podstawnika. Naturą badań QSAR jest ich empiryczny, retrospektywny charakter, a znalezione korelacje między aktywnością farmakologiczną i budową leków dotyczą wyłącznie związków należących do tej samej grupy chemicznej. Nie można w ten sposób odkryć nowych związków o zupełnie innych cechach strukturalnych. Jest to na pewno technika doskonale nadająca się do optymalizacji struktury wiodącej, lecz niedająca możliwości odkrycia nowej struktury wiodącej.

3.6. Pomiar i optymalizacja rozpuszczalności leków

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

<https://chemfiz.cm.umk.pl/index.php?id=badania>