

Załącznik nr 2

Autoreferat w wersji polskiej

**Politechnika Warszawska
Wydział Chemiczny
Zakład Chemii Fizycznej**

Aneta Pobudkowska-Mirecka

**Rozpuszczalność i właściwości
fizykochemiczne substancji leczniczych**

**AUTOREFERAT
do wniosku o przeprowadzenie postępowania
habilitacyjnego**

Warszawa 2017

Spis treści

1. Imię i nazwisko	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe	3
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.....	3
4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.)	4
4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego	4
4.2 Wykaz opublikowanych prac naukowych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego.....	4
4.3 Wprowadzenie	8
4.4 Cel naukowy badań.....	12
4.5 Wyniki przeprowadzonych badań i wnioski.....	13
4.5.1 Termiczne właściwości substancji leczniczych.....	14
4.5.2 Równowagi fazowe	15
4.5.3 Stała kwasowości.....	17
4.5.4 Rozpuszczalności substancji leczniczych w funkcji pH	20
4.5.5 Wpływ cyklodekstryn na rozpuszczalność substancji leczniczych	24
4.5.6 Podsumowanie.....	29
5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych	30
5.1 Wykaz opublikowanych prac naukowych niewchodzących w skład osiągnięcia naukowego.....	30
5.2 Działalność dydaktyczna	34
6. Bibliografia.....	34

1. Imię i nazwisko

Aneta Pobudkowska-Mirecka

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

Magister inżynier

tytuł uzyskany na Wydziale Inżynierii Chemicznej i Procesowej Politechniki Warszawskiej w dniu 02.10.2001 roku

tytuł pracy magisterskiej: *Badanie dyspersji promieniowej i wzdłużnej w homogenicznym złożu fluidalnym*

promotor pracy magisterskiej: dr inż. Jan Nowosielski

Doktor nauk chemicznych

stopień nadany uchwałą Rady Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej w dniu 21.03.2006

tytuł rozprawy doktorskiej: *Właściwości termodynamiczne układów dwuskładnikowych (imidazole lub ciecze jonowe + rozpuszczalniki organiczne)*

promotor pracy doktorskiej: prof. dr hab. inż. Urszula Domańska-Żelazna

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

01.10.2004 – 31.10.2005 – 0,5 etatu – **starszy referent techniczny** - Zakład Chemii Fizycznej Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej

01.11.2005 – 31.08.2010 – **specjalista naukowo-techniczny** - Zakład Chemii Fizycznej Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej

07.09.2009 – 07.02.2010 przerwa w aktywności zawodowej związana z urlopem macierzyńskim

Od 01.09.2010 – **adiunkt mianowany** – w tym samym zespole

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.)

4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe stanowi **cykl 12 publikacji** pod wspólnym tytułem:

„Rozpuszczalność i właściwości fizykochemiczne substancji leczniczych”

4.2 Wykaz opublikowanych prac naukowych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Cykl jednotematycznych publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe zawiera 12 artykułów, które wybrano spośród 28 artykułów autorstwa lub współautorstwa habilitantki. Wybrane artykuły opublikowano w latach 2009–2016. Ich łączny współczynnik oddziaływania (Impact Factor) wynosi 35,327, a sumaryczna liczba punktów z listy czasopism MNiSzW z 2015 roku wynosi 335. Oświadczenia współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie poszczególnych prac, przedstawiono w **załączniku 5**, natomiast oświadczenia habilitantki, określające jej indywidualny wkład, przedstawiono w **załączniku 4** do tego wniosku. Wyniki badań, dotyczące przedmiotu rozprawy habilitacyjnej, przedstawiono ponadto w postaci 18 prezentacji podczas międzynarodowych oraz krajowych konferencji naukowych. Zarówno przedmiot badań jak i ich wyniki, które przedstawione zostały w jednotematycznym cyklu publikacji, nie były przedmiotem rozprawy doktorskiej habilitantki.

Za osiągnięcie naukowe uważa się nowe, oryginalne wyniki eksperymentalne w układach substancji aktywnych, trudnych do badania ze względu na oddziaływania specyficzne w roztworach wodnych i alkoholowych oraz ogromny wkład w uporządkowanie literatury w temacie. Praca jest uporządkowaniem stanu wiedzy w tej dziedzinie dla 38 substancji. Prace w cyklu dotyczą głównie opracowywania nowych procedur analitycznych badań rozpuszczalności substancji aktywnych w funkcji temperatury i pH, podczas gdy farmaceutyczne dane literaturowe dotyczą zwykle jednopunktowego pomiaru w temperaturze 25°C lub 37°C. Prace prowadzone w oparciu o wnikliwą analizę literatury tematycznej skupiają się na wykorzystaniu wielu technik pomiarowych takich jak: kalorymetria skaningowa DSC, równowagi fazowe ciało stałe-ciecz,

wysokosprawna chromatografia cieczowa, spektroskopia UV-Vis. Badania miały dobrze sprecyzowane cele poznawcze, względnie były podejmowane mając na uwadze praktyczne wykorzystanie wyników do charakterystyki termofizycznej przy planowaniu nowych zastosowań leków i wdrażaniu innowacyjnych metod ich podawania.

Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe uszeregowano tematycznie i przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Wykaz opublikowanych prac naukowych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Artykuły w czasopismach z bazy Journal Citation Reports (z IF)					
Symbol	Dane bibliometryczne artykułu	IF*	IF pięcioletni (2015 rok)	Punktacja MNiSzW (2015 rok)	Udział własny [%]
H1	Urszula Domańska, Aneta Pobudkowska, Aleksandra Pelczarska, Paweł Gierycz, <i>pKa and Solubility of Drugs in Water, Ethanol, and 1-Octanol,</i> Journal of Physical Chemistry B, 2009, 113, 8941-8947	3,471	3,302	30	75%
H2	Urszula Domańska, Aneta Pobudkowska, Aleksandra Pelczarska Magdalena Winiarska-Tusznio, Paweł Gierycz, <i>Solubility and pKa of Select Pharmaceuticals in Water, Ethanol, and 1-Octanol,</i> Journal of Chemical Thermodynamics, 2010, 42, 1465-1472.	2,679	2,531	30	70%
H3	Urszula Domańska, Aneta Pobudkowska, Aleksandra Pelczarska, Łukasz Żukowski, <i>Modeling, solubility and pKa of five sparingly soluble drugs,</i> International Journal of Pharmaceutics, 2011, 403, 115-122.	3,650	4,011	35	70%

H4	Urszula Domańska, Aneta Pobudkowska, Aleksandra Pelczarska; <i>Solubility of Sparingly Soluble Drug Derivatives of Anthranilic Acid,</i> Journal of Physical Chemistry B, 2011, 115 (11), 2547-2554.	3,471	3,302	30	75%
H5	Urszula Domańska, Aleksandra Pelczarska, Aneta Pobudkowska, <i>Solubility and pKa Determination of Six Structurally Related Phenothiazines,</i> International Journal of Pharmaceutics, 2011, 421 (1), 135-144	3,650	4,248	35	70%
H6	Aneta Pobudkowska, Urszula Domańska, Justyna A. Kryśka, <i>The Physicochemical Properties and Solubility of Pharmaceuticals - Methyl Xanthenes,</i> Journal of Chemical Thermodynamics, 2014, 79, 41-48.	2,679	2,190	30	90%
H7	Aneta Pobudkowska, Urszula Domańska, Barbara A. Jurkowska, Katarzyna Dymczuk, <i>Solubility of Pharmaceuticals in Water and Alcohols,</i> Fluid Phase Equilibria, 2015, 392, 56-64.	2,200	1,987	30	85%
H8	Aneta Pobudkowska, Barbara A. Jurkowska, Maciej A. Wiatrowski, <i>Study of Phase Equilibria and the Physicochemical Properties of Selected Pharmaceuticals,</i> Fluid Phase Equilibria, 2015, 406, 209-216.	2,200	1,987	30	90%

H9	Aneta Pobudkowska, Aneta Szablowska, Kamil Nosol, <i>Physicochemical properties and solubilities of drug's hydrochlorides in water and alcohols</i> International Journal of Pharma Research & Review, 2016, 5, 19-32.	3,800	3,650	0	90%
H10	Aneta Pobudkowska, Urszula Domańska, <i>Study of pH-Dependent Drugs Solubility in Water,</i> Chemical Industry & Chemical Engineering Quarterly, 2014, 20(1), 115-126.	0,892	0,659	20	95%
H11	Aneta Pobudkowska, Clara Ràfols, Xavier Subirats, Elisabeth Bosch, Alex Avdeef, <i>Phenothiazines solution complexity – determination of pKa and solubility-pH profiles exhibiting sub-micellar aggregation at 25 and 37 °C,</i> European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2016, 93, 163-176.	3,773	3,752	35	80%
H12	Urszula Domańska, Aneta Pobudkowska, Aleksandra Pelczarska, <i>Effect of 2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin on Solubility of Sparingly Soluble Drug Derivatives of Anthranilic Acid,</i> International Journal of Molecular Sciences, 2011, 12 (4), 2383-2394.	2,862	2,983	30	65%
SUMA		35,327	34,602	335	

* - podano wartość IF z roku opublikowania (z wyjątkiem prac, które opublikowano w latach 2016, dla których podano wartość IF z roku 2015)

Wszystkie szczegóły dotyczące sposobu prowadzenia badań oraz otrzymanych wyników (m.in. tabele, dane liczbowe, rysunki, odpowiednie wyjaśnienia) zawarte są w załączonych artykułach. Przedstawiona kompilacja stanowi ich zwarte omówienie. Kolejność omawiania otrzymanych wyników nie jest zgodna z kolejnością ich opublikowania. Publikacje, stanowiące osiągnięcie naukowe, oznaczono pogrubionymi symbolami, na przykład [H1]. Pozostałe cytowane publikacje numerowano (liczby arabskie) według kolejności ich występowania w tekście.

4.3 Wprowadzenie

Każdą substancję czynną charakteryzują indywidualne właściwości fizykochemiczne, które mają znaczący wpływ na określanie sposobu podawania leku, jak również własności te decydują o doborze substancji pomocniczych wchodzących w skład farmaceutyków. Zaraz po określeniu mechanizmu działania danej substancji, najważniejszą czynnością przy projektowaniu leków jest zbadanie jej cech fizykochemicznych.

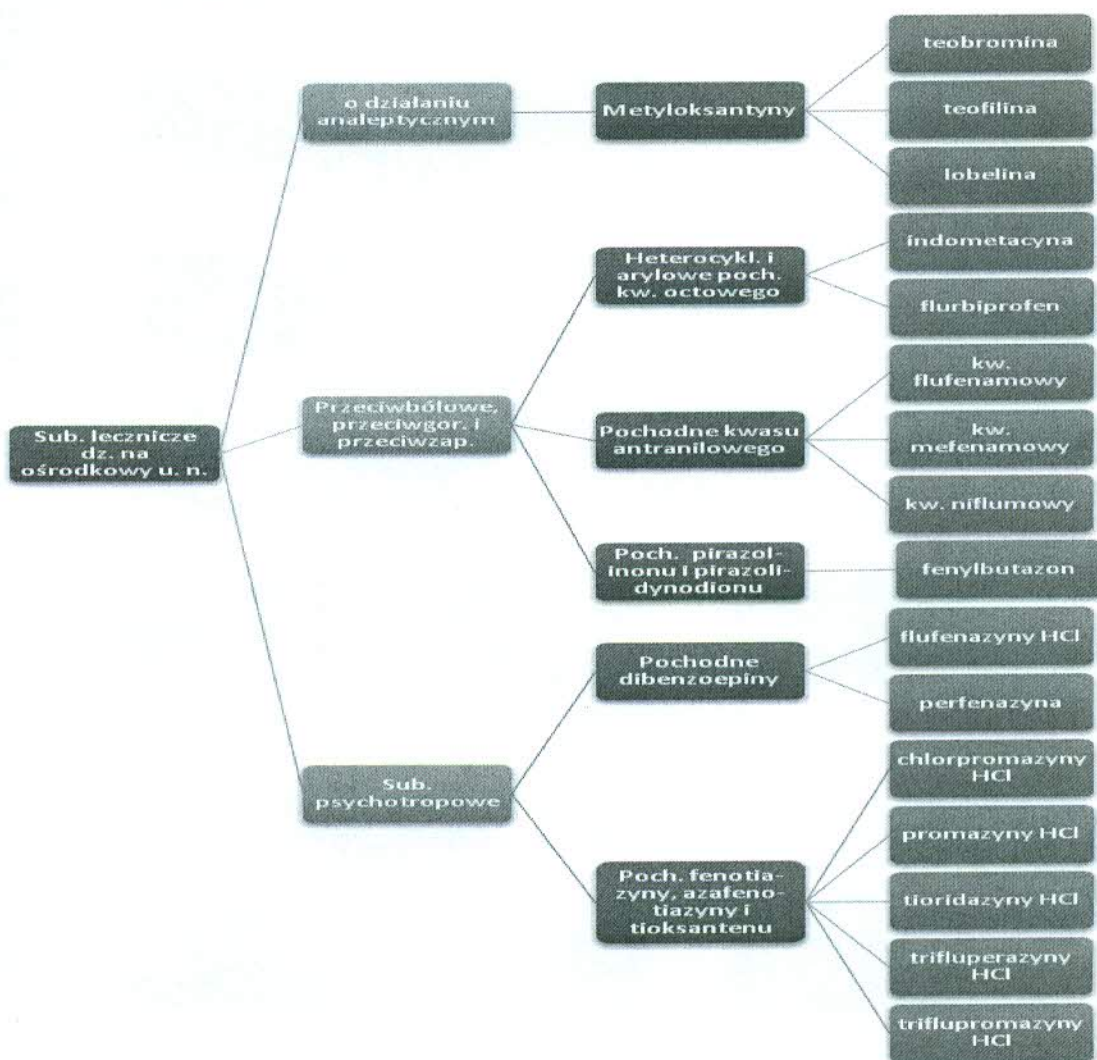
Znajomość stężenia substancji leczniczej w funkcji temperatury czy pH, substancji wykazującej czynność biologiczną, determinuje kolejne kroki podejmowane w celu wdrożenia leku na rynek. Niedostateczna rozpuszczalność wiąże się z ryzykiem niepowodzenia działania substancji aktywnej, dlatego ważne jest aby określić powyższe zależności. Co więcej zdolność substancji czynnej do rozpuszczania się wpływa na właściwości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne [1].

W pracy habilitacyjnej podjęto badania związków zwanych produktami leczniczymi, które towarzyszą człowiekowi od niepamiętnych lat, będąc ukojeniem bólu i schorzeń. W początkach cywilizacji człowiek używał jako leki fragmenty roślin, narządy zwierzęce lub minerały. Niełatwo jest określić jednoznacznie, które odkrycie farmakologiczne jest najważniejsze i najistotniejsze. Z pewnością każda próba stworzenia oraz odkrycia substancji leczniczej pozostawia furtkę dla współczesnych i przyszłych naukowców, do ciągłego pogłębiania się i poszerzania nauki jaką jest chemia leków [2,3,4]. Ostatnie lata badań, związane z nowymi lekami przyniosły zasadnicze zmiany w poszukiwaniu związków aktywnych biologicznie, jako potencjalnych produktów leczniczych. Występują one zarówno w fazie projektowania, jak i metod otrzymywania. Uczestnictwo chemii leków wiąże się przede wszystkim z określaniem właściwości fizykochemicznych nowych związków, opracowań analitycznych, wyznaczenia ich trwałości oraz przemian jakim mogą ulegać w warunkach *in vitro* [5].

Do badań wytypowano 38 substancji aktywnych, których cechą wspólną, z uwagi na właściwości chemiczne, było posiadanie przez nie przynajmniej jednego pierścienia aromatycznego. Struktury chemiczne związków wraz z właściwościami termicznymi

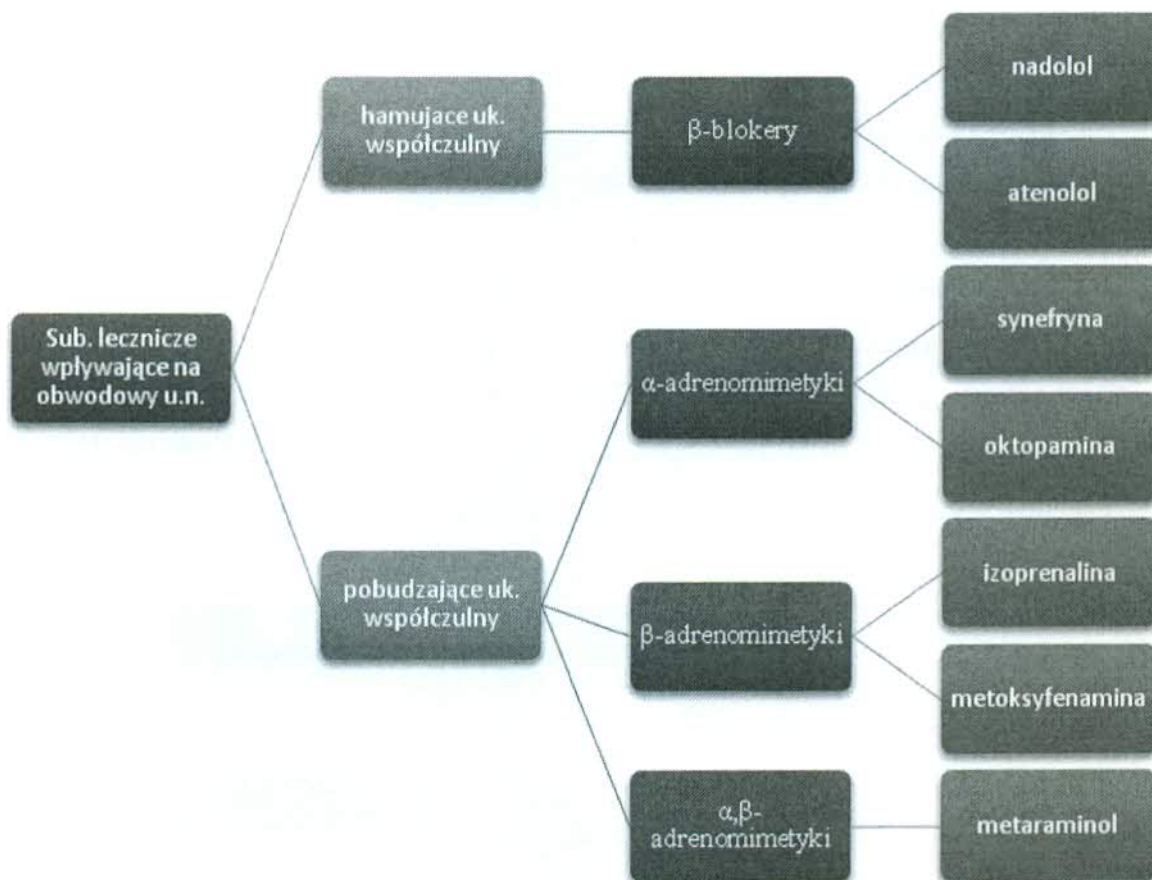
przedstawiono w **załączniku 2A**. Z uwagi na działanie farmakologiczne badane substancje podzielono zgodnie z systematyką zaproponowaną przez A. Zejca [6]:

1. Substancje lecznicze działające na ośrodkowy układ nerwowy
 - a. Psychotropowe: Promazyna HCl [H1,H5,H11], Chlorpromazyna HCl [H5,H11], Tryflupromazyna HCl [H5,H11], Tryfluperazyna HCl [H5,H11], Tiorydazyna [H5], Flufenazyna HCl [H5,H11], Perfenazyna [H7,H11], Pentoksyfilina [H1].
 - b. O działaniu analeptycznym: Teofilina [H6], Hydroksyteofilina [H6], Teobromina [H6], Lobelina [H7], Aminofilina [H7]
 - c. Stosowanymi w chorobie Parkinsona: Atropina [H1]
 - d. Przeciwwgorączkowe, przeciwbólowe, przeciwzapalne: Ibuprofen [H1], Flurbiprofen [H1], Kwas meklofenamowy [H1,H10], Kwas mefenamowy [H2,H10,H12], Kwas flufenamowy [H4,H10,H12], Kwas niflumowy [H4,H10,H12], Diklofenak [H4,H10], Fenbufen [H3], Nimesulid [H2], Indometacyna [H7], Fenylobutazon [H3], Pargilina [H9].



Rysunek 1. Klasyfikacja badanych substancji leczniczych działających na ośrodkowy układ nerwowy.

2. Substancje lecznicze wpływające na obwodowy układ nerwowy: Nadolol [H2], Atenolol [H2], Izoprenalina [H8], Metaraminol [H8], Synefryna [H8], Metoksyfenamina [H9], Oktopamina [H9]



Rysunek 2. Klasyfikacja badanych substancji leczniczych wpływających na obwodowy układ nerwowy.

3. Substancje lecznicze przeciwhistaminowe: Cimetidina [H3]



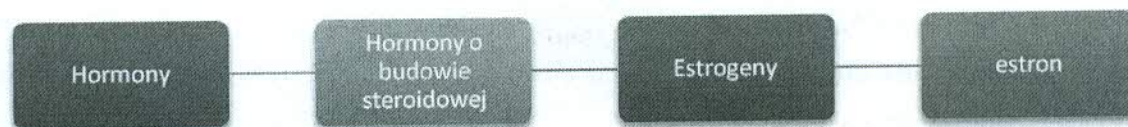
Rysunek 3. Klasyfikacja badanych autakoidów (mediatory).

4. Substancje lecznicze moczopędne: Triamteren [H3]



Rysunek 4 Klasyfikacja badanych diuretyków.

5. Hormon: Estron [H2]



Rysunek 5. Klasyfikacja badanych hormonów.

6. Substancje lecznicze działające na drobnoustroje chorobotwórcze: Bifonazol [H2], Nitrofurantoina [H3]



Rysunek 6. Klasyfikacja badanych substancji leczniczych działających na drobnoustroje chorobotwórcze

W pracach [H1-H12] wyznaczono właściwości fizykochemiczne, takie jak pK_a i rozpuszczalność, które odgrywają kluczową rolę w projektowaniu, jak również w procesie optymalizacji produkcji substancji leczniczych. Problem związany z niską rozpuszczalnością leków stał się aktualnie znacznie bardziej dotkliwy i powszechny, w związku ze wzmożonym doskonaleniem leków w nowych obszarach terapeutycznych, przez firmy farmaceutyczne.

Zazwyczaj projektowanie produktów leczniczych, oparte na stosowaniu metod chemii kombinatorycznej prowadzi do otrzymania potencjalnie nowych związków chemicznych, które wykazują silniejsze właściwości lipofilowe i charakteryzują się niższą rozpuszczalnością w wodzie. Wiele z tych produktów ma niską i bardzo zróżnicowaną biodostępność, a ich formuła często napotyka na trudności związane między innymi z koniecznością stosowania pomocniczych substancji powierzchniowo czynnych. Kliniczne wymagania dla produktów leczniczych, w odniesieniu do otrzymania odpowiedzi terapeutycznej w organizmie ludzkim są takie, że musi on być dozwolony w ilości nie mniejszej niż 20mg/kg/dzień. Ze względu na niesprzyjające właściwości fizykochemiczne i biofarmaceutyczne leków lipofilowych pojawiają się trudności z dostosowaniem właściwej postaci produktu leczniczego. W przypadku wskazań terapeutycznych, w takich chorobach jak AIDS czy nowotwór, ważne jest odwleczenie choroby lub przedłużenia życia, jako

działanie w obu kierunkach jednocześnie. Dlatego też w przypadku tych chorób istotna jest możliwość stosowania wysokich dawek leku. Sytuacja ta stymuluje przemysł farmaceutyczny oraz ośrodki naukowe do optymalizacji systemów dostarczania substancji leczniczych drogą doustną oraz pozajelitową [5].

Przeprowadzone przeze mnie prace eksperymentalne mają głównie charakter badań podstawowych. Obok podstawowych właściwości fizykochemicznych substancji leczniczych, takich jak temperatura i entalpia topnienia czy przemian fazowych, testowałam substancje lecznicze pod kątem ich rozpuszczalności w wodzie oraz alkoholach, i takie rozpuszczalniki użyto w niniejszej pracy. Woda była używana ze względu na to, że organizm ludzki jest w przeważającej części zbudowany z wody. Oktanol stosowany był jako modelowy lipid oraz etanol jako rozpuszczalnik o właściwościach pośrednich między wodą i oktanołem. W pracy podjęto próbę badania fizykochemii leków różnymi metodami, badając głównie rozpuszczalność w funkcji temperatury i w funkcji pH, aby dało się przeprowadzić opis termodynamiczny uzyskanych wyników oraz stworzyć farmaceutyczny model pozwalający przewidzieć rozpuszczalność substancji leczniczych w funkcji pH. Następnie na podstawie badań eksperymentalnych, dotyczących rozpuszczalności, wytypowano grupę leków o niskiej rozpuszczalności i sprawdzono wpływ cyklodekstryn na poprawę ich rozpuszczalności. Obliczono również parametry fizykochemiczne kompleksów lek-cyklodekstryna w roztworach buforowych.

4.4 Cel naukowy badań

Przeprowadzone przeze mnie analizy w ramach pracy habilitacyjnej, dotyczą fizykochemii produktów leczniczych przy zastosowaniu różnych metod fizykochemicznych i analitycznych, opartych na eksperymentalnych pomiarach w ramach badań podstawowych.

Przewodnym celem podjęcia się takich badań była próba poznania właściwości fizykochemicznych substancji aktywnych lub skonfrontowania ich z danymi literaturowymi. Informacje te są kluczowymi do dalszych badań naukowych nad w/w substancjami w celu opracowania skutecznych systemów podawania produktów leczniczych.

W dzisiejszych czasach poszukuje się, często skutecznie, nowych zastosowań znanych już substancji czynnych, co stwarza szerokie spektrum aplikacyjności prowadzonych przeze mnie prac. Ponadto precyzja, dokładność i odpowiedni dobór metod eksperymentalnych niejednokrotnie sugerują większą wiarygodność uzyskanych rezultatów niż te, które są dostępne w literaturze. Zapoznanie się z kluczowymi właściwościami fizykochemicznymi

substancji aktywnych pozwala z dużym prawdopodobieństwem przewidzieć procesy, jakim ulega związek po podaniu do organizmu, zanim dotrze on do miejsca swojego działania.

Celem prowadzonych badań w ramach pracy habilitacyjnej było:

- Zmierzenie podstawowych właściwości fizykochemicznych (temperatura topnienia, entalpia topnienia oraz temperatura i ciepło właściwe przemiany szklistej) badanych substancji aktywnych [H1-H9].
- Wytypowanie substancji leczniczych trudno rozpuszczalnych na podstawie zbadanych równowag fazowych w układach dwuskładnikowym ciało stałe – ciecz oraz korelacje danych eksperymentalnych przy użyciu modeli G^E do opisu krzywych rozpuszczalności; wyznaczenie kluczowych parametrów fizykochemicznych [H1-H9].
- Wyznaczenie stałych kwasowości wybranych substancji leczniczych [H1-H10].
- Wyznaczenie rozpuszczalności formy niezjonizowanej substancji leczniczych i ich rozpuszczalności w funkcji pH [H10, H11].
- Analiza możliwości poprawienia rozpuszczalności trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych w wodzie oraz podwyższenie ich rozpuszczalności przy użyciu czynnika kompleksującego [H12].

4.5 Wyniki przeprowadzonych badań i wnioski

Opis procesu działania substancji leczniczej nie odnosi się tylko do jego parametrów fizykochemicznych i budowy, uzależniony jest również od zmiennych czynników, tj. wiek, płeć czy masa ciała pacjenta, a także stadium choroby. Leki to substancje o budowie bardzo odmiennej od struktur występujących w ustroju. Są bardzo zróżnicowane pod względem budowy chemicznej, wprowadzone do organizmu biorą udział w procesach biochemicznych, aby naprawić dysfunkcję działania komórki. Aby zrozumieć ten proces należałoby wyjaśnić, gdzie leży punkt uchwytu leku, co jest tematem zainteresowań nauk takich jak: biochemia, farmakologia oraz chemia leków.

Głębsze zrozumienie tego zagadnienia wymaga znajomości fizykochemicznych właściwości leku. Do interpretacji tych właściwości wchodzi rozpuszczalność leku, wartości pKa, aktywność kapilarna i powierzchniowa, stopień jonizacji i inne. Biorąc pod uwagę budowę chemiczną, należy uwzględnić typy wiązań chemicznych występujących w cząsteczce, rozmieszczenie elektronów, konfigurację i konformację oraz inne ważne aspekty chemiczne pozwalające na charakterystykę budowy produktu leczniczego [5].

Są różne formy podawania substancji leczniczych. Mogą one być wprowadzane do organizmu doustnie lub dożylnie. Farmaceutyki mogą działać miejscowo lub ogólnie.

Niezależnie od sposobu podania jak i czasu działania, wprowadzone do organizmu substancje lecznicze muszą poradzić sobie z szeregiem barier aby dotrzeć do obiektu docelowego. Są to między innymi błony komórkowe, które głównie składają się z cząsteczek fosfolipidowych. Dlatego tak ważne jest, aby substancja lecznicza była w stanie rozpuszczać się w wodzie, aby mogła rozpuścić się w hydrofilowym wnętrzu komórki [5]. Jest to jeden z powodów, dla których w niniejszej pracy badano rozpuszczalność produktów leczniczych w wodzie. Badania prowadzono również biorąc pod uwagę rozpuszczalność w etanolu i 1-oktanolu. Pierwszy z nich jest istotnym medium występującym w transporcie do płynów ustrojowych. 1-Oktanol natomiast reprezentuje strukturę lipidu jako podstawowy budulec błon komórkowych.

Dodatkowo wchłanianie substancji leczniczej jest regulowane przez wielkość stałej kwasowości (pKa). Znając pKa substancji leczniczej łatwo określić, w jakim stopniu ulegnie dysocjacji w danym pH, a więc jaką będzie miał zdolność dyfundowania przez błony biologiczne [7].

4.5.1 Termiczne właściwości substancji leczniczych

W ramach pracy habilitacyjnej zostały wykonane pomiary kalorymetryczne dla 38 substancji aktywnych w celu wyznaczenia wartości entalpii topnienia i ewentualnych entalpii przemian fazowych w ciele stałym oraz zeszklenia. Pomiary zostały wykonane przy użyciu różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC). Metoda DSC umożliwia badanie efektów cieplnych towarzyszących procesom zachodzącym podczas ogrzewania badanej substancji. Polega ona na bezpośrednim pomiarze ciepła wydzielanego lub pochłanianego przez badaną substancję. Stosowana jest do identyfikacji i badania różnych materiałów, zarówno naturalnych jak i syntetycznych.

Wyniki pomiarów DSC przedstawiane są za pomocą wykresów zależności mierzonych własności od temperatury. Otrzymane krzywe reprezentują szybkość zmiany badanego parametru [8,9]. Metoda różnicowej kalorymetrii skaningowej jest wygodna i szybka, a do samego badania potrzebna jest niewielka ilość substancji badanej (próbki mogą być rzędu 0,5 – 30 mg). W standardowych różnicowych kalorymetrach skaningowych możliwe są pomiary w zakresie od -170 °C (z użyciem ciekłego azotu) do 550 °C.

Z termografów różnicowej kalorymetrii skaningowej badanych związków można zauważyć, że charakteryzują się one bardzo wysoką temperaturą topnienia od 347,7 K dla ibuprofenu [H1] do 602,2 K dla triamterenu [H3]. Z kolei entalpia topnienia zmienia się w zakresie od 18,3 kJ·mol⁻¹ dla soli sodowej kwasu meklofenamowego [H1] do

99,73 kJ·mol⁻¹ dla synefryny [H8]. Są to wartości typowe dla związków organicznych. Warto natomiast zwrócić uwagę na fakt, że zaobserwowano przejście fazowe w fazie stałej (*solid – solid phase transition*) tylko dla dwóch związków: dichlorku flufenazyny ($T_{tr,1} = 512,36$ K i $T_{tr,2} = 488,94$ K) [H5] i dichlorku trifluoperazyny ($T_{tr,1} = 450,07$ K) [H5], co jest zwykle charakterystyczne dla substancji leczniczych. Zmiana temperatury zeszklenia w zakresie od 262,9 K dla triamterenu [H3] do 380,8 K dla soli sodowej kwasu meklofenamowego [H1], jest obserwowana dla wielu związków organicznych (19 badanych produktów leczniczych). Różnica zmiany pojemności cieplnej w temperaturze zeszklenia badanych związków waha się w zakresie od 79,4 J·mol⁻¹·K⁻¹ dla estronu [H2] do 358,0 J·mol⁻¹·K⁻¹ dla cymetydyny [H3] w mierzonym zakresie temperatur.

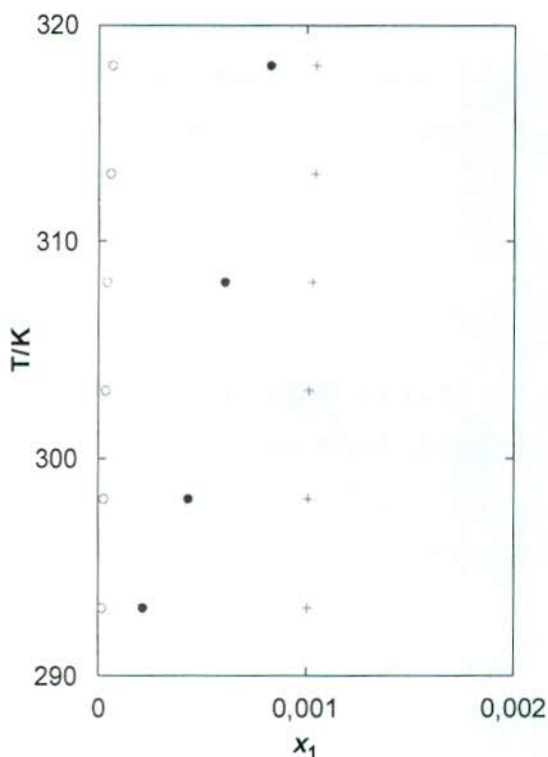
4.5.2 Równowagi fazowe

Badanie rozpuszczalności substancji leczniczych w funkcji temperatury prowadzone jest niezwykle rzadko, i głównie ogranicza się do rozpuszczalności leków jedynie w wodzie lub różnych układach buforowanych w jednej temperaturze 25°C lub 37°C. W pracach [H1-H9] zbadano rozpuszczalności wybranych substancji leczniczych w wodzie oraz w wybranych alkoholach. Rozpuszczalności substancji leczniczych wyznaczano przy użyciu różnych technik pomiarowych. Wyznaczone diagramy fazowe równowag ciało stałe – ciecz zostały skorelowane przy użyciu prostych modeli termodynamicznych.

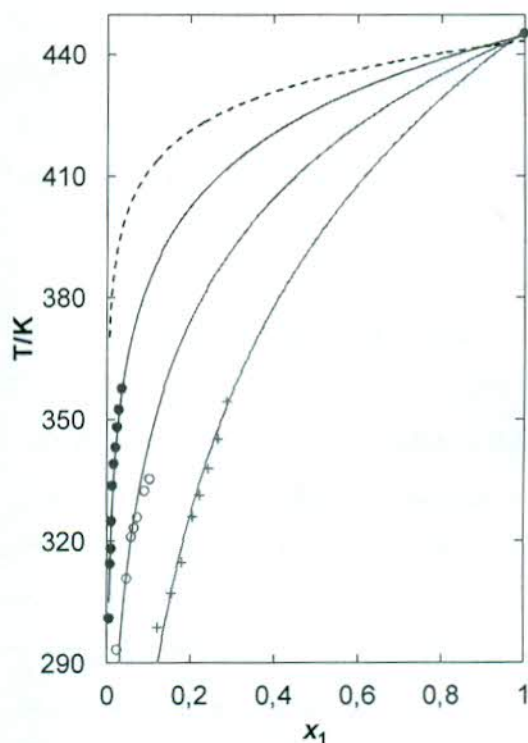
Diagramy fazowe wyznaczono metodą syntetyczną (dynamiczną), która polegała na wizualnym pomiarze temperatury w momencie zaniku ostatniego kryształka substancji rozpuszczanej (stałej). Każdy pomiar przedstawiał inny ułamek molowy substancji aktywnej, który został uprzednio przygotowany wagowo. Ograniczeniem metody dynamicznej jest jej niska czułość w stosunku do układów o małym ułamku molowym substancji stałej, czyli w przypadku substancji bardzo słabo rozpuszczalnych (poniżej 10⁻⁴ ułamka molowego). Krzywe równowagi takich układów zostały więc wyznaczone metodą statyczną. Stężenia badano za pomocą spektrofotometrii UV-ViS.

Wszystkie substancje badane są dużymi związkami aromatycznymi z jednym pierścieniem aromatycznym (ibuprofen [H1], atenolol [H2], cymetydyna [H3], synefryna [H8], chlorek izoprenaliny [H8], dwuwinian metaraminolu [H8], chlorek metoksyfenaminy [H9], chlorek oktopaminy [H9] i chlorek pargiliny [H9]) lub kilkoma pierścieniami aromatycznymi, których rozpuszczalność w wodzie, lub alkoholach jest zazwyczaj bardzo mała. Podjęto się próby wykonania diagramów fazowych dla badanych substancji w układach, których rezultaty mogłyby dostarczyć pewnych wartościowych informacji

o charakterze aplikacyjnym. Łącznie zbadano 107 układów dwuskładnikowych substancja lecznicza (1) + rozpuszczalnik (2), które skorelowano przy użyciu równań opartych na teorii stężenia lokalnego: Wilsona – 32 korelacje, NRTL – 28, UNIQUAC – 22. Przykładowe diagramy fazowe przedstawiono na wykresie 1 i 2.



Wykres 1. Równowaga ciało stałe - ciecz w układzie {teobromina (1) + rozpuszczalnik (2)} (+) woda; (o) etanol; (•) 1-oktanol [H6].



Wykres 2. Równowaga ciało stałe - ciecz w układzie {pargilina (1) + rozpuszczalnik (2)} (+) woda; (o) etanol; (•) 1-oktanol. Linie ciągłe – korelacja równaniem Wilsona dla etanolu i 1-oktanolu, równaniem UNIQUAC dla wody. Linia przerywana - rozpuszczalność doskonała [H9].

O dokładności odwzorowania pomiarów świadczą niskie wartości odchyłeń standardowych (od $\sigma_T = 0.17$ K dla pentoksyfiliny w etanolu [H1] do $\sigma_T = 12.99$ K dla matoksyfenaminy HCl w wodzie [H9] i $\sigma_T = 11.98$ K dla oktopaminy HCl w wodzie [H9]). Matoksyfenamina HCl oraz oktopamina HCl to farmaceutyki, które pod względem działania farmakologicznego zaliczają się do grupy substancji leczniczych wpływających na ośrodkowy układ nerwowy, a pod względem chemicznym są solami zawierającymi jeden pierścień aromatyczny.

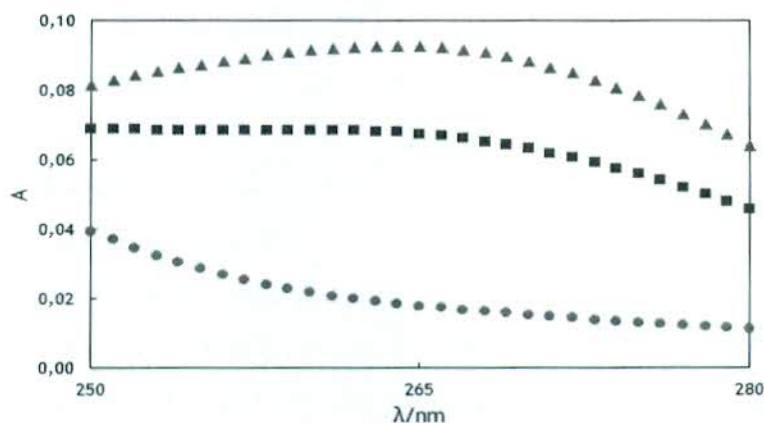
Rozpuszczalność wszystkich substancji leczniczych jest nieco niższa lub wyższa od „rozpuszczalności doskonałej” (współczynnik aktywności w roztworze jest większy lub mniejszy od jedności) w mierzonym zakresie stężeń. Ponadto analizując substancje badane, posiadające jeden pierścień aromatyczny można zaobserwować fakt, że zmniejszanie polarności cząsteczki uzyskuje się poprzez zabieg dodawania grup metylowych, co zwiększa rozpuszczalność. Substancje, które w swojej budowie posiadają więcej grup polarnych niż niepolarnych wykazują lepszą rozpuszczalność w wodzie niż w 1-oktanolu. Rozpuszczalność wyższa w etanolu niż w 1-oktanolu jest typowym zachowaniem dla większości substancji organicznych z polarnymi grupami funkcyjnymi w swej strukturze, co uzasadnia podawanie ich w roztworach alkoholowych. W pozostałych substancjach leczniczych lepiej rozpuszczalnych w 1-oktanolu przeważa aromatyczna struktura cząstki substancji, a nie grupy funkcyjne, co stwarza możliwość stosowania tych produktów leczniczych zewnętrznie na skórę. Rozpuszczalność w wodzie, badana metodą wizualną, ma zastosowanie wyłącznie dla substancji posiadających grupy polarne -OH, -NH, -NH₂, tj. pentoksyfilina [H1], nadolol i atenolol [H2], cymetydyna [H3], teofilina i 7 (β-Hydroksyetylo) teofilina [H6], synefryna, chlorek izoprenaliny oraz dwuwinian metaraminolu [H8]. W układach tych tworzy się wiązanie wodorowe z wodą. Z termodynamicznego punktu widzenia rozpuszczalność także jest silnie zależna od temperatury topnienia i entalpii topnienia. Ibuprofen z najniższą temperaturą topnienia $T_{fus,1} = 347,7$ K [H1] oraz perfenazyna - $T_{fus,1} = 366,8$ K [H7] wykazują wysoką rozpuszczalność w alkoholach, natomiast triamteren z najwyższą temperaturą topnienia $T_{fus,1} = 602,2$ K wykazuje bardzo małą rozpuszczalność we wszystkich rozpuszczalnikach [H3]. W ten sposób estron z wyższą temperaturą topnienia ($T_{fus,1} = 527,1$ K) jest znacznie gorzej rozpuszczalny w 1-oktanolu niż bifonazol ($T_{fus,1} = 423,0$ K) [H2]. Kwas meklofenamowy z najniższą entalpią topnienia $\Delta_{fus}H_1 = 18,3$ kJ·mol⁻¹ [H1] lepiej rozpuszcza się we wszystkich rozpuszczalnikach niż lobelina HCl ($\Delta_{fus}H_1 = 99,7$ kJ·mol⁻¹) [H7].

Porównanie krzywych likwidusu wskazuje, że struktura związku, liczba pierścieni aromatycznych i grup polarnych w cząsteczce, temperatura topnienia (lub entalpia topnienia), interakcja z rozpuszczalnikiem ma ścisły związek z podawaniem produktu leczniczego.

4.5.3 Stała kwasowości

Badania pKa substancji leczniczej przysparzają niemałych trudności z uwagi na niską rozpuszczalność większości substancji aktywnych w roztworach wodnych. Sytuacja ta sprawia, iż najpowszechniejsze przy wyznaczaniu pKa pomiary potencjometryczne z uwagi

na niskie stężenia substancji leczniczej obarczone są dużym błędem. W celu podwyższenia rozpuszczalności substancji aktywnej stosuje się rozpuszczalniki dwuskładnikowe, a następnie otrzymane wyniki ekstrapoluje się do czystej wody. Dlatego, w pracach [H1-H11] zastosowano pomiary spektrofotometryczne, ze względu na dużą dokładność pomiarów przy niskich stężeniach substancji leczniczej. Za pomocą metody spektrofotometrycznej Batesa - Schwarzenbacha wyznaczono wartości pK_a dla 26 badanych substancji [H1-H11]. Wykres 3 pokazuje przykładowe widma, za pomocą których wyznaczono eksperymentalnie stałą kwasowości.



Wykres 3. Wyniki eksperymentalne dla fenyllobutazonu. Zależność absorbancji od długości fali: (▲) NaOH, (●) HCl, (■) bufor [H3].

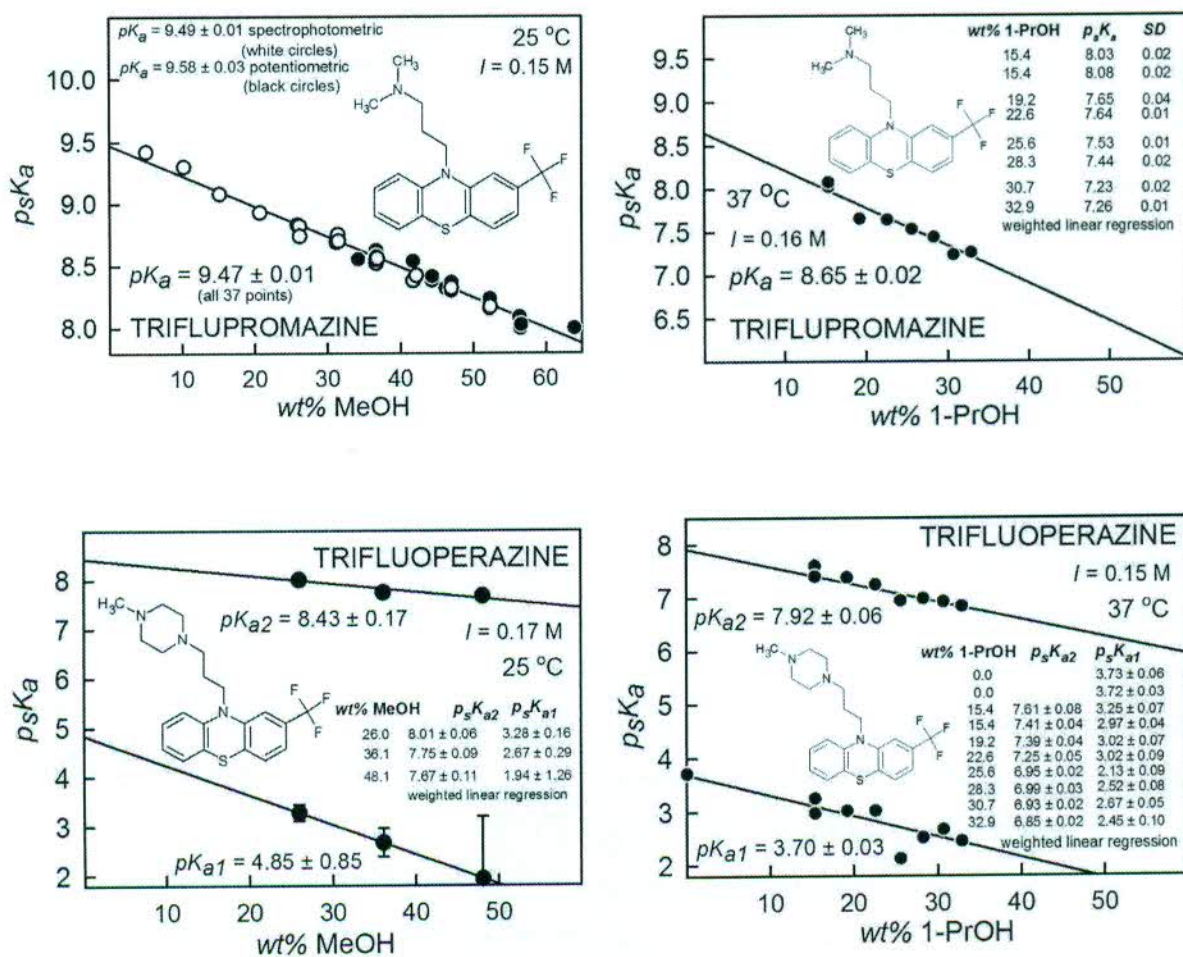
Niektóre wartości pK_a oszacowane metodą Batesa-Schwarzenbacha obarczone są pewnymi błędami systematycznymi, prawdopodobnie ze względu na tworzenie się miceli. Metody spektrofotometryczne pomimo wielu zalet nie mogą być stosowane do wszystkich substancji, dlatego dla substancji leczniczych pochodnych fenotiazyny (charakteryzujących się małą rozpuszczalnością i aktywnością powierzchniową) wartości pK_a zostały wyznaczone za pomocą specjalnie zaprojektowanego analizatora, który łączy ze sobą metodę potencjometryczną i spektrofotometryczną [H12] [10,11,12,13]. Niektóre ze związków okazały się trudniejsze do scharakteryzowania i dlatego wartości pK_a dla flufenazyny, perfenazyny i trifluoperazyny wyznaczono następującymi metodami (a) spektrofotometryczną w roztworze wodnym, (b) potencjometryczną w roztworze wodnym, (c) potencjometryczną przy użyciu 1-propanolu jako współrozpuszczalnika.

Potencjometryczne pomiary pK_a w roztworze wodnym są szczególnie problematyczne dla substancji leczniczych trudnorozpuszczalnych w wodzie, nawet w temperaturze 37 °C. W bardzo rozcieńczonym roztworze było możliwe spektrofotometryczne określenie wartości pK_a dla promazyny HCl. Niektóre spektrofotometryczne miareczkowania (dla

chlorpromazyny·HCl, tryflupromazyny) musiały zostać przerwane z powodu wytrącenia fazy stałej przy $\text{pH} > 9,5$. W takim przypadku końcowe spektrofotometryczne wartości pK_a obliczono jako wartości średnie ze wszystkich miareczkowań.

Najlepsze wyniki zostały otrzymane poprzez liniową ekstrapolację pozorną pK_a z $n\text{-PrOH}/\text{H}_2\text{O}$ (w temperaturze 37°C) i $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (w temperaturze 25°C) mieszaniny od zera współrozpuszczalnika.

Przykładowe wyniki pomiarów przedstawiono na wykresie 4, liniowej zależności współrozpuszczalnika dla substancji leczniczych pochodnych fenotiazyny w temperaturze 25 i 37°C [H11].



Wykres 4. Wazona regresja liniowa psK_a w funkcji % wagowych współrozpuszczalnika, pochodnych fenotiazyny w temperaturze 25°C ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$) i 37°C ($n\text{-PrOH}/\text{H}_2\text{O}$), ● – oznaczenia potencjometryczne, ○ – dane spektrofotometryczne.

Alternatywą dla metod eksperymentalnych są teoretyczne metody obliczeniowe pKa. Wyznaczone eksperymentalnie wartości pKa różnią się nieznacznie od danych literaturowych. Badania pKa pokazują która forma substancji leczniczej jest aktywna w pewnym zakresie pH oraz dają wskazówki odnośnie dawkowania substancji leczniczej. Ze wzrostem pKa, stała dysocjacji substancji leczniczej, K maleje, co oznacza, że substancja słabiej dysocjuje.

4.5.4 Rozpuszczalności substancji leczniczych w funkcji pH

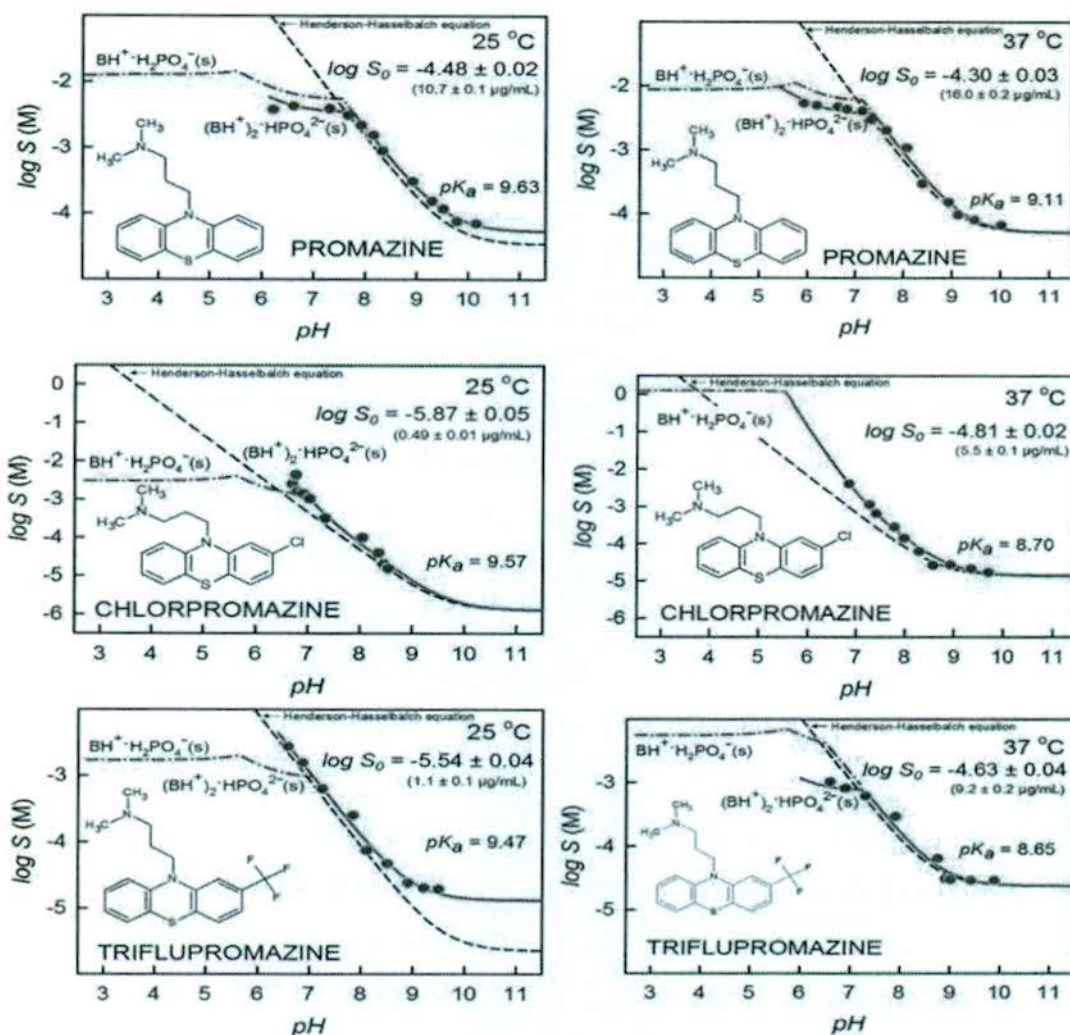
W ramach pracy została wyznaczona rozpuszczalność substancji leczniczych w roztworach wodnych w funkcji pH, do oznaczeń ilościowych substancji użyto wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC). Celem było określenie na jakim odcinku przewodu pokarmowego następuje efektywne rozpuszczenie się substancji leczniczej, a zatem i jej wchłanianie [H10, H11]. Odniesienie rozpuszczalności w wodzie do rozpuszczalności w funkcji pH zostało skorelowane przy pomocy równania Hendersona-Hasselbacha (HH). W tym celu wyznaczono wartości stałych kwasowości badanych związków. Jednocześnie znajomość pKa pozwoliła określić, która forma substancji leczniczej jest w wyższym stężeniu w tkance, oraz daje wskazówki odnośnie dawkowania produktu leczniczego.

Wiele substancji leczniczych wytrąca się w szerokim zakresie pH tworząc stałe fazy w kontakcie z rozpuszczalnymi monomerami, i często również tworzą się rozpuszczalne w wodzie sub-micelarne agregaty (np. dimery, trimery), a w niektórych przypadkach całkowicie uformowane micelle. Oczekuje się, że takie agregaty będą charakteryzować się wysoką rozpuszczalnością i będą znacząco zależeć od temperatury, ale ich zachowanie jest słabo scharakteryzowane. Do tworzenia miceli skłonne są związki powierzchniowo czynne – pochodne fenotiazyny. Attwood i współ. [14] stwierdzili, że w wodnych roztworach chlorowodoru promazyny i chlorowodoru chlorpromazyny w temperaturze 34 °C tworzą się małe micelle w agregowanych jednostkach 11 monomerów. Zograf i Zarenda [15] zauważyli że, 2-5 μM (poniżej granicy rozpuszczalności) roztwór alkaliczny (pH 9-12) chlorpromazyny (*wolnej zasady*) nie wykazywał aktywności powierzchniowej. Jednakże, 30 μM chlorowodorek chlorpromazyny przy pH 9 wytworzony z trwałych roztworów przesyconych wykazywał lepszą rozpuszczalność niż w krystalicznie wolnej zasadzie. Dlatego podjęto się scharakteryzowania zachowania rozpuszczalności w buforowanych roztworach wodnych w funkcji pH substancji leczniczych słabo rozpuszczalnych, działających na ośrodkowy układ nerwowy – pochodnych fenotiazyny [H11], które należą do neuroleptyków i silnie blokują receptory dopaminy [16,17]. Do analizy rozpuszczalności

zastosowano symulację komputerową *pDISOL-X*TM (*in-ADME* Research) [H11]. Matematyczne podejście do *pDISOL-X* zostało opisane przez Volgyja [18], a program został zastosowany jedynie w pięciu niedawno opublikowanych pracach [H11] [19,20, 21,22]. Nowa metoda analizy danych używa rozpuszczalności w zależności od pH (logS-pH). Algorytm działania mas bierze pod uwagę wkład wszystkich składników obecnych w roztworze (również składników buforu). Bierze pod uwagę dowolną liczbę praktycznych reakcji i oszacowuje stałe, które są następnie dopracowywane przez ważoną nieliniową regresję metodą najmniejszych kwadratów. Program wstępnie zakłada stan zawiesiny stałego leku w roztworze, zawiesiny nasyconej w szerokim zakresie pH (1 – 12). Siła jonowa (*I*) jest dokładnie obliczona na każdym kroku, a wartości pKa są odpowiednio dostosowane do zmiany siły jonowej. W artykule [H11] wykazano, że literaturowe wartości stałych kwasowości wyznaczone za pomocą elektroforezy kapilarnej o sile jonowej 0,05 niewiele się różnią od stałych wyznaczonych przy *I* = 0,15 M. Wykazano, że zmiany wartości stałych kwasowości zasad monoprotonowych są minimalne przy zmianie siły jonowej w zakresie 0,05 – 0,15 M.

Nie jest łatwo regulować wartości siły jonowej przy pomiarze rozpuszczalności w funkcji pH, zwłaszcza jeśli lek występuje w postaci soli lub tworzy agregaty lub wytracają się sole. Siła jonowa może się zmienić w zależności od pH roztworu. Ponadto, zastosowanie 0,15 M buforu fosforanowego przyczynia się do całkowitej zmiany siły jonowej. Wartość odniesienia siły jonowej (*I*_{ref}) jest równa średniej wartości siły jonowej określonej dla pKa (np. 0,15 M).

Wyniki analizy profili rozpuszczalności w funkcji pH w temperaturze 25 i 37 °C przedstawiono na wykresie 5.



Wykres 5. Profile rozpuszczalności pH dla pochodnych fenotiazyny w temperaturze 25 i 37 °C [H11].

Krzywe przerywane na wykresie 5 obliczono z równania Hendersona-Hasselbalcha (HH), a linie ciągłe są krzywymi najlepiej pasującymi do zmierzonych wartości rozpuszczalności ($\log S$), obliczonymi z równań bilansu masy odpowiadającym stałym dla proponowanych reakcji. Reakcje przedstawione są na ogólnym przykładzie monoprotowej słabej zasady (B), gdzie roztwór nasycony może być określony równaniem i odpowiednim współczynnikiem reakcji:





Rozpuszczalność substancji czynnej w określonym pH określa się jako sumę bilansu masy stężeń wszystkich związków rozpuszczonych w fazie wodnej, dostosowanych do stopnia agregacji:

$$\begin{aligned} S &= [B] + [BH^+] + 2 [B_2H_2^{2+}] + 2 [B_2H^+] + 2 [B_2] \\ &= [B] + [H^+][B]/K_a + 2 K_2^{B_2H_2} [H^+]^2[B]^2/K_a^2 + 2 K_2^{B_2H} [H^+][B]^2/K_a + 2 K_2^{B_2} [B]^2 \end{aligned} \quad (8)$$

Można zauważyć, że profil rozpuszczalności (zależność $\log S - pH$) w jednym punkcie przecina się z krzywą rozpuszczalności (np. dla pH 7,8 dla promazyny, wykres 5). Punkt ten nosi nazwę pK_a^{Gibbs} , a termin ten został wprowadzony przez Avdeffa [23], a następnie opracowany przez Strenga [24]. W literaturze punkt ten jest często nazywany „pH_{max}”, co wskazuje, że w tym punkcie rozpuszczalność osiąga wartość maksymalną. Jednak termin ten jest ogólny, ponieważ może występować w rozpuszczalności znacznie poniżej wartości maksymalnej, np. w solach fosforanowych werapamilu, karwedilolu, tiorydazyny [25]. Równanie 8 może być przekształcone i zawierać tylko stałe i $[H^+]$ (jako jedyną zmienną). Dla $pH > pK_a^{Gibbs}$, gdzie wolna zasada jest osadem $[B]$ w stanie stałym wprowadzono S_0 (jako „rzeczywistą” rozpuszczalność):

$$\begin{aligned} \log S &= \log S_0 + \log (1 + [H^+]/K_a + 2 S_0 \{ K_2^{B_2H_2} [H^+]^2/K_a^2 + K_2^{B_2H} [H^+]/K_a + K_2^{B_2} \}) \\ &= \log S_0 + \log \left(\begin{aligned} &1 + 10^{+pK_a - pH} + 2S_0 \cdot \\ &\left\{ 10^{+\log K_2^{B_2H_2} + 2pK_a - 2pH} + 10^{+\log K_2^{B_2H} + pK_a - pH} + 10^{+\log K_2^{B_2}} \right\} \end{aligned} \right) \end{aligned} \quad (9)$$

Jeśli pomiary rozpuszczalności prowadzi się w roztworze kwaśnym ($pH < pK_a^{Gibbs}$) z wystarczającą ilością dodanych składników, aby rozpuszczalność produktów $[BH^+]^2 [HPO_4^{2-}]$ i/lub $[BH^+] [H_2PO_4^-]$ została przekroczona, wówczas w równaniu 8 będzie występowała stała wartość $[BH^+]$ zamiast $[B]$ i S_0 zostanie zastąpione wyrażeniem na iloczyn rozpuszczalności.

Analiza pDISOL-X w dwudziestu pięciu trudno rozpuszczalnych zasad z jedną wartością pK_a [20], oraz wykorzystanie pomiarów rozpuszczalności w funkcji pH ($\log S - pH$) w 0,15 M

buforze fosforanowym [26] wykazały korelację między „rzeczywistą” rozpuszczalnością S_0 a dwoma produktami rozpuszczalności fosforanu:

$$\log K_{sp}^{2:1} = -0.76 + 1.20 \log S_0 \quad (10)$$

$$\log K_{sp}^{1:1} = -0.53 + 0.55 \log S_0 \quad (11)$$

Te nowe równania rozpuszczalności – przewidywania zostały zastosowane dla pochodnych fenotiazyny [H11]. Na wykresie 5 krzywe przerywane (kropka-kreska) są oparte na przewidywaniu. Przewidywanie pokrywa się z danymi eksperymentalnymi dla promazyny HCl w obu temperaturach (25 i 37 °C) i dla triflupromazyny w temperaturze 37 °C. Równania (10) i (11) [H11] mogą być stosowane w planowaniu warunków doświadczenia w badaniach poświęconych scharakteryzowaniu rozpuszczalności substancji leczniczych.

4.5.5 Wpływ cyklodekstryn na rozpuszczalność substancji leczniczych

Cyklodekstryne najczęściej otrzymuje się przez enzymatyczną degradację skrobi. W pierwszej kolejności zachodzi reakcja rozszczepienia łańcuchów polisacharydowych, a w drugiej kolejności reakcja cyklizacji tychże łańcuchów [27]. Cyklodekstryne z uwagi na swą specyficzną budowę oraz właściwości toksykologiczne stosowane są w medycynie, jako substancje stabilizujące leki oraz zwiększające ich rozpuszczalność [28]. Do najczęściej spotykanych cyklodekstryn należą α -, β - i γ -cyklodekstryne. Są to związki o budowie krystalicznej i jednorodnej, zbudowane odpowiednio z 6, 7 i 8 reszt D-glukozy połączonych ze sobą wiązaniem α -1,4-glikozydowym. Pierścień cyklodekstryny zawiera dwa rodzaje grup hydroksylowych: grupy –OH znajdują się w pozycji C-6 oraz w pozycjach C-2 i C-3. Grupy –OH w pozycjach (2) i (3) rozmieszczone są po jednej stronie pierścienia a grupy –OH w pozycji (6) leżą po drugiej stronie pierścienia. Pierścień α -, β - i γ -cyklodekstryn, ustawienie cząsteczki, stopień wiązania wodorowego pomiędzy grupami hydroksylowymi C-2 i C-3 jest różny dla każdej z tych cyklodekstryn. Grupy hydroksylowe C-2 i C-3 sąsiednich jednostek glukozy w β -cyklodekstrynie są skierowane w taki sposób, że bardzo silnie oddziałują na siebie. W wyniku tego słabo oddziałują z polarnymi cząsteczkami wody. W przypadku pierścienia α -cyklodekstryny, gdzie mimo, że naprężenia w pierścieniu są większe niż w β -cyklodekstrynie ze względu na mniejszą średnicę pierścienia, grupy hydroksylowe układają się w taki sposób, że oddziałują ze sobą znacznie słabiej. Dlatego możliwe jest dużo silniejsze oddziaływanie tych grup z cząsteczkami wody. W rezultacie α -cyklodekstryna jest dużo lepiej rozpuszczalna w wodzie niż β -cyklodekstryna. W cząsteczce γ -cyklodekstryny występuje jeszcze mniejsze oddziaływanie między grupami hydroksylowymi sąsiednich jednostek

glukozowych, przez co cyklodekstryna ta najlepiej rozpuszcza się w wodzie. Rozpuszczalność kompleksów cyklodekstryn może dość istotnie różnić się od rozpuszczalności czystych cyklodekstryn. Jest to uzależnione przede wszystkim od rodzaju „cząsteczki gościa”. Niektóre związki tworzą nierozpuszczalne kompleksy, a inne tworzą bardzo dobrze rozpuszczające się kompleksy, w wielu przypadkach znacznie lepiej niż w przypadku nieskompleksownych cyklodekstryn.

Za powstawanie trwałych kompleksów odpowiedzialne są wiązania wodorowe, siły van der Waalsa, oddziaływania typu dipol – dipol itp. W większości przypadków proces kompleksowania jest regioselektywny i stereospecyficzny a cyklodekstryny wykazują selektywność substratową. Czynniki powodującymi stereoselektywne tworzenie się kompleksów jest kształt i wielkość wnęki cyklodekstryny. Głębokość wnęki wszystkich wyżej wspomnianych cyklodekstryn jest identyczna i wynosi 8 Å. Szerokość zależy od liczby jednostek glukozowych tworzących pierścieni. Tylko cząsteczka gościa, posiadająca odpowiedni kształt i wielkość może zostać skompleksowana przez cząsteczkę cyklodekstryny.

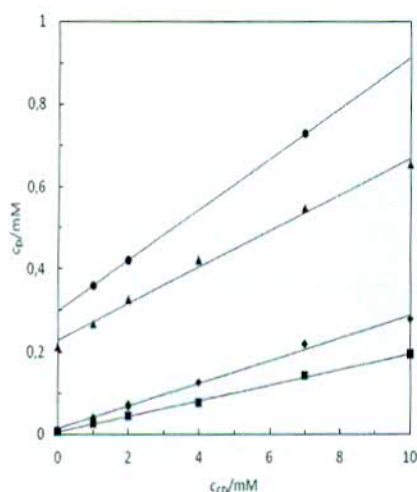
Niepodstawione cyklodekstryny mają sztywną strukturę ze względu na wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe pomiędzy grupami wodorotlenowymi –OH w pozycjach (2) i (3) sąsiadujących jednostek glukozowych. Modyfikacje grup –OH (2), –OH (3) i –OH (6) w istotny sposób zmieniają właściwości fizyczne wnęki oraz strukturę tworzących się kompleksów inkluzyjnych. Modyfikacja grup –OH (2) i –OH (6) przez przyłączenie grupy metylowej powoduje, że wnęka zwiększa swoją głębokość, dzięki czemu cząsteczki gościa mogą wnikać głębiej i być silniej kompleksowane [27]. Odpowiednie pochodne cyklodekstryn wykazują również właściwości selektywnego i specyficznego kompleksowania cząsteczek gości, co wykorzystuje się do rozdzielania racematów [29].

Cyklodekstryny poza poprawą rozpuszczalności substancji leczniczych stabilizują je chroniąc przed wpływem środowiska zewnętrznego. W farmacji stosuje się głównie hydroksypropylo- pochodne cyklodekstryn z uwagi na ich znacznie lepszą rozpuszczalność w wodzie w porównaniu do cyklodekstryn naturalnych (niepodstawionych) [30].

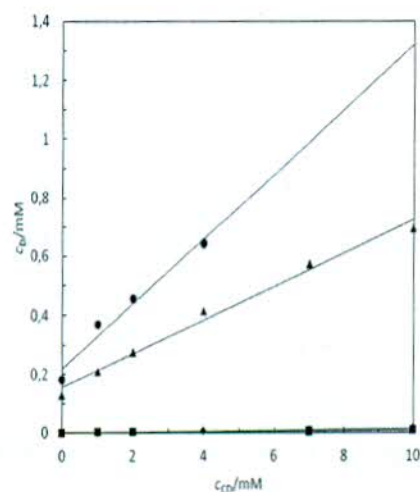
Cyklodekstryny dzięki zwiększaniu rozpuszczalności substancji leczniczych zwiększają też ich biodostępność w organizmie, a tym samym przyswajalność [31,32]. Do tej pory zbadanych zostało bardzo wiele kompleksów cyklodekstryna – lek o kluczowym znaczeniu m.in. w leczeniu antybiotykami oraz chorób i sytuacji, w których ważne jest dostarczenie wysokiej dawki substancji do organizmu, m.in. grzybicy [33], w znieczuleniach miejscowych

[34,35], alergii [36], chorobach nowotworowych [37], zakażeniach wirusem HIV [38,39], leczeniu immunomodulacyjnym [40], depresji [41], chorobach bakteryjnych [42]. Do ciekawszych badań zaliczyć można: wpływ cyklodekstryn na przechodzenie substancji leczniczej przez półprzepuszczalną membranę [43,44], tworzenie formułacji o wchłanianiu płucnym [45], ocznym [46], skórnym [47], donosowym [48] czy jelitowym [49]. Uważa się, że produkt leczniczy dostarczony w formie kompleksu z cyklodekstryną może uwalniać się do organizmu znacznie szybciej niż substancja lecznicza w formie samodzielnej [50].

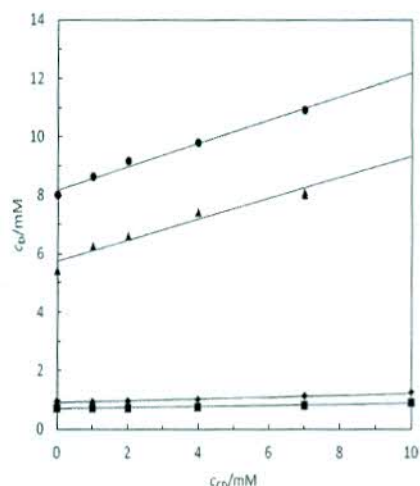
W toku badań eksperymentalnych zmierzono wpływ stosowania cyklodekstryn na rozpuszczalność kwasu flufenamowego, kwasu mefenamowego i kwasu niflumowego. Struktura chemiczna wszystkich badanych substancji jest podobna. Grupy metylowe występujące w kwasie mefenamowym odpowiedzialne są za obniżenie jego rozpuszczalności w wodzie oraz za poprawienie oddziaływań z cyklodekstryną, co wyrażone jest przez stosunkowo wysoką stałą trwałości kompleksów w obu temperaturach. Jediną różnicą w budowie chemicznej pomiędzy kwasem flufenamowym i kwasem niflumowym jest obecność atomu azotu w pierścieniu aromatycznym kwasu niflumowego. Konsekwencją tego jest bardziej hydrofilowy charakter kwasu niflumowego, co odzwierciedla się wyższą rozpuszczalnością w wodzie a także niższymi wartościami stałej trwałości kompleksu z hydroksypropylo- β -cyklodekstryną [H12].



Wykres 6. Wpływ 2HP- β -CD na rozpuszczalność kwasu flufenamowego w funkcji temperatury oraz pH. Punkty eksperymentalne: ■, pH = 2, $T = 298,15$ K; ◆, pH = 2, $T = 310,15$ K; ▲, pH = 7, $T = 298,15$ K; ●, pH = 7, $T = 310,15$ K, linie proste obliczone na drodze regresji liniowej.



Wykres 7. Wpływ 2HP- β -CD na rozpuszczalność kwasu mefenamowego w funkcji temperatury oraz pH. Punkty eksperymentalne: ■, pH = 2, $T = 298,15$ K; ◆, pH = 2, $T = 310,15$ K; ▲, pH = 7, $T = 298,15$ K; ●, pH = 7, $T = 310,15$ K, linie proste obliczone na drodze regresji liniowej.



Wykres 8. Wpływ 2HP- β -CD na rozpuszczalność kwasu niflumowego w funkcji temperatury oraz pH. Punkty eksperymentalne: ■, pH = 2, $T = 298,15$ K; ◆, pH = 2, $T = 310,15$ K; ▲, pH = 7, $T = 298,15$ K; ●, pH = 7, $T = 310,15$ K, linie proste obliczone na drodze regresji liniowej.

Dla każdego z układów pomiarowych oszacowano również współczynniki poprawy rozpuszczalności R , stałe trwałości kompleksu K_s i stałe dysocjacji kompleksu K_d . Współczynnik poprawy rozpuszczalności został obliczony jako iloczyn rozpuszczalności leku w buforze w obecności cyklodekstryny do rozpuszczalności leku w buforze o tym samym pH.

Tabela 1. Rozpuszczalność pochodnych kwasu antranilowego w roztworach buforowych (pH = 2 i pH = 7) w temperaturze 298,15 K i 310,15 K. współczynnik poprawy rozpuszczalności, R , stałe trwałości kompleksu, K_s , oraz stałe dysocjacji kompleksu K_d .

pH	T/K	C_D /mM	R	K_s/M^{-1}	$K_d \cdot 10^3/M$
kwas mefenamowy					
2	298,15	0,001	6,4	539	1,86
	310,15	0,001	17,3	1627	0,62
7	298,15	0,155	4,6	383	2,61
	310,15	0,220	6,0	562	1,78
kwas niflumowy					
2	298,15	0,698	1,3	26	38,9
	310,15	0,925	1,3	33	29,2
7	298,15	5,754	1,6	96	10,4
	310,15	8,171	1,5	82	12,2
kwas flufenamowy					
2	298,15	0,006	31,0	3055	0,33
	310,15	0,015	19,0	1850	0,54
7	298,15	0,228	2,9	202	4,95
	310,15	0,298	3,0	218	4,59

W przypadku kwasu mefenamowego oraz flufenamowego współczynnik poprawy rozpuszczalności maleje ze wzrostem pH, podobnie jak stała trwałości kompleksu. W przypadku kwasu niflumowego sytuacja przedstawia się odwrotnie, gdzie wraz ze wzrostem pH współczynnik poprawy rozpuszczalności oraz stała trwałości kompleksu rosną. Najwyższe wartości współczynnika poprawy rozpuszczalności odnotowano dla układów, w których badana substancja lecznicza charakteryzowała się bardzo niską rozpuszczalnością, tj. w przypadku kwasu mefenamowego oraz kwasu flufenamowego w pH = 2. Dla większości badanych układów (wyjątek stanowi kwas niflumowy w pH = 7, gdzie odnotowano niewielki spadek współczynnika poprawy rozpuszczalności) rozpuszczalność substancji leczniczych w obecności cyklodekstryn rosła wraz ze wzrostem temperatury.

Wyznaczono również standardowe termodynamiczne molowe funkcje tworzenia się kompleksów lek-cyklodekstryna, takie jak: entalpia przemiany, ΔH° , entropia przemiany, ΔS° , oraz entalpia swobodna, ΔG° na podstawie poniższych zależności:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_s \quad (12)$$

$$\log \left(\frac{K_2}{K_1} \right) = \frac{-\Delta H^\circ}{2,303R} \left(\frac{T_2 - T_1}{T_1 T_2} \right) \quad (13)$$

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ, \quad T = \text{const} \quad (14)$$

gdzie K_1 i K_2 odnoszą się do stałej trwałości kompleksu odpowiednio w temperaturze T_1 i T_2 .

Tabela 2. Termodynamiczne parametry reakcji kompleksowania, tj. energia swobodna ΔG° , entalpia przemiany ΔH° oraz entropia przemiany ΔS° w temperaturze $T = 298,15$ K i pH = 7.

Lek	$\Delta G^\circ / (\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$	$\Delta H^\circ / (\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$	$\Delta S^\circ / (\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1})$
kwas mefenamowy	-14.7	-24.6	-33.0
kwas niflumowy	-11.3	-10.0	4.3
kwas flufenamowy	-19.9	-4.9	50.2

Ujemne wartości entalpii i entropii uzyskane dla kwasu mefenamowego sugerują, iż oddziaływanie lek-cyklodekstryna oparte jest na siłach van der Waalsa. Z drugiej strony za tworzenie się kompleksów z kwasem niflumowym i flufenamowym odpowiadają oddziaływania hydrofobowe. Silniejsze oddziaływanie hydrofobowe zaobserwowano dla kwasu flufenamowego co jest zgodne z wcześniejszymi wnioskami na temat hydrofobowości tego związku [H12].

4.5.6 Podsumowanie

W ramach pracy habilitacyjnej zbadano rozpuszczalność substancji leczniczych w funkcji temperatury w wodzie, etanolu oraz w 1-oktanolu. Wyznaczono 107 diagramów fazowych układów dwuskładnikowych ciało stałe-ciecz, które opisano za pomocą modeli termodynamicznych. Wykonano pomiary kalorymetryczne dla 38 substancji leczniczych, w celu wyznaczenia właściwości termofizycznych stosowanych substancji. Wyznaczono wartości stałych kwasowości dla 38 substancji leczniczych w temperaturze 298,15 K i 22 substancji w temperaturze 310,15 K, co pozwala określić, która forma substancji aktywnej jest w wyższym stężeniu w tkance, oraz daje wskazówki odnośnie dawkowania produktu leczniczego.

Substancje lecznicze o małej rozpuszczalności charakteryzują się zmienną przyswajalnością, co często stanowi ograniczenie w stosowaniu danego leku, pomimo potencjalnych, pożądanych właściwości. Stąd też drugi istotny kierunek badań polegający na znalezieniu substancji poprawiających rozpuszczalność, a co za tym idzie przyswajalność substancji leczniczych.

Podsumowując powyższe badania przetestowano również rozpuszczalność substancji aktywnych w soku żołądkowo-jelitowym oraz wchłanianie substancji w jelicie, co było kolejnym celem badań rozpuszczalności w funkcji pH. W pracy wyznaczono 22 (11 w temperaturze 298,15 K i 11 w temperaturze 310,15 K) zależności rozpuszczalności od pH dla wybranych produktów leczniczych metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), które skorelowano równaniem Henderson-Hasselbalcha (HH). Dla substancji leczniczych pochodnych fenotiazyny zastosowano symulację komputerową *pDISOL-XTM*, której analiza pozwoliła na znalezienie korelacji między rozpuszczalnością „rzeczywistą” a produktami rozpuszczalności. Równania te mogą być wykorzystywane w planowaniu badań, do scharakteryzowania rozpuszczalności substancji leczniczych w funkcji pH w danej temperaturze. Badania właściwości fizykochemicznych są podstawą nowych technologii leków, i są ważne z punktu widzenia zastosowań farmakologicznych.

Rozpuszczalność substancji leczniczych jest istotnym czynnikiem, wpływającym na jego biodostępność w organizmie ludzkim. W związku z presją gospodarczą oraz humanitarną na rzecz poprawy efektywności produktów leczniczych, informacje o wpływie czynników kompleksujących na rozpuszczalność substancji, oraz metod obliczeniowych szybkiego i dokładnego oszacowania rozpuszczalności są wysoce pożądane.

W ramach pracy habilitacyjnej podjęta została przeze mnie taka tematyka ponieważ aktualnie w literaturze naukowej znajduje się bardzo niewielka ilość danych

eksperymentalnych rozpuszczalności substancji leczniczych w szerokim zakresie temperatur. Sytuacja ta wynika z dużej czasochłonności oraz pracochłonności takich pomiarów.

Na drodze pomiarów eksperymentalnych uzyskane zostały doskonałe wyniki badań, które opublikowano w czasopismach zagranicznych z listy filadelfijskiej oraz przedstawiono na wielu znanych konferencjach krajowych oraz zagranicznych. Mają one istotny wpływ na stan wiedzy i kierunki dalszych badań farmaceutycznych. Przedstawiony dorobek jest wynikiem pracochłonnych badań laboratoryjnych, prowadzonych w Zakładzie Chemii Fizycznej, Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej.

Prace te są kontynuowane poprzez badanie wpływu enkapsulacji substancji aktywnych w formie nanocząstek na ich rozpuszczalność. Polega to na analizie uwalniania substancji leczniczej z wytworzonych nanocząstek wybraną metodą nanostruktur polimerowych. Do wytworzenia nanocząstek używane są dwa polimery: poli(D,L-kwasu mlekowego) - PLA oraz poli(D,L-laktydo-ko-glikolidu) - PLGA. Polimery te należą do grupy polimerów biodegradowalnych, które znalazły szerokie zastosowanie w medycynie. Pełnią funkcję nośników leków, a ponadto są używane m.in. do wyrobu nici chirurgicznych oraz implantów. Metodą wykorzystaną do otrzymania nanocząstek polimerowych jest metoda emulsyjna z odparowaniem rozpuszczalnika. Kolejnym etapem jest badanie uwalniania substancji leczniczej z otrzymanych nanostruktur.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych

5.1 Wykaz opublikowanych prac naukowych niewchodzących w skład osiągnięcia naukowego

- [P1] Urszula Domańska, Aneta Pobudkowska, Solubility of 2-Methylbenzimidazole in Ethers and Ketones, *Fluid Phase Equilibria*, 2003, 206, 341-353.
- [P2] Urszula Domańska, Aneta Pobudkowska, Marek Rogalski, Solubility of Imidazoles, Benzimidazoles and Phenylimidazoles in Different Organic Solvents, *Journal of Chemical and Engineering Data*, 2004, 49, 1082-1090.
- [P3] Urszula Domańska, Aneta Pobudkowska, Frank Eckert, (Liquid + liquid) Phase Equilibria of 1-alkyl-3-methylimidazolium Methylsulfate with Alcohols, or Ethers, or Ketones, *Journal of Chemical Thermodynamics*, 2006, 8, 685-695.
- [P4] Urszula Domańska, Aneta Pobudkowska, Frank Eckert, Liquid – Liquid Equilibrium in the Binary Systems (1,3-Dimethylimidazolium, or 1-Butyl-3-methylimidazolium Methylsulfate + Hydrocarbons), *Green Chemistry*, 2006, 8, 268-276.

- [P5] Urszula Domańska, Aneta Pobudkowska, Anna Wiśniewska, Solubility and Excess Molar Properties of 1,3-Dimethylimidazolium Methylsulfate, or 1-Butyl-3-methylimidazolium Octylsulfate Ionic Liquids with *n*-Alkanes and Alcolols. Analysis in Terms of the PFP and FBT Models, *Journal of Solution Chemistry*, 2006, 35, 311-334.
- [P6] Alberto Arce, Aneta Pobudkowska, Oscar Rodriguez, Ana Soto, Citruessence Oil Terpenes by Extraction Using 1-Ethyl-3-methylimidazolium Ethylsulfate Ionic Liquid. Effect of the Temperature, *Chemical Engineering Journal*, 2007, 133, 213-218.
- [P7] Urszula Domańska, Aneta Pobudkowska, Marek Królikowski, Separation of Aromatic Hydrocarbons from Alkanes Using Ammonium Ionic Liquid C₂NTf₂ at *T* = 298.15 K, *Fluid Phase Equilibria*, 2007, 259, 173-179.
- [P8] Urszula Domańska, Aneta Pobudkowska, Zuzanna Żółek-Tryznowska, Effect of an Ionic Liquid (IL) Cation on the Ternary System (IL + *p*-Xylene + Hexane) at *T* = 298.15 K, *Journal of Chemical and Engineering Data*, 2007, 52, 2345-2349.
- [P9] Urszula Domańska, Aneta Pobudkowska, Marek Rogalski, Surface Tension of Binary Mixtures of Imidazolium and Ammonium Based Ionic Liquids with Alcohols, or Water: Cation, Anion Effect, *Journal of Colloid and Interface Science*, 2008, 322, 342-350.
- [P10] Urszula Domańska, Marta Laskowska, Aneta Pobudkowska, Phase Equilibria Study of the Binary Systems (1-Butyl-3-methylimidazolium Thiocyanate Ionic Liquid + Organic Solvent or Water), *Journal of Physical Chemistry B*, 2009, 113, 6397-6404.
- [P11] Urszula Domańska, Zuzanna Żółek-Tryznowska, Aneta Pobudkowska, Separation of Hexane/Ethanol Mixtures. LLE of Ternary Systems (Ionic Liquid or Hyperbranched Polymer + Ethanol + Hexane) at *T* = 298.15 K, *Journal of Chemical and Engineering Data*, 2009, 54, 972-976.
- [P12] Urszula Domańska, Marek Królikowski, Aneta Pobudkowska, Trevor M. Letcher, Phase Equilibria Study of the Binary Systems (*N*-Butyl-4-methylpyridinium Tosylate Ionic Liquid + Organic Solvent, or Water), *Journal of Chemical and Engineering Data*, 2009, 54, 1435-1441.
- [P13] Urszula Domańska, Aneta Pobudkowska, Paweł Gierycz, Experimental Solid-Liquid Equilibria of {Cholesterol + Binary Solvent Mixture: 1-Alcohol (C₄-C₁₀) + Cyclohexane}, *Fluid Phase Equilibria*, 2010, 289, 20-31.
- [P14] Urszula Domańska, Aneta Pobudkowska, Patrycja Bocheńska, Extraction of Nitrofurantoin Using Ionic Liquids, *Journal of Chemical and Engineering Data*, 2012, 57 (7), 1894-1898.

[P15] Urszula Domańska, Marek Królikowski, Aneta Pobudkowska, Patrycja Bocheńska, Solubility of Ionic Liquids in Water and Octan-1-ol and Octan-1-ol/Water, or 2-Phenylethanol/Water Partition Coefficients, *Journal of Chemical Thermodynamics*, 2012, 55, 225-233.

[P16] Patrycja Okuniewka, Urszula Domańska-Żelazna, Aneta Pobudkowska, Jolanta Mierzejewska, Produkcja 2-fenyletanolu (PEA) przez drożdże ekstrakcją *in situ* za pomocą cieczy jonowych, *CHEMIK*, 2016, 70, 491-496.

Prace naukowo-badawcze rozpoczęłam w trakcie wykonywania pracy doktorskiej pt. „Właściwości termodynamiczne układów dwuskładnikowych (imidazole lub ciecze jonowe + rozpuszczalniki organiczne)”. Temat pracy doktorskiej był związany z szybko rozwijającą się chemią imidazoli i cieczy jonowych oraz ich zastosowań. Praca doktorska była poświęcona ciezkom jonowym i ich prekursorom, pomiarom i przewidywaniom fizykochemicznych właściwości czystych związków i ich mieszanin. Badania do pracy doktorskiej, oraz jeszcze po jej zakończeniu zawierały:

- omówienie rozwoju badań termodynamicznych i termofizycznych niewodnych i wodnych mieszanin zawierających imidazole [P1-P3, P5] oraz ciecze jonowe [P4, P6-P12, P14, P15];

- pomiary DSC i TGA/DSC badanych związków;

- równowagi fazowe ciało stałe – ciecz (SLE) [P1-P3, P10, P12, P13], oraz ciecz – ciecz (LLE) [P4-P8, P11, P15] w układach dwuskładnikowych [P1-P4, P10, P12, P13, P15] i trójskładnikowych [P6-P8, P11];

- opis właściwości fizycznych, w tym: gęstość, napięcie powierzchniowe [P5, P9];

- wyznaczenie współczynników selektywności [P6-P8] i współczynników podziału [P14, P15].

Celem pracy było:

- Poznanie i opis układów modelowych, zawierających imidazole, benzimidazole i fenyloimidazole, będące prekursorami cieczy jonowych, wykazujących podobne oddziaływania międzycząsteczkowe w roztworach jak ciecze jonowe, zbudowane z tych związków.

- Wytypowanie odpowiedniej cieczy jonowej do określonych procesów rozdzielania.

- Zastosowanie wybranej cieczy jonowej w procesie rozdzielania o znaczeniu technologicznym.

- Poznanie możliwości zastosowania badanych cieczy jonowych jako surfaktantów.

- Próba opisu termodynamicznego: korelacje i przewidywania równowag fazowych.

W 2009 wykorzystując wiedzę w różnych technikach pomiarowych oraz umiejętności wyciągania konstruktywnych wniosków swoje zainteresowania naukowe skierowałam w stronę substancji aktywnych o właściwościach leczniczych. Obecnie w ramach pracy habilitacyjnej prowadzę prace badawcze nad równowagami fazowymi w roztworach leków. Część doświadczalna pracy zawiera różne rodzaje pomiarów: pomiar entalpii topnienia i przemian fazowych metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej, pomiar równowagi ciało stałe – ciecz metodą syntetyczną i spektroskopowymi UV-VIS, HPLC UV-Vis w funkcji temperatury i pH, pomiar wpływu cyklodekstryn zwiększających rozpuszczalności leków w wodzie, pomiary wyznaczenia pKa oraz współczynników podziału leków.

Mój obecny całkowity dorobek naukowy obejmuje:

- 28 artykułów, w tym:

4 przed uzyskaniem stopnia doktora

24 po uzyskaniu stopnia doktora

- 32 materiały konferencyjne, w tym:

7 przed uzyskaniem stopnia doktora

25 po uzyskaniu stopnia doktora

W tym najczęściej cytowany artykułu w latach 2007-2009: Urszula Domańska, Aneta Pobudkowska, Marek Królikowski, Separation of Aromatic Hydrocarbons from Alkanes Using Ammonium Ionic Liquid C_2NTf_2 at $T = 298.15$ K, Fluid Phase Equilibria 2007, 259, 173-179.

Brałam udział w 4 projektach badawczych – w trzech jako wykonawca oraz w jednym jako kierownik:

1. Termoregulowane wodne układy dwufazowe cieczy jonowych. 2016-2019. 2015/17/D/ST4/00508 (wykonawca).

2. Rozpuszczalność i właściwości fizykochemiczne farmaceutyków oraz charakterystyka i modelowanie nano/mikrocząstek. Grant rektorski Chemicznego Koła Naukowego Flogiston. 2014. 54002020041 (kierownik).

3. Ciecze jonowe – nowe, ekologiczne materiały w ekstrakcji – badania termodynamiczne. 2008-2011. Grant N N209 096435 (wykonawca).

4. Procesy ekstrakcji i rozdzielania – synteza i badania właściwości termodynamicznych układów z „cieczami jonowymi.” 2004-2007. Grant 3 T09B 004 27 (wykonawca).

W ramach mojej działalności naukowej recenzowałam 26 artykułów naukowych na zaproszenie edytorów czasopism o zasięgu międzynarodowym, znajdujących się w bazie Journal Citation Reports, takich jak: Chemical and Process Engineering Chemical Industry & Chemical Engineering Quarterly, European Journal of Pharmaceutical Sciences, Fluid Phase Equilibria, International Journal of Pharmaceutics, International Journal of Pharma Research & Review, Journal of Colloid and Interface Science, Journal of Chemical and Engineering Data, Journal of Chemical Thermodynamics, Journal of Physical Chemistry B, Journal of Solution Chemistry (**Załącznik 4**).

5.2 Działalność dydaktyczna

W trakcie mojego dotychczasowego zatrudnienia na Politechnice Warszawskiej prowadziłam zajęcia dydaktyczne dla studentów Wydziału Chemicznego kierunku Technologia Chemiczna i Biotechnologia. Zajęcia prowadziłam w formie wykładów, ćwiczeń audytoryjnych oraz ćwiczeń laboratoryjnych. Szczegółowy wykaz rodzaju przeprowadzonych zajęć przedstawiłam w **Załączniku 4**.

W trakcie zatrudnienia na stanowisku adiunkta moje roczne pensum wynosi 240 godzin dydaktycznych.

Ponadto byłam kierującą siedmiu prac magisterskich i dziewięciu prac inżynierskich, wykonanych w zakładzie Chemii Fizycznej (**Załącznik 4**).

Szczegóły mojej działalności organizacyjnej przedstawiłam w **Załączniku 4**.

6. Bibliografia

- [1] Yellela S.R.K., Pharmaceutical technologies for enhancing oral bioavailability of poorly soluble drugs. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*, 2(2), 2010, 28–36.
- [2] Pawełczyk E., *Chemia leków. Podręcznik dla studentów farmacji*, Warszawa 1978.
- [3] Brus R., Danysz A., Kleinrok Z., *Podstawy farmakologii dla lekarzy, farmaceutów i studentów medycyny*. Wydaw. Volumed, Wrocław, 1996.
- [4] Danysz A., *Farmaceutyczny przegląd literaturowy*, Wrocław 2006.

- [5] Graham P., *Chemia leków. Krótkie wykłady.*, Wydawnictwo Naukowe PWN Warszawa, 2012.
- [6] Zejc A., Gorcyca M., *Chemia leków. Podręcznik dla studentów farmacji i farmaceutów*, Warszawa 2008.
- [7] www.leki-informacje.pl
- [8] Hohne G.W.H., Hemminger W.F., Flammersheim H.-J., *Differential scanning calorimetry, second edition*, Verlag Berlin Heidelberg, 2003
- [9] Hunt J., James M.J., *Polymer characterization*, Chapman & Hall, 1993.
- [10] Takács-Novák K., Tam K.Y., Multiwavelength spectrophotometric determination of acid dissociation constants: a validation study. *Anal Chim Act.* 434, 2001, 157–167.
- [11] Völgyi G., Marosi A., Takács-Novák K., Avdeef A., Salt Solubility Products of Diprenorphine Hydrochloride, Codeine and Lidocaine Hydrochlorides and Phosphates – Novel Method of Data Analysis Not Dependent on Explicit Solubility Equations. *ADMET & DMPK* 1, 2013, 48-62.
- [12] Box K.J., Völgyi G., Ruiz R., Comer J.E., Takács-Novák K., Bosch E., Ràfol, C., Rosés M., Physicochemical properties of a new multicomponent cosolvent system for the pK_a determination of poorly soluble pharmaceutical compounds. *Helv. Chim. Acta* 90, 2007, 1538-1553.
- [13] Sun N., Avdeef A., Biorelevant pK_a (37°C) Predicted from the 2D Structure of the Molecule and its pK_a at 25°C. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 56, 2011, 173-182.
- [14] Attwood D., Florence A.T, Gillan J.M.N., Micellar properties of drugs: properties of micellar aggregates of phenothiazines and their aqueous solutions. *J. Pharm. Sci.* 63, 1974, 988-993.
- [15] Zografí G., Zarenda I., The surface activity of phenothiazine derivatives at the air-solution interface. *Biochem. Pharmacol.* 15, 1966, 591-598.
- [16] Patrick G.L., *An Introduction to Medicinal Chemistry*. Oxford University Press, Oxford, UK 2005.
- [17] Jaszczyszyn A., Gąsiorowski K., Świątek P., Malinka W., Cieślik-Boczula K., Petrus J., Czarnik-Matusiewicz B., Chemical structure of phenothiazines and their biological activity. *Pharmacol. Reports* 64, 2012, 16-23.
- [18] Völgyi G., Marosi A., Takács-Novák K., Avdeef A., Salt Solubility Products of Diprenorphine Hydrochloride, Codeine and Lidocaine Hydrochlorides and Phosphates –

Novel Method of Data Analysis Not Dependent on Explicit Solubility Equations. *ADMET & DMPK* 1, 2013, 48-62.

[19] Avdeef, A., Anomalous Solubility Behavior of Several Acidic Drugs. *ADMET & DMPK* 2, 2014, 33-42.

[20] Avdeef A., Phosphate Precipitates and Water-Soluble Aggregates in Re-examined Solubility-pH Data of Twenty-five Basic Drugs. *ADMET & DMPK* 2, 2014, 43-55.

[21] Butcher G., Comer J., Avdeef A., pK_a -critical Interpretations of solubility-pH profiles: PG-300995 and NSC-639829 case studies. *ADMET & DMPK* 3, 2015, 131-140.

[22] Avdeef A., Suggested improvements for measurement of equilibrium solubility-pH of ionizable drugs. *ADMET & DMPK* 3, 2015, 84-109.

[23] Avdeef A., pH-metric solubility. 1. Solubility-pH profiles from Bjerrum plots. Gibbs buffer and pK_a in the solid state. *Pharm. Pharmacol. Commun.* 4, 1998, 165-178.

[24] Streng W.H., The Gibbs constant and pH solubility profiles. *Int. J. Pharm.* 186, 1999, 137-140.

[25] Avdeef, A., Solubility temperature dependence predicted from 2D structure. *ADMET & DMPK* 3, 2015, 298-344.

[26] Bergström C.A.S., Luthman K., Artursson P., Accuracy of calculated pH-dependent aqueous drug solubility, *Eur. J. Pharm. Sci.* 22, 2004, 387-398.

[27] Harata K., Structural aspects of stereodifferentiation in the solid-state. *Chem. Rev.* 98, 1998, 1803-1827.

[28] Brewster M., Loftsson T., Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 59, 2007, 645-666.

[29] Seanger W., Cyclodextrin Inclusion Compounds in Research and Industry. *Andegaw. Chem. Int. Ed. Engl.* 19, 1980, 344-362.

[30] Al Omari A., Al Omari M., Badwan A., Al-Sou'od, K., Effect of cyclodextrins on the solubility and stability of candesartan cilexetil in solution and solid state. *J. Pharm. Biomed.* 54, 2011, 503-509.

[31] Ling W., Xuehua J., Weijuan X., Chenrui L., Complexation of tanshinone IIA with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin: Effect on aqueous solubility, dissolution rate, and intestinal absorption behavior in rats. *Int. J. Pharmaceut.* 341, 2007, 58-67

[32] Jambhekar S., Casella R., Maher, T., The physicochemical characteristics and bioavailability of indomethacin from β -cyclodextrin, hydroxyethyl- β -cyclodextrin and hydroxypropyl- β -cyclodextrin complexes. *Int. J. Pharmaceut.* 270, 2004, 149-166.

- [33] Jacobsen J., Bjerregaard S., Pedersen M., Cyclodextrin inclusion complexes of antimycotics intended to act in the oral cavity - drug supersaturation, toxicity on TR146 cells and release from a delivery system. *Eur. J. Pharmaceut. Biopharmaceut.* 48, 1999, 217-224.
- [34] de Araujo D., Tsuned, S., Cered, C., Carvalh, F. D., Pret, P., Fernandes, S., Developement and pharmacological evaluation of ropivacaine-2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex. *Eur. J. Pharamaceut. Sci.* 33, 2008, 60-71.
- [35] Moraes C., Abrami P., de Paula E., Braga A., Fraceto, L., Study of the interaction between S(-) bupivacaine and 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Int. J. Pharm.* 331, 2007, 99-106.
- [36] Van Santvliet L., Caljon K., Pieters L., Ludwig A., Physicochemical properties, NMR spectroscopy and tolerance of inclusion complexes of antazoline and tetracaine with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Int. J. Pharm.* 171, 1998, 147-156.
- [37] Linares M., de Bertorello M., Longhi M., Solubilization of naphthoquinones by complexation with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Int. J. Pharm.* 159, 1997, 13-18.
- [38] Liu J., Qiu L., Gao J., Jin, Y., Preparation, characterization and in vivo evaluation of formulation of baicalein with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Int. J. Pharm.* 312, 2006, 137-143.
- [39] Boudad H., Legrand P., Lebas G., Cheron M., Duchene D., Ponchel, G., Combined hydroxypropyl- β -cyclodextrin and poly(alkylcyanoacrylate) nanoparticles intended for oral administration of saquinavir. *Int. J. Pharmaceut.* 218, 2001, 113-124.
- [40] Echezarreta-Lopez M., Torres-Lanandeira J., Castineiras-Seijo L., Santana-Penin L., Vila-Jato J., Complexation of the interferon inducer, bropirimine, with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Eur. J. Pharmaceut. Sci.* 9, 2000, 381-386.
- [41] Misiuk W., Zalewska M., Investigation of inclusion complex of trazodone hydrochloride with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Carbohydr. Polym.* 77, 2009, 482-488.
- [42] Granero G., Garnero C., Longhi M., The effect of pH and triethanolamine on sulfisoxazole complexation with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Eur. J. Paharmaceut. Sci.* 20, 2003, 285-293.
- [43] Loftsson T., Fridriksdottir H., Thórisdóttir S., Stefanson E., Siguroardóttir A., Guomundsson O., 2-hydroksypropyl- β -cyclodextrin in topical carbonic anhydrase inhibitor formulations. *Eur. J. Pharmaceut. Sci.* 1, 1994, 175-180.

- [44] Manosroi J., Apriyani M., Foe K., Manosroi A. Enhancement of the release of azelaic acid through the syntetic membranes by inclusion complex formation with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Int. J. Pharmaceut.* 293, 2005, 235-240.
- [45] Marques H., Hadgraft J., Kellaway I., Taylor G., Studies of cyclodextrin inclusion complexes. IV. The pulmonary absorption of salbutamol from a complex with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin in rabbits. *Int. J. Pharmaceut.* 77, 1991, 303-307.
- [46] Bary A., Tucker I., Davies N., Considerations in the use of hydroxypropyl- β -cyclodextrin in the formulation of aqueous ophthalmic solutions of hydrocortisone. *Eur. J. Pharmaceut. Biopharmaceut.* 50, 2000, 237-244.
- [47] Sridevi S., Diwan P., Optimized transdermal delivery of ketoprofen using pH and hydroxypropyl- β -cyclodextrin as co-enhancers. *Eur. J. Pharmaceut. Biopharmaceut.* 54, 2002, 151-154.
- [48] Gu F., Cui F., Gao Y., Preparation of prostaglandin E1-hydroxypropyl- β -cyclodextrin complex and its nasal delivery in rats. *Int. J. Pharmaceut.* 290, 2005, 101-108.
- [49] Maestrelli F., Zerrouk N., Cirri M., Mennini N., Mura P., Microspheres for colonic delivery of ketoprofen-hydroxypropyl- β -cyclodextrin complex. *Eur. J. Pharmaceut. Sci.* 34, 2008, 1-11.
- [50] Veiga F., Teixeira-Dias J., Kedzierewicz F., Sousa A., Maincent, P., Inclusion complexation of tolbutamine with β -cyclodextrine and hydroxypropyl-b-cyclodextrin. *Int. J. Pharmaceut.* 129, 1996, 63-71.

APMinede