

Optimering baseret på termodynamik

DNA, lægemidler til kemoterapi, hud, lugtsensorer og opløsningsmidler diskuteres ud fra opløselighedsparametre, som tillader en optimering af opløselighed, permeation, separation og adsorption baseret på enkle sammenligninger

Af *Charles M. Hansen*

Opløselighedsparametre er termodynamiske størrelser baseret på kohæsiionsenergi. De forbedrer forståelsen af fysiske interaktioner mellem gasser, væsker, faste stoffer, og overflader, også dem inden for den biologiske verden. Det tillader kontrol over, og ofte også optimering af, vigtige processer. I de senere år er der sket en videreudvikling af anvendelsesmulighederne for Hansen opløselighedsparametre (HSP) [1,2], som er kendt for over 10.000 stoffer [1]. De findes for mange lægemidler, DNA, DNA-segmenter, proteiner, menneskehud, depotfedt, vand, m.m. Et udvalg vises i tabel 1. Listen kan udvides med eksperimenter eller beregninger. HSP-termodynamik beskriver kvantitativt fysiske interaktioner mellem molekyler. Sammenlignelige HSP for to stoffer angiver fysisk affinitet, som ses i opløselighed, permeation, kemisk angreb, adsorption m.m. Forskellig HSP betyder mindre eller ingen optagelse, kemisk modstand, gode barriereegenskaber, og for overflader, afvisning frem for spontan udbredelse.

Da HSP er termodynamiske størrelser, angiver de om noget kan ske, men ikke hastigheden for begivenheden. F.eks. kan større molekyler muligvis ikke trænge igennem en barriere hurtigt, selvom HSP tillader gennemtrængningen, så bedømmes den kemiske modstand fejlagtigt som god. En længere eksponering resulterer imidlertid i gennemtrængning. Der er ingen grund til at afvente en hændelse, som HSP forbyder. Tit gennemtrænger mindre molekyler hurtigere end forventet, ud fra en enkelt HSP-sammenligning med større molekyler som har sammenlignelige HSP.

DNA og lægemidlerne til kemoterapi

HSP for ni cytotoksiske kemoterapeutika blev beregnet baseret på deres strukturer. Det var led i en evaluering af forskellige handsketyper for Rigshospitalet. Gennembrudstiden for de enkelte lægemidler i de enkelte handsketyper blev skønnet ud fra HSP sammenlignet med HSP-korrelationer for gennembrudstider for de mest anvendte handsketyper. Den procedure, der anvendes

Materiale	δ_D	δ_P	δ_H
DNA	19.0	20.0	11.0
DNA-basesegmenter	19.75	12.3	12.2
Lægemidler til kemoterapi - gennemsnit	18.3	10.3	12.3
Levende hud - hurtigt permeation	17.6	12.5	11.0
Methylparaben	19.7	10.4	13.9
Dimethylformamid	17.4	13.7	11.3
Dimethylsulfoxid	18.4	16.4	10.2
[1,3-butylmethylimidazolium][PF ₆]	21.0	17.2	10.9
Oxidationsreaktioner [5]	20.4	16.0	14.6
Zein (protein fra korn)	22.4	9.8	19.4
Fedt 37°C (Depot fedt/olivenolie 25°C)	15.9	1.2	5.4
Vand	15.5	16.0	42.3

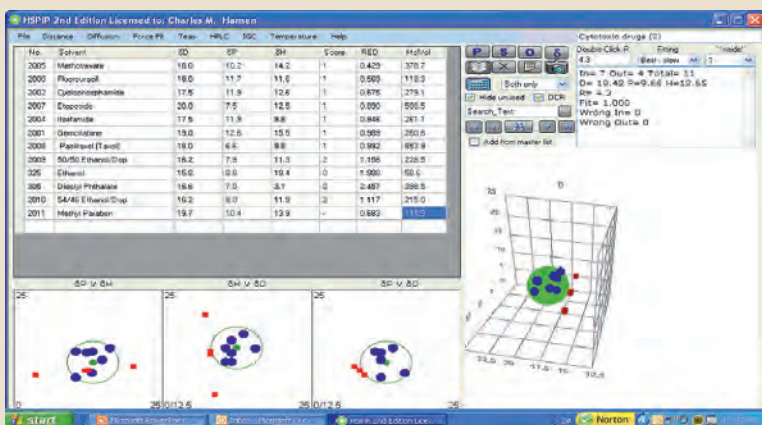
Tabel 1. HSP for udvalgte materialer. Enhederne er MPa^{1/2}.

på Rigshospitalet, var korrekt mht. handskeanvendelse. Der var slående ligheder i de forskellige lægemidlers HSP til trods for deres forskellige strukturer (figur 1). Den fuldstændige vurdering findes i [3]. Forklaringen er, at HSP for lægemidlerne ligger tæt på de HSP, der beskriver permeation gennem levende hud [2,4], og HSP for de fire DNA-baser. Gennemsnits-HSP for de fire base-segmenter er δ_D ; δ_P ; δ_H lig 19.75;12.3;12.2 MPa^{1/2} enheder (tabel 1). Der findes et termodynamisk potentiale for deres passage gennem cellevæggene. Det skal de kunne for at være effektive. Desuden er der en stor sandsynlighed for at befinde sig tæt på DNAs base-segmenter. Det antyder, at hvad der hurtigt kan trænge igennem levende hud, også kan trænge igennem cellevægge.

Der findes en korrelation, som angiver HSP for DNA. Den er baseret på, hvilke kemikalier der påvirker DNA mest [5]. HSP findes i tabel 1 som δ_D ; δ_P ; δ_H lig 19.0;20.0;11.0 MPa^{1/2}. Det er en udbredt opfattelse, at DNA hovedsageligt holdes sammen af brintbindinger. Det er ikke korrekt, idet HSP-korrelationen viser, at kun 14% af den samlede kohesiionsenergi kan tilskrives brintbinding. DNA indeholder både hydrofile og hydrofobe segmenter (baserne). De hydrofobe segmenter "binder", fordi de ikke kan opløses i vand, og derfor helst befinder sig sammen med andet hydrofobt materiale, altså en anden DNA-base (A+T og G+C). De sædvanlige formler for DNA, som angiver brintbinding som årsag til helixstrukturen, er ikke korrekte. Det er ligheden i HSP for baserne, manglende vandopløselighed, samt den strukturelle tilpasning, der er årsag.

DNA og kemikalieblandinger

Vi er ikke helt færdige med DNA. Fortsættelsen af historien findes i figur 1. Den grønne sfære med kemoterapilægemidlerne i HSP-rum har et centerpunkt δ_D ; δ_P ; δ_H lige 18.4;9.7;12.7 og en forholdsvis lille radius på kun 4.3 MPa^{1/2}. De små røde firkanter markerer dioctylphthalat (DOP), ethanol, og en optimeret blanding med 54/46 ethanol/DOP. Blandingsforholdet ligger tæt på 1:1, og HSP er tæt på, hvad der kan forventes at kunne passere cellevæggene. Methylparaben har HSP inden for det grønne område, og blandinger med DOP og ethanol kan stemme helt overens med centerpunktet. Det kan ikke konkluderes, at det bekræfter nødvendigheden af advarslerne mod alkoholindtagelse for gravide (fostre) eller de, som gerne vil være gravide, men det synes intuitivt, at der må være en forhøjet sandsynlighed for et problem pga. synergistiske effekter med alkohol. Den fysiske tilstedeværelse af fremmede kemikalier i cellerne kan bidrage til overraskende synergistiske effekter. Specielt hvis de samtidig har høj affinitet for DNA-baserne, kan de komme i vejen for en proces. Der er mange kemikalier, som kan danne synergistiske blandinger med hinanden,



Figur 1 viser en HSP-sfære, som omgiver cytotoxiske lægemidler anvendt i kemoterapi. De røde firkanter viser placeringen af ethanol, dioctylphthalat (DOP) og en optimeret blanding af disse (54/46 ethanol/DOP). Blandingens HSP er tæt på denne sfære og ville være inden for en lidt større sfære, som nok også omfatter kemikalier, der kan trænge igennem cellevæggene. Sandsynligheden for at noget kan komme ind i cellen er forhøjet. Denne type af HSP-synergi kan være en medvirkende årsag til "overraskende" resultater fundet med blandinger.

men alkoholer har høj δ_H og kan derfor give det nødvendige bidrag til en "optimeret" blanding.

Separationer

Separation og oprensning af lægemidler og andre kemikalier kan optimeres, når HSP kendes.

Man kan vurdere opløselighedsforhold for samtlige kemikalier i meget store databaser. Det er nemt at finde de bedste eller dårligste opløsningsmidler og ligeledes stoffer med marginale opløsningssevner. Det gælder også blandinger, idet de kan lokaliseres vha. et optimeringsprogram for blandinger af den type, der findes i [1]. Dvs., man kan sammenligne opløseligheden af de komponenter, der skal separeres i givne lovende opløsningsmidler eller opløsningsmiddelblandinger og vælge på en miljørigtig måde.

Opløsningsmidler til kemiske reaktioner

Typiske opløsningsmidler til kemiske reaktioner er dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, N-methyl-2-pyrrolidinon, og gamma-butyrolacton. De har alle sammenlignelige HSP. Tilsammen danner de et område, der karakteriseres som reaktionsområdet. Årsagen menes at være deres evne til at opløse aktiverede mellemprodukter i reaktionerne. Det er i overensstemmelse med forholdsvis høje δ_p - og δ_H -værdier. Flere ioniske opløsningsmidler, som f.eks. [1,3-butylmethylimidazolium][PF₆], har HSP i dette reaktionsrum eller med lidt højere værdier [1].

Der findes HSP-korrelationer for reaktionshastigheder i forskel-

Teorien bag HSP

Kohæsiionsenergien for flygtige væsker, E, kan måles kvantitativt vha. fordampningsvarmen. Her brydes alle intermolekylære bindinger. HSP-metodikken deler fordampningsenergien i tre hovedtyper: E_D fra (atomære) dispersionskræfter, E_P fra (molekylære) dipolkræfter og E_H fra (molekylær) brintbinding (elektronveksling).

$$E = E_D + E_P + E_H$$

Hvis man dividerer ovenstående med den molekylære volumen, V, fås den kohæsiive energitæthed:

$$E/V = E_D/V + E_P/V + E_H/V$$

Kvadratroden af disse hedder opløselighedsparametre. Enhederne er MPa^{1/2}.

$$\delta^2 = \delta_D^2 + \delta_P^2 + \delta_H^2$$

Summen af kvadraterne af de tre HSP er kvadratet af det totale (Hildebrand) opløselighedsparametre. Anvendelsen af Hildebrand-parametrene kan kun anbefales i systemer, hvor der ikke findes permanente dipolattraktioner eller brintbindinger. HSP kan anvendes generelt. Opløsende synergistiske blandinger af opløsningsmidler, som ellers ikke opløser enkeltvis, f.eks. blandinger af nitroparaffiner med høj δ_p med alkoholer med høj δ_H , forudses korrekt af HSP-værdierne, men ikke af de identiske Hildebrand-parametre.

Alle molekyler har en δ_D . Den findes bedst vha. en korresponderende tilstands (Corresponding States) sammenligning med et kulbrintemolekyle af samme størrelse og form. HSP-parametrene er kvantitative, også for de polære energier og brintbindinger. HSP findes for gasser, væsker, faste stoffer, og overflader [1,2]. "Nano"materialerne er særdeles velegnede til karakterisering, og HSP haves for CNT, SWNT, C-60, Graphene, nanoclay, og "quantum dots"[1].

Hvor god overensstemmelsen er mellem HSP for materialerne 1 og 2 angives af R_a, med enheden MPa^{1/2}.

$$R_a^2 = 4(\delta_{D1} - \delta_{D2})^2 + (\delta_{P1} - \delta_{P2})^2 + (\delta_{H1} - \delta_{H2})^2$$

Firtallet er bestemt eksperimentelt. Det samme firtal findes også i Prigogines Corresponding States Theory for polymeropløsninger [2].

Se også www.hansen-solubility.com

WWW
Besøg os på nettet

Laboratorie- og industrivægte



Bisco Vægte A/S

T: 44 95 19 96 · E: sk@bisco.dk · www.bisco.dk

Repræsentativ Formaling og Sigtning

SKANLAB

Retsch
Solutions in MILLING & SIEVING

www.skanlab.com

retsch@skanlab.com

lige opløsningsmidler [6,7]. Forsøgsrækken med forskellige opløsningsmidler rapporteret i [6] for singlet oxygen [4+2]-cycloadditioner med 1,4-dimethylnaphthalen og derivater kunne optimeres med et opløsningsmiddel, som har δ_D ; δ_P ; δ_H -værdier nær 20.4;16.0;14.6 MPa^{1/2}. Det er høje δ_P og δ_H -værdier, som ikke er væsentlig forskellige fra de ovenfor nævnte opløsningsmidler.

Opløsninger af faste stoffer

De fleste lægemidler er faste stoffer, men de har HSP. De mest termodynamisk stabile faststofopløsninger har sammenlignelige HSP'er. Blandinger kan med fordel anvendes til at frembringe den rette HSP. Et problem med faste stoffer er, at de ofte har så høje HSP-værdier, at der kun er ganske få testvæsker, der kan opløse dem. Så er HSP-værdierne meget usikre og kan ikke bestemmes ved et enkelt gennemsnit af HSP-værdierne for de bedste opløsende testvæsker. Det kræver en ekstrapolation, som indtil nu er foretaget med R_a -ligningen og firtallet. Faste stoffer har generelt høje HSP'er, fordi det kræver en høj energitæthed at være fast stof. De fleste gasser har lavere HSP (energitæthed) end væsker og faste stoffer, men kan hæves vha. højt tryk og høj temperatur.

Fordeling mellem faser

En metode til estimering af ukendte fasefordelingskoefficienter for kemikalier er at sammenligne de HSP-værdier af faserne med HSP for kemikalierne, som fordeler sig. Den relative affinitet (aktivitet) vil bestemme fordelingen. Der findes HSP-korrelationer for LogP, LogKow og octanol/vand i [1], som støtter denne fremgangsmåde.

Renhed

Renheden af faste stoffer forbedres med de samme principper som for separationer. Rengøring af overflader kræver, at rengøringsmidlet kan opløse det kontaminerende stof. Det er vist i [2], at R_a mellem rengøringsmidlet og stoffet ikke må overstige 8 MPa^{1/2}, og det skal helst være mindre. En meget følsom test, for om kontamineringen er fjernet, er NORDTEST POLY 176. Den er beskrevet i (www.nordicinnovation.net/nordtestfiler/poly176.pdf). I testen bruges en serie væsker med stigende overfladespænding, normalt blandinger af ethanol og vand, med kendte overfladespændinger. De fleste kontamineringer har lavere overfladespændinger end de rene overflader, hvorpå de befinder sig. Hvis en dråbe ikke spontant spredt sig på testoverfladen, som på den rene overflade, er der en kontaminering.

Hudpermeation

Der er en HSP-korrelation for hurtigt permeation gennem levende hud [2,4]. Det er muligt at forbedre hudpermeationen af kemikalier/lægemidler ved at bruge "elastic vesicles". Her er kemikaliet omgivet af en slags flydende overfladeaktivt stof. Det tillader en passage af snævre strukturer i stratum corneum, idet kemikaliet er afskærmet fra direkte kontakt med væggene i passagen. Den ene ende af det overfladeaktive stof skal helst have en HSP, der stemmer overens med HSP for huden (tabel 1), mens den anden ende skal have en HSP, som stemmer godt med kemikaliet HSP.

Lugtsensorer

Det har været muligt at bestemme HSP for to humane lugtsensorer [1]. S19-receptoren har δ_D ; δ_P ; δ_H lig 16.3;5.5;8.5 MPa^{1/2}

og S83-receptoren har HSP lig 16.4;4.7;8.4 MPa^{1/2}. S83 er mere specifik end S19, fordi en positiv respons kræver lavere R_a . En respons kræver først og fremmest adsorption på sensorens overflade. Dvs. overfladen skal have en vis affinitet for det adsorberende stof. Dernæst skal den steriske tilpasning være i orden. Denne HSP-sensorhypotese er vist tilskrevet Goddard-gruppen [8]. I en tidligere artikel [9] var maskering af skatol-lugten med nøje udvalgte fødevareradditiver omtalt. Ornelugten kunne maskeres med additiver, der var flygtigere end skatol og samtidig havde nogenlunde sammenlignelige HSP. Hamburgere og pølser kunne passere den meget følsomme smagspanel-test. Den sædvanlige respons til skatol var ikke mulig, fordi de involverede sensorer var dækket af additivet. Dette eksempel viser, at man kan forbedre (target) adsorptionsprocesser ved at tage hensyn til HSP-værdierne.

Hvordan bestemmes HSP

Eksperimentel bestemmelse af HSP er normalt baseret på opløselighedsforsøg i veldefinerede testvæsker. For væskeprøver kan dette være problematisk, fordi de oftest opløses i alt for mange af testvæskerne. Det er ikke muligt at opnå den nødvendige differentiering for en karakterisering. For nuværende anbefales IGC (Inverse Gas Chromatography), indre viskositet eller reaktionshastigheder, med den advarsel at hele HSP-rummet skal dækkes, hvilket kræver tilpas mange testvæsker. Hovedparten af de offentliggjorte IGC-studier anvender for få testvæsker med højere δ_P , og HSP-estimererne er derfor misvisende.

Konklusion

HSP er anvendelige termodynamiske størrelser og kan bruges til mange praktiske formål [1,2]. De lægevidenskabelige og biologiske områder har ikke prioriteret anvendelsen af HSP-optimeringsmetoder. Nærværende artikel skrives i håbet om, at dette forhold bliver fortid. Der er "centers of excellence" i HSP-teknikker i England og i Japan. Det må forventes, at de største fremskridt på området i fremtiden vil finde sted i disse lande.

E-mail-adresse

Charles M. Hansen: charles.hansen@get2net.dk

Referencer

1. Abbott, S., Hansen, C.M., and Yamamoto, H., Hansen *Solubility Parameters in Practice*, 3rd Ed. 2010. www.hansen-solubility.com.
2. Hansen, C.M. Hansen *Solubility Parameters: A User's Handbook* CRC Press, Boca Raton FL, 2007.
3. Hansen, C.M. "Polymer science applied to biological problems: Prediction of cytotoxic drug interactions with DNA" *European Polymer Journal*, Vol. 44, 2741-2748 (2008).
4. Ursin, C., Hansen, C.M., Van Dyk, J.W., Jensen, P.O., Christensen, I.J., and Ebbelhoej, J., "Permeability of Commercial Solvents through Living Human Skin", *Amer. Ind. Hygiene Assoc. J.*, Vol. 56, 651-660 (1995).
5. Ts'o, P.O.P., Helmkamp, G.K., and Sander, C., "Interaction of nucleotides and related compounds with nucleic acids as indicated by the change of helix-coil transition temperature", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 48, 686-698 (1962).
6. Aubrey, J.-M., Mandard-Cazin, B., Rougee, M., and Benasson, R.V. "Kinetic Studies of Singlet Oxygen [4 + 2]-Cycloadditions with Cyclic 1,3-Dienes in 28 Solvents", *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 117, 9159-9164 (1995).
7. Wernick, D.L., "Stereographic display of three-dimensional solubility parameter correlations" *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* Vol. 23, 240-245 (1984).
8. Belmares, M., Blanco, M., Goddard III, W.A., Ross, R.B., Caldwell, G., Chou, S.-H., Pham, J., P. Olofson, P.M., Thomas, C. "Hildebrand and Hansen Solubility Parameters from Molecular Dynamics with Applications to Electronic Nose Polymer Sensors", *J. Comput. Chem.* Vol 25, 1814-1826 (2004).
9. Hansen, C.M., "Aromastoffers Opløselighedsparametre" *Plus Process*, Vol. 11, No. 9, 16-17 (1997).