Модель NRTL-SAC для прогнозирования растворимости фармацевтических препаратов

студ. 5 курса ХФ,
Рамадан Я.М.

Групповой вариант NRTL (NRTL-SAC)

Nonrandom Two-Liquid Segment Activity Coefficient model

В NRTL-SAC коэффициент эффективности выражается в двух частях:

$$\ln \gamma_I = \ln \gamma_I^{\mathrm{C}} + \ln \gamma_I^{\mathrm{R}}$$

C и R - комбинаторный и остаточный вклады в коэффициент активности компонента I. Комбинаторный вклад отвечает за различие размеров молекул, остаточный - различие в энергиях межгрупповых взаимодействий. Остаточная часть, R, устанавливается равной вкладу взаимодействия локального состава (lc):

$$\ln \gamma_I^{\mathrm{R}} = \ln \gamma_I^{\mathrm{lc}} = \sum_m r_{m,I} [\ln \Gamma_m^{\mathrm{lc}} - \ln \Gamma_m^{\mathrm{lc},I}]$$

Остаточные коэффициенты активности группы m в растворе и в чистой I-ой жидкости

Суммирование ведется по всем сегментам, которые образуют компонент I.

Число сегментов вида (типа) m, содержащихся только в компоненте I.

Групповой вариант NRTL (NRTL-SAC)

$$\ln \Gamma_m^{\mathrm{lc}} = \frac{\sum_j x_j G_{jm} \tau_{jm}}{\sum_k x_k G_{km}} + \sum_{m'} \frac{x_{m'} G_{mm'}}{\sum_k x_k G_{km'}} \left(\tau_{mm'} - \frac{\sum_j x_j G_{jm'} \tau_{jm'}}{\sum_k x_k G_{km'}} \right)$$

$$\ln \Gamma_m^{\mathrm{lc},I} = \frac{\sum_j x_{j,I} G_{jm} \tau_{jm}}{\sum_k x_{k,I} G_{km}} + \sum_{m'} \frac{x_{m',I} G_{mm'}}{\sum_k x_{k,I} G_{km'}} \left(\tau_{mm'} - \frac{\sum_j x_{j,I} G_{jm'} \tau_{jm'}}{\sum_k x_{k,I} G_{km'}} \right)$$

$$x_j = \frac{\sum_J x_J r_{j,J}}{\sum_I \sum_i x_I r_{i,I}} \quad ; \quad x_{j,I} = \frac{r_{j,I}}{\sum_i r_{i,I}}$$

I – компонент, i, j, k, m, m’- индексы сегментов, x_I- мольная доля компонента I, x_j- мольная доля сегмента типа j, Γ^{lc} – вклад в коэффициент активности сегмента типа m, $\Gamma^{lc,I}$ – вклад в коэффициент активности сегмента типа m, содержащегося только в компоненте I.

Групповой вариант NRTL (NRTL-SAC)

$$\ln \gamma_I^{\mathrm{C}} = \ln \frac{\phi_I}{x_I} + 1 - r_I \sum_J \frac{\phi_J}{r_J}$$

$$r_I = \sum_i r_{i,I}$$

$$\phi_I = \frac{r_I x_I}{\sum_J r_J x_J}$$

r_I - общее число сегментов,

ϕ_I - мольная доля сегмента компонента I

Групповой вариант NRTL (NRTL-SAC)

Типы сегментов (дескрипторов):

- Гидрофобный сегмент, X
- Полярный сегмент, Y +- → m = X, Y-, Y+, Z
- Гидрофильный сегмент, Z

«Reference molecules» - гексан и вода. Выбраны в качестве молекул для гидрофобных и гидрофильных сегментов, соответственно.

segment 1	X	X	$Y-$	$Y+$	X
segment 2	$Y-$	Z	Z	Z	$Y+$
τ_{12}	1.643	6.547	−2.000	2.000	1.643
τ_{21}	1.834	10.949	1.787	1.787	1.834
$\alpha_{12} = \alpha_{21}$	0.2	0.2	0.3	0.3	0.2

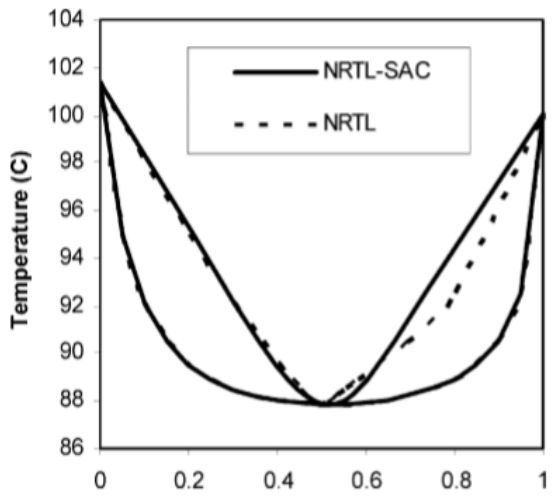
Групповой вариант NRTL (NRTL-SAC)

solvent (component 1)	$\tau_{12}{}^{a}$	$\tau_{21}{}^{a}$	$\tau_{12}{}^{b}$	$\tau_{21}{}^{b}$	$\tau_{12}{}^{c}$	$\tau_{21}{}^{c}$	solvent characteristics
acetic acid	1.365	0.797	2.445	−1.108			complex
acetone	0.880	0.935	0.806	1.244			polar
acetonitrile	1.834	1.643	0.707	1.787			polar
anisole							hydrophobic
benzene	1.490	−0.614			3.692	5.977	hydrophobic
1-butanol	−0.113	2.639	0.269	2.870	−2.157	5.843	hydrophobic/hydrophilic
2-butanol	−0.165	2.149	−0.168	3.021	−1.539	5.083	hydrophobic/hydrophilic
n-butyl acetate			1.430	2.131			hydrophobic/polar
methyl *tert*-butyl ether	−0.148	0.368	1.534	4.263			hydrophobic
carbon tetrachloride	1.309	−0.850			5.314	7.369	hydrophobic
chlorobenzene	0.884	−0.194			4.013	7.026	hydrophobic
chloroform	1.121	−0.424			3.587	4.954	hydrophobic
cumene							hydrophobic
cyclohexane	−0.824	1.054			6.012	9.519	hydrophobic
1,2-dichloroethane	1.576	−0.138	3.207	4.284	2.833	4.783	hydrophobic
1,1-dichloroethylene							hydrophobic
1,2-dichloroethylene							hydrophobic
dichloromethane	0.589	0.325	1.983	3.828			polar
1,2-dimethoxyethane			0.450	1.952			polar
N,*N*-dimethylacetamide			−0.564	1.109			polar
N,*N*-dimethylformamide	1.245	1.636	−1.167	2.044			polar
dimethyl sulfoxide			−2.139	0.955			polar
1,4-dioxane	1.246	0.097	1.003	1.010			polar
ethanol	0.533	2.192	−0.024	1.597			hydrophobic/hydrophilic
2-ethoxyethanol	−0.319	2.560	−1.593	1.853			hydrophobic/hydrophilic
ethyl acetate	0.771	0.190			0.508	3.828	hydrophobic/polar
ethylene glycol			1.380	−1.660			hydrophilic
diethyl ether	−0.940	1.400			1.612	3.103	hydrophobic
ethyl formate							polar
formamide							complex
formic acid			−0.340	−1.202			complex

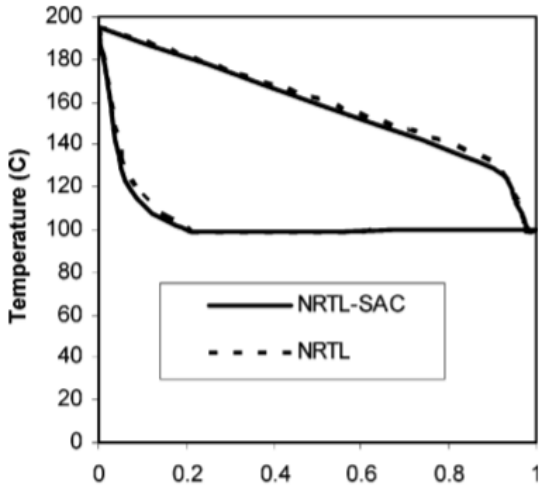
Групповой вариант NRTL (NRTL-SAC)

n-heptane	−0.414	0.398					hydrophobic
n-hexane			6.547	10.949	6.547	10.949	hydrophobic
isobutyl acetate							polar
isopropyl acetate							polar
methanol	1.478	1.155	0.103	0.396			hydrophobic/hydrophilic
2-methoxyethanol			1.389	−0.566			hydrophobic/hydrophilic
methyl acetate			0.715	2.751			polar
3-methyl-1-butanol	0.062	2.374	−0.042	3.029	−0.598	5.680	hydrophobic/hydrophilic
methyl butyl ketone							hydrophobic/polar
methylcyclohexane	1.412	−1.054					polar
methyl ethyl ketone	−0.036	1.273	0.823	2.128	−0.769	3.883	hydrophobic/polar
methyl isobutyl ketone			0.977	4.868			hydrophobic/polar
isobutyl alcohol	0.021	2.027	0.592	2.702	−1.479	5.269	hydrophobic/hydrophilic
N-methyl-2-pyrrolidone	−0.583	3.270	−0.235	0.437			hydrophobic
nitromethane			1.968	2.556			polar
n-pentane	0.496	−0.523					hydrophobic
1-pentanol	−0.320	2.567	−0.029	3.583			hydrophobic/hydrophilic
1-propanol	0.049	2.558	0.197	2.541			hydrophobic/hydrophilic
isopropyl alcohol	0.657	1.099	0.079	2.032			hydrophobic/hydrophilic
n-propyl acetate			1.409	2.571			hydrophobic/polar
pyridine	−0.665	1.664	−0.990	3.146			polar
sulfolane			1.045	0.396			polar
tetrahydrofuran	0.631	1.981	1.773	0.563			polar
1,2,3,4-tetrahydronaphthalene	1.134	−0.631					hydrophobic
toluene	−0.869	1.292			4.241	7.224	hydrophobic
1,1,1-trichloroethane	0.535	−0.197					hydrophobic
trichloroethylene	1.026	−0.560					hydrophobic
m-xylene							hydrophobic
water	10.949	6.547					hydrophilic
triethylamine	−0.908	1.285	1.200	1.763	−0.169	4.997	hydrophobic/polar
1-octanol	−0.888	3.153			0.301	8.939	hydrophobic/hydrophilic

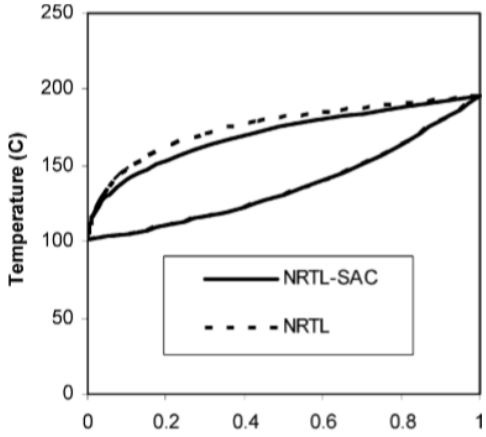
Групповой вариант NRTL (NRTL-SAC)



вода – 1,4-диоксан



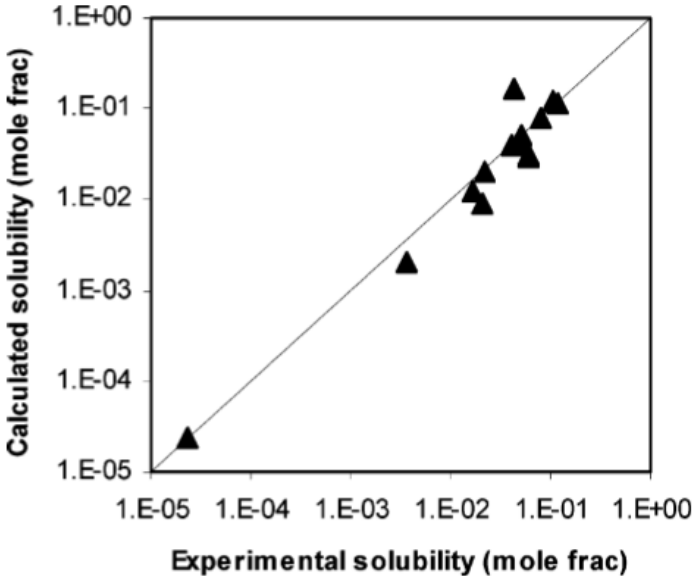
вода - октанол



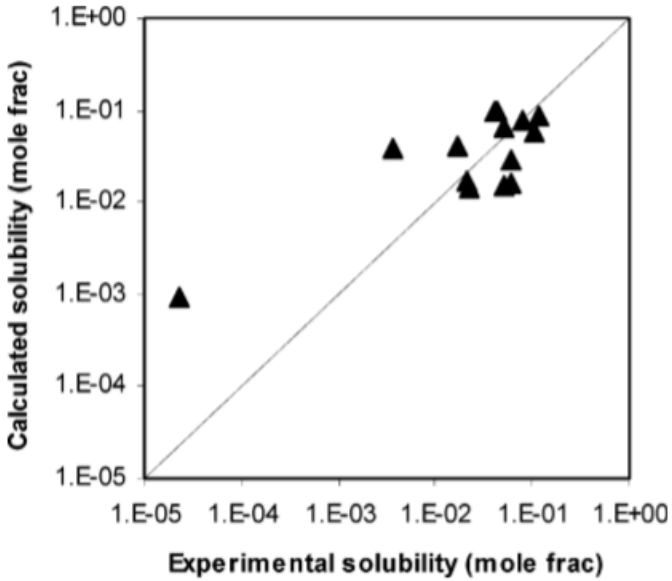
октанол – 1,4-диоксан

давление атмосферное

Групповой вариант NRTL (NRTL-SAC)



NRTL-SAC



UNIFAC

Групповой вариант NRTL (NRTL-SAC)

Выводы

- Модель NRTL-SAC представляет собой практическую термодинамическую основу для моделирования растворимости при проектировании фармацевтических процессов;
- Модель требует только компоненты, специфичные для молекулярных параметров, которые представляют характеристики взаимодействия. Для молекул растворенного вещества эти параметры определены из измерений растворимости вещества в нескольких типичных растворителях (гидрофобных, гидрофильных и полярных растворителях);
- Модель представляет собой полезный инструмент для корреляции и прогнозирования фазового поведения.

Table 4. Solubility of Aspirin at Room Temperature[a]

solvent	literature data wt %	literature data mole fraction	NRTL-SAC (mole fraction)	NRTL-SAC (four solvents)[b] (mole fraction)	UNIFAC (mole fraction)	Hansen (mole fraction)
methanol	33	8.053×10^{-2}	7.950×10^{-2}	8.053×10^{-2}	7.722×10^{-2}	4.256×10^{-2}
acetone	29	1.163×10^{-1}	1.084×10^{-1}	1.163×10^{-1}	8.782×10^{-2}	7.892×10^{-2}
ethanol	20	6.007×10^{-2}	3.907×10^{-2}	3.208×10^{-2}	1.606×10^{-2}	4.643×10^{-2}
1,4-dioxane	19	1.029×10^{-1}	1.130×10^{-1}	1.204×10^{-1}	5.699×10^{-2}	1.997×10^{-2}
acetic acid	12	4.347×10^{-2}	1.709×10^{-1}	1.670×10^{-1}	9.522×10^{-2}	9.053×10^{-2}
methyl ethyl ketone	12	5.174×10^{-2}	4.838×10^{-2}	5.016×10^{-2}	6.596×10^{-2}	5.642×10^{-2}
2-propanol	10	5.924×10^{-2}	3.257×10^{-2}	2.903×10^{-2}	2.897×10^{-2}	7.174×10^{-2}
isoamyl alcohol	10	5.155×10^{-2}	4.552×10^{-2}	4.195×10^{-2}	1.490×10^{-2}	5.155×10^{-2}
chloroform	6	4.057×10^{-2}	4.547×10^{-2}	4.057×10^{-2}	9.735×10^{-2}	3.369×10^{-2}
diethyl ether	5	2.119×10^{-2}	1.127×10^{-2}	9.081×10^{-3}	1.685×10^{-2}	2.558×10^{-2}
n-octanol	3	2.186×10^{-2}	2.491×10^{-2}	2.015×10^{-2}	1.453×10^{-2}	3.664×10^{-2}
1,2-dichloroethane	3	1.670×10^{-2}	1.352×10^{-2}	1.232×10^{-2}	3.969×10^{-2}	2.809×10^{-2}
1,1,1-trichloroethane	0.5	3.706×10^{-3}	2.743×10^{-3}	2.001×10^{-3}	3.750×10^{-2}	2.238×10^{-2}
cyclohexane	0.005	2.335×10^{-5}	4.962×10^{-5}	2.335×10^{-5}	9.351×10^{-4}	4.695×10^{-3}

[a] Literature data, UNIFAC prediction results, and Hansen correlation results are taken from Frank et al.[2] [b] The four representative solvents are acetone, cyclohexane, methanol, and chloroform.

Table 5. NRTL-SAC Molecular Parameters for Solutes

solute	MW	no. of solvents	T (K)	X	$Y-$	$Y+$	Z	$\ln K_{sp}$	rms error in $\ln x$
aspirin	180.16	14	298.15	0.103		1.160	0.777	−2.630	0.506
aspirin	180.16	4	298.15	0.039		1.372	0.799	−2.582	0.533[e]
p-aminobenzoic acid	137.14	7	298.15	0.218	0.681	1.935	0.760	−2.861	0.284
benzoic acid	122.12	7	298.15	0.524	0.089	0.450	0.405	−1.540	0.160
camphor	152.23	7	298.15	0.604	0.124	0.478		−0.593	0.092
ephedrine	165.23	7	298.15	0.458	0.068		0.193	−0.296	0.067
lidocaine	234.33	7	298.15	0.698	0.596	0.293	0.172	−0.978	0.027
methylparaben	152.14	7	298.15	0.479	0.484	1.218	0.683	−2.103	0.120
testosterone	288.41	7	298.15	1.051	0.771	0.233	0.669	−3.797	0.334
theophylline	180.18	7	298.15		0.757	1.208	0.341	−6.110	0.661
estriol	288.38	9[a]	298.15	0.853		0.291	1.928	−7.652	0.608
estrone	270.37	12	298.15	0.499	0.679	1.521	0.196	−6.531	0.519
morphine	285.34	6	308.15	0.773			1.811	−4.658	1.007
piroxicam	331.35	14[b]	298.15	0.665		1.803	0.169	−7.656	0.665
hydrocortisone	362.46	11[c]	298.15	0.401	0.970	1.248	0.611	−6.697	0.334
haloperidol	375.86	13[d]	298.15	0.827			0.131	−4.398	0.311

[a] With THF excluded. [b] With 1,2-dichloroethane, chloroform, diethyl ether, and DMF excluded. [c] With hexane excluded. [d] With chloroform and DMF excluded. [e] 14 solvents.