

POLITECHNIKA WARSZAWSKA

DYSCYPLINA NAUKOWA – NAUKI CHEMICZNE

DZIEDZINA NAUK – NAUKI ŚCISŁE I PRZYRODNICZE

Rozprawa doktorska

mgr inż. Agnieszka Śliwińska

**Właściwości fizykochemiczne i aktywność biologiczna
pochodnych chinolonów z cieczami jonowymi w postaci API-IL**

Promotor

dr hab. inż. Aneta Pobudkowska-Mirecka, prof. uczelni

WARSZAWA 2025

Serdecznie dziękuję Profesor Anecie Pobudkowskiej-Mireckiej za opiekę merytoryczną, wsparcie naukowe, życzliwość oraz zaangażowanie.

Wyrazy wdzięczności kieruję również do Pracowników Katedry Chemii Fizycznej za tworzenie życzliwej atmosfery i gotowość do pomocy.

Dziękuję moim Rodzicom, Dziadkom i Siostrze za nieustanne wsparcie, motywację oraz możliwość rozwoju i realizacji zamierzonych celów.

Słowa podziękowania kieruję także do Michała Skoniecznego, Piotra Tobiasza i Mikołaja Więckowskiego – za obecność, życzliwość i pomoc, na którą zawsze mogłam liczyć.

Streszczenie rozprawy doktorskiej

Celem niniejszej pracy było określenie wpływu modyfikacji aktywnych składników farmaceutycznych (API, ang. Active Pharmaceutical Ingredient) z wykorzystaniem cieczy jonowych (IL, ang. Ionic Liquid), tworząc API-IL, na ich właściwości fizykochemiczne oraz biologiczne. Punktem wyjścia była hipoteza, że związki API-IL charakteryzują się istotnie wyższą rozpuszczalnością w porównaniu z trudno rozpuszczalnymi farmaceutykami.

We wprowadzeniu omówiono problem ograniczonej rozpuszczalności substancji czynnych leków oraz przedstawiono techniki jej zwiększania. Zaprezentowano również charakterystykę cieczy jonowych - ich budowę, właściwości oraz potencjał zastosowania jako nośników substancji leczniczych. Szczególną uwagę poświęcono chinolonom – klasie związków o kluczowym znaczeniu w kontekście badań.

Rozdział teoretyczny zawiera opis podstawowych zagadnień związanych z równowagami fazowymi oraz stałymi kwasowości, a także przedstawienie odpowiednich modeli matematycznych oraz równań korelacyjnych opisujących zachowanie roztworów rzeczywistych.

W części eksperymentalnej przedstawiono zastosowane metody badawcze, syntezę cieczy jonowych oraz soli farmaceutyków, a także procedury ich charakterystyki fizykochemicznej i biologicznej. Przeprowadzone badania obejmowały analizę kalorymetryczną, wyznaczanie równowag fazowych ciało stałe - ciecz w układach dwuskładnikowych oraz stałych kwasowości a także analizę profili uwalniania substancji z nośników ciekłokrystalicznych. Określona została również aktywność biologiczna substancji, w tym ich działanie przeciwbakteryjne oraz wpływ budowy substancji na cytotoksyczność.

Wyniki badań potwierdziły, że API-IL wykazują zwiększoną rozpuszczalność, korzystne profile uwalniania oraz aktywność przeciwdrobnoustrojową, przy zachowaniu niskiej cytotoksyczności. Uzyskane rezultaty potwierdzają postawioną hipotezę i wskazują na potencjał API-IL jako nowoczesnych form leków przeznaczonych dla trudno rozpuszczalnych substancji czynnych.

Słowa kluczowe

Rozpuszczalność, farmaceutyki, chinolony, amoniowe ciecze jonowe, aktywne składniki farmaceutyczne - ciecz jonowa (API-IL), równowagi fazowe, stałe kwasowości, profil uwalniania, MIC (minimalne stężenie hamujące), cytotoksyczność.

Abstract of the Thesis

This dissertation investigated the impact of modifying active pharmaceutical ingredients (APIs) using ionic liquids (ILs) on their physicochemical and biological properties. It was hypothesised that API-ILs would exhibit significantly enhanced solubility compared to poorly soluble pharmaceutical compounds.

The introduction outlines the issue of the limited solubility of APIs and presents existing strategies aimed at improving it. It also presents the characteristics of ionic liquids, including their structure, properties and potential as carriers for drug molecules. Particular attention is given to quinolones, a class of compounds that is key to the present study.

The theoretical section provides an overview of the fundamental concepts of phase equilibria and acid dissociation constants (pK_a), and the mathematical models and correlation equations that describe the behaviour of real solutions.

The experimental section describes the methods employed in the study, including the synthesis of ionic liquids and pharmaceutical salts, and the procedures used for physicochemical and biological analysis. The research encompassed calorimetric analyses, the determination of phase equilibria in binary systems, the measurement of acid dissociation constants and the evaluation of drug release profiles from liquid-crystalline carriers. The biological activity of the substances was identified, including their antimicrobial activity and the effect of the substance's structure on cytotoxicity.

The results confirmed that API-ILs demonstrate improved solubility and favourable release profiles, as well as notable antimicrobial activity, while maintaining low cytotoxicity levels. These results support the initial hypothesis and highlight the potential of API-ILs as an advanced drug form for poorly soluble active substances.

Keywords

Solubility, pharmaceuticals, quinolones, ammonium ionic liquids, active pharmaceutical ingredient - ionic liquid (API-IL), phase equilibria, ionization constants, release profile, MIC (minimum inhibitory concentration), cytotoxicity.

Streszczenie rozprawy doktorskiej	5
Abstract of the Thesis	7
I. Wstęp.....	15
1. Przyjęte założenia i cel pracy – hipotezy badawcze.....	15
II. Wprowadzenie.....	17
1. Niska rozpuszczalność farmaceutyków i jej konsekwencje.....	17
1.1. Techniki zwiększania rozpuszczalności.....	18
2. Charakterystyka chemioterapeutyków	20
3. Budowa i charakterystyka cieczy jonowych	21
3.1. Aktywny składnik farmaceutyczny - ciecz jonowa (API-IL)	23
III. Podstawy teoretyczne.....	26
1. Równowagi fazowe	26
1.1. Równania korelacyjne w oparciu o teorię stężenia lokalnego	28
2. Stałe kwasowości	32
IV. Zastosowane metody badawcze i procedury eksperymentalne	36
1. Reagenty oraz odczynniki chemiczne	36
2. Zsyntetyzowane substancje - zestawienie	37
2.1. Ciecze jonowe	41
2.2. Sole aktywnych składników farmaceutycznych (API-IL, NaAPI)	41
3. Analiza fizykochemiczna	43
3.1. Analiza kalorymetryczna.....	43
3.2. Równowagi fazowe	44
3.2.1. Metoda dynamiczna	45
3.2.2. Metoda spektrofotometryczna.....	47
3.3. Stałe kwasowości	47
3.4. Profil uwalniania substancji	48

4.	Badania biologiczne	51
4.1.	Minimalne stężenie hamujące (MIC)	51
4.2.	Cytotoksyczność.....	52
V.	Prezentacja wyników badań	53
1.	Badania kalorymetryczne	53
1.1.	Chinolony	53
1.2.	Ciecze jonowe	56
1.3.	Aktywny składnik farmaceutyczny – ciecz jonowa (API-IL).....	59
1.3.1.	Pochodne kwasu nalidyksowego.....	59
1.3.2.	Pochodne sparfloksacyny	61
1.4.	Podsumowanie danych kalorymetrycznych	63
2.	Równowagi ciało stałe – ciecz w układach dwuskładnikowych	65
2.1.	API	65
2.2.	Ciecze jonowe	71
2.3.	API-IL	72
2.3.1.	Pochodne kwasu nalidyksowego.....	73
2.3.2.	Pochodne sparfloksacyny	74
2.3.3.	Na-API	75
2.4.	Porównanie danych równowag fazowych w układach dwuskładnikowych	76
3.	Stałe kwasowości	81
4.	Profile uwalniania	84
5.	Aktywność biologiczna	87
5.1.	Aktywność przeciwbakteryjna	87
5.2.	Cytotoksyczność.....	89

VI. Dyskusja oraz wnioski	90
VII. Podsumowanie.....	99
VIII. Materiały uzupełniające	100
1. Synteza	100
1.1. Bromek trietyloheksyloamoniowy (N6Br).....	100
1.2. Bromek trietylodecyloamoniowy (N10Br)	103
1.3. Bromek trietylo-(6-hydroksyheksylo)amoniowy (N6OHBr).....	106
1.4. Bromek trietylo-(10-hydroksydecylo)amoniowy (N10OHBr)	109
1.5. 1-etylo-7-metylo-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyrydyno-3-karboksylan trietyloheksyloamoniowy (N6NAL)	112
1.6. 1-etylo-7-metylo-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyrydyno-3-karboksylan trietylodecyloamoniowy (N10NAL).....	115
1.7. 1-etylo-7-metylo-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyrydyno-3-karboksylan trietylo-(6- hydroksyheksylo)amoniowy (N6OHNAL)	118
1.8. 1-etylo-7-metylo-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyrydyno-3-karboksylan trietylo-(10- hydroksydecylo)amoniowy (N10OHNAL)	121
1.9. 5-amino-1-cyklopropylo-7-[(3S,5R)-3,5-dimetylopiperazyno-1-ilo]-6,8-difluoro- 4-oksochinolino-3-karboksylan trietyloheksyloamoniowy (N6SPAR).....	124
1.10. 5-amino-1-cyklopropylo-7-[(3S,5R)-3,5-dimetylopiperazyno-1-ilo]-6,8-difluoro- 4-oksochinolino-3-karboksylan trietylodecyloamoniowy (N10SPAR).....	127
1.11. 5-amino-1-cyklopropylo-7-[(3S,5R)-3,5-dimetylopiperazyno-1-ilo]-6,8-difluoro- 4-oksochinolino-3-karboksylan trietylo-(6-hydroksyheksylo)amoniowy (N6OHSPAR) 130	
1.12. 5-amino-1-cyklopropylo-7-[(3S,5R)-3,5-dimetylopiperazyno-1-ilo]-6,8-difluoro- 4-oksochinolino-3-karboksylan trietylo-(10-hydroksydecylo)amoniowy (N10OHSPAR) 133	
1.13. 1-etylo-7-metylo-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyrydyno-3-karboksylan sodu (NaNAL).....	136

1.1.4. 5-amino-1-cyklopropylo-7-[(3S,5R)-3,5-dimetylopiperazyno-1-ilo]-6,8-difluoro-4-oksochinolino-3-karboksylan sodu (NaSPAR).....	139
2. Badania kalorymetryczne	142
3. Równowagi fazowe	143
3.1. Porównanie metody dynamicznej ze spektrofotometryczną	143
3.2. Punkty eksperymentalne równowag fazowych ciało stałe - ciecz w układach dwuskładnikowych	146
3.2.1. Pochodne chinolonów	146
3.2.2. Ciecze jonowe	149
3.2.3. API-IL	152
3.2.4. Sole sodowe API	158
3.3. Parametry uzyskane za pomocą równań w Wilsoona, NRTL, UNIQUAC dla równowag {API/IL/API-IL/Na-API (1) + rozpuszczalnik (2)}	159
3.4. Parametry uzyskane za pomocą równania Apelblata dla równowag {API/IL/API-IL/Na-API (1) + rozpuszczalnik (2)}	160
3.4.1. Chinolony	161
3.4.2. Ciecze jonowe	164
3.4.3. API-IL	166
3.4.4. Na-API	170
3.5. Porównanie opisu równowag fazowych za pomocą równań Apelblata oraz w oparciu o teorię stężenia lokalnego	171
3.6. Porównanie danych eksperymentalnych z literaturowymi dla pochodnych chinolonów	179

IX. Bibliografia	187
X. Wykaz skrótów	201
XI. Spis schematów.....	202
XII. Spis tabel	203
XIII. Spis wykresów.....	208

I. Wstęp

1. Przyjęte założenia i cel pracy – hipotezy badawcze

Celem niniejszej pracy było zbadanie możliwości zastosowania cieczy jonowych do modyfikacji aktywnych składników farmaceutycznych, poprzez utworzenie API-IL (*ang. Active Pharmaceutical Ingredient - Ionic Liquid*), o zmodyfikowanych właściwościach fizykochemicznych i biologicznych względem API.

Do osiągnięcia zadanego celu przyjęto następujący schemat postępowania:

Identyfikacja odpowiednich kandydatów API: wytypowanie klasy związków o wysokim znaczeniu terapeutycznym, dla których dostępne są liczne dane literaturowe, wskazujące na niską rozpuszczalność, zwłaszcza w środowisku wodnym. Wybrane związki powinny zawierać grupy funkcyjne umożliwiające ich przekształcenie w formę soli, być dostępne w odpowiedniej skali ilościowej i cenowej oraz posiadać odpowiednią ilość pochodnych strukturalnych.

Selekcja i synteza cieczy jonowych oraz API-IL: opracowanie i wdrożenie niskokosztowych metod syntezy cieczy jonowych oraz soli API, zaprojektowanych tak, aby umożliwić porównanie wpływu budowy kationu na właściwości fizykochemiczne oraz biologiczne API-IL.

Ocena wpływu struktury cieczy jonowej na rozpuszczalność API-IL: określenie, w jaki sposób budowa kationu IL wpływa na rozpuszczalność układu API-IL oraz odniesienie do konwencjonalnych kationów stosowanych w celu zwiększenia rozpuszczalności API, na przykładzie soli sodowych. Szczególnie w rozpuszczalnikach istotnych z punktu widzenia aplikacyjnego, takich jak woda, etanol i 1-oktanol.

Charakteryzacja równowag fazowych w układach dwuskładnikowych: opis przebiegu równowag fazowych ciało stałe – ciecz z wykorzystaniem równań termodynamicznych, w oparciu o teorię stężenia lokalnego oraz wnioskowanie o sile oddziaływań między składnikami względem modelu roztworu doskonałego.

Ocena bezpieczeństwa układów API-IL: weryfikacja, czy przekształcenie API do postaci cieczy jonowej nie prowadzi do wzrostu cytotoksyczności, co jest warunkiem koniecznym do dalszego rozwoju substancji aktywnej.

Badanie wpływu na aktywność przeciwdrobnoustrojową: określenie, czy utworzenie układu API-IL wpływa na aktywność przeciwbakteryjną substancji, z uwzględnieniem możliwego efektu synergistycznego pochodzącego od komponentów IL.

Ocena wpływu struktury kationu IL na profil uwalniania: analiza, jak zmiany budowy chemicznej kationu cieczy jonowej wpływają na profil uwalniania substancji czynnej z nośników ciekłokrystalicznych, co może mieć kluczowe znaczenie dla kontroli działania terapeutycznego.

Na podstawie powyższych założeń sformułowano hipotezy badawcze:

1. Utworzenie API-IL powoduje istotne zwiększenie rozpuszczalności substancji czynnej w porównaniu, zarówno do czystego API, jak i jego tradycyjnych form, takich jak sole sodowe.
2. Struktura kationu cieczy jonowej wpływa na wybrane właściwości biologiczne API, w tym cytotoksyczność oraz aktywność przeciwbakteryjną.
3. Zmiany w budowie chemicznej kationu IL wpływają na profil uwalniania API z ciekłokrystalicznych nośników, umożliwiając kontrolę tempa elucji poprzez racjonalne projektowanie cząsteczki.

II. Wprowadzenie

1. Niska rozpuszczalność farmaceutyków i jej konsekwencje

Rozpuszczalność substancji czynnej w wodzie stanowi jedno z kluczowych kryteriów w ocenie potencjału terapeutycznego danej cząsteczki jako leku. Wiele związków o potencjalnym działaniu terapeutycznym wykazuje wysoką aktywność biologiczną, jednak ich rozwój często napotyka istotne ograniczenia wynikające z niewystarczającej rozpuszczalności w środowisku wodnym. Problem ten dotyczy zwłaszcza cząsteczek zawierających niepolarne ugrupowania, takie jak pierścienie aromatyczne czy łańcuchy alkilowe. Ugrupowania hydrofobowe stanowią istotny element struktury małych cząsteczek aktywnych farmakologicznie (API), wpływając zarówno na ich właściwości farmakokinetyczne, jak i farmakodynamiczne. Obecność tych fragmentów sprzyja oddziaływaniom z hydrofobowymi kieszeniami, znajdującymi się w miejscach wiążących receptorów, enzymów i innych biologicznych celów molekularnych. Interakcje te odgrywają kluczową rolę w stabilizacji kompleksu lek – docelowa struktura biologiczna oraz w precyzyjnym dopasowaniu cząsteczki do miejsca aktywnego. Hydrofobowy charakter takich związków zwiększa ich rozpuszczalność w środowiskach niepolarnych, co sprzyja przenikaniu przez błony komórkowe. Jednocześnie ograniczona zdolność tych struktur do interakcji z cząsteczkami polarnymi skutkuje niską rozpuszczalnością w środowisku wodnym, co może istotnie ograniczać ich biodostępność i skuteczność terapeutyczną.

Woda pełni kluczową rolę jako uniwersalny rozpuszczalnik w badaniach nad substancjami farmaceutycznymi – zarówno na etapie wstępnych testów (*in vitro*, *in vivo*), jak i podczas opracowywania gotowych produktów leczniczych. Jej obecność jest niezbędna do rzetelnej oceny podstawowych właściwości fizykochemicznych i biologicznych substancji, takich jak biodostępność, stabilność chemiczna oraz aktywność farmakologiczna. Jednakże wiele związków o potencjalnym działaniu terapeutycznym charakteryzuje się bardzo niską rozpuszczalnością w wodzie, co generuje szereg trudności na etapie ich dalszego rozwoju.

Niska rozpuszczalność aktywnych składników farmaceutycznych (API) może powodować liczne ograniczenia o charakterze zarówno praktycznym, jak i metodologicznym. W szczególności może prowadzić do niskiej lub zmiennej biodostępności po podaniu doustnym, co utrudnia określenie skuteczności terapeutycznej. Dodatkowo, pojawiają się trudności w zapewnieniu proporcjonalności pomiędzy podaną dawką a uzyskaną ekspozycją na substancję czynną (np. stężenie w osoczu). Kolejną barierą może być precyzyjne oznaczanie stężeń wolnej postaci substancji czynnej, zwłaszcza w warunkach, gdy dochodzi do jej precypitacji lub adsorpcji w czasie analizy. Tego rodzaju komplikacje często wymuszają modyfikację postaci

leku np. z zastosowaniem zaawansowanych strategii formulacyjnych, takich jak użycie solubilizatorów czy nośników farmaceutycznych, co wydłuża czas oraz zwiększa złożoność procesu opracowania rozwoju leku.

Zjawiska te nie tylko utrudniają wczesne etapy badań farmakokinetycznych i toksykologicznych, ale mogą również wpływać na rzetelność i porównywalność wyników eksperymentalnych oraz ich prawidłową interpretację. Z tego względu identyfikacja problemu niskiej rozpuszczalności API oraz opracowywanie strategii zwiększających biodostępność substancji w środowisku wodnym pozostaje jednym z istotnych wyzwań współczesnej farmacji i chemii leków.

1.1. Techniki zwiększania rozpuszczalności

Tworzenie soli

Przekształcenie substancji czynnej do postaci soli jest jedną z najczęściej stosowanych metod poprawy rozpuszczalności. Do najczęściej wykorzystywanych w przemyśle farmaceutycznym soli API należą m.in.: chlorowodorek metforminy (zwiększający rozpuszczalność w wodzie i ułatwiający wchłanianie w przewodzie pokarmowym), siarczan morfiny (ułatwiający rozpuszczanie oraz formulację w roztworach do wstrzykiwań), diklofenak sodowy (zwiększający rozpuszczalność, poprawiający wchłanianie i biodostępność) oraz sól potasowa penicyliny (zwiększająca stabilność i rozpuszczalność w roztworach iniekcyjnych). Tworzenie soli substancji aktywnej wywiera istotny wpływ na jej właściwości fizykochemiczne, w tym: rozpuszczalność, stabilność chemiczną, szybkość oraz stopień wchłaniania, a także ułatwia procesy produkcji i formulacji dzięki korzystnym właściwościom fizycznym i mechanicznym [1].

Modyfikacja postaci krystalicznej

Zmiana postaci krystalicznej substancji czynnej, np. poprzez przekształcenie jej w formę amorficzną lub inne formy polimorficzne, może znacząco zwiększyć zarówno rozpuszczalność, jak i szybkość rozpuszczania. Formy amorficzne, pozbawione uporządkowanego układu cząsteczek charakterystycznego dla struktur krystalicznych, mają wyższą energię swobodną, co zazwyczaj przekłada się na wyższą rozpuszczalność w porównaniu do form krystalicznych [2]. Jednak ich ograniczona stabilność fizyczna i chemiczna wymaga zastosowania odpowiednich strategii stabilizacyjnych, takich jak użycie polimerów amorfizujących lub technik nanoszenia w matrycach farmaceutycznych [3].

Stosowanie nośników i układów nośnikowych

Formulacje farmaceutyczne oparte na nośnikach, takich jak rozpuszczalne w wodzie polimery, np. poliwinylpirolidon (PVP), hydroksypropylometyloceluloza (HPMC), czy cyklodekstryny, mogą istotnie poprawić rozpuszczalność substancji czynnych poprzez tworzenie kompleksów inkluzyjnych lub układów zdyspergowanych, takich jak stałe dyspersje molekularne. Cyklodekstryny, tworząc kompleksy inkluzyjne z API, zwiększają ich rozpuszczalność i stabilność chemiczną, a jednocześnie ograniczają ryzyko precypitacji po podaniu. Tego rodzaju układy poprawiają także biodostępność oraz umożliwiają kontrolę profilu uwalniania substancji czynnej [4].

Zastosowanie formulacji lipidowych i układów koloidalnych

Formulacje oparte na nośnikach lipidowych, takich jak emulsje, mikroemulsje, nanokapsułki, liposomy czy stałe nośniki lipidowe (SLN, *ang. solid lipid nanoparticles*), stanowią skuteczne podejście do zwiększania rozpuszczalności i biogodności zarówno lipofilowych, jak i amfifilowych API [5]. Układy te umożliwiają rozproszenie substancji czynnych w fazie lipidowej lub na granicy faz lipidowo-wodnej, co sprzyja ich wchłanianiu po podaniu doustnym oraz może ograniczać efekt pierwszego przejścia [6]. Dodatkowo, takie systemy pozwalają na modulację profilu uwalniania leku, w tym jego przedłużenie lub kontrolę, co może znacząco poprawić skuteczność terapeutyczną i komfort stosowania [7].

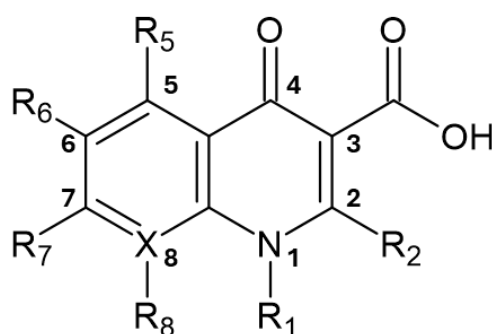
Rozdrabnianie mechaniczne i techniki mikronizacji/nanonizacji

Zmniejszenie wielkości cząstek do zakresu mikro- lub nanometrycznego prowadzi do zwiększenia całkowitej powierzchni kontaktu substancji czynnej z rozpuszczalnikiem, co zgodnie z równaniem Noyesa–Whitneya przyspiesza proces rozpuszczania i może zwiększać biodostępność. Równanie to opisuje szybkość rozpuszczania jako proporcjonalną do powierzchni kontaktu, gradientu stężeń i współczynnika dyfuzji. Techniki takie jak mechaniczna mikronizacja (np. mielenie strumieniowe, kulowe), nanonizacja (np. homogenizacja wysokociśnieniowa, krystalizacja z rozpuszczalnika) czy metody sonochemiczne, umożliwiają otrzymanie cząstek o znacznie zredukowanej wielkości [8-11]. Choć poprawiają one rozpuszczalność i szybkość rozpuszczania, mogą również wiązać się z problemami formulacyjnymi, takimi jak tendencja do aglomeracji, niestabilność termodynamiczna form amorficznych lub konieczność stosowania stabilizatorów [12].

2. Charakterystyka chemioterapeutyków

Chemioterapeutyki to substancje syntetyczne o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, uzyskiwane metodami chemicznymi, niemające bezpośrednich odpowiedników w przyrodzie lub stanowiące ich zmodyfikowane analogi. W odróżnieniu od antybiotyków, które są związkami naturalnymi lub ich pochodnymi, chemioterapeutyki są zazwyczaj w pełni syntetyczne. W zależności od spektrum działania, chemioterapeutyki dzieli się na związki przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwgrzybicze, a także przeciwprzywrotniakowe i przeciw pasożytnicze. Łączy je wspólna cecha mechanizmu działania – stosowane w niskich stężeniach hamują wzrost lub namnażanie drobnoustrojów, prowadzą do ich śmierci albo uniemożliwiają replikację materiału genetycznego patogenu.

Ze względu na strukturę chemiczną wśród chemioterapeutyków można wyróżnić następujące klasy związków: chinolony, sulfonamidy, nitrofurany oraz nitroimidazole. Chinolony (Schemat 1.) cechują się silnym działaniem bakteriobójczym oraz szerokim spektrum aktywności przeciw patogenom istotnym klinicznie, wywołującym infekcje m. in. dróg oddechowych, dróg moczowych, żołądkowo-jelitowych oraz skóry. Ponadto chinolony stosuje się także w leczeniu chorób zakaźnych wywoływanych przez drobnoustroje odporne na penicylinę [13]. Mechanizm działania chinolonów polega na hamowaniu syntezy DNA w komórkach bakteryjnych poprzez blokowanie enzymów topoizomeraz typu II (gyrazy DNA) oraz topoizomeraz typu IV, odpowiedzialnych za rozdzielanie nici DNA po replikacji. Zahamowanie aktywności tych enzymów prowadzi do uszkodzenia DNA oraz zablokowania podstawowych procesów komórkowych, czego efektem jest śmierć komórki bakteryjnej [14].



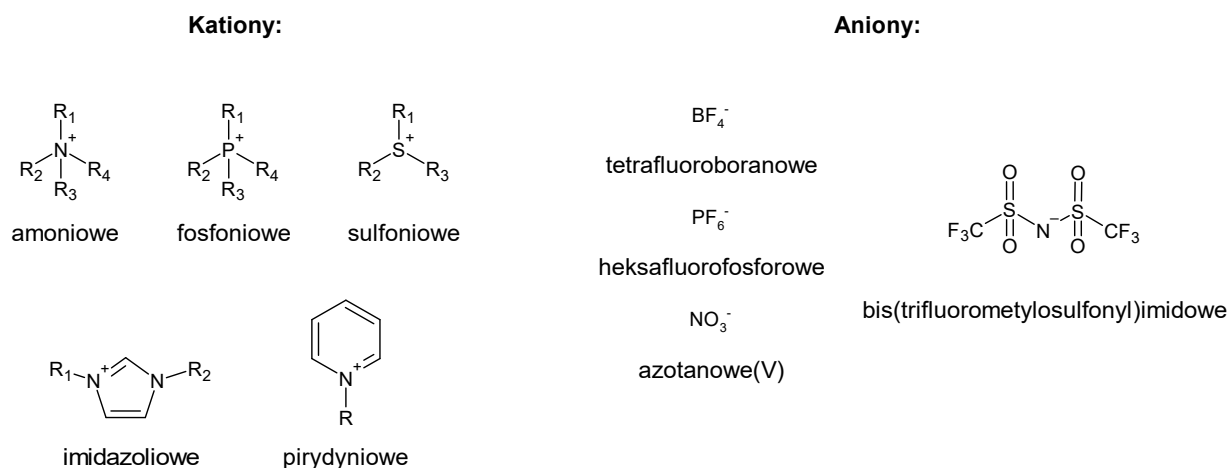
R₁₋₈ – możliwe modyfikacje strukturalne
X – atom węgla lub azotu

Schemat 1. Ogólna struktura chinolonów z przyjętym schematem numeracji atomów.

Kwas nalidyksowy, jeden z pierwszych zsyntezowanych chinolonów, był stosowany w leczeniu zakażeń dolnych dróg moczowych u ludzi. Jednakże, ze względu na ograniczoną skuteczność kliniczną oraz szybkie narastanie oporności wśród drobnoustrojów, został wycofany z szerokiego zastosowania terapeutycznego [15]. W związku z tym rozpoczęto intensywne prace nad modyfikacją struktury chinolonów oraz badaniem zależności pomiędzy budową chemiczną a aktywnością biologiczną (relacja struktura–aktywność, SAR). Grupa karboksylowa w pozycji trzeciej oraz grupa karbonylowa w pozycji czwartej są kluczowe dla działania przeciwdrobnoustrojowego [16]. Przeprowadzono liczne badania dotyczące wpływu modyfikacji struktury szkieletu chinolonowego na ich aktywność biologiczną [17]. Wykazano między innymi, że podstawienie atomu fluoru w pozycji szóstej zwiększa aktywność przeciwbakteryjną wobec zarówno bakterii Gram-ujemnych, jak i Gram-dodatnich. Obecność atomu azotu w szkielecie cząsteczki poprawia zdolność penetracji do tkanek oraz zmniejsza toksyczność [18]. Pochodne chinolonów zawierające grupy karboksylowe oraz aminowe wykazują charakter amfifilowy przy fizjologicznym pH, w którym występują głównie w postaci zwitterjonów. Rozpuszczalność tych związków w wodzie zależy od rodzaju podstawników przyłączonych do szkieletu chinolonowego [19]. Dla porównania, odpowiednie sole chinolonów wykazują znacznie wyższą rozpuszczalność w środowisku wodnym.

3. Budowa i charakterystyka cieczy jonowych

Ciecze jonowe (IL, *ang. Ionic Liquid*) to związki jonowe, zwykle o charakterze organicznym, których temperatura topnienia nie przekracza 373 K. Składają się zazwyczaj z asymetrycznego, objętościowego kationu organicznego oraz mniejszego anionu, który może mieć charakter organiczny lub nieorganiczny (Schemat 2.). Obecność niesymetrycznego kationu oraz słabe upakowanie jonów sprzyjają obniżeniu temperatury topnienia i utrzymaniu ciekłej postaci w temperaturze pokojowej [20].



Schemat 2. Charakterystyczne kationy i aniony występujące w strukturach cieczy jonowych.

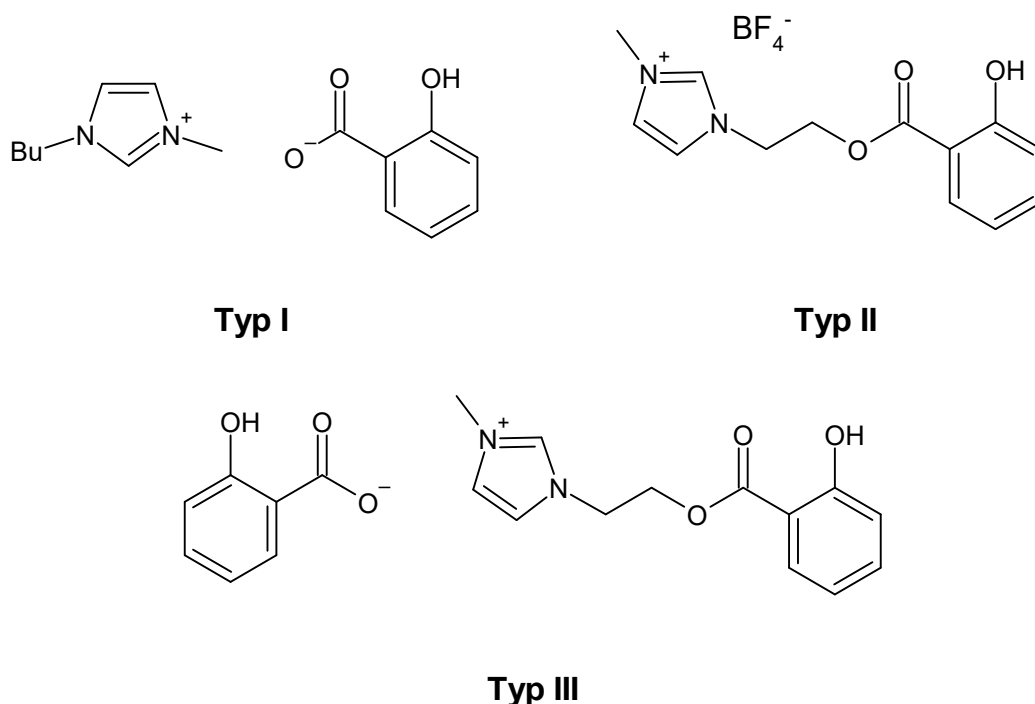
Wykazują wysoką stabilność termiczną oraz bardzo niską prężność par, dzięki czemu bywają określane jako „zielone rozpuszczalniki”, stanowiąc alternatywę dla lotnych, organicznych rozpuszczalników. Ich faktyczny wpływ na środowisko zależy jednak od konkretnego składu oraz warunków stosowania. Obecnie chemia cieczy jonowych jest przedmiotem intensywnych badań z uwagi na ich szczególne właściwości fizykochemiczne. Jedną z głównych zalet cieczy jonowych jest możliwość projektowania ich właściwości poprzez dobór odpowiedniej pary kation – anion, co pozwala dostosować ich charakter chemiczny, fizyczny oraz biologiczny do konkretnych zastosowań. Szacuje się, że a liczba możliwych kombinacji kationów i anionów przekracza 10^{21} [21].

Początki badań nad cieczami jonowymi sięgają XIX wieku, kiedy to w reakcji alkilowania benzenu metodą Friedla-Craftsa w obecności chlorku glinu jako katalizatora zaobserwowano powstanie tzw. „czerwonego oleju” jako produktu ubocznego. Strukturę tej mieszaniny zidentyfikowano dopiero ponad sto lat później, po upowszechnieniu techniki magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR, *ang. Nuclear Magnetic Resonance*) [22]. Oprócz aktywności biologicznej, istotnym aspektem cieczy jonowych (IL) jest ich toksyczność, która jest wysoce zróżnicowana i zależy od struktury chemicznej związku oraz organizmu, wobec którego prowadzi się badania. Działanie toksyczne IL wiąże się przede wszystkim z zaburzeniem funkcjonowania błony komórkowej [23]. Długie łańcuchy alkilowe, obecne często w kationowej części IL, zwiększają lipofilowość cząsteczki, co nasila ich interakcje z dwuwarstwą fosfolipidową błony oraz hydrofobowymi domenami białek integralnych. Efektem tych oddziaływań może być destabilizacja błony, prowadząca do wypływu zawartości cytoplazmatycznej i śmierci komórki

Obecnie można wyróżnić trzy generacje cieczy jonowych, których podział odzwierciedla rozwój badań nad tymi związkami. Pierwsza generacja obejmuje związki badane we wczesnym etapie rozwoju chemii cieczy jonowych, w których głównym celem było osiągnięcie korzystnych właściwości fizycznych poprzez dobór odpowiednich kationów oraz anionów. Badaniom poddano m.in. temperatury topnienia, stabilność termiczna, gęstość i lepkość. Druga generacja, oprócz charakterystyki fizykochemicznej, uwzględnia też właściwości chemiczne, takie jak reaktywność, chiralność [24], zdolność do solwatacji czy ekstrahowania [25-27]. Obejmuje również ciecze jonowe o potencjale energetycznym oraz stosowane jako katalizatory reakcji chemicznych [28, 29]. W kontekście niniejszej pracy najistotniejsze znaczenie ma trzecia generacja ILs. Zaliczane do niej związki, oprócz właściwości fizykochemicznych, wykazują także aktywność biologiczną. Można je wykorzystać do syntezy substancji leczniczych lub do tworzenia układów typu: aktywny składnik farmaceutyczny ciecz jonowa, określanych w literaturze jako API-IL.

3.1. Aktywny składnik farmaceutyczny - ciecz jonowa (API-IL)

W literaturze wyróżnia się trzy główne typy połączeń API-IL, zależne od rodzaju oddziaływań pomiędzy składnikami [30]. Pierwszym z nich jest utworzenie soli, czyli układu złożonego z jonów substancji leczniczej i cieczy jonowej, tworzących stabilną parę jonową. Drugi typ charakteryzuje się obecnością wiązań kowalencyjnych między cząsteczkami API a składnikami IL, co prowadzi do powstania trwałych związków kowalencyjnych. Trzeci typ stanowi formę hybrydową, zarówno oddziaływania jonowe, jak i kowalencyjne pomiędzy komponentami układu API-IL. Dominującą formą API-IL są obecnie sole, w których substancje lecznicze zawierają ugrupowania łatwo ulegające jonizacji, takie jak grupy karboksylowe czy aminowe. Schemat 3. przedstawia przykład struktury API-IL utworzonej z kationu 1-butylo-3-metyloimidazoliowego i anionu salicylowego, obrazujący charakter wiązań występujących w tego typu układach



Schemat 3. Typy wiązań pomiędzy substancją czynną a cieczą jonową w API-IL.

Dotychczas zbadano liczne układy typu API-IL, w których składnikami aktywnymi były między innymi: lidokaina, ibuprofen, dokusat, kwas naliksydowy, prokaina oraz inne. Badania koncentrowały się głównie na stabilności termicznej, rozpuszczalności, aktywności powierzchniowej oraz zdolnościach agregacyjnych tych związków [31]. Zaobserwowano istotne obniżenie temperatur zeszklenia a także wysoką stabilność termiczną większości układów API-IL [32, 33]. Szczególnie znaczący był wzrost rozpuszczalności — w przypadku nalidoksanu choline rozpuszczalność w wodzie zwiększyła się niemal 5000-krotnie [34]. Odwołując się do unikalnej cechy cieczy jonowych, jaką jest ich „projektowalność”, możliwe jest modyfikowanie rozpuszczalności API-IL poprzez odpowiedni dobór bardziej hydrofilowego lub lipofilowego przeciwjonu. Na przykładzie dokusatu wykazano, że dokusat tetracykliny cechował się niższą rozpuszczalnością w wodzie niż dokusat sodu oraz chlorowodurek tetracykliny, wykazując jednocześnie wyższe powinowactwo do fazy lipofilowej [35]. Układy zawierające kationy cynaryzyny, halofantryny oraz itrakonazolu w połączeniu z anionami o charakterze lipofilowym (takimi jak aniony decylosiarczanowe, dodecylsiarczanowe, oleinianowe i inne) wykazywały zwiększoną rozpuszczalność w emulsjach lipidowych [36].

Dotychczas opublikowano wiele prac dotyczących syntezy i właściwości fizykochemicznych układów typu API-ILs. Znacznie mniej danych dostępnych jest jednak na

temat ich właściwości biomedycznych. Większość badań skupia się wyłącznie na aspektach fizykochemicznych albo biologicznych, a nieliczne uwzględniają oba te obszary jednocześnie. Właściwości biologiczne oceniono głównie w warunkach *in vitro*. Wpływ utworzenia API-ILs na aktywność biologiczną w porównaniu do czystego API badano w kilku układach, takich jak: kwas salicylowy z imidazoliowymi cieczami jonowymi [37], kwas nalidyksowy, niflumowy, pirazolowy z choliną [38]. W przypadku kwasu salicylowego nie odnotowano wzrostu cytotoksyczności, a wręcz jej obniżenie. Natomiast zastosowanie kationu cholinowego nie przyniosło poprawy działania przeciwdrobnoustrojowego wobec bakteriom z rodzaju *Salmonelli*, a same kationy charakteryzowały się zróżnicowanym profilem toksyczności. Interesujące wyniki uzyskano również w badaniach porównujących anion nalidiksanowy i chlorkowy w obecności 38 kationów cieczy jonowych. Celem było określenie potencjalnego efektu synergicznego w kontekście działania przeciwdrobnoustrojowego oraz możliwości ograniczenia rozwoju oporności. W odniesieniu do bakterii *Salmonella Typhimurium* nie zaobserwowano synergii, a podatność oraz zdolność do rozwijania oporności bakteryjnej pozostały niezmienione. Z kolei w układach złożonych z kationu cetylopirydyniowego i ampicyliny oraz amoniowej cieczy jonowej z kwasem nalidyksowym zaobserwowano zwiększoną skuteczność zahamowania wzrostu bakterii w porównaniu zarówno względem API, jak i IL. Co więcej, w przypadku układu z ampicyliną odnotowano zniesienie oporności szczepów bakteryjnych [34, 39, 40]. Przedstawione eksperymenty stanowią jedynie wybrane przykłady badań biologicznych przeprowadzonych na ograniczonej liczbie układów API-IL. Biorąc pod uwagę ogromną liczbę możliwych kombinacji samych kationów i anionów cieczy jonowych teoretycznie możliwe jest zaprojektowanie niemal nieskończonej liczby struktur. Z tego względu istotny jest celowy dobór zarówno odpowiedniej grupy farmaceutyków, jak i cieczy jonowych, umożliwiający uzyskanie pożądanych właściwości chemicznych, fizycznych oraz biologicznych.

Podsumowując dotychczasowy stan wiedzy, układy typu API-IL należą do nowej, dynamicznie rozwijającej się klasy substancji znajdującej się na pograniczu chemii, biologii i farmacji. Ich zastosowanie może istotnie poprawić niekorzystne właściwości farmakokinetyczne konwencjonalnych substancji aktywnych, oferując nowe możliwości w projektowaniu nowoczesnych leków.

III. Podstawy teoretyczne

1. Równowagi fazowe

Warunki równowagi fazowej dla układu n -składnikowego obejmują trzy podstawowe kryteria. Warunek termiczny wymaga, aby temperatura była jednakowa we wszystkich współistniejących fazach. Warunek mechaniczny zakłada równość ciśnień w każdej z faz, co jest niezbędne do zachowania równowagi mechanicznej układu. Natomiast warunek dyfuzyjny ujmuje, że potencjały chemiczne każdego składnika muszą być równe we wszystkich fazach.

$$\begin{cases} T^\alpha = T^\beta = T^\gamma = \dots \\ p^\alpha = p^\beta = p^\gamma = \dots \\ \mu_1^\alpha = \mu_1^\beta = \mu_1^\gamma = \dots \\ \mu_2^\alpha = \mu_2^\beta = \mu_2^\gamma = \dots \\ \vdots \\ \mu_n^\alpha = \mu_n^\beta = \mu_n^\gamma = \dots \end{cases} \quad (1.)$$

Gdzie:

α, β, γ oznaczają fazy występujące w układzie.

W stanie równowagi molowa entalpia swobodna osiąga minimum, co prowadzi do zależności (2.).

$$\sum_i v_i \mu_i = 0 \quad (2.)$$

v_i – współczynnik stechiometryczny w równaniu składnika i ;

μ_i – potencjał chemiczny składnika i .

Potencjał chemiczny składnika i można opisać za pomocą równania (3.)

$$\mu_i = \mu_i^0 + RT \ln x_i \gamma_i \quad (3.)$$

μ_i^0 – standardowy potencjał chemiczny;

R – stała gazowa;

T – temperatura

x_i – ułamek molowy składnika i ;

γ_i – współczynnik aktywności składnika i .

Po uwzględnieniu równań (2.) i (3.) otrzymano zależność:

$$\sum_i v_i \mu_i^0 + RT \sum_i v_i \ln x_i \gamma_i = 0 \quad (4.)$$

Przyjmując założenie, że rozpatrywana jest czysta faza stała aktywność wynosi 1 (5.).

$$\Delta G_r^0 + RT \ln x_i \gamma_i = 0 \quad (5.)$$

W oparciu o zależność między entalpią a entropią reakcji otrzymano zależność (6.).

$$R \ln x_i \gamma_i = -\frac{\Delta H_r^0}{T} + \Delta S_r^0 \quad (6.)$$

Dla roztworów doskonałych równanie rozpuszczalności prezentuje się następująco:

$$\ln x_i^d = -\frac{H_i^0}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_t^0} \right) \quad (7.)$$

Gdzie:

H_i^0 – entalpia topnienia czystego składnika i ;

T_t^0 – temperatura topnienia czystego składnika i .

1.1. Równania korelacyjne w oparciu o teorię stężenia lokalnego

Opis roztworów niedoskonałych opiera się na nadmiarowym molowym potencjale termodynamicznym G^E . Funkcja ta stanowi bezpośrednią miarę oddziaływań międzycząsteczkowych prowadzących do odchylenia właściwości roztworu od idealnych. Ze względów praktycznych w obliczeniach stosuje się bezwymiarową funkcję Q , która opisuje nadmiarowy potencjał roztworu.

$$Q \equiv \frac{G^E}{RT} = \sum x_i \ln \gamma_i = f(x_1, \dots, x_k) \quad (8.)$$

W dalszej części pracy przedstawiono wyprowadzenia wzorów na wyznaczenie współczynników aktywności (γ_i) badanych układów według równań w oparciu o teorię stężenia lokalnego a mianowicie równania: Wilsona, NRTL oraz UNIQUAC.

Teoria „lokalnego składu” zakłada, że w mieszaninie dwuskładnikowej lokalne stężenia wokół cząsteczek składników i - i i j - j różnią się w zależności od względnej energii oddziaływań i - ii - i , i - ji - j oraz j - jj - j .

Równanie Wilsona

Funkcja nadmiarowego potencjału termodynamicznego (Q) jest definiowana następująco [42]:

$$Q = - \sum_i^n \ln \left(\sum_j^n x_j \Lambda_{ij} \right) \quad (9.)$$

$$\Lambda_{ij} = \frac{V_j^\circ}{V_i^\circ} \exp \left(- \frac{\lambda_{ij} - \lambda_{ii}}{RT} \right) \quad (10.)$$

V_i°, V_j° - objętości molowe czystych składników i i j ;

$(\lambda_{ij} - \lambda_{ii})$ - parametry dobieralne.

$$\begin{aligned}
\lambda_{ij} &= \lambda_{ji} \\
\Lambda_{ii} &= \Lambda_{jj} = 1 \\
\Lambda_{ij} &\neq \Lambda_{ji}
\end{aligned} \tag{11.}$$

$$\ln \gamma_i = -\ln \left(\sum_j^n x_j \Lambda_{ij} \right) + 1 - \sum_k^n \frac{x_k \Lambda_{kj}}{\sum_j^n x_j \Lambda_{kj}} \tag{12.}$$

Wyprowadzenie równań dla równowag fazowych w układach dwuskładnikowych:

$$Q = -x_1 \ln(x_1 + \Lambda_{12}x_2) - x_2 \ln(x_2 + \Lambda_{21}x_1) \tag{13.}$$

$$\ln \gamma_1 = -\ln(x_1 + \Lambda_{12}x_2) + x_2 \left(\frac{\Lambda_{12}}{x_1 + \Lambda_{12}x_2} - \frac{\Lambda_{21}}{x_2 + \Lambda_{21}x_1} \right) \tag{14.}$$

$$\ln \gamma_2 = -\ln(x_2 + \Lambda_{21}x_1) - x_1 \left(\frac{\Lambda_{12}}{x_1 + \Lambda_{12}x_2} - \frac{\Lambda_{21}}{x_2 + \Lambda_{21}x_1} \right) \tag{15.}$$

Równanie NRTL

Funkcja nadmiarowego potencjału termodynamicznego (Q) jest definiowana następująco [43, 44]:

$$Q = \sum_i^n x_i \left[\frac{\sum_j^n \tau_{ji} G_{ji} x_j}{\sum_l^n G_{li} x_l} \right] \tag{16.}$$

$$\tau_{ji} = \frac{g_{ji} - g_{ii}}{RT} \tag{17.}$$

$(g_{ji} - g_{ii})$ – parametry dobieralne

$$\begin{aligned}
g_{ji} &= g_{ij} \\
\tau_{ji} &\neq \tau_{ij} \\
\tau_{ii} &= 0
\end{aligned}
\tag{18.}$$

$$G_{ji} = \exp(-\alpha_{ji}\tau_{ji}) \tag{19.}$$

$$\alpha_{ji} = \alpha_{ij} \tag{20.}$$

α – parametr dobieralny.

$$\ln \gamma_i = \frac{\sum_j^n \tau_{ji} G_{ji} x_j}{\sum_j^n G_{li} x_l} + \sum_j^n \frac{x_j G_{ij}}{\sum_l^n G_{lj} x_l} \left(\tau_{ij} - \frac{\sum_k^n \tau_{kj} G_{kl} x_k}{\sum_k^n G_{lj} x_l} \right) \tag{21.}$$

Wyprowadzenie równań dla równowag fazowych w układach dwuskładnikowych:

$$Q = x_1 x_2 \left[\frac{\tau_{21} G_{21}}{x_1 + x_2 G_{21}} + \frac{\tau_{12} G_{12}}{x_2 + x_1 G_{12}} \right] \tag{22.}$$

$$\ln \gamma_1 = x_2^2 \left[\tau_{21} \left(\frac{G_{21}}{x_1 + x_2 G_{21}} \right)^2 + \frac{\tau_{12} G_{12}}{(x_2 + x_1 G_{12})^2} \right] \tag{23.}$$

$$\ln \gamma_2 = x_1^2 \left[\tau_{12} \left(\frac{G_{12}}{x_2 + x_1 G_{12}} \right)^2 + \frac{\tau_{21} G_{21}}{(x_1 + x_2 G_{21})^2} \right] \tag{24.}$$

Równanie UNIQUAC

Funkcja Q składa się z części kombinatorycznej Q^C i resztkowej Q^R [45]:

$$Q = Q^C + Q^R \tag{25.}$$

$$Q^C = \sum_i^n x_i \ln \frac{\phi_i}{x_i} + \frac{z}{2} \sum_i^n q_i x_i \ln \frac{\theta_i}{\phi_i} \quad (26.)$$

$$Q^R = - \sum_i^n q_i x_i \ln \left(\sum_j^n \theta_j \tau_{ji} \right) \quad (27.)$$

Gdzie:

$$z = 10$$

z – liczba koordynacyjna

$$\tau_{ji} = \frac{u_{ij} - u_{ii}}{RT} \quad (28.)$$

τ_{ji} – parametr energetyczny

$$\begin{aligned} u_{ij} &= u_{ii} \\ \tau_{ji} &\neq \tau_{ij} \\ \tau_{ii} &= 1 \end{aligned} \quad (29.)$$

$$\theta_i = \frac{q_i x_i}{\sum_j^n q_j x_j} \quad (30.)$$

$$\phi_i = \frac{r_i x_i}{\sum_j^n r_j x_j} \quad (31.)$$

$$\ln \gamma_i = \ln \gamma_i^C + \ln \gamma_i^R \quad (32.)$$

$$\ln \gamma_i^C = \ln \frac{\phi_i}{x_i} + \frac{z}{2} q_i \ln \frac{\theta_i}{\phi_i} + l_i - \frac{\phi_i}{x_i} \sum_j^n x_j l_j \quad (33.)$$

$$\ln \gamma_i^R = q_i \left[1 - \ln \left(\sum_j^n \theta_j \tau_{ji} \right) - \sum_j^n \frac{\theta_j \tau_{ij}}{\sum_k^n \theta_k \tau_{kj}} \right] \quad (34.)$$

$$l_i = \frac{z}{2} (r_i - q_i) - (r_i - 1) \quad (35.)$$

Wyprowadzenie równań dla równowag fazowych w układach dwuskładnikowych:

$$\ln \gamma_1^C = \ln \frac{\phi_1}{x_1} + \frac{z}{2} q_1 \ln \frac{\theta_1}{\phi_1} + \phi_2 \left(l_1 - \frac{r_1}{r_2} l_2 \right) \quad (36.)$$

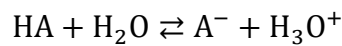
$$\ln \gamma_1^R = -q_1 \ln(\theta_1 + \theta_2 \tau_{21}) + \theta_2 q_1 \left(\frac{\tau_{21}}{\theta_1 + \theta_2 \tau_{21}} - \frac{\tau_{12}}{\theta_2 + \theta_1 \tau_{12}} \right) \quad (37.)$$

$$\ln \gamma_2^C = \ln \frac{\phi_2}{x_2} + \frac{z}{2} q_2 \ln \frac{\theta_2}{\phi_2} + \phi_1 \left(l_2 - \frac{r_2}{r_1} l_1 \right) \quad (38.)$$

$$\ln \gamma_2^R = -q_2 \ln(\theta_2 + \theta_1 \tau_{12}) + \theta_1 q_2 \left(\frac{\tau_{12}}{\theta_2 + \theta_1 \tau_{12}} - \frac{\tau_{21}}{\theta_1 + \theta_2 \tau_{21}} \right) \quad (39.)$$

2. Stałe kwasowości

Stała kwasowości określa stosunek stężeń formy zdysocjowanej do formy niezdysocjowanej danej substancji. W oparciu o teorię kwasowo-zasadową Lowry'ego i Brønsteda, kwas (HA) definiujemy jako donor protonu, natomiast zasadę (B , np. H_2O) - jako akceptor protonu [46]:



A^- - zasada sprzężona z kwasem (HA);

H_3O^+ - kwas sprzężony z zasadą (H_2O).

Zakładając, że rozpatrywane roztwory są rozcieńczone, aktywność rozpuszczalnika można uznać za stałą i równą jedności. Kwasowa stała dysocjacji wyrażana jest równaniem:

$$K_a = \frac{a_{A^-} \cdot a_{H_3O^+}}{a_{HA}} \quad (40.)$$

Stała kwasowości (K_a) jest określana w postaci ujemnego logarytmu dziesiętnego:

$$pK_a = -\log K_a \quad (41.)$$

$$pK_a = \log \left(\frac{a_{HA}}{a_{A^-}} \right) - \log a_{H_3O^+} = -\log \left(\frac{m_{HA}}{m_{A^-}} \right) + \log \left(\frac{\gamma_{HA}}{\gamma_{A^-}} \right) - \log a_{H_3O^+} \quad (42.)$$

Doświadczalnie pK_a można wyznaczyć spektrofotometrycznie, np. metodą Batesa-Schwarzenbacha, opartą na zależnościach:

$$D = c_0 \epsilon l = c_{HA} \epsilon_{HA} l + c_{A^-} \epsilon_{A^-} l = (c_{HA} + c_{A^-}) \epsilon l \quad (43.)$$

c_0 – stechiometryczne stężenie kwasu;

ϵ_{HA} , ϵ_{A^-} , ϵ – współczynniki molowe absorpcji odpowiednio dla form: kwasowej, zasadowej i roztworu buforowego.

Zatem stosunek stężeń formy zdysocjowanej (A^-) do niezdisocjowanej (HA) wyraża się równaniem:

$$\frac{c_{A^-}}{c_{HA}} = \frac{\epsilon_{HA} - \epsilon}{\epsilon - \epsilon_{A^-}} \quad (44.)$$

W warunkach identycznej drogi optycznej (kuweta) oraz stałego stężenia, przy maksymalnej absorpcji danej długości fali, powyższe uproszczenie jest zasadne:

$$\frac{c_{A^-}}{c_{HA}} = \left(\frac{D_{HA} - D}{D - D_{A^-}} \right)_{\lambda, l, c_0} \quad (45.)$$

D – wartość absorbancji dla buforu;

D_{HA} – wartość absorbancji dla kwasu;

D_{A^-} - wartość absorbancji dla zasady.

W celu przybliżenia wartości $a_{H_3O^+}$ w pomiarach spektrofotometrycznych wprowadzono pojęcie funkcji kwasowości $p(a_H \gamma_{Cl})$:

$$p(a_H \gamma_{Cl}) = -\log a_{H_3O^+} - \log \gamma_{Cl^-} \quad (46.)$$

Odwołując się do wzoru (42.), uzyskujemy:

$$pK_a = p(a_H \gamma_{Cl}) - \log \left(\frac{m_{A^-}}{m_{HA}} \right) - \log \left(\frac{\gamma_{A^-}}{\gamma_{Cl^-} \gamma_{HA}} \right) \quad (47.)$$

Założono, że:

$$\gamma_{A^-} \cong \gamma_{Cl^-}$$

$$\gamma_{HA} \cong 1$$

$$\frac{m_{A^-}}{m_{HA}} \cong \frac{c_{A^-}}{c_{HA}}$$

Po uwzględnieniu przybliżeń:

$$pK_a = p(a_H \gamma_{Cl}) - \log \left(\frac{m_{A^-}}{m_{HA}} \right) = p(a_H \gamma_{Cl}) - \log \left(\frac{c_{A^-}}{c_{HA}} \right) \quad (48.)$$

Ostatecznie stała kwasowości opisywana jest równaniem:

$$pK_a = p(a_H \gamma_{Cl}) - \log \left(\frac{D_{HA} - D}{D - D_{A^-}} \right) \quad (49.)$$

Zakładając spełnienie prawa Bouguera–Lamberta–Beera (50.) i addytywność absorbancji (51.):

$$A = \epsilon lc \quad (50.)$$

A - absorbancja przy danej długości fali

c – stężenie roztworu

ϵ – molowy współczynnik absorpcji/ekstynkcji przy danej długości fali

l – długość drogi optycznej

$$A = A_1 + A_2 + \dots + A_n = \sum_{i=1}^n A_i \quad (51.)$$

IV. Zastosowane metody badawcze i procedury eksperymentalne

1. Reagenty oraz odczynniki chemiczne

Do przeprowadzenia eksperymentów wykorzystano substancje i odczynniki chemiczne wymienione w Tabeli 1. Substancje czynne zostały zakupione w z firmie Sigma-Aldrich.

Tabela 1. Wykaz substancji oraz odczynników.

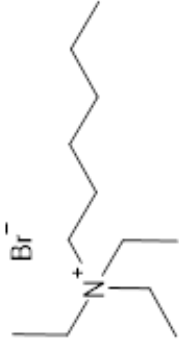
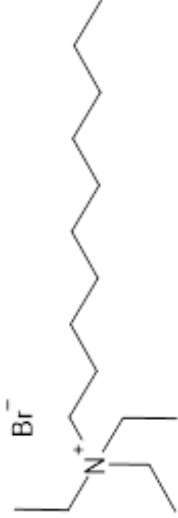
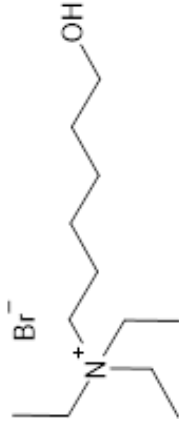
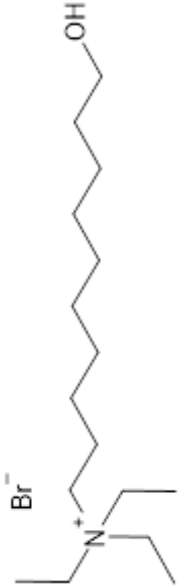
Nazwa substancji	M / g·mol ⁻¹	CAS	Czystość / %	Dostawca
10-Bromodekan-1-ol	237,18	53463-68-6	90	Angene
1-Bromodekan	221,18	112-29-8	98	Sigma-Aldrich
1-Bromoheksan	165,07	111-25-1	98	Sigma-Aldrich
1-Oktanol	130,23	111-87-5	>99,8	Sigma-Aldrich
2-Propanol	60,1	67-63-0	0,99	Avantor
6-Bromoheksan-1-ol	181,07	4286-55-9	97	Angene
Kwas octowy	60,05	64-19-7	0,99	Avantor
Acetonitryl	41,05	75-05-8	≥99,5	Chempur
Chloroform	119,38	67-66-3	≥98,5	Avantor
Cynoksacyna	262,22	28657-80-9	0,98	Sigma-Aldrich
Cyprofloksacyna	331,34	85721-33-1	0,98	Sigma-Aldrich
Wodorofosforan dipotasu	174,18	7758-11-4	0,98	Avantor
Etanol	47,06	64-17-5	>99,8	Avantor
Eter dietylowy	74,12	60-29-7	≥99,5	Avantor
Flumechina	261,25	42835-25-6	0,98	Sigma-Aldrich
Kwas chlorowodorowy	36,47	7647-01-0	35-38	Avantor
Chlorowodorek lomefloksacyny	387,81	98079-52-8	0,98	Sigma-Aldrich
Metanol	32,04	67-56-1	≥99,8	Chempur
Norfloksacyna	319,33	70458-96-7	0,98	Sigma-Aldrich
Octan etylu	88,11	141-78-6	≥99,5	Avanotr
Ofloksacyna	361,37	82419-36-1	0,99	Sigma-Aldrich
Diwodorofosforan potasu	136,09	7778-77-0	0,988	Avantor
Octan sodu bezwodny	82,03	127-09-3	0,99	Avantor
Chlorek sodu	58,44	7647-14-5	0,99	Chempur
Sparfloksacyna	392,4	110871-86-8	≥98,0	Sigma-Aldrich
Triethyloamina	101,19	121-44-8	≥95,5	Sigma-Aldrich
Woda	18,02	-	-	Źródło własne
Woda amoniakalna 25%	35,05	1336-21-6	-	Sigma-Aldrich
Wodorotlenek sodu	40,00	1310-73-2	98,8	Avantor
Kwas benzoesowy	122,12	65-85-0	99,3	Sigma-Aldrich

*podwójnie destylowana, odgazowana, dejonizowana i filtrowana przez MiliporeElix 3.

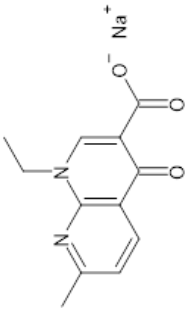
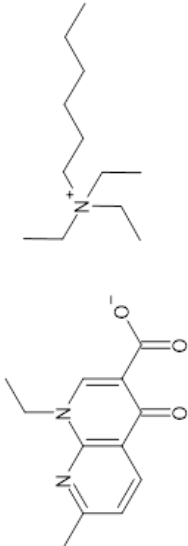
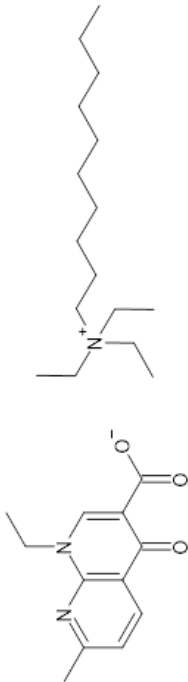
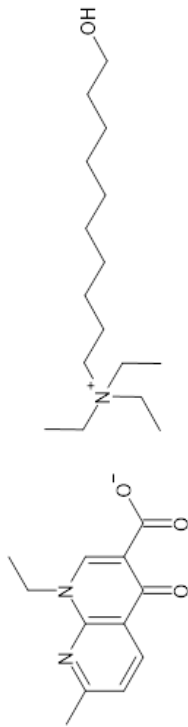
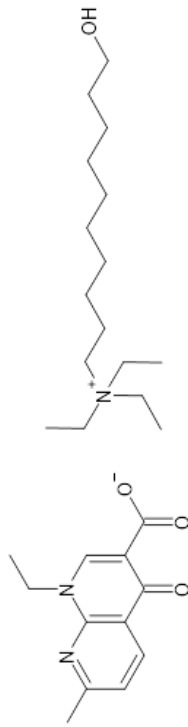
2. Zsyntetyzowane substancje - zestawienie

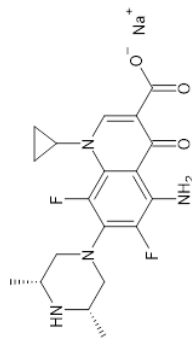
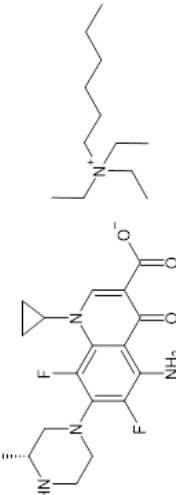
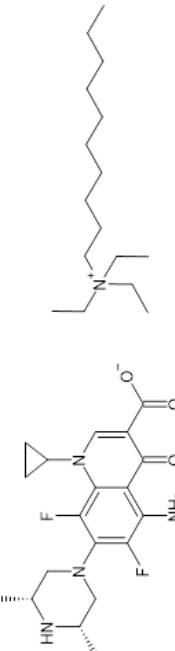
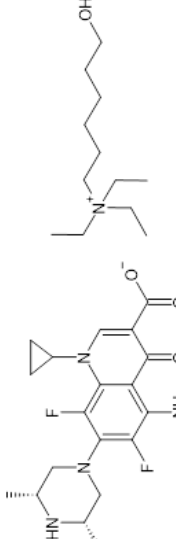
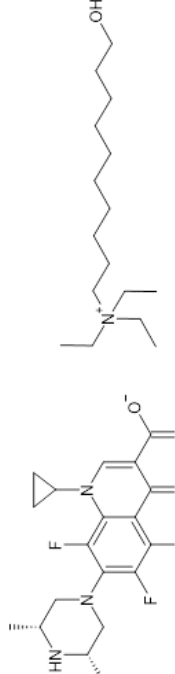
Związki badane w ramach pracy zostały zsyntetyzowane, z wyjątkiem substancji czynnych (API), które zostały zakupione komercyjnie (pochodne chinolonów). W Tabeli 2 przedstawiono informacje dotyczące nazw, oznaczeń, struktur, mas molowych, wydajności reakcji syntezy oraz barwy cieczy jonowych i odpowiednich soli substancji czynnych. Zawartość wody w badanych substancjach oznaczono metodą miareczkowania Karla-Fishera. Po suszeniu nie przekraczała ona 0,6%. Szczegółowe informacje na temat syntezy przedstawiono w Materiałach uzupełniających na Schematach 10-23 i Wykresach 72-99.

Tabela 2. Charakterystyka zsyntetyzowanych substancji.

Nazwa substancji / oznaczenie	Struktura	Masa molowa / g·mol ⁻¹	Wydajność / %	Barwa
Ciecze jonowe				
Bromek trietyloheksyloamoniowy / N6Br		266,2614	92	biała
Bromek trietylodocyloamoniowy / N10Br		322,3677	96	biała
Bromek trietylo-(6- hydroksyheksylo)amoniowy / N6OHBr		282,2608	73	biała
Bromek trietylo-(10- hydroksydecylo)amoniowy / N10OHBr		338,3671	65	biała

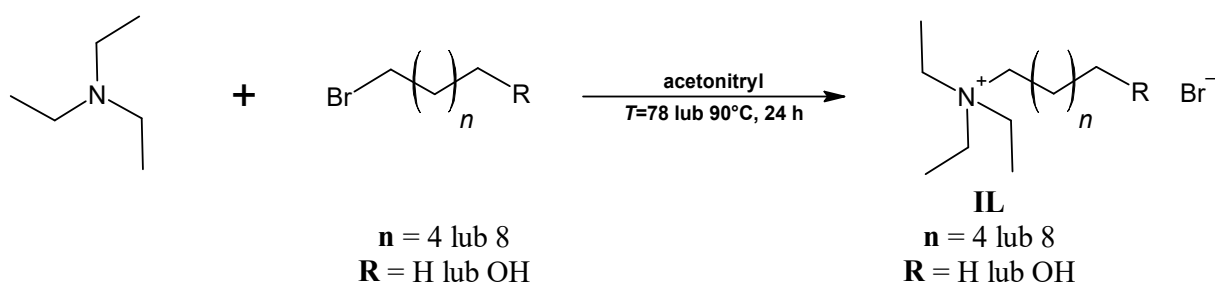
Pochodne API

1-etylo-7-metylo-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyrydino-3-karboksylan sodu / NaNAL		254,2171	91	różowa
1-etylo-7-metylo-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyrydino-3-karboksylan trietyloheksyloamoniowy / N6NAL		417,5848	59	biała
1-etylo-7-metylo-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyrydino-3-karboksylan trietylodocyloamoniowy / N10NAL		473,6911	62	biała
1-etylo-7-metylo-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyrydino-3-karboksylan trietylo-(6-hydroksyheksylo)amoniowy / N6OHNAL		433,5842	70	biała
1-etylo-7-metylo-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyrydino-3-karboksylan trietylo-(10-hydroksydecylo)amoniowy / N10OHNAL		489,6905	76	biała

5-amino-1-cyklopropylo-7-[(3S,5R)-3,5-dimetylopiperazyno-1-ilo]-6,8-difluoro-4-oksochinolino-3-karboksylan sodu / NaSPAR		414,3886	98	żółta
5-amino-1-cyklopropylo-7-[(3S,5R)-3,5-dimetylopiperazyno-1-ilo]-6,8-difluoro-4-oksochinolino-3-karboksylan trietyloheksyloamoniowy / N6SPAR		414,3886	68	jasnożółta
5-amino-1-cyklopropylo-7-[(3S,5R)-3,5-dimetylopiperazyno-1-ilo]-6,8-difluoro-4-oksochinolino-3-karboksylan trietylododecyloamoniowy / N10SPAR		414,3886	70	jasnożółta
5-amino-1-cyklopropylo-7-[(3S,5R)-3,5-dimetylopiperazyno-1-ilo]-6,8-difluoro-4-oksochinolino-3-karboksylan trietylo-(6-hydrokshexylo)amoniowy / N6OHSPAR		414,3886	44	jasnożółta
5-amino-1-cyklopropylo-7-[(3S,5R)-3,5-dimetylopiperazyno-1-ilo]-6,8-difluoro-4-oksochinolino-3-karboksylan trietylo-(10-hydroksydecylo)amoniowy / N10OHSPAR		414,3886	79	jasnożółta

2.1. Ciecze jonowe

Syntezę amoniowych cieczy jonowych zawierających przeciwjon bromkowy przeprowadzono przy użyciu wydajnej, jednoetapowej reakcji substytucji nukleofilowej typu S_N2 (Schemat 4.). Oczyszczanie produktów prowadzono przez rekrytalizację z mieszanin rozpuszczalnik-antyrozpuszczalnik. Struktury związków zostały potwierdzone na podstawie widm spektroskopowych protonowego (1H) i węglowego (^{13}C) magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR), które zamieszczono w Materiałach uzupełniających w podrozdziałach 1.1-1.4. wraz ze szczegółowym opisem syntez związków. W reakcji trietyloaminy z odpowiednim pierwszorzędowym halogenoalkanem uzyskano produkty z wysoką wydajnością (powyżej 90%). W przypadku cieczy jonowych zawierających grupę hydroksylową wydajność reakcji była niższa (73% dla N6OHBr i 65% dla N10OHBr) ze względu na straty powstające podczas przemywania mieszaniny poreakcyjnej eterem dietylowym.



Schemat 4. Opis syntezy cieczy jonowych (IL).

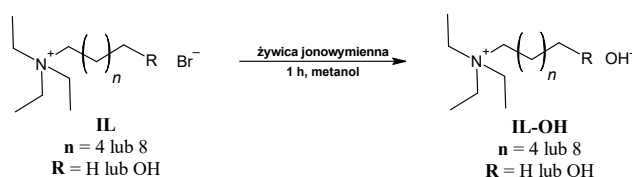
2.2. Sole aktywnych składników farmaceutycznych (API-IL, NaAPI)

Syntezę API-IL przeprowadzono w dwóch głównych etapach: wymiana anionu amoniowej cieczy jonowej z bromkowego na wodorotlenkowy oraz reakcja kationu cieczy jonowej z API (Schemat 5.). Wymianę jonową prowadzono na polimerowej żywicy anionowymiennej (Amberlite™ IRA-900) w metanolu. Anionit kondycjonowano poprzez gradientowe przemywanie roztworami $1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ HCl ($0,5 \text{ dm}^3$), wody (1 dm^3), $1,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ NaOH ($0,5 \text{ dm}^3$), wody (1 dm^3), i metanolu ($0,5 \text{ dm}^3$). Roztwór cieczy jonowej w metanolu aplikowano na złożę żywicy w stężeniu nieprzekraczającym $0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$. Stosunek objętości żywicy do ilości cieczy jonowej wynosił 1 cm^3 spęczniałej żywicy (po jej kondycjonowaniu) na 1 mmol IL.

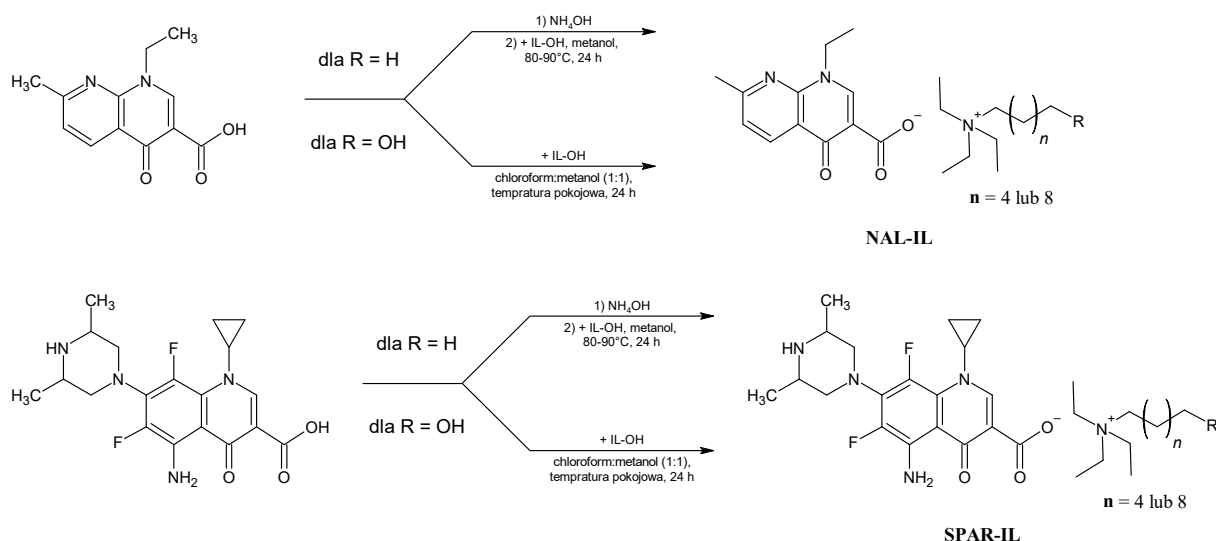
W drugim etapie reakcję przeprowadzano pomiędzy cieczą jonową a substancją czynną (API). API rozpuszczano w wodzie amoniakalnej o stężeniu $2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ w objętości zapewniającej stężenie substancji na poziomie $0,05 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$. Następnie do roztworu wkraplało roztwór cieczy jonowej i prowadzono reakcję przez 24 godziny w temperaturze

wrzenia. Mieszaninę poreakcyjną oczyszczano przez rekrystalizację z etanolu i octanu etylu. W przypadku API-IL (N6OHNAL, N10OHNAL, N6OHSPAR, N10OHSPAR) zawierających kationy trietylo-(6-hydroksoheksylo)amoniowy i trietylo-(10-hydroksodecylo)amoniowy drugi etap prowadzono przez rozpuszczenie API w chloroformie a następnie dodanie do roztworu cieczy jonowej w metanolu. Reakcję prowadzono przez 24 h w temperaturze pokojowej a następnie oczyszczano przez rekrystalizację z etanolu. Wydajności reakcji plasowały się na poziomie około 60-80% z wyjątkiem substancji N6OHSPAR, gdzie wydajność wyniosła 44%.

Etap 1:



Etap 2:



Schemat 5. Schemat syntezy API-IL.

Sole sodowe API z karboksylową grupą funkcyjną otrzymywano poprzez wkraplanie roztworu pochodnej chinolonu w chloroformie (kwas nalidyksowy, sparfloksacyna) do roztworu wodorotlenku sodu w metanolu o stężeniu poniżej $0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$. Zastosowano nadmiar substancji czynnej - stosunek molowy API do wodorotlenku sodu wynosił 1,1 do 1.

Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 2 dni oraz oczyszczano przez rekrytalizację z eteru dietylowego. Wydajności reakcji wynosiły powyżej 90%.

Widma ^1H NMR i ^{13}C NMR związków API-IL i Na-API zamieszczono wraz ze szczegółowym opisem przeprowadzonych syntez w Materiałach uzupełniających (podrozdziały 1.5.-1.14.).

3. Analiza fizykochemiczna

3.1. Analiza kalorymetryczna

Właściwości termiczne substancji zarówno zakupionych, jak i zsyntetyzowanych, wyznaczono z wykorzystaniem różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC, *ang. Differential Scanning Calorimetry*), będącej techniką termoanalityczną umożliwiającą analizę przemian fazowych zachodzących w próbce pod wpływem temperatury. Technika ta znajduje zastosowanie w badaniu zarówno czystych związków chemicznych, jak i ich mieszanin. Pomiar polegał na przeprowadzeniu zaprogramowanych cykli grzania lub chłodzenia próbki i porównywaniu przepływu ciepła pomiędzy pustą kapsułką referencyjną a kapsułką zawierającą badaną substancję.

Pomiary wykonano przy użyciu różnicowego kalorymetru skaningowego Mettler Toledo STARe DSC 1 (oprogramowanie STARe v12.00), wyposażonego w system chłodzenia ciekłym azotem oraz możliwość precyzyjnego programowania cykli temperaturowych. Kalibrację urządzenia przeprowadzono zgodnie z procedurą opisaną przez M. Więckowskiego i M. Królikowskiego [47], z wykorzystaniem próbki indu (czystość: 99,9999% molowa) oraz szeregu rozpuszczalników o wysokiej czystości: *n-heptanu*, *n-oktanu*, *n-dekanu*, *n-dodekanu*, *n-oktadekanu*, *etylobenzenu*, *cykloheksanu*, *naftalenu* i wody.

Próbki o masie około 10 mg odważono na wadze analitycznej z dokładnością do 0,1 mg umieszczano w aluminiowych kapsułkach pomiarowych, a jako referencję stosowano pustą kapsułkę tego samego typu. Zakres temperatur wynosił 273–550 K, a szybkość grzania ustawiono na $10\text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$. Standardowa niepewność pomiaru temperatury wynosi $u(T) = 0,4\text{ K}$, natomiast względna niepewność standardowa entalpii $u_r(\Delta H) = 0,03$. Rejestrowano zależność przepływu ciepła od temperatury, uzyskując termogramy zawierające charakterystyczne piki odpowiadające przemianom fazowym. W trakcie procesu endotermicznego (np. topnienie) lub egzotermicznego (np. krystalizacja) dochodzi do zaburzenia liniowego sygnału pomiędzy próbką a odnośnikiem (w trakcie ogrzewania lub chłodzenia) rejestrowanego przez aparat DSC.

Zmiana energii cieplnej odpowiada efektowi energetycznemu zachodzącej przemiany. Pole powierzchni sygnału analitycznego jest wyznaczane za pomocą programu i odpowiada entalpii przebiegającego procesu.

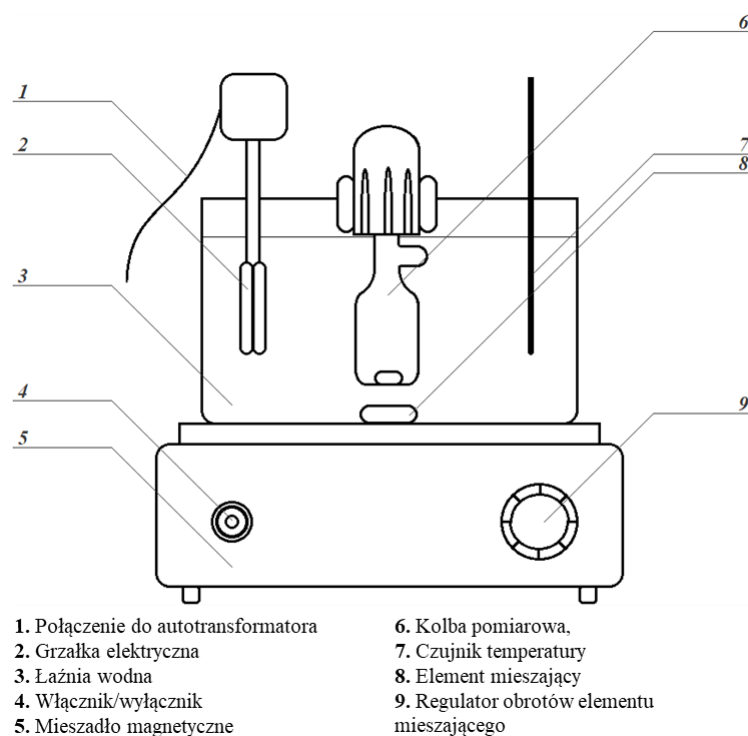
3.2. Równowagi fazowe

Równowagi fazowe ciało stałe-ciecz w układach dwuskładnikowych wyznaczano metodami eksperymentalnymi, wykorzystując dwie techniki: metodę dynamiczną (określanej również jako dynamiczno-wizualna) oraz metodę spektrofotometryczną. Otrzymane wyniki przedstawiono w postaci wykresów zależności ułamka molowego substancji rozpuszczanej w danym rozpuszczalniku od temperatury. Wyznaczenie krzywych likwidusów miało na celu umożliwienie porównania rozpuszczalności badanych substancjami w określonych warunkach termodynamicznych. Z uwagi na znaczenie aplikacyjne jako rozpuszczalniki wybrano wodę, etanol oraz 1-oktanol. Woda, jako główny składnik płynów ustrojowych, odgrywa szczególnie istotną rolę w przypadku doustnego podania substancji czynnej. Zdolność substancji farmaceutycznych do rozpuszczania się w wodzie limituje dalsze procesy jakim ulega API w ciele człowieka takie jak wchłanianie czy metabolizm. Na wczesnym etapie rozwoju leków ma wpływ na jakość wyników i ich interpretację ze względu na możliwą precypitację API w warunkach prowadzenia eksperymentu np. podczas badań *in vitro*. Etanol jest powszechnie stosowanym rozpuszczalnikiem pomocniczym - zarówno w postaciach doustnych (syropy, krople, aerozole), jak i zewnętrznych (maści), a także w preparatach iniekcyjnych. Natomiast 1-oktanol pełni funkcję modelowego lipidu, służącego do oceny zdolności substancji do interakcji z dwuwarstwą fosfolipidową, co ma znaczenie przy przewidywaniu przenikalności przez błony biologiczne.

W celu zapewnienia odtwarzalności wyników, a tym samym ich jakości i rzetelności, przeprowadzono weryfikację obu metod eksperymentalnych, wykorzystując jako układ modelowy mieszaninę {kwas benzoowy (1) + woda (2)}. Wybrana substancja została dobrana tak, aby spełniać dwa kryteria: wystarczająco wysoką rozpuszczalność umożliwiającą pomiar metodą dynamiczną oraz na tyle ograniczoną, by możliwe było zastosowanie metody spektrofotometrycznej. Dodatkowo, układ ten jest szeroko opisany w literaturze, co pozwala na weryfikację otrzymanych wyników względem danych referencyjnych. Wyniki przeprowadzonych pomiarów przedstawiono w Materiałach uzupełniających, w Tabelach 8 i 9 oraz na Wykresach 100 i 101.

3.2.1. Metoda dynamiczna

Metoda dynamiczna polega na wizualnej obserwacji kontrolowanie ogrzewanej mieszaniny o znanym składzie ilościowym w szklanym naczyniu do momentu, w którym rozpuści się ostatni kryształ fazy stałej. W momencie zaniku widocznej fazy stałej odczytywano temperaturę odpowiadającą punktowi równowagi fazowej w danym układzie. Do realizacji eksperymentu wykorzystano układ pomiarowy przedstawiony na Schemacie 6.



Schemat 6. Układ pomiarowy do wyznaczania równowag fazowych metodą dynamiczną.

Próbkę do pomiaru przygotowywano poprzez odważenie odpowiednich ilości substancji rozpuszczanej oraz rozpuszczalnika i dokładne wymieszanie składników w naczyniu pomiarowym wykonanym ze szkła borokrzemowego (Pyrex), szczelnie zamykanym korkiem laboratoryjnym. Ilości użytych substancji obliczano na podstawie różnicy mas uzyskanych z ważenia, a następnie przeliczano je na ułamki molowe zgodnie ze wzorem (52.)

$$x_i = \frac{\frac{m_i}{M_i}}{\frac{m_i}{M_i} + \frac{m_j}{M_j}} = \frac{n_i}{n_i + n_j} \quad (52.)$$

gdzie:

m – masa substancji / g,

M - masa molowa substancji / $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$,

n – liczba moli

i –składnik rozpuszczony (API, IL, API-IL, Na-API),

j –rozpuszczalnik (woda, etanol lub 1-oktanol).

Otrzymaną mieszaninę umieszcza się w łaźni wodnej, zapewniając jednorodne ogrzewanie oraz mieszanie w całej objętości naczynia. Układ ogrzewano za pomocą grzałki elektrycznej ze stałą szybkością grzania wynoszącą $5 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$. Podczas ogrzewania oraz ciągłego mieszania, mieszaninę obserwowano wizualnie w celu określenia momentu całkowitego rozpuszczenia fazy stałej w rozpuszczalniku. Temperaturę, przy której stwierdzono całkowity zanik kryształów składnika stałego, rejestrowano jako temperaturę równowagi fazowej. Po odczycie temperatury naczynie wyjmowano z łaźni wodnej i umieszczano na mieszadle magnetycznym w temperaturze pokojowej, umożliwiając stopniowe wychłodzenie próbki oraz ponowną krystalizację fazy stałej. Następnie procedurę powtarzano. Po osiągnięciu stanu równowagi termicznej pomiędzy próbką a otoczeniem do naczynia dodawano kolejną porcję rozpuszczalnika. Na podstawie mas poszczególnych składników obliczano nowy ułamek molowy, po czym przeprowadzano kolejne pomiary zgodnie z opisaną procedurą. Na początku przygotowywano próbki o najwyższym możliwym ułamku molowym substancji rozpuszczanej (najbardziej stężone), a następnie stopniowo zmniejszano ten udział poprzez sukcesywne dodawanie rozpuszczalnika.

Celem tej procedury było wyznaczenie krzywej likwidusu w możliwie najszerszym zakresie wartości ułamków molowych oraz temperatur. Metoda dynamiczna była stosowana wyłącznie dla układów, w których temperatura całkowitego rozpuszczenia fazy stałej mogła być jednoznacznie zaobserwowana dla próbek o ułamkach molowych przekraczających 10^{-5} .

Ze względu na ograniczoną czułość metody dynamicznej i niską rozpuszczalność niektórych substancji czynnych, w przypadku niemodyfikowanych API zastosowano metodę spektrofotometryczną.

3.2.2. Metoda spektrofotometryczna

Punkty krzywej likwidusu dla układów równowagi typu ciało stałe - ciecz w przypadku substancji trudno rozpuszczalnych wyznaczano za pomocą klasycznej metody wytrząsania kolby (*ang. shake-flask method*), z zastosowaniem detekcji spektrofotometrycznej w zakresie UV-Vis. Do pomiarów wykorzystano spektrofotometr UV-Vis (Perkin-Elmer Life and Analytical Sciences Lambda 35 UV-Vis) wyposażony w komorę pomiarową z możliwością precyzyjnego termostatowania. Próbkę przygotowano poprzez umieszczenie odważonej ilości substancji (ok. 20 mg) w szklanym naczyniu termostatowanym o podwójnym płaszczu, umożliwiającym przepływ medium grzewczego lub chłodniczego. Do każdego naczynia dodawano 5 mL rozpuszczalnika oraz umieszczano element mieszający (magnetyczny pręt teflonowy). Naczynia umieszczano na mieszadle magnetycznym, zapewniając jednorodne mieszanie w danej temperaturze. Mieszanie prowadzono przez 24 godziny, po czym mieszaninę pozostawiano bez mieszania na kolejne 24 godziny w celu osiągnięcia stanu równowagi nasycenia. Po tym czasie pobierano próbkę roztworu nasyconego, którą następnie rozcieńczano 2-propanolem, pełniącym funkcję współrozpuszczalnika. Jako roztwór odniesienia stosowano mieszaninę wody i 2-propanolu w identycznym stosunku objętościowym. Pomiary prowadzono dla każdego układu równowagi w dwóch niezależnych naczyniach, co umożliwiało ocenę powtarzalności wyników. Eksperymenty przeprowadzono w zakresie temperatur (298 – 323) K, ze skokiem temperatury 5 K. Widma UV-Vis rejestrowano w zakresie długości fal od 190 do 360 nm, z prędkością skanowania $30 \text{ nm} \cdot \text{min}^{-1}$ oraz rozdzielczością spektralną 1 nm.

3.3. Stałe kwasowości

Stałe dysocjacji kwasowej (pK_a) substancji czynnych (API) wyznaczano metodą spektrofotometryczną w dwóch temperaturach 298,2 K i 310,2 K, odpowiadających odpowiednio temperaturze laboratoryjnej i fizjologicznej. W tym celu przygotowano wodne roztwory API o stężeniu $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$. Każdy roztwór mieszano przez 24 przy użyciu mieszadła magnetycznego w celu osiągnięcia stanu równowagi. Następnie do roztworu dodawano objętościowo 0,2 M roztwór HCl w stosunku 1:1 (v/v), w celu zakwaszenia układu. Analogiczne procedury stosowano dla prób zawierających $0,2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ NaOH (zasadowe środowisko) oraz dla prób z dodatkiem buforu o znanym zakresie pH (bufor octanowy, pH = 3,8-5,8 lub bufor fosforanowy, pH 6–8), co umożliwiało uzyskanie widm absorpcyjnych dla różnych stopni jonizacji cząsteczki.

Roztwory odniesienia przygotowywano z mieszaniny wody i 2-propanolu (stosowanego jako współrozpuszczalnik) w takim samym stosunku objętościowym 1:1 (v/v), jak w próbach analitycznych.

Widma UV-Vis rejestrowano w zakresie długości fal od 190 do 360 nm, z prędkością skanowania $30 \text{ nm} \cdot \text{min}^{-1}$ i rozdzielczością spektralną 1 nm. Pomiary prowadzono w duplikatach dla każdego układu.

Wartości pK_a obliczano dla każdej długości fali na podstawie równania (53.), a następnie uśredniano w zakresie fal, w których obserwowano istotne różnice absorpcyjne między formami zjonizowaną a niezjonizowaną. Dla każdej substancji obliczano średnią wartość pK_a oraz odpowiadające jej odchylenie standardowe.

$$\text{pK}_a = \text{p}(a_H \gamma_{Cl}) - \log \left(\frac{D_{HA} - D}{D - D_{A^-}} \right) \quad (53.)$$

gdzie:

$\text{p}(a_H \gamma_{Cl})$ – funkcja kwasowości,

D_{HA} , D_{A^-} , D wartości absorbancji odpowiednio w kwasie, zasadzie i buforze.

3.4. Profil uwalniania substancji

Celem oceny wpływu struktury chemicznej substancji czynnych na ich zdolność do uwalniania z matrycy lipidowej, przygotowano formułacje w postaci faz ciekłokrystalicznych typu kubicznego, wykorzystując pochodne sparfloksacyny jako modelowy układ badawczy. Badania te zostały przeprowadzone we współpracy z zespołem badawczym dr hab. Ewy Nazaruk (Wydział Chemii, Uniwersytet Warszawski). Fazy kubiczne zawierające pochodne sparfloksacyny przygotowano przez zmieszanie w odpowiednim stosunku wagowym monooleiny i buforowanego roztworu, który został określony na podstawie diagramów fazowych dla układu GMO/woda [48]. Stosunek molarowy lipidu do leku wynosił 100:1, tak aby uzyskać układ jednorodny. Zawartość roztworu buforowego w gotowej formułacji utrzymywano na poziomie 40% (w/w), w odniesieniu do całkowitej masy próbki. Przygotowane formułacje osiągały stan równowagi przez 48 h w wyniku czego otrzymano przezroczystą, lepłą i jednorodną fazę ciekłokrystaliczną (LCP, *ang. Lipid Cubic Phase*).

Próbki przechowywano w szczelnie zamkniętych fiolkach chroniących przed ekspozycją na światło w temperaturze pokojowej. Stabilność próbki oceniano na podstawie obserwacji makroskopowej (kontrola jednorodności, przezroczystości, obecności separacji faz) oraz pomiarów rozpraszania promieniowania rentgenowskiego pod małym kątem (SAXS, *ang. Small-Angle X-ray Scattering*), przeprowadzanych w standardowym zakresie kątowym, w warunkach izotermicznych.

Pomiary SAXS zastosowano w celu analizy parametrów strukturalnych faz ciekłokrystalicznych typu kubicznego otrzymanych z udziałem pochodnych sparfloksacyny. Rejestrowano wzory dyfrakcyjne w geometrii małego kąta z wykorzystaniem systemu Bruker Nanostar, pracującego z promieniowaniem CuK α (długość fali 1,54 Å), wyposażonego w detektor obszarowy Vantec 2000.

Naświetlanie próbek wiązką promieniowania rentgenowskiego prowadziło do uzyskania dwuwymiarowych obrazów dyfrakcyjnych, charakterystycznych dla uporządkowanych struktur ciekłokrystalicznych. W przypadku lipidowych faz kubicznych obserwowano układy koncentrycznych, wąskich i dobrze zdefiniowanych pierścieni dyfrakcyjnych, typowych dla losowo zorientowanych domen o symetrii kubicznej. Obecność tego typu wzorów wskazuje na wysoki stopień uporządkowania strukturalnego oraz charakterystyczną sieć przestrzenną.

Uzyskane obrazy dyfrakcyjne w formacie 2D integrowano radialnie do profili intensywności w funkcji wektora rozpraszania $I(q)$, gdzie q (w jednostkach Å⁻¹) oznacza moduł wektora rozpraszania, wyznaczany na podstawie kąta rozpraszania zgodnie z równaniem (54.):

$$q = \frac{4\pi}{\lambda} \sin \theta \quad (54.)$$

Gdzie:

2θ - kąt rozproszenia,

λ - długość fali promieniowania.

Przed pomiarami SAXS próbki mezofaz umieszczano w kapilarach kwarcowych o średnicy wewnętrznej 1,5 mm uszczelnionych klejem epoksydowym (UHU), a następnie

pozostawiono na co najmniej 12 godzin w temperaturze pokojowej (298 ± 1) K Dla prób zawierających jedynie lipid (bez dodatku API) intensywność rozproszenia rejestrowano przez 300 sekund. Parametr sieciowy (a) faz kubicznych wyznaczono na podstawie pozycji prążków dyfrakcyjnych q_{hkl} , zgodnie z równaniem (55.):

$$a = \frac{2\pi\sqrt{h^2 + k^2 + l^2}}{q_{hkl}} \quad (55.)$$

Promień kanału wodnego dla fazy o symetrii $Pn\bar{3}m$ oszacowano na podstawie wartości parametrów sieciowych (a), zgodnie z równaniem (56.):

$$r_{Pn\bar{3}m} = (0.391)a - l \quad (56.)$$

Gdzie:

$r_{Pn\bar{3}m}$ - promień kanału wodnego,

l - długość łańcucha lipidowego ($\sim 1,7$ nm dla monooleiny) [49].

Pomiarów elektrochemicznych dokonano przy użyciu bipotencjostatu CHI Instruments (model CHI760E, TX, USA), wyposażonego w standardowy układ trójelektrodowy. Jako elektrodę roboczą stosowano elektrodę z węgla szklanego (GCE, o powierzchni czynnej wynoszącej $0,07 \text{ cm}^2$), elektrodą odniesienia była elektroda Ag/AgCl (w $4 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ chlorku potasu), a elektrodą pomocniczą – płytka platynowa.

Przed pomiarami elektroda robocza była polerowana na tkaninie polerskiej przy użyciu zawiesiny tlenku glinu o gradacji $0,3 \text{ }\mu\text{m}$, a następnie $0,05 \text{ }\mu\text{m}$. Po polerowaniu elektrodę płukano kolejno wodą destylowaną i etanolem, a następnie poddawano działaniu ultradźwięków w celu usunięcia resztek tlenku glinu.

Mezofazę aplikowano bezpośrednio na powierzchnię elektrody w cylindrycznym otworze teflonowej nasadki, zapewniając kontakt elektrody z buforem fosforanowym o $\text{pH}=7,4$. Objętość aplikowanej próbki standaryzowano na poziomie $0,5 \text{ mm}$.

Przed pomiarami elektrochemicznymi roztwór elektrolitu (bufor fosforanowy) odtleniano poprzez przedmuchiwanie argonem (czystość 99,999%) przez 15 minut. W czasie pomiaru utrzymywano atmosferę argonową nad powierzchnią roztworu. Wszystkie pomiary wykonywano w temperaturze (298 ± 1) K. Każdy eksperyment przeprowadzano trzykrotnie w celu oceny powtarzalności wyników.

4. Badania biologiczne

4.1. Minimalne stężenie hamujące (MIC)

Badania określające minimalne stężenie hamujące (MIC, ang. *Minimum Inhibitory Concentration*) przeprowadzono we współpracy z dr Małgorzatą Milner-Krawczyk w Katedrze Biotechnologii Środków Leczniczych i Kosmetyków Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej zgodnie z metodą mikrorozcieńczeń Mueller-Hinton (Mueller-Hinton Broth, MHB) [50]. Roztwory badanych substancji (API i ich soli IL) przygotowywano w 0,9% roztworze chlorku sodu w stężeniu $10 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$. Następnie wykonano seryjne dwukrotne rozcieńczenia w zakresie końcowych stężeń od 8000 do $3,91 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$. Dla wybranych związków (NaSPAR oraz N6OHSPAR) stosowano dodatkowy zakres: od 7,8 do $0,03 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$. Do każdego dołka płytki mikrotitracyjnej o 96 dołkach dodawano po 50 μL pożywki MHB (BIOCORP, Poland), a następnie 50 μL roztworu badanego związku. Następnie do każdego dołka dodawano 50 μL zawiesiny bakteryjnej o gęstości końcowej około $5 \cdot 10^5 \text{ CFU} \cdot \text{mL}^{-1}$ (CFU, ang. *colony-forming unit*). Użyto trzech gatunków referencyjnych: *Escherichia coli* ATCC 8739, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 oraz *Staphylococcus aureus* ATCC 6538. Zawiesiny inokulum przygotowywano w oparciu o krzywą kalibracyjną wzrostu (600 nm) i potwierdzano przez posiewy kontrolne. Kontrola negatywna obejmowała dołki zawierające wyłącznie pożywkę MHB (100 μL), natomiast kontrola pozytywna – dołki z pożywką i inokulum, bez badanego związku.

Płytki inkubowano przez 24 godziny w temperaturze $(310,0 \pm 0,5)$ K w komorze z kontrolowaną wilgotnością, w celu ograniczenia odparowywania zawartości płytki. Po zakończeniu inkubacji oceniano wzrost bakteryjny na podstawie pomiaru absorbancji przy długości fali 600 nm przy użyciu czytnika mikroplatek.

Dla każdej substancji wykonano trzy niezależne powtórzenia biologiczne ($n = 3$), z których każde analizowano w trzech powtórzeniach technicznych, co pozwoliło ocenić powtarzalność i dokładność wyników.

4.2. Cytotoksyczność

Ocenę cytotoksyczności badanych związków przeprowadzono linii komórkowej Vero (komórki nabłonkowe nerki małpy zielonej *Cercopithecus aethiops*), zakupionej z American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA, USA) przeprowadzono we współpracy z dr hab. Patrycją Wińską w Katedrze Biotechnologii Środków Leczniczych i Kosmetyków Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej. Komórki Vero (*Cercopithecus aethiops* kidney) zostały zakupione z American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA, USA) i hodowane w MEME, Minimum Essential Medium Eagle (Sigma-Aldrich Chemical Company, St. Louis, MO, USA) uzupełnionym 10% płodową surowicą bydlęcą (Merck), $2 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$ *L*-glutaminą i antybiotykami (100 U mL^{-1} penicyliny, $100 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ streptomycyny, Merck). Komórki hodowano w kolbach do hodowli komórkowych o powierzchni 25 cm^2 (Sarstedt), w atmosferze CO_2 /powietrze (5/95%) w temperaturze 310 K. Roztwory podstawowe badanych związków przygotowano w metanolu i przechowywano w temperaturze 277 K. Roztwory związków rozcieńczano 200-krotnie odpowiednim podłożem hodowlanym w celu uzyskania stężeń końcowych. Z kolei końcowe stężenie metanolu nie przekraczało 0,5%. Żywotność komórek Vero badano po 24 h inkubowania z użytymi związkami w następującym zakresie stężeń: $3,125\text{--}200 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$. Gęstość optyczną mierzono przy 570 nm przy użyciu czytnika mikropłytek BioTek. Wszystkie pomiary przeprowadzono w co najmniej 2 powtórzeniach, a wyniki wyrażono jako procent żywotności komórek w stosunku do komórek kontrolnych [51].

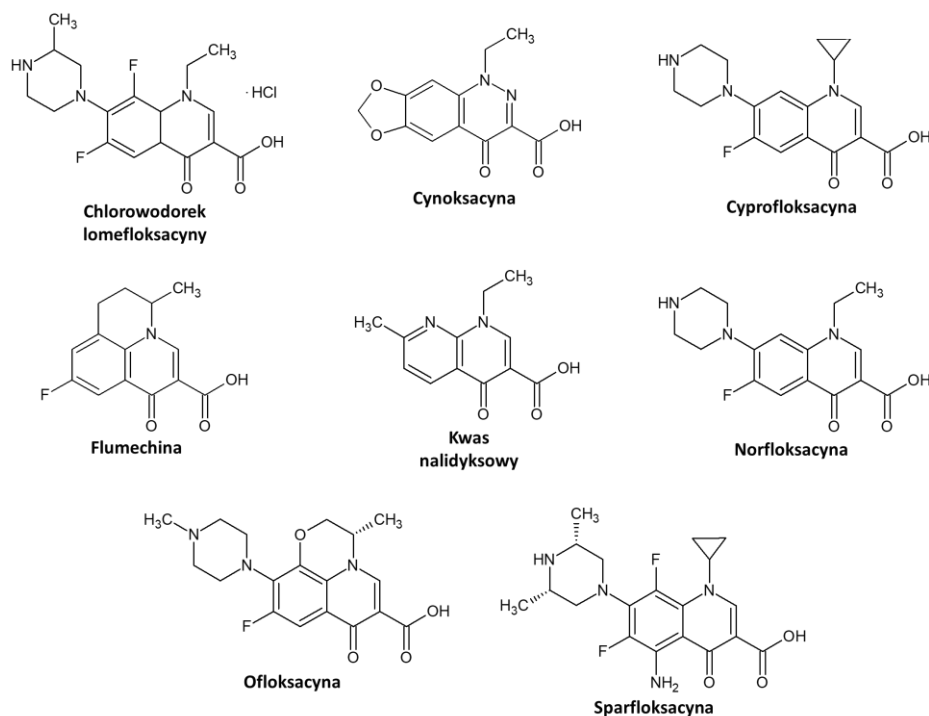
V. Prezentacja wyników badań

1. Badania kalorymetryczne

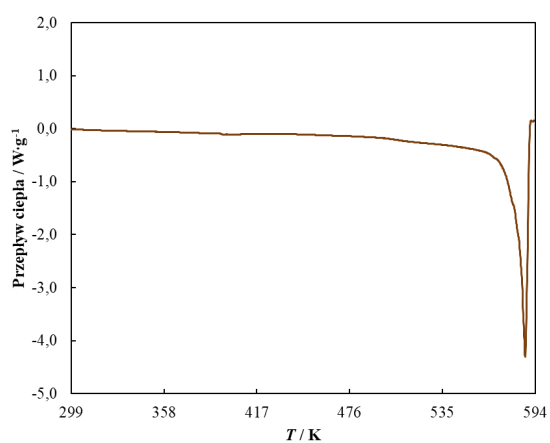
Na Wykresach 1-26 przedstawiono zarejestrowane termogramy dla aktywnych składników farmaceutycznych (API), cieczy jonowych (IL) oraz ich soli (API-IL). Wyniki zaprezentowano w formie pojedynczych wykresów dla każdej substancji, a następnie - w celu ułatwienia analizy porównawczej – zestawiono je zbiorczo na końcu omówienia każdej grupy związków. W podrozdziale 1.1.3. zamieszczono Tabelę 3, zawierającą wartości temperatur oraz odpowiadających im entalpii przemian termicznych dla wszystkich badanych związków. Wartości te umożliwiają ocenę stabilności termicznej i charakterystyki topnienia analizowanych substancji. Dla porównania, dane literaturowe zestawiono w Materiałach uzupełniających (Tabela 7).

1.1.Chinolony

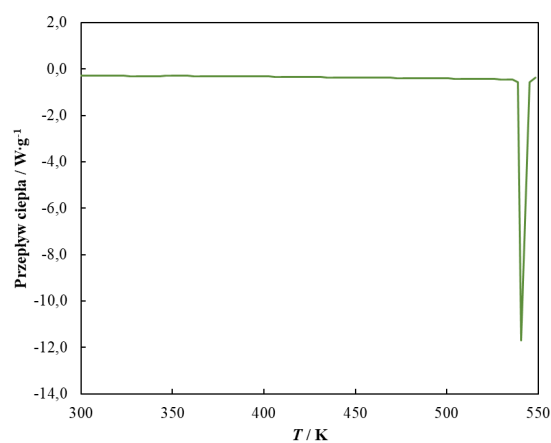
Badane API zostały zakupione od komercyjnych dostawców, przy czym ich czystość, deklarowana przez producenta w dokumentacji technicznej (MSDS), wynosiła co najmniej 98% (Tabela 1.). Na Wykresach 1-8 przedstawiono termogramy zarejestrowane dla następujących substancji: chlorowodoru lomefloksacyny, cynoksacyny, cyprofloksacyny, flumechiny, kwasu nalidyksowego (HNAL), norfloksacyny, ofloksacyny oraz sparfloksacyny (HSPAR). Natomiast struktury substancji przedstawiono na Schemacie 7.



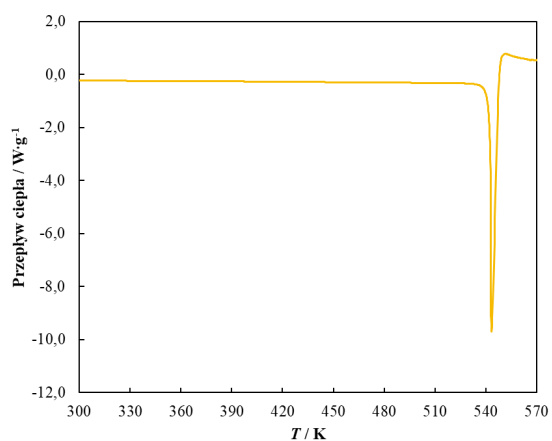
Schemat 7. Struktury chemiczne badanych chinolonów.



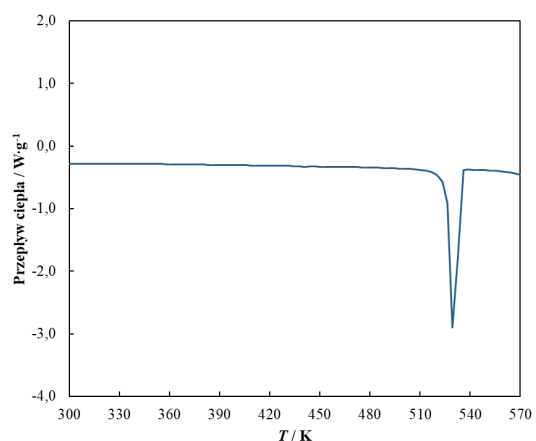
Wykres 1. Termogram chlorowodorku lomefloksacyny.



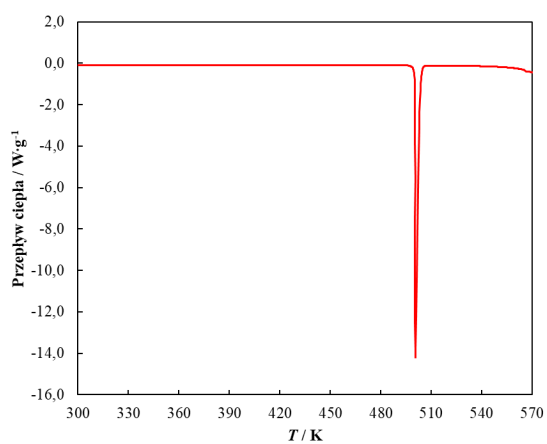
Wykres 2. Termogram cynoksacyny.



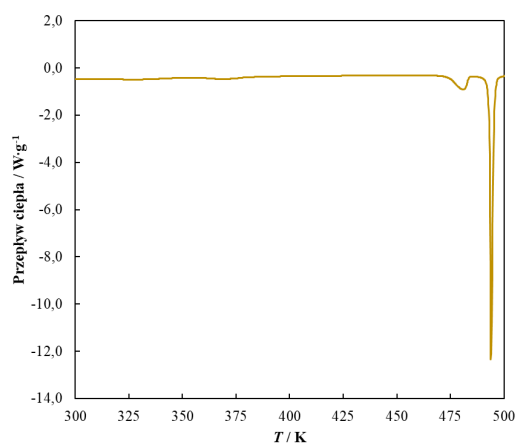
Wykres 3. Termogram cyprofloksacyny.



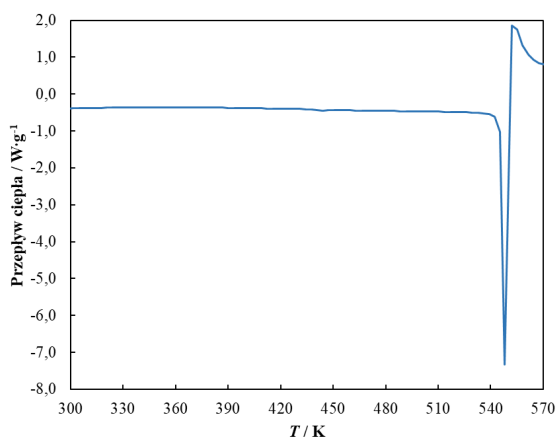
Wykres 4. Termogram flumechiny.



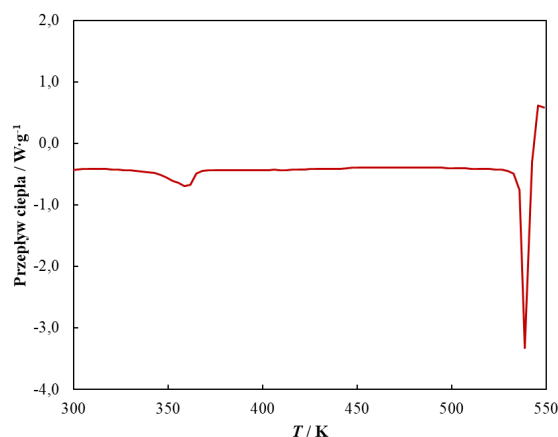
Wykres 5. Termogram kwasu nalidyksowego.



Wykres 6. Termogram norfloksacyny.

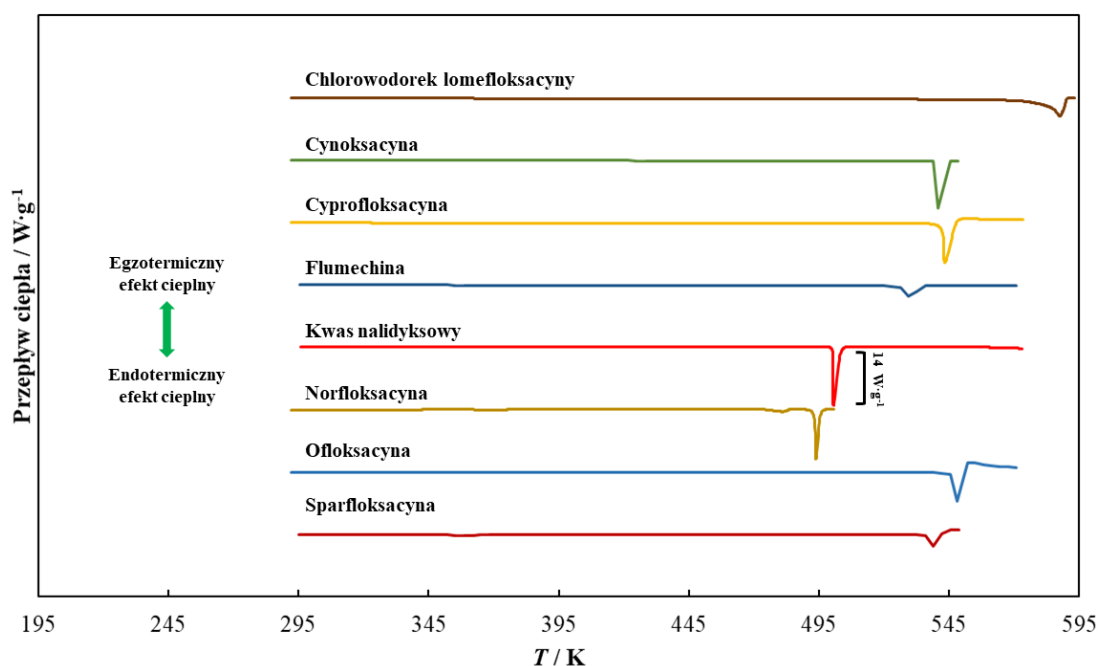


Wykres 7. Termogram ofloksacyny.



Wykres 8. Termogram sparfloksacyny.

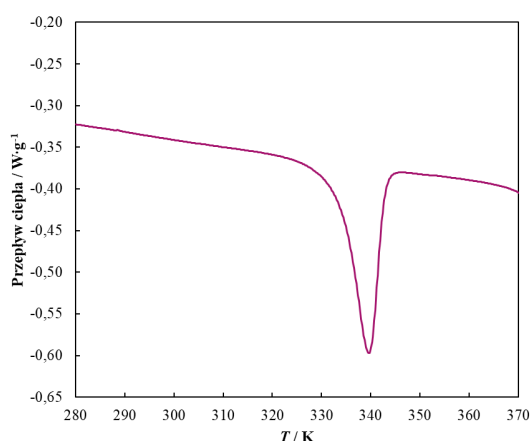
Na Wykres 9 zestawiono przebiegi termogramów uzyskane w analizie DSC dla badanych pochodnych chinolonów. Można zauważyć, że wszystkie analizowane substancje wykazują stosunkowo wysokie temperatury topnienia, przekraczające 490 K, co jest zgodne z obecnością układów aromatycznych i wiązań wodorowych, sprzyjających uporządkowanej strukturze krystalicznej i wysokiej stabilności termicznej. W przypadku niektórych związków (np. chlorowodoru lomefloksacyny) proces topnienia nakłada się częściowo na rozkład termiczny, co prowadzi do deformacji sygnału DSC. Obserwowany rozkład może mieć charakter endotermiczny lub egzotermiczny, zależnie od warunków analizy oraz struktury związku. Oprócz topnienia, w termogramach norfloksacyny oraz sparfloksacyny zidentyfikowano dodatkowe sygnały termiczne, mogące świadczyć o przemianach polimorficznych lub częściowej dehydratacji, występujących w niższych zakresach temperatur.



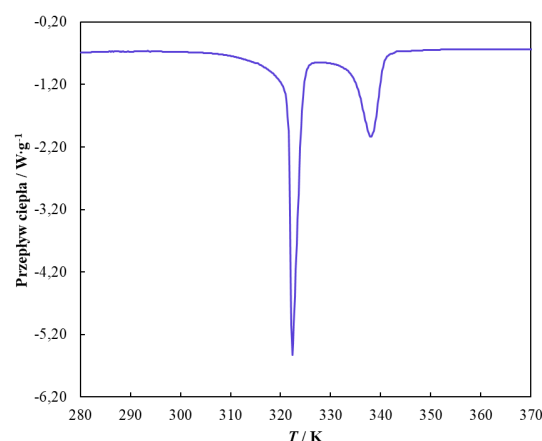
Wykres 9. Zestawienie termogramów pochodnych chinolonów.

1.2. Ciecze jonowe

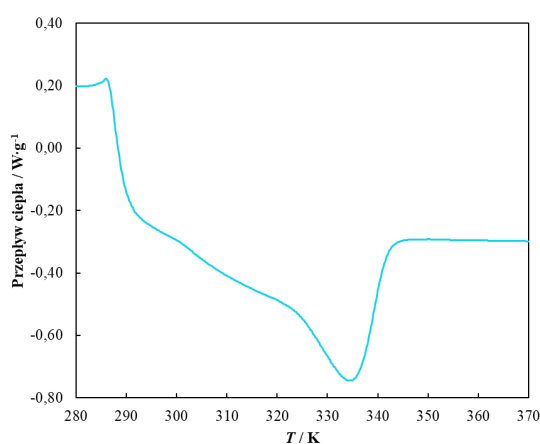
Przed wykonaniem analiz wszystkie zsyntetyzowane ciecze jonowe poddano procesowi liofilizacji trwającemu 24 godziny, w celu usunięcia resztek wody, wynikających z silnych właściwości higroskopijnych. Zawartość wody po procesie suszenia nie przekraczała 0,6% masowych (oznaczenie przeprowadzono metodą miareczkowania Karla Fischera). Po liofilizacji próbki przechowywano w atmosferze suchego argonu, w szczelnie zamkniętych szklanych naczyniach laboratoryjnych, zabezpieczonych korkiem oraz dodatkową warstwą parafilmu, w celu minimalizacji kontaktu z wilgocią z otoczenia.



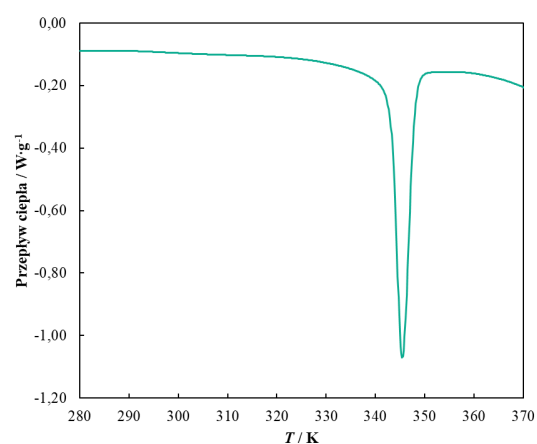
Wykres 10. Termogram cieczy jonowej N6Br.



Wykres 11. Termogram cieczy jonowej N10Br.



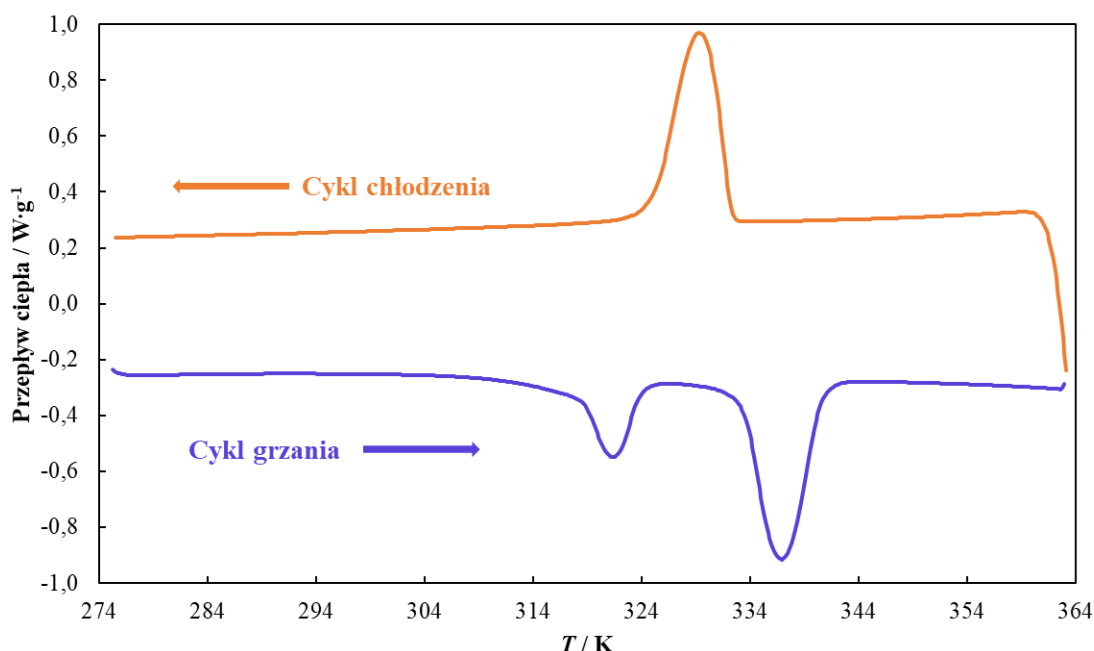
Wykres 12. Termogram cieczy jonowej N6OHBr.



Wykres 13. Termogram cieczy jonowej N10OHBr.

Nietypowy przebieg termogramu zaobserwowano dla związku N10Br, objawiający się obecnością dwóch symetrycznych, wąskich sygnałów endotermicznych. Celem ustalenia czy

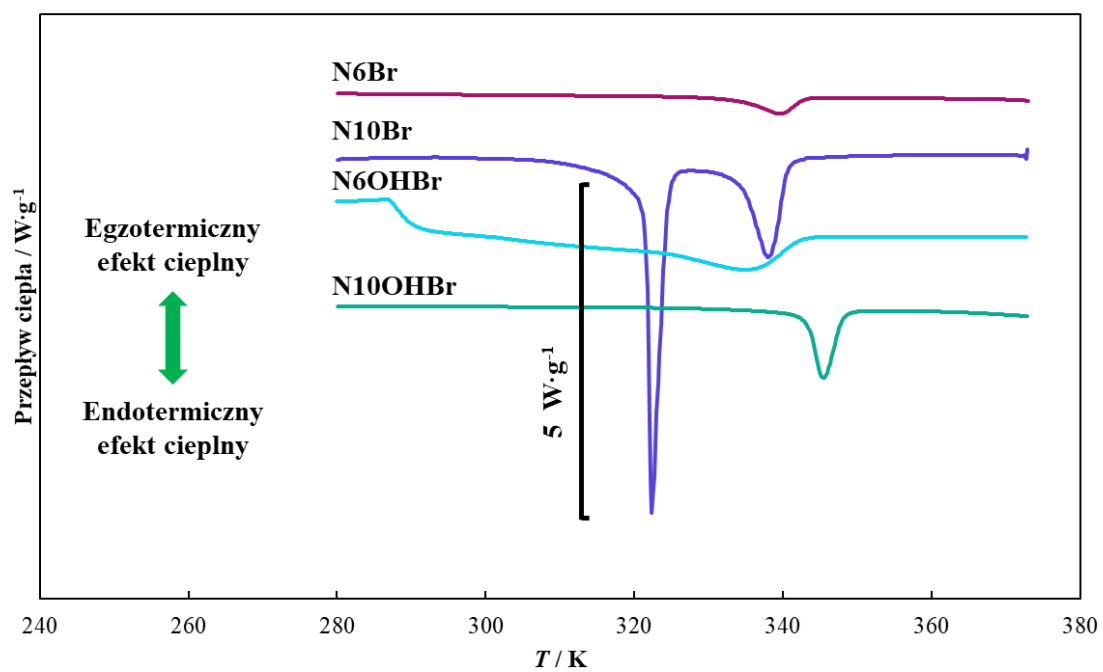
podczas chłodzenia dochodzi do rekrytalizacji związku w więcej niż jednej odmianie polimorficznej lub czy obecność wielu sygnałów wynika z nakładających się przemian fazowych przeprowadzono dodatkową analizę. Wyniki eksperymentu przedstawiono na Wykresie 14.



Wykres 14. Cykl grzania i chłodzenia cieczy jonowej N10Br.

Dodatkowo dla związku N10Br przeprowadzono również badanie jakościowe z wykorzystaniem układu pomiarowego stosowanego w metodzie dynamicznej, umożliwiającego bezpośrednią obserwację procesu topnienia. Próbkę ogrzewano w kontrolowany sposób, a w temperaturze 320 K zaobserwowano początek przemiany fizycznej: substancja przekształcała się ze stanu sypkiego, białego proszku w lepłą, półstałą masę o konsystencji przypominającej żel. Ze względu na wysoką lepkość cieczy jonowej proces ogrzewania prowadzono ze zmniejszoną szybkością, niż standardowe $5\text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$.

Dla celów porównawczych wszystkie termogramy cieczy jonowych zestawiono na wspólnym wykresie (Wykres 15). Z przeprowadzonych analiz wynika, że wszystkie badane amoniowe ciecze jonowe ulegają topnieniu w stosunkowo niskich temperaturach (poniżej 370 K), co odróżnia je wyraźnie od klasycznych aktywnych składników farmaceutycznych (API) i odzwierciedla ich zredukowaną zdolność do tworzenia uporządkowanych struktur krystalicznych.

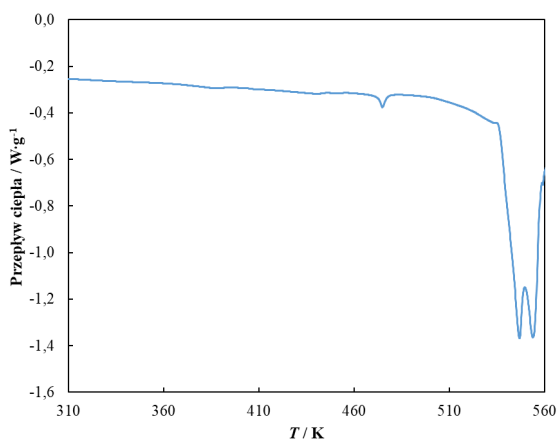


Wykres 15. Zestawienie termogramów cieczy jonowych.

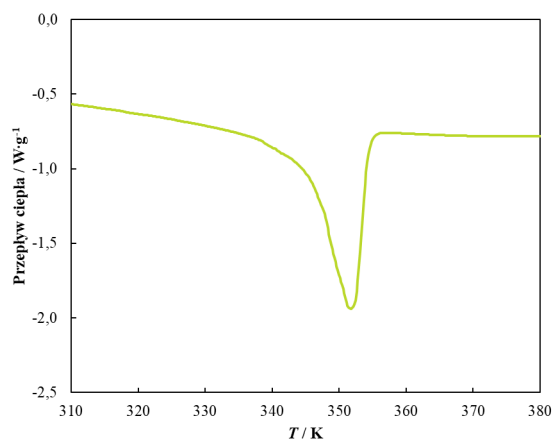
1.3. Aktywny składnik farmaceutyczny – ciecz jonowa (API-IL)

Na Wykresach 16-20 oraz 22-25 przedstawiono termogramy zsyntetyzowanych API-IL oraz Na-API, które zostały porównane na Wykresach 21 i 26 do termogramów niemodyfikowanych substancji czynnych oraz cieczy jonowych. Substancje przed analizą były poddawane procesowi liofilizacji przez 24 h oraz były przechowywane w atmosferze argonu w szczelnie zamkniętych naczyniach.

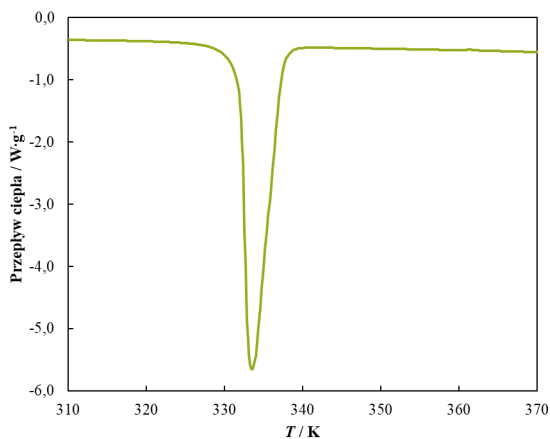
1.3.1. Pochodne kwasu nalidyksowego



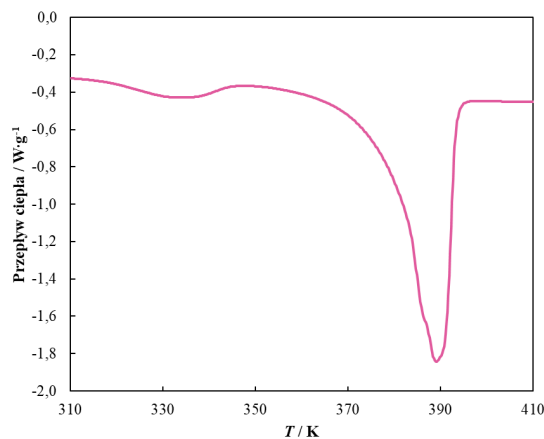
Wykres 16. Termogram NaNAL.



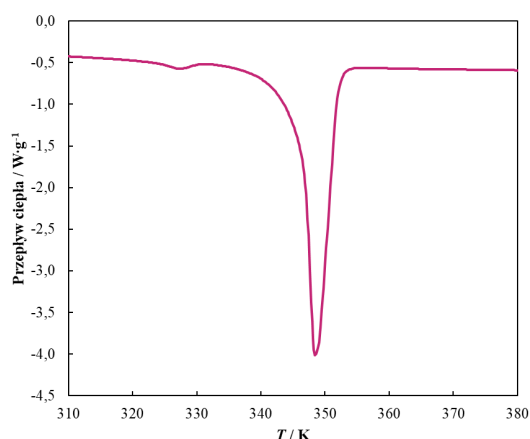
Wykres 17. Termogram N6NAL.



Wykres 18. Termogram N10NAL.

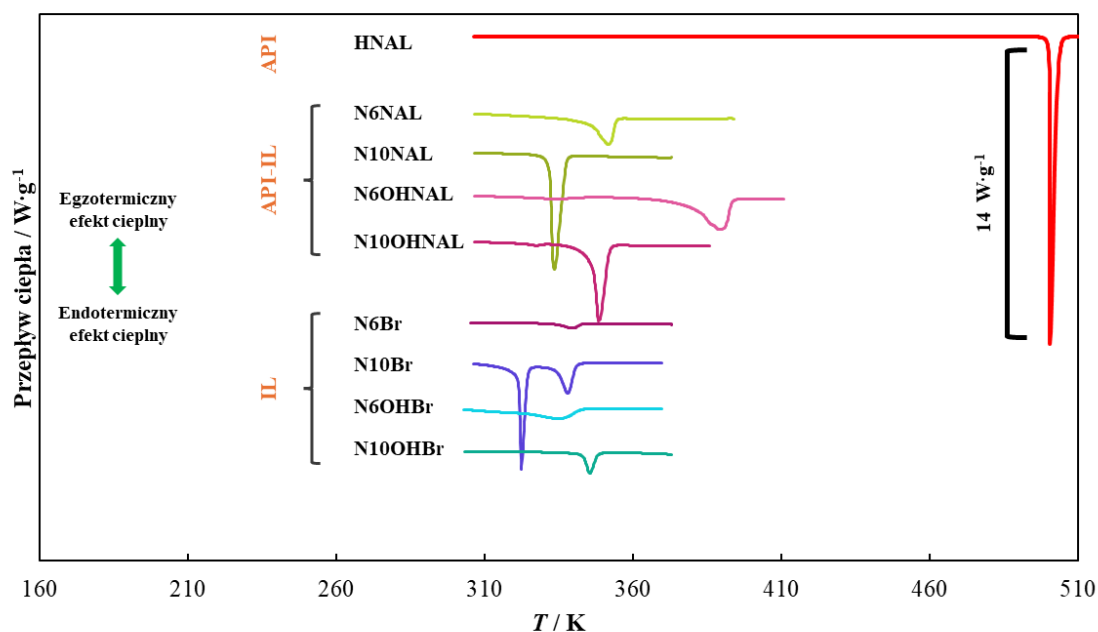


Wykres 19. Termogram N6OHNAL.



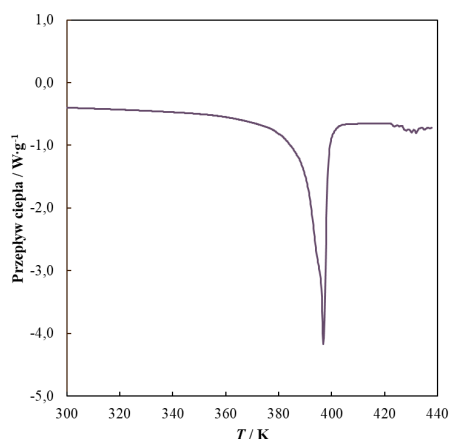
Wykres 20. Termogram N10OHNAL.

Związki API-IL z anionem pochodzącym od kwasu nalidyksowego (NAL-IL) wykazywały niższą zarówno temperaturę topnienia jak i entalpię topnienia a jednocześnie wyższą niż odpowiadające im czyste ciecze jonowe z przeciwjonem bromkowym. Dla substancji N6OHNAL i N10OHNAL topnienie zachodziło w wyższych temperaturach w odniesieniu do odpowiadających im pochodnych N6NAL i N10NAL nie zawierających w strukturze grupy hydroksylowej w kationie cieczy jonowych. Jest to spowodowane występowaniem oddziaływań międzycząsteczkowych a mianowicie wiązań wodorowych.

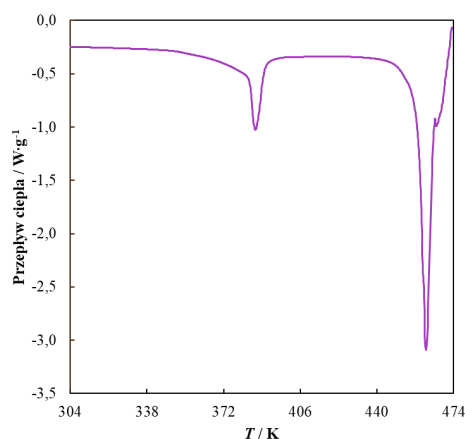


Wykres 21. Zestawienie termogramów niemodyfikowanego kwasu nalidyksowego z jego solami (API-IL) oraz bromkowymi cieczami jonowymi.

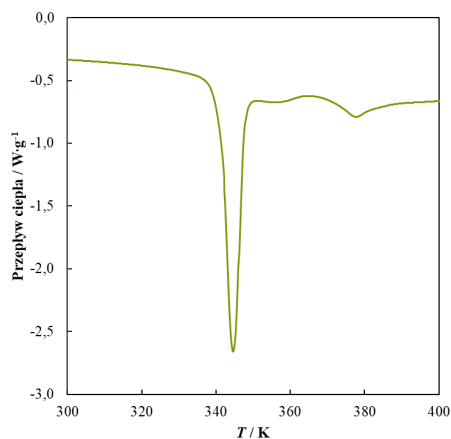
1.3.2. Pochodne sparfloksacyny



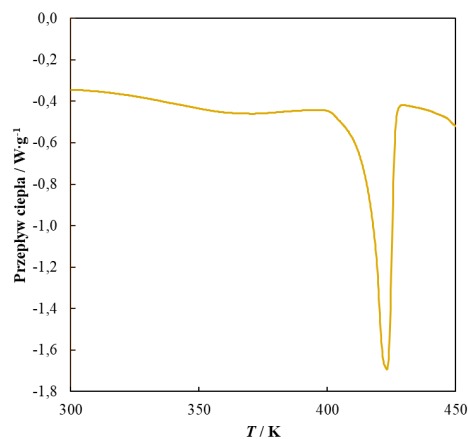
Wykres 22. Termogram NaSPAR.



Wykres 23. Termogram N6SPAR.



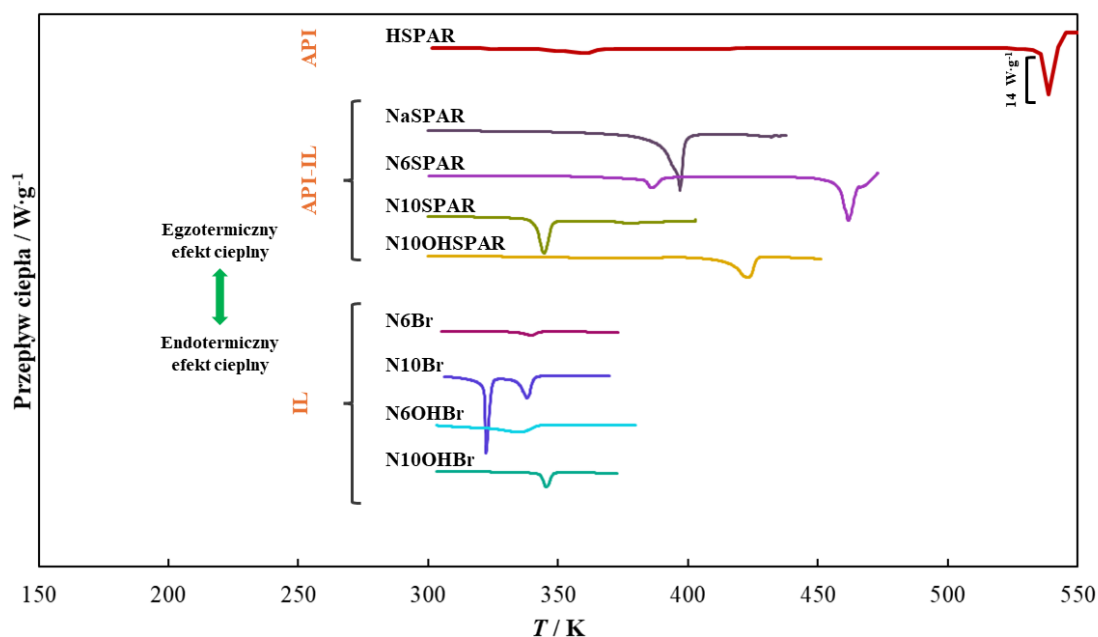
Wykres 24. Termogram N10SPAR.



Wykres 25. Termogram N10OHSPAR.

Dla związku N6SPAR, oprócz procesu topnienia, zarejestrowano dodatkową przemianę termiczną w temperaturze 382,6 K. Ze względu na zachodzący rozkład termiczny próbki powyżej 458 K, nie było możliwe jednoznaczne określenie, czy obie przemiany są odwracalne i stabilne termodynamicznie – na przykład poprzez zastosowanie cyklicznego grzania i chłodzenia. W przypadku związku N6OHSPAR, w zakresie temperatur 273–423 K nie zaobserwowano żadnych wyraźnych sygnałów odpowiadających topnieniu ani innym przemianom fazowym. Po przekroczeniu 423 K występował gwałtowny wzrost przepływu ciepła, wskazujący na inicjację procesu rozkładu termicznego próbki.

Pochodne sparfloksacyny analogicznie jak w przypadku NAL-IL wykazywały niższe temperatury topnienia względem niemodyfikowanej sparfloksacyny a jednocześnie wyższe w porównaniu do cieczy jonowych. Na przykładzie N10SPAR i N10OHSPAR można zaobserwować zwiększenie wartości temperatury topnienia ze względu na występowanie oddziaływań międzycząsteczkowych.



Wykres 26. Zestawienie termogramów niemodyfikowanej sparfloksacyny z jej solami (API-IL) oraz bromkowymi cieczami jonowymi.

1.4. Podsumowanie danych kalorymetrycznych

Na podstawie danych uzyskanych techniką różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC), przy użyciu dedykowanego oprogramowania analitycznego, wyznaczono temperatury przemian fazowych badanych związków, rejestrowane jako wartości początku przemiany (*ang. onset temperature*), odpowiadające inicjacji danego procesu fizykochemicznego (Tabela 3.). Związki z grupy chinolonów oraz ich pochodne wykazywały wysokie temperatury topnienia, co wskazuje na obecność silnych oddziaływań międzycząsteczkowych oraz wysoką stabilność struktury krystalicznej. W wielu przypadkach procesowi topnienia towarzyszył jednak rozkład termiczny próbki, co utrudniało dokładną analizę entalpii topnienia oraz badanie odwracalności przemian. W przeciwieństwie do nich, amoniowe ciecze jonowe charakteryzowały się znacząco niższymi temperaturami topnienia – w większości przypadków nieprzekraczającymi 373 K – co wynika z ich struktury jonowej, braku uporządkowania sieciowego oraz wysokiej elastyczności cząsteczek.

Tabela 3. Temperatuty oraz entalpie przemian fazowych API, API-IL, Na-API, IL wyznaczone za pomocą różnicowej kalorymetrii skaningowej.

Substancja	$T_{\text{fus},1} / \text{K}$	$\Delta_{\text{fus}}H_1 / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$T_{\text{tr},1} / \text{K}$	$\Delta_{\text{tr}}H_1 / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
Chlorowodorek lomefloksacyny	582,2	-	-	-
Cynoksacyna	540,0	40	-	-
Cyprofloksacyna	542,2	79	-	-
Flumechina	528,9	33	-	-
Kwas nalidyksowy (HNAL)	500,3	35	-	-
Norfloksacyna	493,1	34	474,2	7
Ofloksacyna	546,9	41	-	-
Sparfloksacyna (HSPAR)	537,4	34	343,7	8
N6Br	333,8	2	-	-
N10Br*	334,2	6	321,3	11
N6OHBr	315,9	15	-	-
N10OHBr	343,2	7	-	-
N6NAL	345,3	19	-	-
N10NAL	331,9	51	-	-
N6OHNAL	379,7	42	318,0	3
N10OHNAL	346,0	46	323,7	0,8
N6SPAR	458,1	32	382,6	17
N10SPAR	341,3	34	-	-
N6OHSPAR	-	-	-	-
N10OHSPAR	416,2	43	-	-
NaNAL	472,3	-	-	-
NaSPAR	393,4	56	-	-

Standardowa niepewność temperatury wynosi $u(T) = 0,4 \text{ K}$; względna niepewność standardowa entalpii przemiany $u_r(\Delta H) = 0,03$.

*N10Br może przyjąć formę ciekłych kryształów (LC, *ang. Liquid Crystal*), gdzie $T_{\text{tr},1}$ to temperatura, w której ciało stałe przekształca się w formę LC a $T_{\text{fus},1}$ odpowiada temperaturze, w której LC ulega przemianie w formę cieczy izotropowej.

2. Równowagi ciało stałe – ciecz w układach dwuskładnikowych

Otrzymane dane eksperymentalne zilustrowano w postaci wykresów równowag fazowych ciało stałe – ciecz w układach dwuskładnikowych, wyznaczonych przy użyciu metod dynamiczno-wizualnej oraz spektrofotometrycznej. W podrozdziałach 2.1.-2.3. przedstawiono uzyskane zależności w formie wykresów i opisano je matematycznie przy użyciu równania Apelblata oraz równań termodynamicznych w oparciu o teorię stężenia lokalnego – Wilsona, NRTL oraz UNIQUAC.

Wartości ułamków molowych substancji w roztworze, wyznaczone w temperaturach 298,2 K i 310,2 K, porównano graficznie w podrozdziale 2.4. za pomocą wykresów kolumnowych w zależności od rodzaju rozpuszczalnika. W Materiałach uzupełniających zamieszczono:

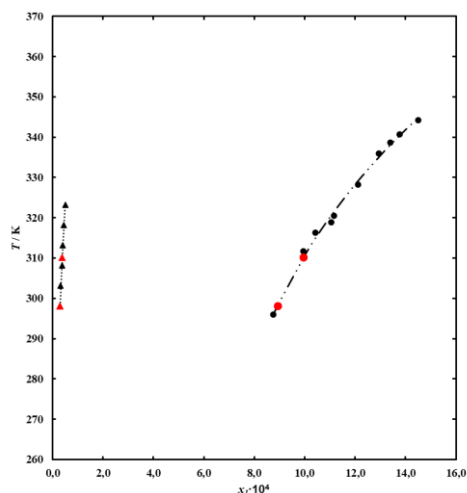
- dane eksperymentalne równowag fazowych ciało stałe – ciecz w układach dwuskładnikowych {API/IL/API-IL/Na-API (1) + rozpuszczalnik (2)} (Tabele 10-22);
- zestawienie parametrów uzyskanych w wyniku korelacji równowag {API (1) + rozpuszczalnik (2)} równaniami: Wilson, NRTL oraz UNIQUAC (Tabela 23.);
- zestawienie parametrów otrzymanych za pomocą opisu równaniem Apelblata oraz obliczonych wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej dla równowag fazowych {API/IL/API-IL/Na-API (1) + rozpuszczalnik (2)} (Tabele 24-49);
- porównanie równania Apelblata z równaniami termodynamicznymi opartymi o teorię stężenia lokalnego (Wykresy 102-107, Tabele 50-55);
- dane eksperymentalne dotyczące rozpuszczalności chinolonów z odpowiednimi wartościami literaturowymi, co umożliwia ocenę wiarygodności otrzymanych wyników (Wykresy 108-114; Tabele 56-62).

2.1.API

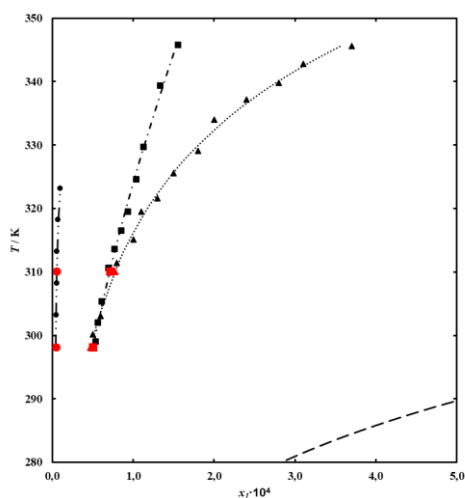
Na Wykresach 27-40 przedstawiono uzyskane równowagi fazowe ciało stałe – ciecz w układach dwuskładnikowych wraz z równaniami opisującymi daną równowagę, odpowiednio równaniami Apelblata i równaniami w oparciu o teorię stężenia lokalnego (Wilsona, NRTL, UNIQUAC), dla pochodnej chinolonu w wodzie, etanolu oraz 1-oktanolu.

Pochodne chinolonów wykazywały niską rozpuszczalność w roztworach wodnych oraz w alkoholach. Niezależnie od grup funkcyjnych występujących w strukturze chinolonu rozpuszczalności względem danego rozpuszczalnika były zbliżone. Dla układów {chlorowoderek lomefloksacyiny (1) + 1-oktanol (2)} i {norfloksacyina (1) + etanol (2)} nie wyznaczono równowag fazowych. Eksperymenty powtarzano trzykrotnie, zgodnie z tą samą

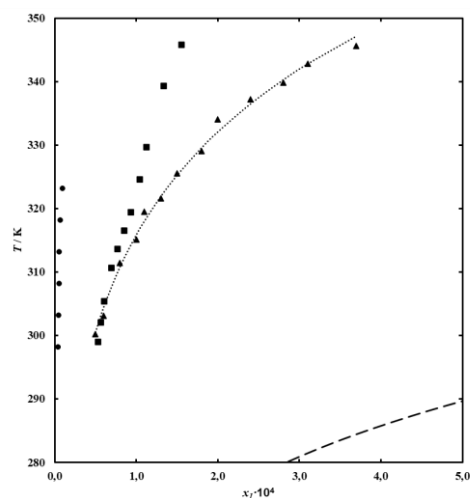
procedurą. Absorbancja nie wykazywała zależności między temperaturą i stężeniem substancji dla obu układów. Dla układu {norfloksacyna (1) + 1-oktanol (2)} zaobserwowano zmianę 230-krotną stosunku ułamka molowego dla najwyższej temperatury w stosunku do najniższej temperatury przy zmianie o 5 K, podczas gdy dla pozostałych układów zmienia się średnio 3-krotnie. Układ ten cechowała powolna sedymentacja, która mogła wpłynąć na niepełne rozdzielenie faz. Dla większości układów ze względu na niską rozpuszczalność zastosowano metodę spektrofotometryczną.



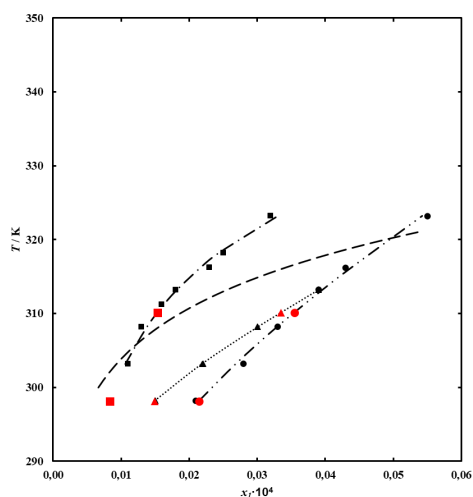
Wykres 27. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {chlorowodorek lomefloksacyny (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu; (— · —, —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody i etanolu; (— · —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.



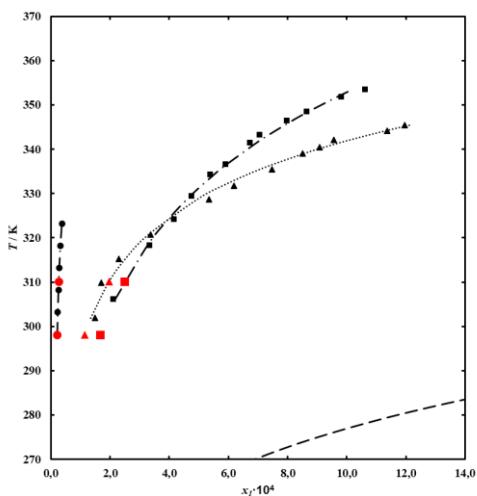
Wykres 28. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {cynoksacyna (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (— · —, —, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— · —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.



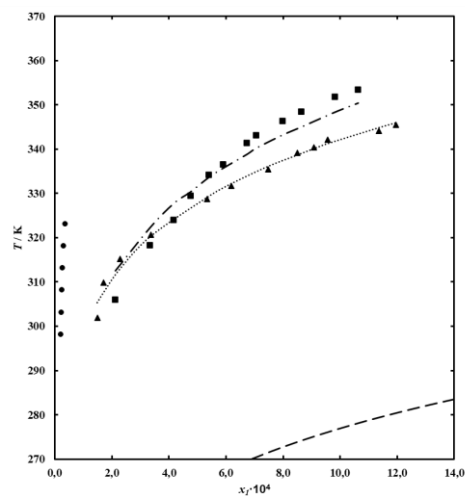
Wykres 29. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {cynoksacyna (1) + rozpuszczalnik (2)}: (●) woda, (▲) etanol, (■) 1-oktanol; (— · —) linia odpowiadająca korelacji z równaniem Wilsona; (—) rozpuszczalność doskonała.



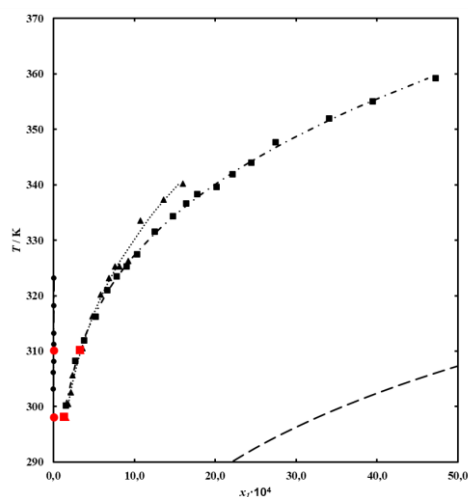
Wykres 30. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {cyprofloksacyna (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, — · —, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— · —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.



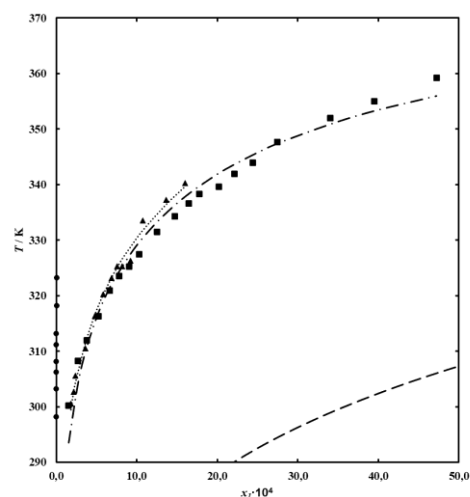
Wykres 31. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {flumechina (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, — · —, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— · —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.



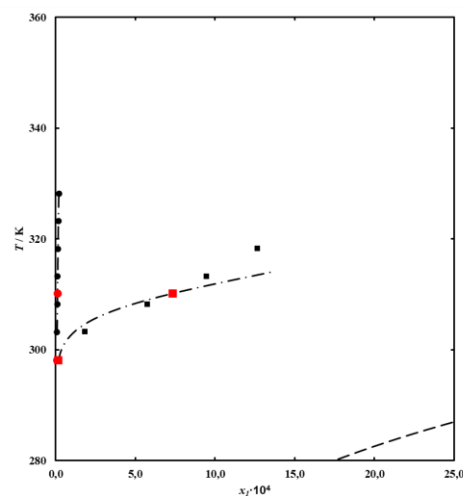
Wykres 32. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {flumechina (1) + rozpuszczalnik (2)}: (●) woda, (▲) etanol, (■) 1-oktanol; (· · —, — · —, — · —) linie odpowiadające korelacjom równaniem Wilsona w etanolu oraz NRTL w 1-oktanolu; (— · —) rozpuszczalność doskonała.



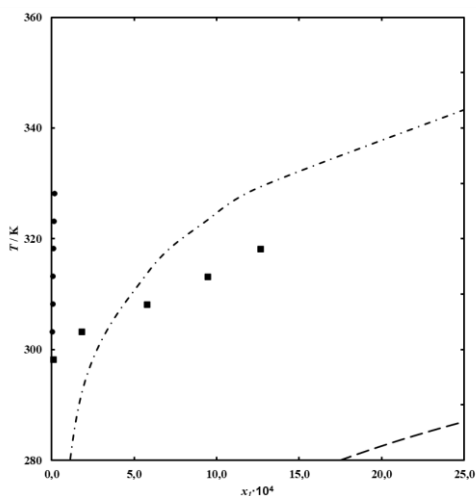
Wykres 33. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {kwas nalidyksowy (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (....., — * —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.



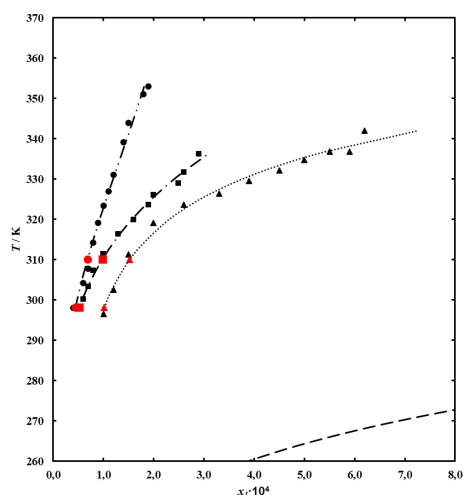
Wykres 34. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {kwas nalidyksowy (1) + rozpuszczalnik (2)}: (●) woda, (▲) etanol, (■) 1-oktanolu; (....., — * —) linie odpowiadające korelacji równaniem Wilsona w etanolu oraz 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała.



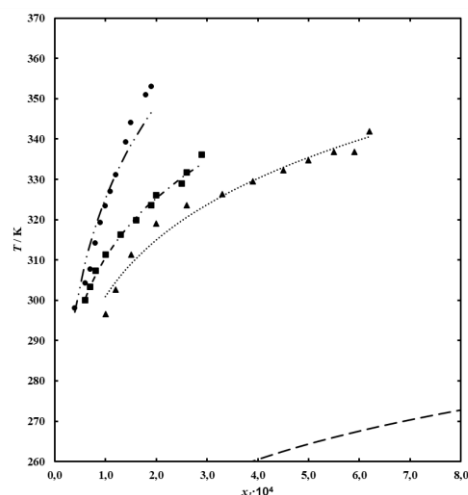
Wykres 35. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {norfloksacyna (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (■) 1-oktanolu; (....., — * —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.



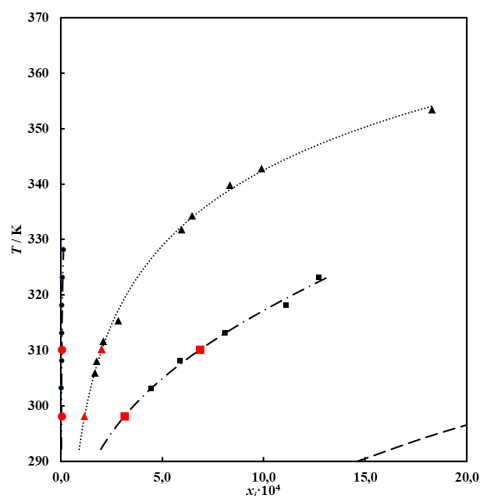
Wykres 36. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {norfloksacyna (1) + rozpuszczalnik (2)}: (●) woda, (■) 1-oktanolu; (....., — * —) linie odpowiadające korelacji równaniem Wilsona w 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała.



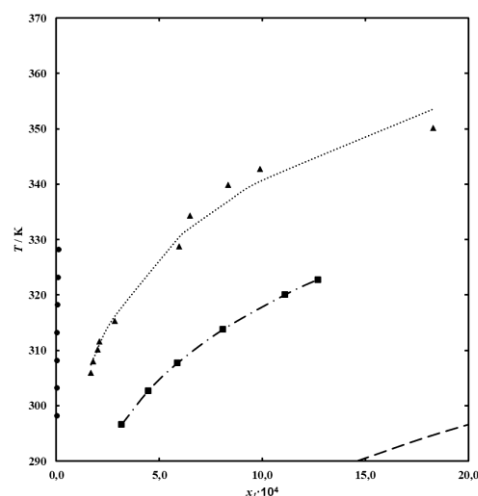
Wykres 37. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {ofloksacyna (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (— · —, ······, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— · —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.



Wykres 38. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {ofloksacyna (1) + rozpuszczalnik (2)}: (●) woda, (▲) etanol, (■) 1-oktanol; (— · —, ······, — · —) linie odpowiadające korelacjom równaniem Wilsona w wodzie oraz UNIQUAC w etanolu i 1-oktanolu; (— · —) rozpuszczalność doskonała.



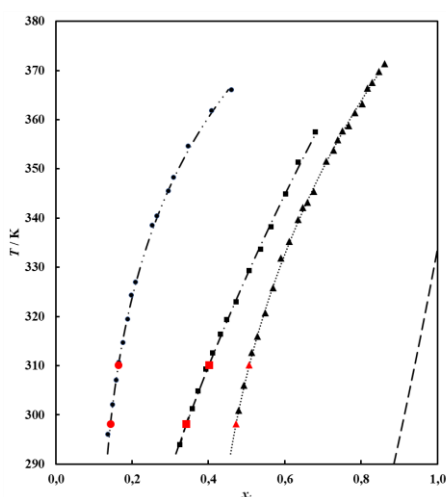
Wykres 39. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {sparflokscyna (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (— · —, ······, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— · —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.



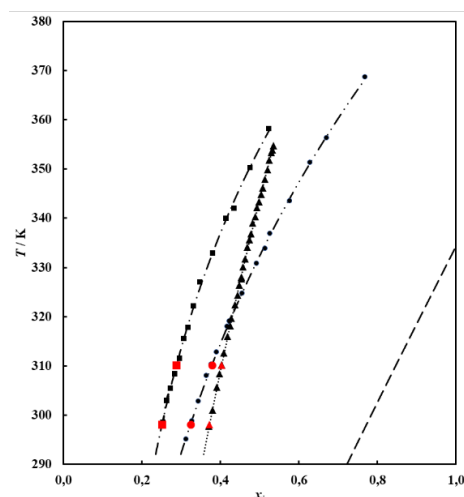
Wykres 40. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {sparflokscyna (1) + rozpuszczalnik (2)}: (●) woda, (▲) etanol, (■) 1-oktanol; (·····, — · —) linie odpowiadające korelacjom równaniem Wilsona w etanolu oraz 1-oktanolu; (— · —) rozpuszczalność doskonała.

2.2. Ciecze jonowe

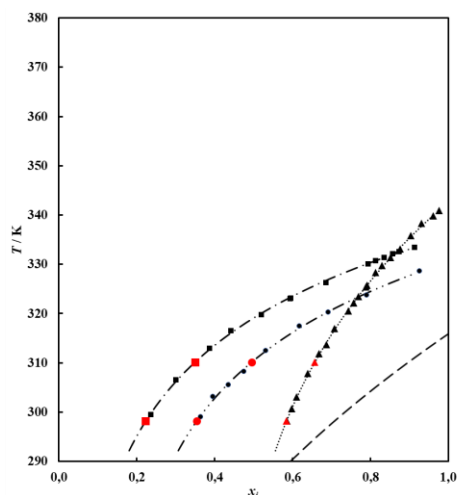
Równowagi fazowe ciało stałe – ciecz w układach dwuskładnikowych dla cieczy jonowych przedstawiono na Wykresach 41-44. Ze względu na właściwości higroskopijne substancji próbki sporządzano w atmosferze azotu. Pomiary były prowadzone metodą dynamiczną. Krzywe likwidusu charakteryzowały się wysokim nachyleniem – dodanie rozpuszczalnika do układu powodowało znaczny spadek temperatury, w której zachodziło rozpuszczenie substancji stałej. Punkty eksperymentalne dla mieszaniny ciecz jonowa – rozpuszczalnik przekraczały wartość temperatury topnienia czystego IL, co prawdopodobnie świadczy, z uwzględnieniem nachylenia krzywej, o występowaniu luki mieszalności w fazie ciekłej. W trakcie pomiarów nie zaobserwowano rozdziału na dwie fazy ciekłe po rozpuszczeniu fazy stałej (cieczy jonowej w rozpuszczalniku) przy ogrzewaniu układu do temperatury 370 K. Kontynuacja badań w wyższych temperaturach i ułamkach molowych IL była niemożliwa przez ograniczenia układu pomiarowego oraz lepkość substancji.



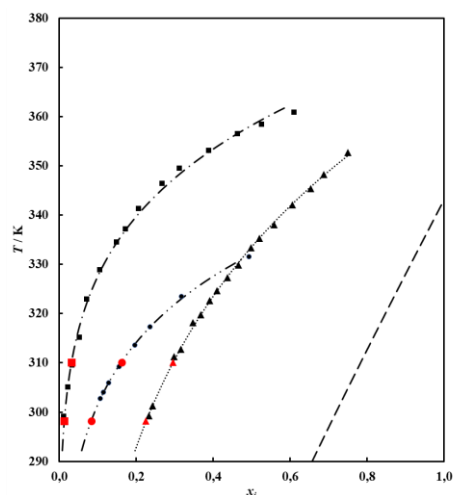
Wykres 41. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {N6Br (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.



Wykres 42. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {N10Br (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.



Wykres 43. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {N6OHBr (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (• - —, —, —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (—) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.

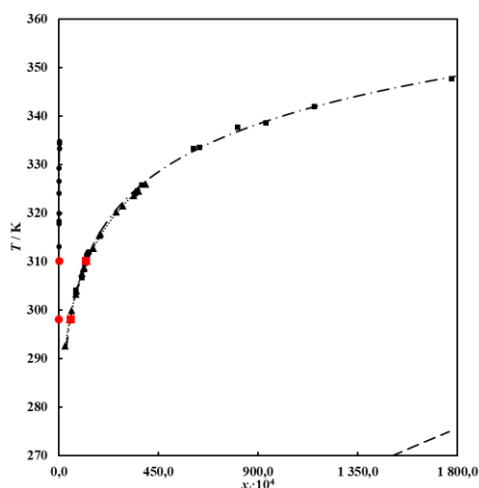


Wykres 44. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {N10OHBr (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (• - —, —, —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (—) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.

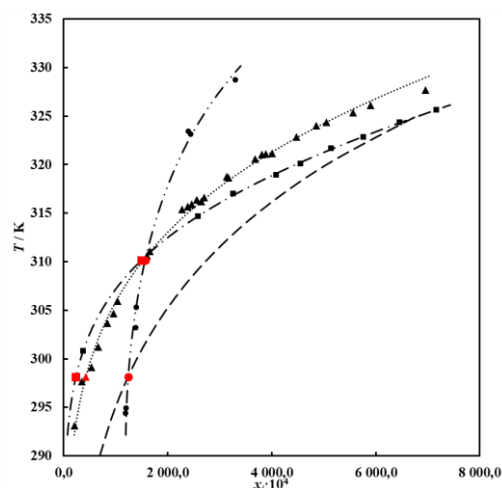
2.3.API-IL

Otrzymane równowagi fazowe dla modyfikowanych substancji czynnych za pomocą cieczy jonowych przedstawiono na Wykresach 45-52. API-IL wykazywały znacznie wyższą rozpuszczalność względem czystych API (kwas nalidyksowy, sparfloksacyna). Dla substancji N6SPAR, N10SPAR i N10NAL osiągnięto najwyższe wartości rozpuszczalności w wodzie, etanolu oraz 1-oktanolu. API-IL zawierające w strukturze kation trietylo-(6-hydroksyheksylo)amoniowy oraz trietylo-(10-hydroksydecylo)amoniowy wykazywały również poprawę opisywanej właściwości jednak w mniejszym stopniu. Efekt ten przypisano zwiększonym oddziaływaniom międzycząsteczkowym substancji spowodowanymi obecnością hydroksylowej grupy funkcyjnej.

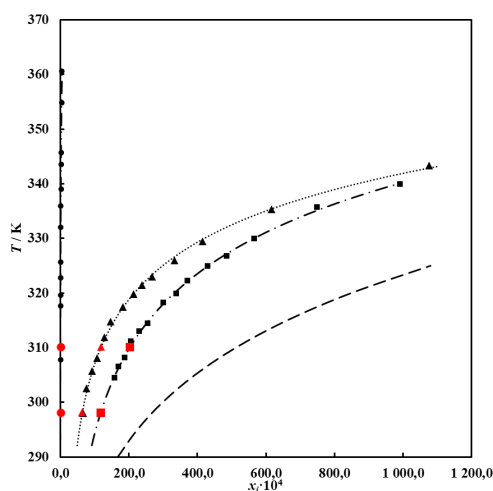
2.3.1. Pochodne kwasu nalidyksowego



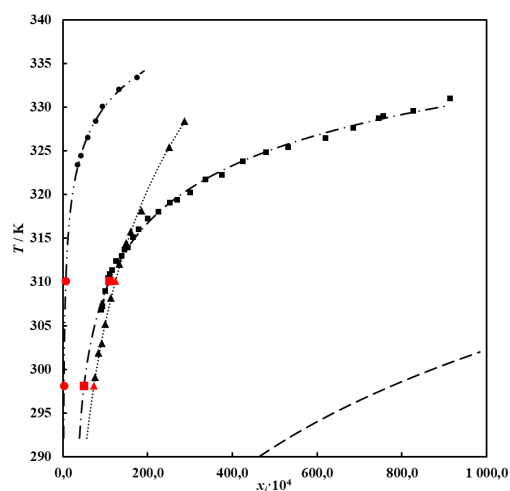
Wykres 45. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {N6NAL (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— · —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.



Wykres 46. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {N10NAL (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— · —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.

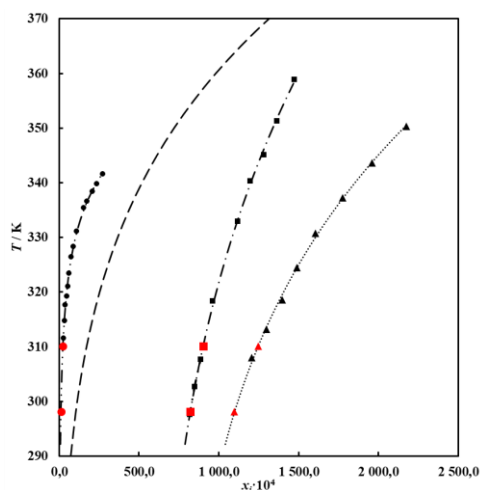


Wykres 47. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {N6OHNAL (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— · —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.

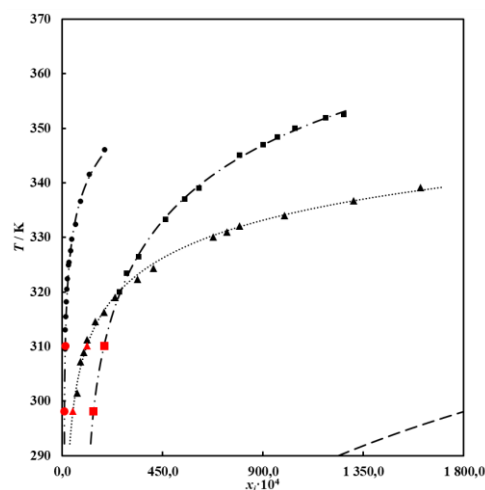


Wykres 48. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {N10OHNAL (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— · —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.

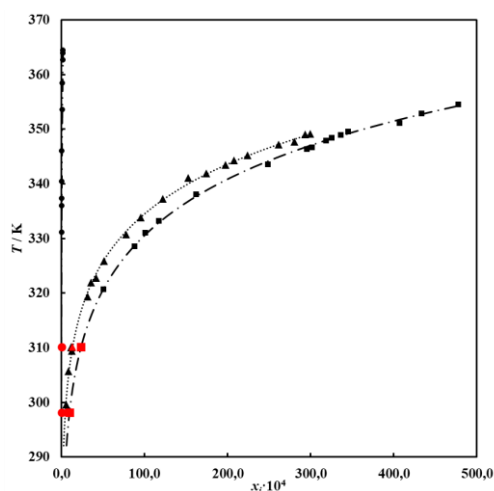
2.3.2. Pochodne sparfloksacyny



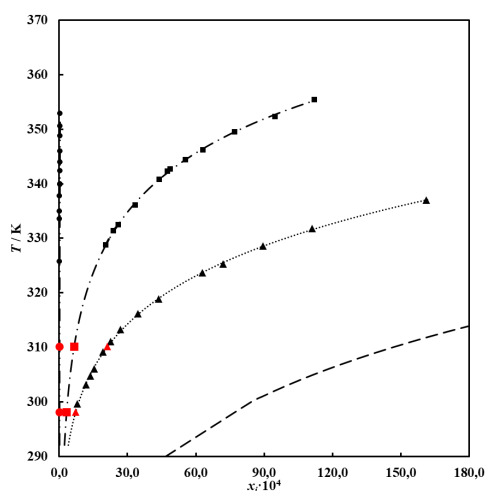
Wykres 49. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {N6SPAR (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.



Wykres 50. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {N10SPAR (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.



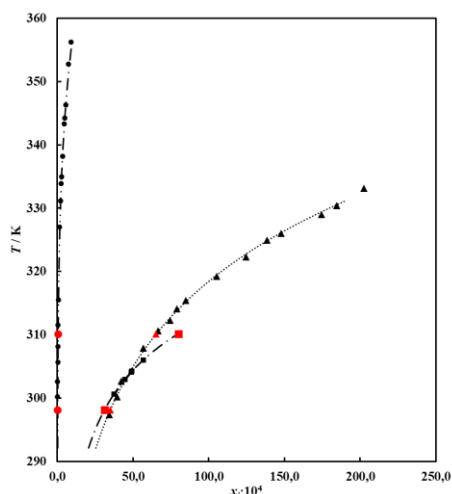
Wykres 51. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {N6OHSPAR (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.



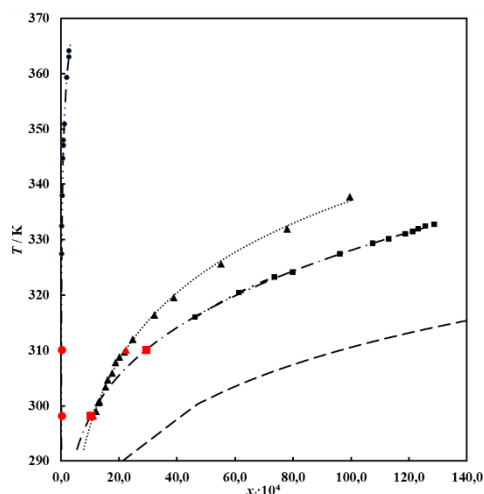
Wykres 52. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {N10OHSPAR (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.

2.3.3. Na-API

Sole sodowe są powszechnie stosowane w farmacji głównie w celu poprawy właściwości fizykochemicznych substancji czynnych. Z tego powodu poza równowagami fazowymi API-IL jako referent zbadano również klasyczne rozwiązania. Sole sodowe wykazywały wyższą rozpuszczalność względem niemodyfikowanych API. Wyniki przedstawiono na Wykresach 53 i 54.



Wykres 53. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {NaNAL (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, — · · —, — · · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— · —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.

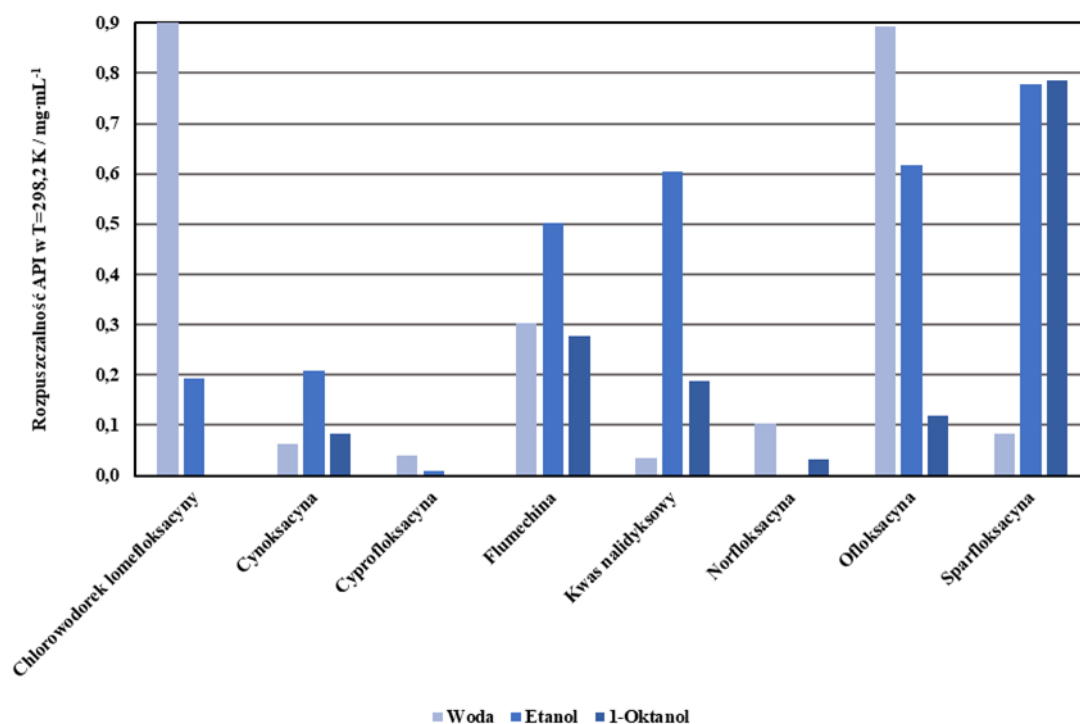


Wykres 54. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {NaSPAR (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, — · · —, — · · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— · —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.

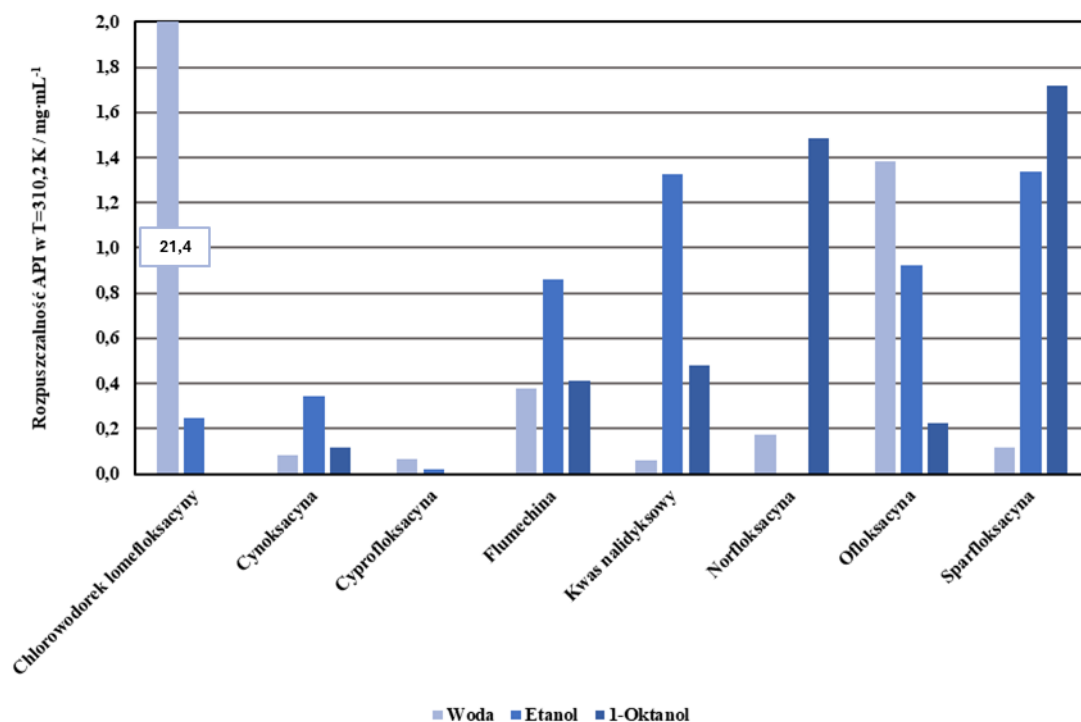
2.4. Porównanie danych równowag fazowych w układach dwuskładnikowych

Wartości ułamków molowych substancji (API/ API-IL/ Na-API/ IL) w temperaturze referencyjnej powszechnej dla analiz fizykochemicznych $T=298,2$ K oraz w temperaturze odpowiadającej fizjologicznej ciała człowieka $T=310,2$ K obliczono za pomocą równania Apelblata (Tabele 24-26, 30-32, 36-38, 42-44 oraz 48). Uzyskane dane zestawiono na wykresach kolumnowych celem porównania względem klasy związków na Wykresach 55-60 a ułamki molowe substancji przeliczono na jednostki $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ w celu uproszczenia interpretacji oraz zgodności z praktyką farmaceutyczną.

Chinolony wykazywały się niskimi rozpuszczalnościami w wodzie z wyjątkiem soli – chlorowodoru lomefloksacyny. Natomiast wyższymi o niemal rząd wielkości w alkoholach. Najniższe wartości odnotowano dla cyprofloksacyny.

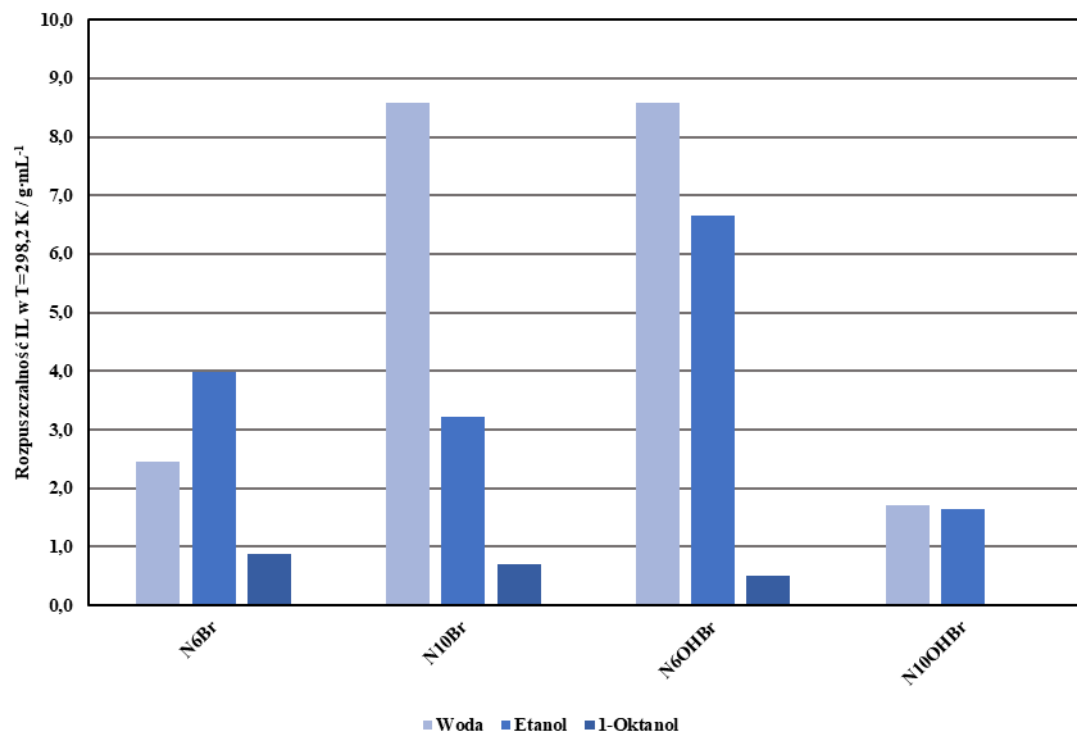


Wykres 55. Rozpuszczalności pochodnych chinolonów w wodzie, etanolu i 1-oktanolu obliczone na podstawie równania Apelblata w $T=298,2$ K.

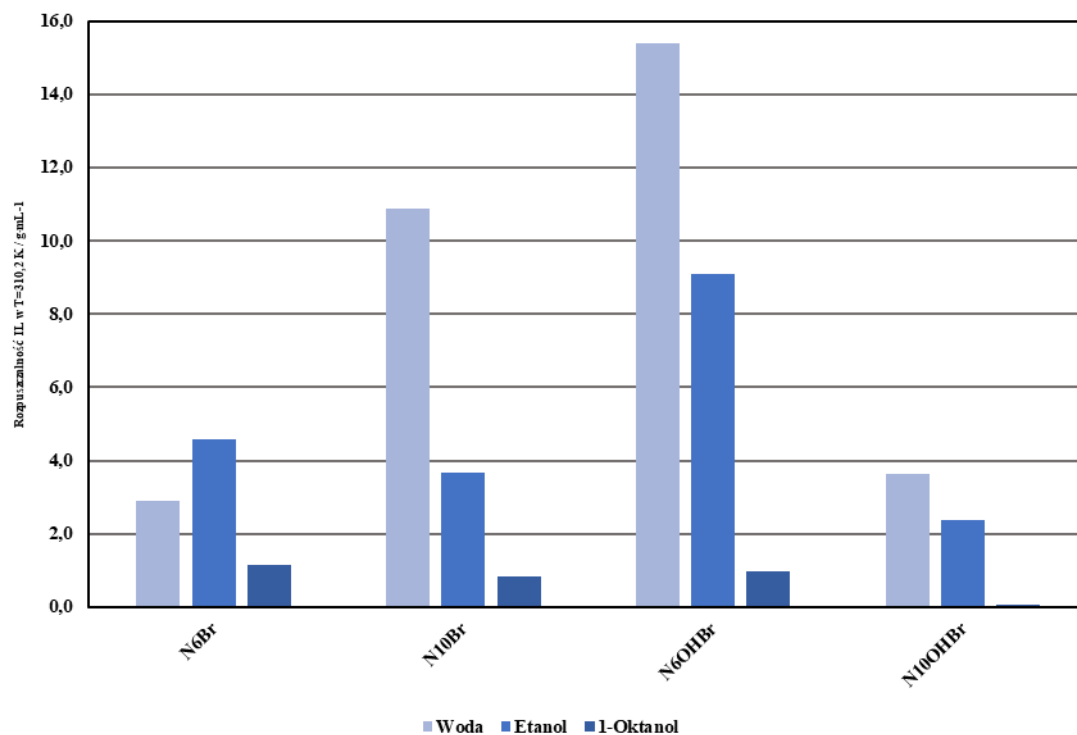


Wykres 56. Rozpuszczalności pochodnych chinolonów w wodzie, etanolu i 1-oktanolu obliczone na podstawie równania Apelblata w $T=310,2$ K.

Ciecze jonowe charakteryzowały się znacząco wyższymi rozpuszczalnościami. Należy zwrócić uwagę, że na Wykresach 57 i 58 jednostka jest odmienna względem API ($\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$). Najwyższe wartości substancji rozpuszczonej w danym medium osiągnęto dla wody a najniższe w 1-oktanolu, co wskazuje na charakter hydrofilowy cieczy jonowych.

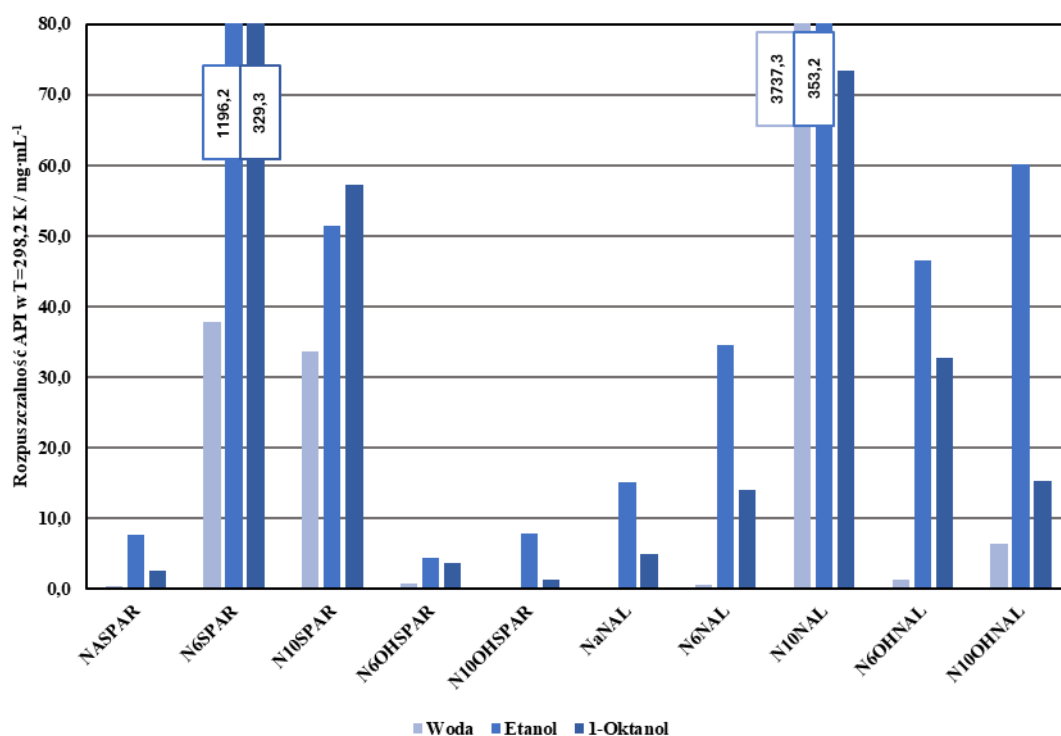


Wykres 57. Rozpuszczalności cieczy jonowych w wodzie, etanolu i 1-oktanolu obliczone na podstawie równania Apelblata w $T=298,2$ K.

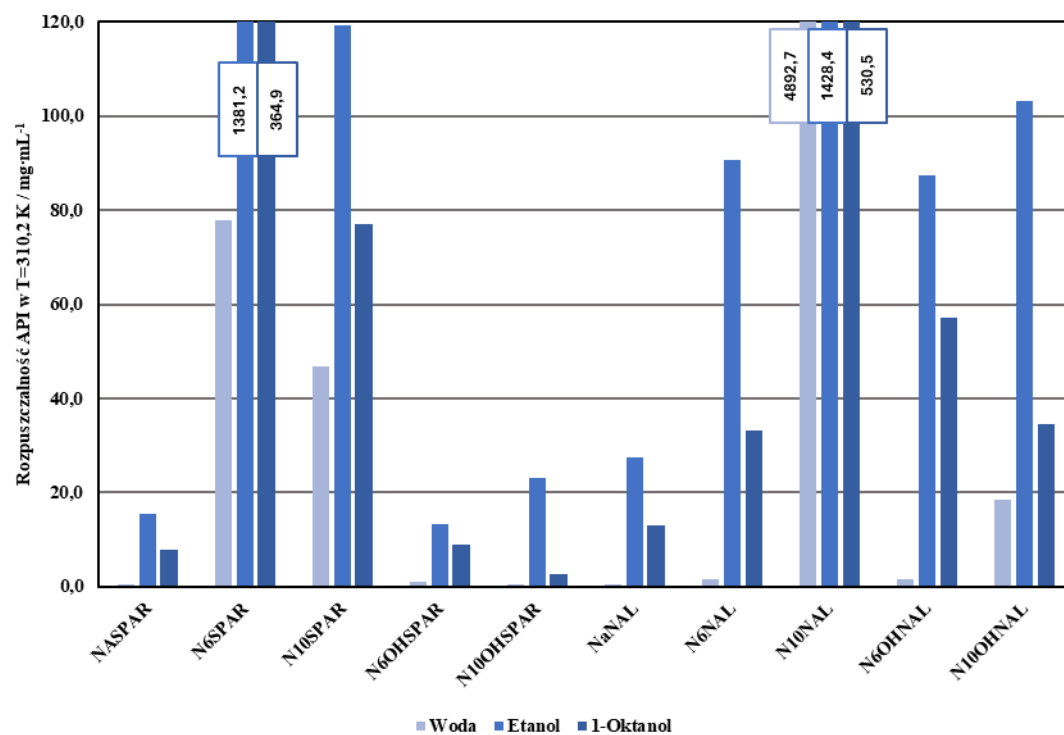


Wykres 58. Rozpuszczalności cieczy jonowych w wodzie, etanolu i 1-oktanolu obliczone na podstawie równania Apelblata w $T=310,2$ K.

Sole substancji czynnych zawierające aniony pochodzące od kwasu nalidyksowego (NAL-IL) oraz sparfloksacyny (SPAR-IL) zestawiono na zbiorczych wykresach 59 i 60. API-IL pozbawione grupy hydroksylowej w strukturze kationu cieczy jonowej (N10NAL, N6SPAR, N10SPAR) wykazywały istotnie wyższą rozpuszczalność w badanym medium. Wprowadzenie grupy hydroksylowej (N6OHSPAR, N10OHSPAR, N6OHNAL, N10OHNAL) również prowadziło do zwiększenia rozpuszczalności, jednak uzyskiwane wartości były porównywalne w przypadku SPAR-IL z rozpuszczalnością odpowiadającej soli sodowej Na-SPAR.



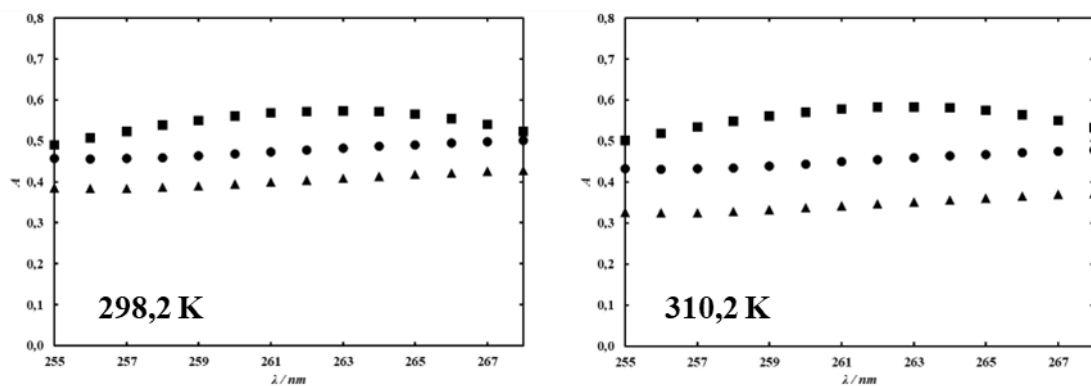
Wykres 59. Rozpuszczalności Na-API i API-IL w wodzie, etanolu i 1-oktanolu obliczone na podstawie równania Apelblata w $T=298,2$ K.



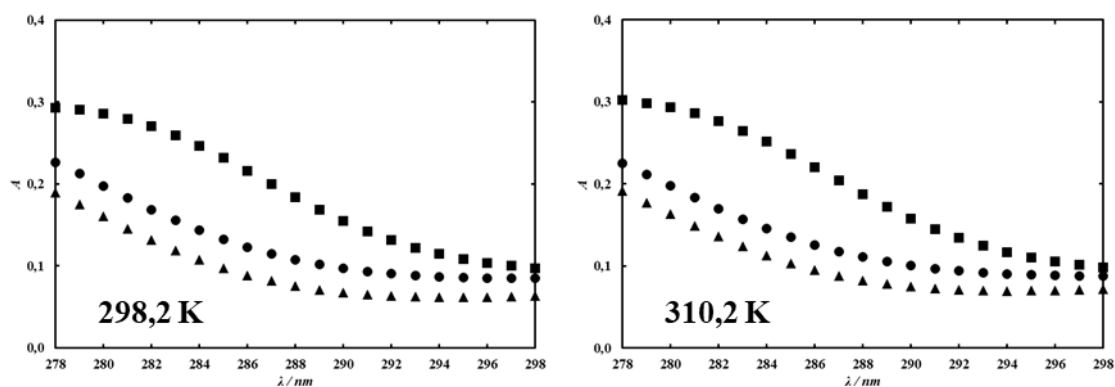
Wykres 60. Rozpuszczalności Na-API i API-IL w wodzie, etanolu i 1-oktanolu obliczone na podstawie równania Apelblata w $T=310,2$ K.

3. Stałe kwasowości

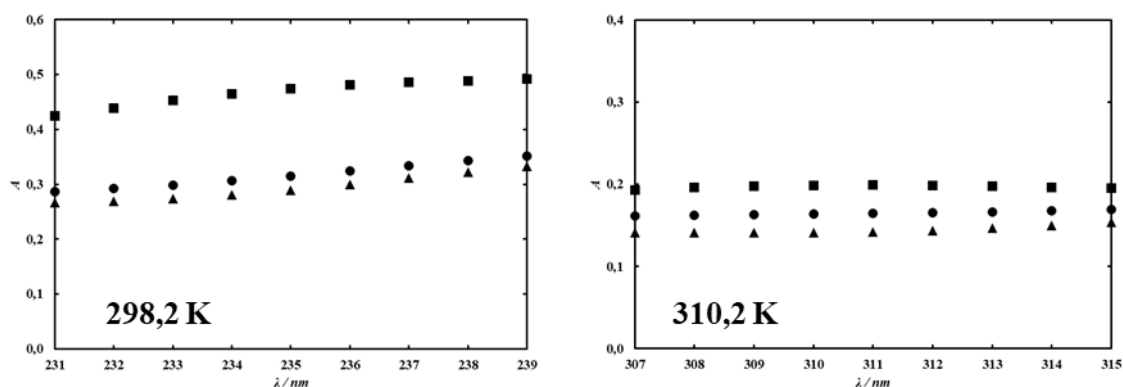
Widma absorbancji dla pochodnych chinolonów w dwóch temperaturach przedstawiono na Wykresach 61-66.



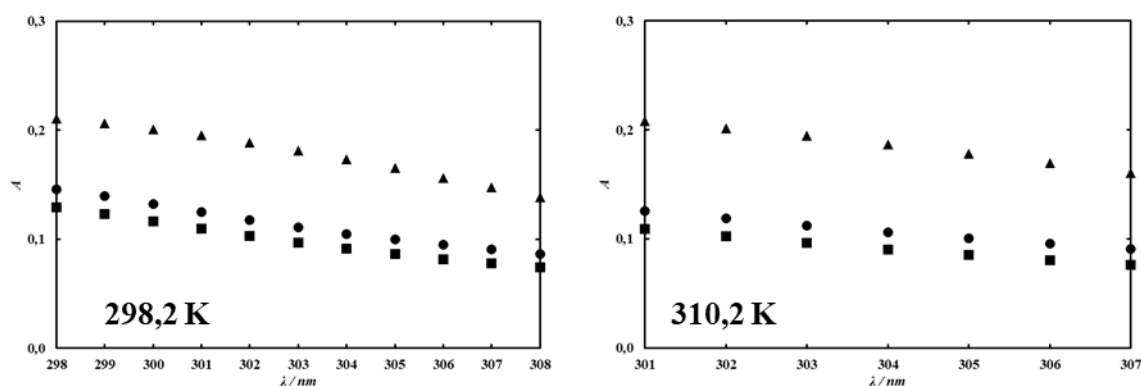
Wykres 61. Widma absorbancji dla roztworów cynoksacyny w: (■ ■ ■) 0,2 M wodorotlenku sodu; (▲ ▲ ▲) 0,2 M kwasie chlorowodorowym; (● ● ●) buforze w $T=298,2\text{ K}$ i $T=310,2\text{ K}$.



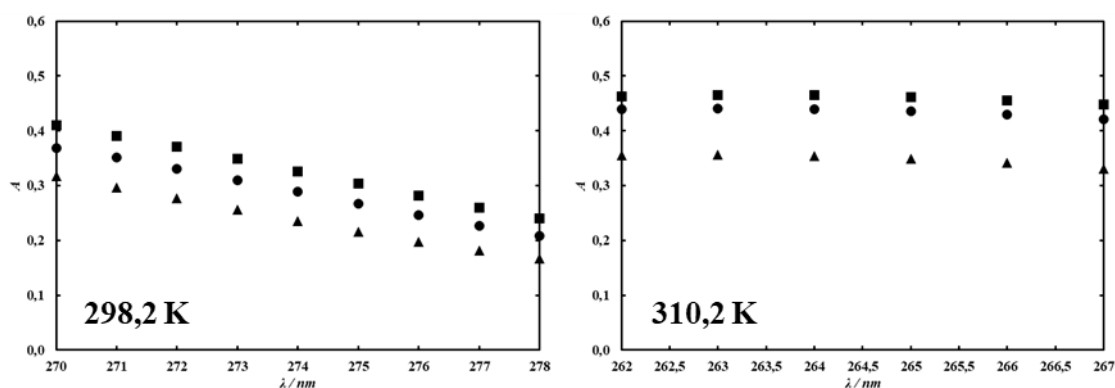
Wykres 62. Widma absorbancji dla roztworów cyprofloksacyny w: (■ ■ ■) 0,2 M wodorotlenku sodu; (▲ ▲ ▲) 0,2 M kwasie chlorowodorowym; (● ● ●) buforze w $T=298,2\text{ K}$ i $T=310,2\text{ K}$.



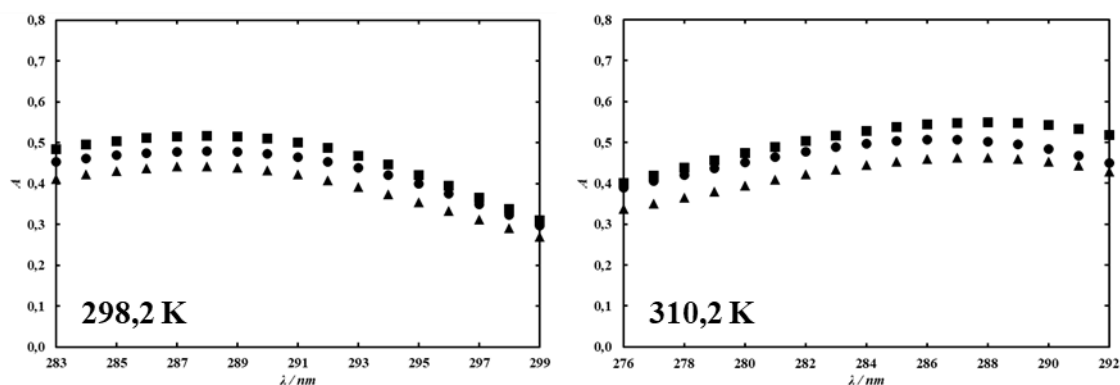
Wykres 63. Widma absorbancji dla roztworów flumechiny w: (■ ■ ■) 0,2 M wodorotlenku sodu; (▲ ▲ ▲) 0,2 M kwasie chlorowodorowym; (● ● ●) buforze w $T=298,2\text{ K}$ i $T=310,2\text{ K}$.



Wykres 64. Widma absorbancji dla roztworów chlorowodoru lomefloksacyny w: (■ ■ ■) 0,2 M wodorotlenku sodu; (▲ ▲ ▲); 0,2 M kwasie chlorowodorowym; (● ● ●) buforze w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.



Wykres 65. Widma absorbancji dla roztworów norfloksacyny w: (■ ■ ■) 0,2 M wodorotlenku sodu; (▲ ▲ ▲); 0,2 M kwasie chlorowodorowym; (● ● ●) buforze w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.



Wykres 66. Widma absorbancji dla roztworów ofloksacyny w: (■ ■ ■) 0,2 M wodorotlenku sodu; (▲ ▲ ▲); 0,2 M kwasie chlorowodorowym; (● ● ●) buforze w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.

Spektrofotometryczna metoda Batesa-Schwarzenbacha pozwoliła na wyznaczenie stałych dysocjacji kwasowych trudno rozpuszczalnych pochodnych chinolonów. Otrzymane wartości porównano z danymi literaturowymi. Wartości literaturowe w zależności od

stosowanych metod mogą obejmować szersze zakresy wartości pKa. Wynika to z faktu stosowania mieszanin rozpuszczalników w trakcie wyznaczania kwasowej stałej dysocjacji. Rozpuszczalniki te często stanowią mieszaniny wodno-organiczne (np. woda – metanol czy woda – acetonitryl), które w porównaniu do wartości pKa uzyskanej w wodzie mogą wpływać na mierzoną wartość pKa. Zmiana ta wynika głównie z obniżonej polarności, słabszej solwatacji jonów oraz specyficznych interakcji z rozpuszczalnikiem organicznym.

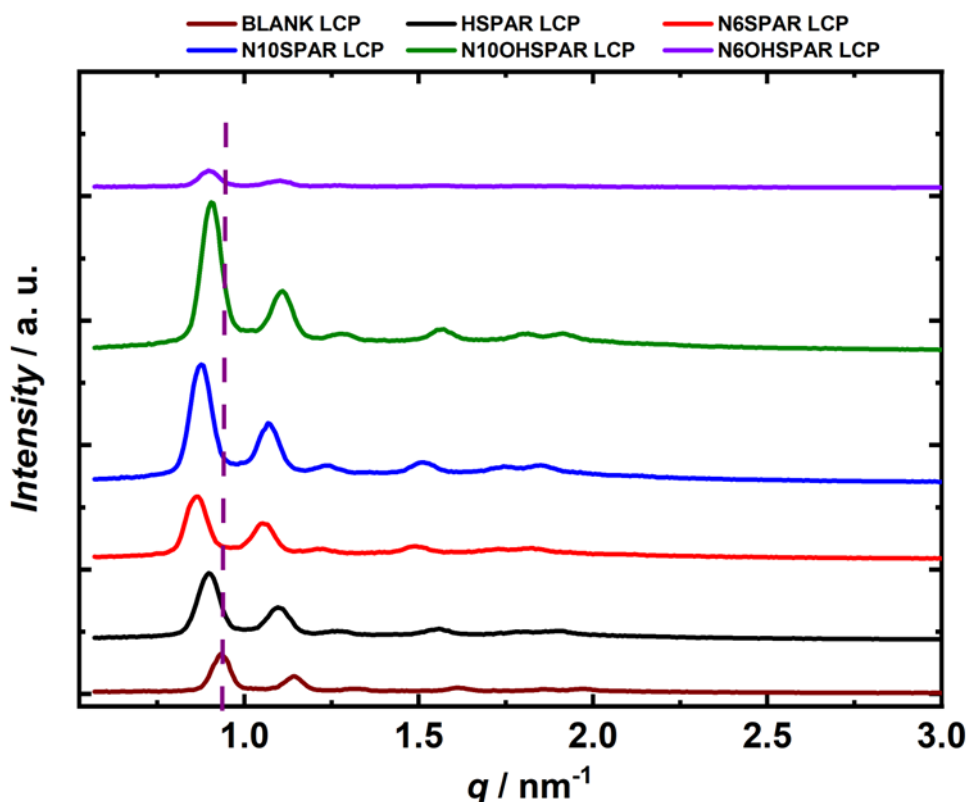
Tabela 4. Wartości stałych kwasowości (pK_a^{exp}) wraz z odchyleniami standardowymi uzyskane spektrofotometrycznie w $T=298,2\text{ K}$ i $T=310,2\text{ K}$ oraz wartości literaturowe (pK_a^{lit}).

Pochodna chinolonu	pH buforu		pK_a^{exp}		pK_a^{lit}			
	298,2 K	310,2 K	298,2 K	310,2 K	pK_{a1}	pK_{a2}	pK_{a3}	Odnosiniki literaturowe
Chlorowodorek lomefloksacyny	7,1	7,1	$7,76 \pm 0,04$	$7,79 \pm 0,01$	5,94	-	8,81	[52]
Cynoksacyna	4,7	4,8	$4,80 \pm 0,19$	$4,85 \pm 0,23$	5,05- 7,85	-	-	[53-55]
Cyprofloksacyna	7,0	7,0	$6,77 \pm 0,23$	$6,79 \pm 0,32$	5,05	5,86- 6,35	8,24- 9,84	[53, 54, 56-69]
Flumechina	7,1	7,1	$6,87 \pm 0,01$	$6,90 \pm 0,01$	6,30- 9,85	-	-	[53, 56, 58-62, 70-74]
Norfloksacyna	7,1	7,1	$7,24 \pm 0,02$	$7,62 \pm 0,01$	5,00	5,93- 7,98	8,22- 10,01	[56, 62, 64-69, 71-74]
Ofloksacyna	4,7	4,8	$4,87 \pm 0,17$	$4,91 \pm 0,35$	5,20	6,05- 6,63	7,95- 9,87	[53, 56-59, 63, 65-68, 72, 73, 75]

$u(T/K) = 0,1$.

4. Profile uwalniania

Pomiary rozpraszania promieniowania rentgenowskiego pod małym kątem (SAXS) przeprowadzono na wcześniej przygotowanych próbkach lipidowych faz kubicznych (LCP), zawierających pochodne sparfloksacyny (HSPAR). Na Wykresie 67 przedstawiono jedno- i dwuwymiarowe profile dyfrakcyjne dla próbki referencyjnej (LCP bez API) oraz dla układów zawierających pochodne HSPAR. Jednowymiarowe profile SAXS zarejestrowane dla faz kubicznych zawierających pochodne HSPAR wykazywały charakterystyczne refleksy odpowiadające wartościom $\sqrt{2}$, $\sqrt{3}$, $\sqrt{4}$, $\sqrt{6}$, $\sqrt{8}$, oraz $\sqrt{9}$, zgodnym z symetrią przestrzenną typu $Pn\bar{3}m$, typową dla mezofaz o uporządkowanej strukturze trójwymiarowej. W przypadku próbki zawierającej pochodną N6OHSPAR zaobserwowano obniżoną intensywność oraz rozmycie refleksów dyfrakcyjnych, co sugeruje obniżony stopień uporządkowania sieci wewnętrznej względem pozostałych badanych układów.



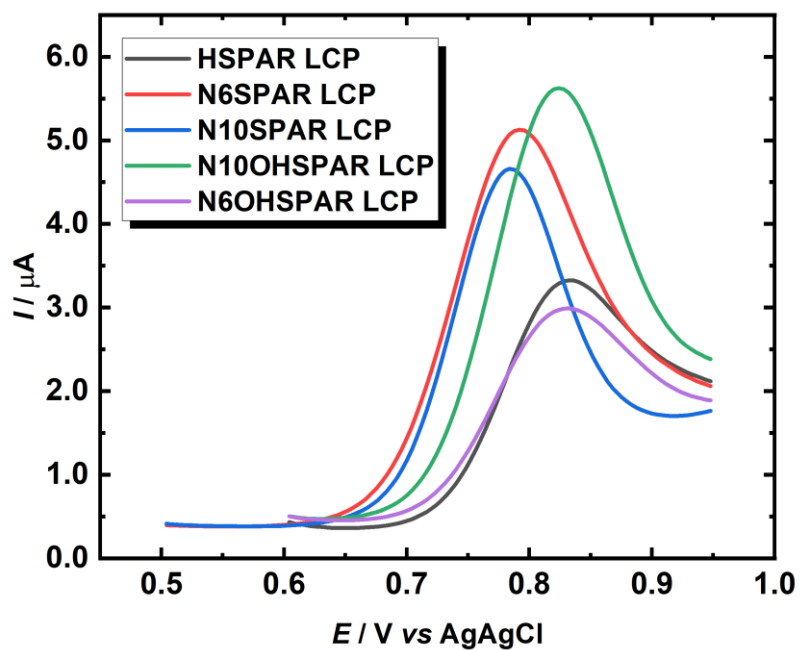
Wykres 67. Dyfraktogramy faz kubicznych zawierających pochodne sparfloksacyny.

Badane substancje powodowały wzrost promienia kanałów wodnych w lipidowych fazach kubicznych w porównaniu do próbki kontrolnej (LCP niezawierającej aktywnego składnika farmaceutycznego). Szczególnie wyraźny efekt obserwowano dla pochodnych N6SPAR i N10SPAR, które prowadziły do zwiększenia promienia kanałów wodnych o około 0,6 nm (Tabela 5).

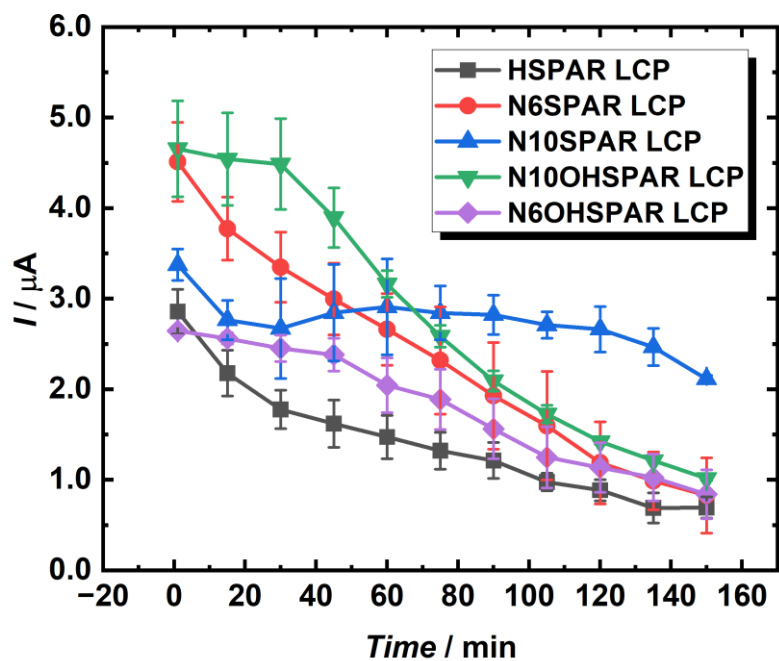
Tabela 5. Charakterystyka otrzymanych faz kubicznych.

Nazwa próby	Stała sieci krystalicznej / nm	Szerokość kanału wodnego / nm
LCP bez API	9,5	4,0
HSPAR LCP	9,8	4,2
N6SPAR LCP	10,3	4,6
N10SPAR LCP	10,1	4,6
N6OHSPAR LCP	9,9	4,2
N10OHSPAR LCP	9,8	4,2

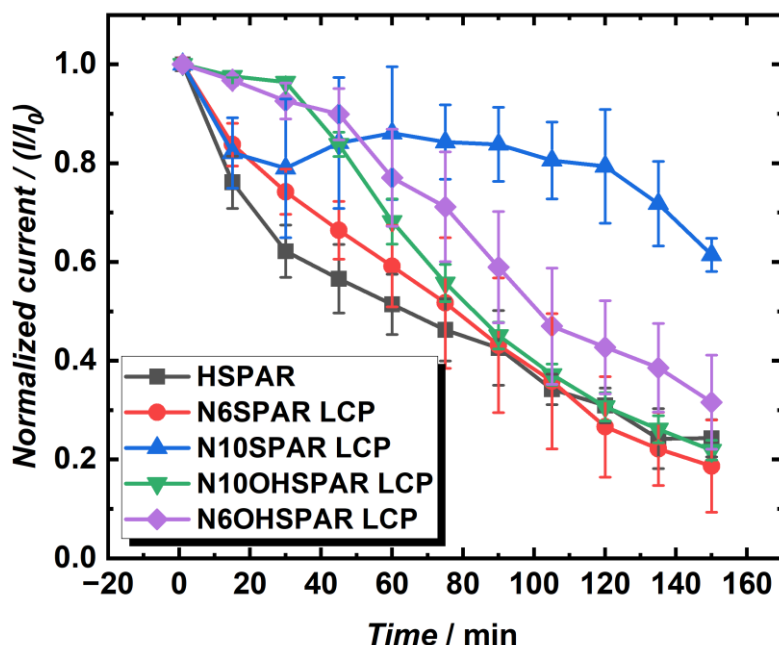
W celu określenia profili uwalniania substancji czynnych zastosowano woltamperometrię pulsową różnicową (DPV), zgodnie z procedurą opisaną przez Nazaruk i współautorów [76]. Wyraźnie wyodrębniony pik anodowy, odpowiadający nieodwracalnemu utlenianiu fragmentu piperazynowego obecnego w cząsteczce sparfloksacyny, zaobserwowano przy potencjale około +0,84 V względem elektrody odniesienia dla faz kubicznych zawierających HSPAR, jak również dla N6OHSPAR i N10OHSPAR. W przypadku prób zawierających N6SPAR oraz N10SPAR zaobserwowano przesunięcie potencjału piku anodowego w kierunku niższych wartości (+0,80 V) (Wykres 68). Profile uwalniania pochodnych HSPAR w czasie przedstawiono na Wykresach 69, 70. Zarówno HSPAR, jak i N6SPAR ulegały niemal całkowitemu uwolnieniu z matrycy lipidowej po około dwóch godzinach od zanurzenia w roztworze zewnętrznym. W przypadku próbki z N10SPAR, charakteryzującej się większym promieniem kanałów wodnych, zarejestrowano wyższy początkowy prąd anodowy, co wskazuje na szybsze tempo dyfuzji substancji czynnej do fazy zewnętrznej.



Wykres 68. Reprezentatywne voltamperogramy różnicowe (DP) zarejestrowane na elektrodzie z węgla szklanego (GCE) dla faz kubicznych modyfikowanych pochodnymi HSPAR. Amplituda impulsu: $\Delta E = 50$ mV, czas impulsu: $t_p = 50$ ms.



Wykres 69. Natężenie prądu w funkcji czasu uwalniania substancji z faz kubicznych.



Wykres 70. Normalizowane natężenie prądu rejestrowane podczas uwalniania substancji z LCP.

5. Aktywność biologiczna

5.1. Aktywność przeciwbakteryjna

Większość badanych substancji wykazywała aktywność przeciwbakteryjną porównywalną z formą referencyjną substancji czynnej (API), niezależnie od struktury przeciwjonu w analizowanych solach API-IL (Tabela 6). Odnotowano jednak istotne różnice w aktywności przeciwdrobnoustrojowej dla niektórych kombinacji gatunek–substancja. W przypadku *Escherichia coli* substancja N10OHNAL wykazywała obniżoną aktywność – zahamowanie wzrostu bakterii następowało dopiero przy stężeniu dwukrotnie wyższym niż dla API. Natomiast N6OHSPAR cechował się dwukrotnie silniejszym działaniem wobec *E. coli* w porównaniu z formą niemodyfikowaną. W przypadku *Staphylococcus aureus* znacznie zwiększoną aktywność wykazywały sole IL z dłuższym łańcuchem alkilowym: N10NAL i N10OHNAL, które wykazywały odpowiednio ośmiokrotnie i czterokrotnie silniejsze działanie niż forma referencyjna. Dla gatunku *Pseudomonas aeruginosa* związek N6SPAR wykazywał wyraźnie niższą aktywność przeciwdrobnoustrojową – skuteczność była około czterokrotnie mniejsza w porównaniu z pozostałymi pochodnymi.

Ciecze jonowe pozbawione składnika API (N6Br, N10Br) wykazywały działanie przeciwdrobnoustrojowe jedynie w najwyższych badanych stężeniach. W przypadku *P. aeruginosa* nie zaobserwowano aktywności przeciwdrobnoustrojowej dla N6OHBr i N10OHBr w stężeniach poniżej 2000 $\mu\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$.

Pozostałe analizowane związki w części przypadków ulegały wytrąceniu z roztworu podczas inkubacji w warunkach eksperymentalnych, co uniemożliwiało wiarygodne określenie wartości MIC i skutkowało niejednoznacznymi wynikami.

Tabela 6. Wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC) badanych substancji wobec *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*.

Substancja	MIC / $\mu\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$		
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027
HNAL	4-9 (S)* ^[77] 138- $\geq$ 1102 (R)* ^[77]	69-551 ^[78]	3014 ^[79]
NaSPAR	15,625	500	1000
N6NAL	15,625	500	1000
N10NAL	15,625	62,5	1000
N6OHNAL	15,625	500	1000
N10OHNAL	31,25	125	1000
HSPAR	$\leq 0,038$ - 0,076** ^[80]	$\leq 0,038$ - >20 ** ^[80]	1,3 - >41 ** ^[80]
NaSPAR	0,061	0,488	1,950
N6SPAR	0,061	0,488	7,815
N6OHSPAR	0,031	0,488	1,950
N6Br	2000	-	-
N10Br	1000	250	-

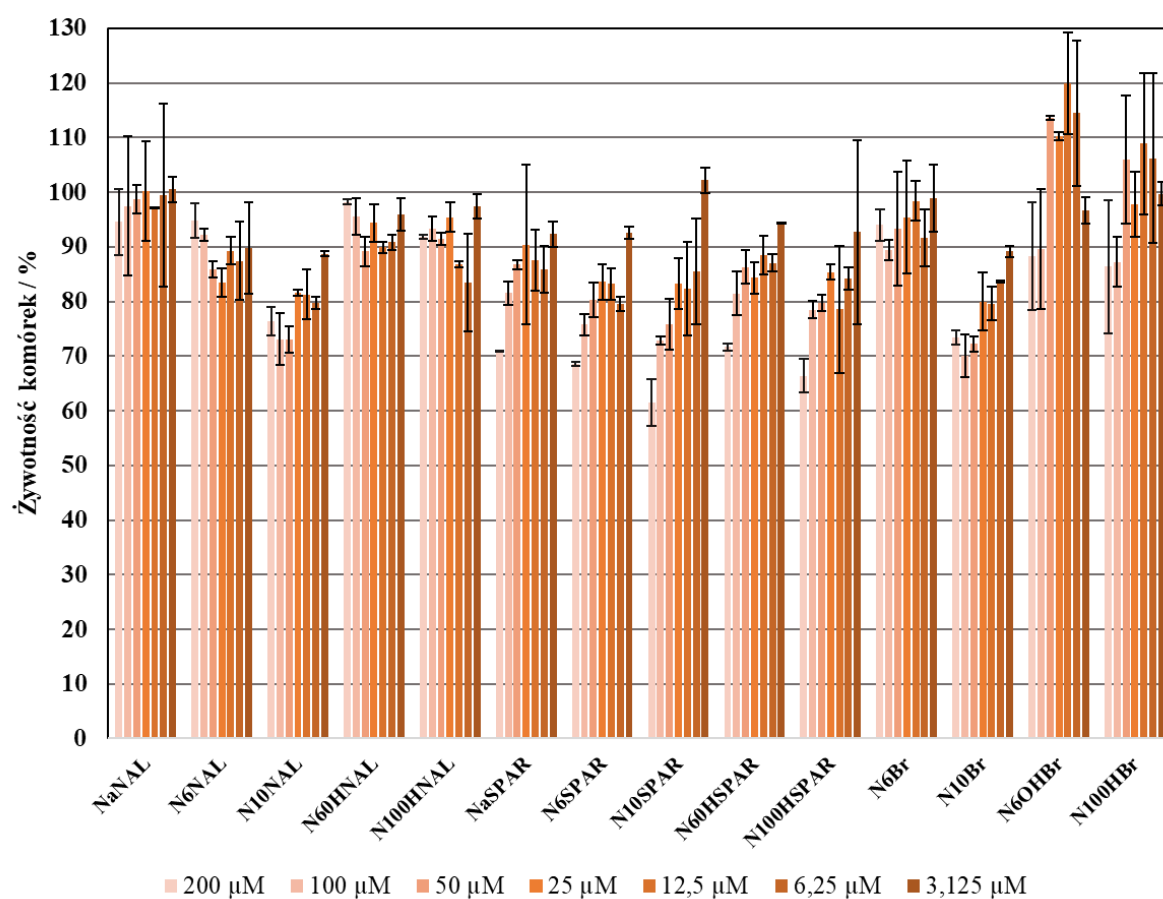
Wartości MIC wyznaczone dla:

*23 izolatów *E. coli* wrażliwych (S, ang. susceptible) na działanie kwasu nalidyksowego oraz 55 opornych (R, ang. Resistant);

**20 izolatów *E. coli*, 10 *S. aureus* i 30 *P. aeruginosa*.

5.2. Cytotoksyczność

Badane związki wykazywały efekt cytotoksyczny zależny od stężenia w przypadku pochodnych sparfloksacyny oraz cieczy jonowych (Wykres 71, Materiały uzupełniające Tabela 63). Przy najwyższym badanym stężeniu ($200 \mu\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$), najniższa przeżywalność komórek linii Vero wynosiła 62%, co odnotowano dla substancji N10SPAR). Zwiększenie długości łańcucha alkilowego w amoniowych cieczach jonowych oraz w solach API-IL prowadziło do wzrostu efektu cytotoksycznego. Jednak obecność grupy hydroksylowej na końcu łańcucha alkilowego w związkach N6OHBr i N10OHBr obniżała toksyczność komórkową obserwowaną w zakresie stężeń poniżej $50 \mu\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$. Zaobserwowano również, że pochodne kwasu nalidyksowego wykazywały niższą cytotoksyczność niż pochodne sparfloksacyny.



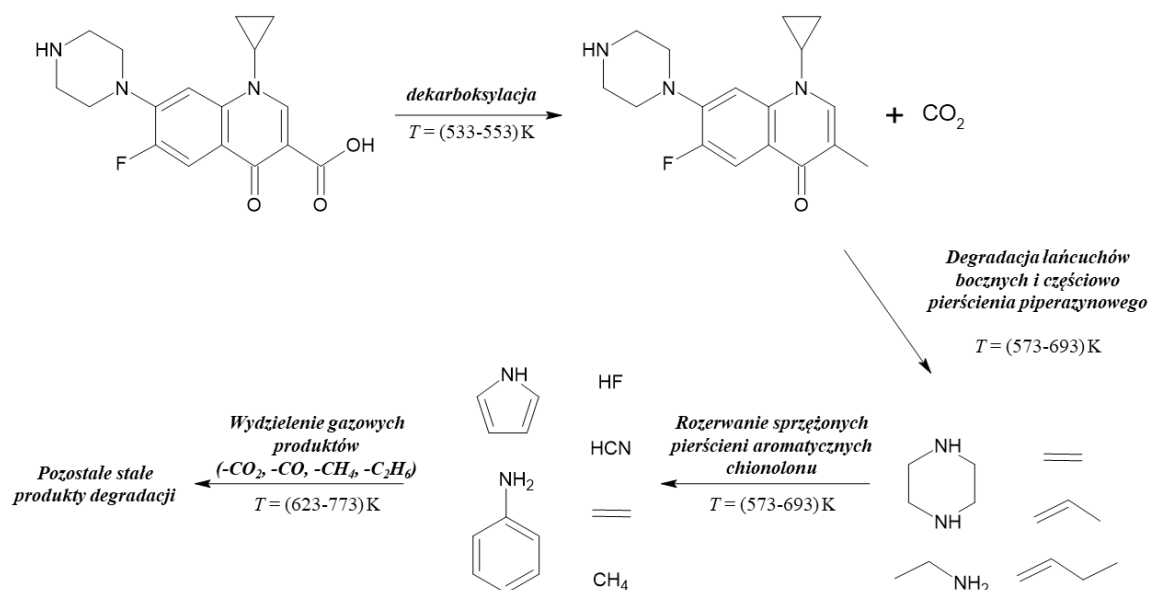
Wykres 71. Żywotność linii komórkowej *Vero* po inkubacji przez 24 h z badanymi związkami w zakresie stężeń $3,125 - 200 \mu\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$.

VI. Dyskusja oraz wnioski

Badania kalorymetryczne

Pochodne chinolonów cechują się wysokimi temperaturami topnienia, przekraczającymi 490 K. Wysoka stabilność termiczna tych związków wynika z obecności sprzężonego układu pierścieni aromatycznych w ich strukturze chemicznej. Układy te sprzyjają delokalizacji elektronów π , co obniża całkowitą energię wewnętrzną cząsteczki i stabilizuje jej strukturę poprzez korzystne rozłożenie gęstości elektronowej. Dodatkowo, planarna konformacja oraz sztywność geometryczna wynikająca ze sprzężenia π ograniczają swobodę rotacji fragmentów cząsteczki, sprzyjając tworzeniu uporządkowanej struktury krystalicznej. Takie właściwości sprzyjają wzrostowi temperatury topnienia i wzmacniają oddziaływania w stanie stałym. Do czynników wspomagających stabilizację należą również oddziaływania międzycząsteczkowe, w tym wiązania wodorowe, oddziaływania typu π - π oraz obecność struktury zwitterjonowej.

Rozkład termiczny pochodnych chinolonów zachodzi już w trakcie lub bezpośrednio po procesie topnienia, co jest związane z obecnością termolabilnych grup funkcyjnych, takich jak grupa karboksylowa, grupa piperazynowa oraz atom fluoru zlokalizowany w pobliżu grup aminowych lub karbonylowych (Schemat 8.). Początkowym etapem degradacji jest dekarboksylacja, obserwowana w zakresie temperatur (533-553) K, której towarzyszy uwolnienie tlenku węgla(IV) oraz innych lotnych produktów. W kolejnym zakresie temperaturowym (573-693) K dochodzi do rozpadu bocznych łańcuchów alkilowych oraz częściowej degradacji pierścienia piperazynowego, czemu towarzyszy powstawanie m.in. alkenów. W wyższych temperaturach (623-773) K następuje rozpad struktur aromatycznych, skutkujący emisją produktów takich jak fluorowodór (HF), cyjanowodór (HCN), eten, metan, pirol oraz anilina [81].



Schemat 8. Schemat degradacji cyprfloksacyny pod wpływem temperatury.

Na podstawie uzyskanych danych można wnioskować, że w przypadku norfloksacyny, kwasu nalidyksowego i flumechiny, dla których temperatura topnienia $T_{\text{fus},1} < 530 \text{ K}$, proces topnienia zachodził bez towarzyszącej degradacji termicznej. Dla pozostałych związków obserwowano, że już w trakcie topnienia lub bezpośrednio po jego rozpoczęciu zachodziła dekarboksylacja, a następnie kolejne etapy rozkładu termicznego, zgodnie z mechanizmem opisanym wcześniej. Z tego względu obliczone wartości temperatur topnienia oraz odpowiadających im entalpii należy traktować jako szacunkowe, obarczone niepewnością wynikającą z nakładania się procesów przemiany fazowej i degradacji chemicznej.

Na termogramach norfloksacyny i sparfloksacyny zaobserwowano przemiany inne niż typowe topnienie, co może świadczyć o obecności przemian polimorficznych zachodzących pod wpływem ogrzewania próbki. W przypadku norfloksacyny zidentyfikowano odmianę polimorficzną B [82]. Dodatkowo, uzyskane krzywe DSC charakteryzowały się stabilnym przebiegiem, bez obserwowanych dryftów linii bazowej, co mogłoby wskazywać na obecność zanieczyszczeń lub niestabilność termiczną próbki. Uzyskane wartości temperatur i entalpii topnienia porównano z wartościami literaturowymi dla cyprofloksacyny i norfloksacyny (Tabela 7) przy czym czystość próbek deklarowana w publikacjach wynosiła $\geq 98\%$ i była porównywalna z próbkami wykorzystanymi w niniejszej pracy. Różnice między danymi eksperymentalnymi a literaturowymi wyniosły odpowiednio: dla temperatury topnienia cyprofloksacyny $0,57 \text{ K}$, a norfloksacyny $0,37 \text{ K}$; natomiast dla entalpii topnienia: $10,9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ i $3,6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Większe rozbieżności w entalpii topnienia cyprofloksacyny mogą

wynikać z częściowej degradacji próbki zachodzącej w trakcie lub bezpośrednio po jej topnieniu.

Badane amoniowe ciecze jonowe są niskotopliwymi ciałami stałymi, których temperatury topnienia nie przekraczały 373 K. Zjawisko to wynika z budowy jonowej tych substancji. Kationy czwartorzędowych soli amoniowej zawierają trzy grupy etylowe oraz jeden długi, nierozgałęziony łańcuch alkilowy. Zarówno atomy węgla, jak i atom azotu są ulegają hybrydyzacji sp^3 i tworzą wiązania σ , które umożliwiają swobodną rotację wokół osi wiązania. Swoboda ta może być jednak ograniczana przez szereg czynników, w tym oddziaływania steryczne, elektrostatyczne oraz siły van der Waalsa. Wraz ze wzrostem długości lub rozgałęzienia łańcuchów alkilowych rośnie objętość przestrzenna kationów, co zwiększa prawdopodobieństwo kolizji wewnątrzcząsteczkowych lub między sąsiednimi jonami. W efekcie może dojść do ograniczenia swobody rotacji wiązań C–C, co wpływa na konformację cząsteczki. Oddziaływania elektrostatyczne pomiędzy jonami mogą dodatkowo stabilizować określone konformacje, preferując konkretne układy przestrzenne. Istotną rolę odgrywają również słabe siły dyspersyjne Londona pomiędzy grupami alkilowymi, wynikające z chwilowych fluktuacji gęstości elektronowej. Wszystkie te czynniki prowadzą do obniżenia zdolności cieczy jonowych do tworzenia uporządkowanej sieci krystalicznej, co skutkuje ich niskimi temperaturami topnienia [83].

Warto zwrócić uwagę na charakterystyczny przebieg termogramu dla związku N10Br, na którym w trakcie ogrzewania próbki zaobserwowano dwa wąskie, dobrze zdefiniowane sygnały (Wykres 14). W celu potwierdzenia charakteru zaobserwowanych przemian przeprowadzono dodatkowy eksperyment z cyklem grzewczym i obserwacją optyczną. Podczas ogrzewania próbki zaobserwowano, że w temperaturze $T \approx 320$ K ciało stałe zaczyna się topić, tworząc „żel”. Obserwowany stan to przejście ciała stałego w ciekły kryształ ($T^{S \rightarrow LC}$), a następnie ciekłego kryształu w roztwór izotropowy ($T^{LC \rightarrow I}$). Obecność mezofaz ciekłokrystalicznych w tym układzie może być związana z występowaniem lokalnych uporządkowań przestrzennych w cząsteczkach asymetrycznego kationu cieczy jonowej. Faza ciekłokrystaliczna (mezofaza) charakteryzuje się częściowym uporządkowaniem typowym dla ciała stałego, przy jednoczesnym zachowaniu ruchliwości cząsteczek (rotacyjnej, translacyjnej, wibracyjnej oraz kolektywnej), właściwej dla fazy ciekłej.

Sole API charakteryzowały się niższymi temperaturami topnienia niż odpowiadające im niemodyfikowane chinolony, natomiast wyższymi niż amoniowe ciecze jonowe. Do pochodnych zawierających grupę hydroksylową w kationie cieczy jonowej odnotowano

wyższe temperatury przemiany fazowej, co można przypisać obecności wiązań wodorowych jako dominujących oddziaływań międzycząsteczkowych.. Przemiany inne niż topnienie zidentyfikowano w przypadku związków NaNAL, N6OHNAL, N10OHNAL oraz N6SPAR. Proces topnienia w większości przypadków zachodził równocześnie z rozkładem termicznym próbki, co uniemożliwiło przeprowadzenie badań w cyklach grzania/chłodzenia, aby zidentyfikować formy stabilne termodynamicznie. Dla związku N6OHSPAR nie zaobserwowano wyraźnej przemiany fazowej a jedynie próbka ulegała rozkładowi począwszy od temperatury około 420 K. Podobnie, w przypadku związku NaNAL stwierdzono wyraźny rozkład termiczny w trakcie topnienia, rozpoczynający się w temperaturze około 550 K.

W ramach pracy przeprowadzono próby uzyskania monokryształów związków typu API-IL przy użyciu technik powolnego odparowywania (*ang. slow evaporation method*) i dyfuzji par (*ang. vapour diffusion*) w celu określenia struktury krystalicznej substancji API-IL i IL. Do krystalizacji wykorzystano różne rozpuszczalniki i ich mieszaniny, w tym: woda, metanol, etanol, octan etylu, chloroform, dichlorometan, heksan i acetonitryl. Pomimo licznych prób, nie uzyskano monokryształów spełniających wymagania techniczne do przeprowadzenia analizy strukturalnej metodą dyfrakcji rentgenowskiej na pojedynczym kryształ. Otrzymywano głównie twory krystaliczne o habitusie dendrytycznym, nieprzydatne do analizy strukturalnej. Uzyskane wyniki wskazują na konieczność dalszej optymalizacji warunków krystalizacji oraz pogłębionych badań nad mechanizmami samoorganizacji i strukturotwórczym potencjałem badanych związków.

Równowagi fazowe w układach dwuskładnikowych

Aby potwierdzić, zgodnie z danymi literaturowymi, niską rozpuszczalność wybranych chinolonów (API) oraz ocenić wpływ ich modyfikacji strukturalnej na rozpuszczalność substancji, wyznaczono krzywe likwidusu dla równowag fazowych ciało stałe - ciecz w układach dwuskładnikowych (Tabele 10-12). Z uwagi na potencjalne zastosowania farmaceutyczne, jako rozpuszczalniki wybrano wodę, etanol oraz 1-oktanol. Porównanie danych eksperymentalnych uzyskanych w ramach niniejszej pracy z wartościami literaturowymi zestawiono w Materiałach Uzupełniających (Wykres 108-114 oraz Tabelach 56-62). Nie uzyskano wiarygodnych danych umożliwiających konstrukcję diagramów fazowych dla układów {chlorowoderek lomefloksacyny (1) + 1-oktanol (2)} i {norfloksacyna (1) + etanol (2)}. Badania przeprowadzono 3 razy i w żadnym przypadku absorbancja nie wykazała zależności między temperaturą i stężeniem substancji. Szczególnie interesujący wynik uzyskano dla układu {norfloksacyna (1) + 1-oktanol (2)}. Zaobserwowano, że wzrost

temperatury o 5 K skutkowało 230-krotnym zwiększeniem wartości ułamka molowego, podczas gdy w pozostałych układach zmiany te nie przekraczały trzykrotności. Wszystkie eksperymenty zostały przeprowadzone zgodnie z tą samą procedurą, jednak w tym układzie zaobserwowano wyjątkowo powolną sedymentację fazy stałej, co może wskazywać na niedostateczne rozdzielanie faz i prowadzenie pomiarów w obecności zawiesiny, a nie roztworu nasyconego. Zjawisko to wymaga dalszej weryfikacji i analizy.

Chinolony charakteryzują się niską rozpuszczalnością w roztworach wodnych oraz alkoholach. Odnotowane wielkości rozpuszczalności w wodzie nie przekraczają $x_1=10^{-5}$ lub $1,5 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ w $T=310,2 \text{ K}$ (z wyjątkiem soli chlorowodoru lomeflokscyny). Znacznie wyższe wartości ułamków molowych (o rząd wielkości) zaobserwowano w układach z etanolem i 1-oktanolem. Struktura chemiczna chinolonów sprzyja oddziaływaniom z niepolarnym środowiskiem rozpuszczalnika, co wynika z kilku czynników:

- obecności hydrofobowego, skondensowanego układu pierścieniowego,
- silnych oddziaływań międzycząsteczkowych w strukturze krystalicznej (np. wiązań wodorowych w obrębie grup karboksylowych i aminowych, oddziaływań $\pi-\pi$ między pierścieniami aromatycznymi),
- zdolności do tworzenia słabo rozpuszczalnych form zwitterjonowych w pH zbliżonym do fizjologicznego (punkt izoelektryczny chinolonów mieści się w zakresie 6,7–7,4).

Rozpuszczalność chinolonów silnie zależy od pH. W środowisku kwasowym lub zasadowym cząsteczki ulegają jonizacji, co umożliwia występowanie oddziaływania typu jon-dipol, prowadzących do zwiększenia rozpuszczalności.

W przeciwieństwie do aktywnych składników farmaceutycznych, ciecze jonowe charakteryzowały się wysoką rozpuszczalnością. Wyznaczone równowagi fazowe obejmowały niemal cały zakres ułamka molowego. Prowadzenie eksperymentów było utrudnione ze względu na wysoką lepkość oraz silną higroskopijność badanych substancji. Przed przystąpieniem do pomiarów ciecze jonowe poddawano liofilizacji przez 24 godziny. Szklane naczynia pomiarowe stosowane w metodzie dynamicznej napełniano gazem obojętnym, aby ograniczyć absorpcję wilgoci z otoczenia. Najwyższe wartości rozpuszczalności uzyskano w wodzie, natomiast niższe w alkoholach. Obecność atomu azotu w strukturze kationu organicznego sprzyjała silnym oddziaływaniom elektrostatycznym z cząsteczkami wody. Dodatkowo anion bromkowy zwiększał polarność układu, co sprzyjało solwatacji, a tym samym rozpuszczaniu cieczy jonowych w środowisku polarnym.

Modyfikacja chemiczna aktywnych składników farmaceutycznych (API) poprzez utworzenie soli z amoniowymi cieczami jonowymi znacząco zwiększyła ich rozpuszczalność. Porównując wartości ułamków molowych obliczonych na podstawie równania Apelblata w temperaturach 298,2 K oraz 310,2 K, zaobserwowano średni wzrost rozpuszczalności w wodzie rzędu 10 000 razy dla API-IL niezawierających grupy hydroksylowej (w szczególności dla N10NAL), około 300 razy w etanolu oraz 150 razy w 1-oktanolu – w porównaniu do odpowiadających im niemodyfikowanych chinolonów. Z kolei API-IL zawierające hydroksylowe grupy funkcyjne wykazywały średnio ponad 20-krotny wzrost rozpuszczalności we wszystkich analizowanych rozpuszczalnikach. W rezultacie ich rozpuszczalność przewyższała również tę uzyskaną dla odpowiednich soli sodowych.

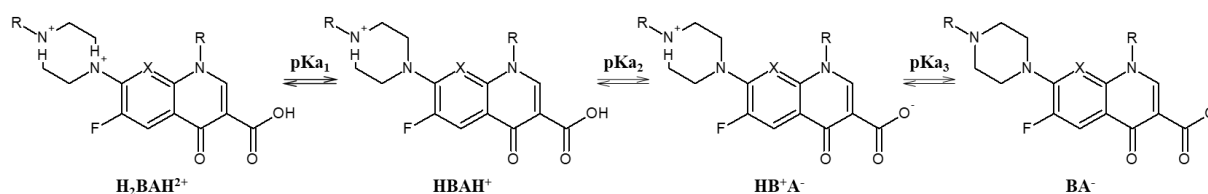
Uzyskane punkty eksperymentalne, dla równowag fazowych pochodnych chinolonów w rozpuszczalnikach, opisano za pomocą równań termodynamicznych w oparciu o teorię stężenia lokalnego – równania: Wilsona, NRTL, UNIQUAC. Spośród analizowanych modeli, jako optymalny wybierano ten, który charakteryzował się najniższym odchyleniem standardowym – w większości przypadków był to model Wilsona. Korelacje pozwoliły opisać dane eksperymentalne i określić odchylenie uzyskanych danych od rozpuszczalności doskonałej.

W równaniach opartych na teorii stężenia przebieg linii silnie zależy od temperatury i entalpii topnienia substancji. W przypadku pochodnych chinolonów, których temperatury topnienia znacznie przekraczają zakres badanych temperatur równowag fazowych, skutkuje to ograniczoną dokładnością dopasowania modeli w niższym zakresie temperatur. Biorąc pod uwagę praktyczny charakter badań nad API, zdecydowano zastosować równanie Apelblata zarówno do równowag API jak i IL i API-IL, w celu uzyskania jak najdokładniejszych oszacowań rozpuszczalności w temperaturach istotnych z perspektywy zastosowań farmakologicznych. Dodatkowo, ze względu na praktyczny aspekt badań nad rozwojem API, rozpuszczalność substancji w wodzie, etanolu i 1-oktanolu oszacowano w temperaturach $T=298,2\text{ K}$ i $T=310,2\text{ K}$. W materiałach uzupełniających porównano opis równowag fazowych za pomocą równania Apelblata oraz w oparciu o teorię stężenia lokalnego (Wykresy 102-107, Tabele 50-55).

Stale kwasowości

Pochodne chinolonów zawierające w strukturze podstawnik piperazynowy i jego pochodne (chlorowodrek lomefloksacyny, cyprofloksacyna, ofloksacyna, norfloksacyna) mogą wykazywać trzy etapy dysocjacji kwasowo-zasadowej (pK_{a1} , pK_{a2} , pK_{a3}) w roztworach

wodnych, w zależności od wartości pH. W zależności od stanu protonacji grup piperazynowej i karboksylowej, można wyróżnić cztery formy jonowe (Schemat 9.): formę podwójnie protonowaną w grupie piperazynowej H_2BAH^{2+} , formę monoprotionowaną w grupie piperazynowej $HBAH^+$, formę zwitterionową HB^+A^- oraz formę całkowicie zdeprotonowaną BA^- .



Schemat 9. Równowagi protonowania/deprotonowania zachodzące w roztworach pochodnych chinolonów z piperazynową grupą funkcyjną

Wartości pK_{a1} i pK_{a3} odpowiadają – w zależności od struktury związku – kolejnym etapom deprotonacji atomów azotu w grupie piperazynowej. Zgodnie z danymi literaturowymi, dysocjacja grupy di-protonowanej piperazyny zachodzi przy $pK_{a1} \approx 5,3$ i $pK_{a3} \approx 9,7$, natomiast dla 1-fenylpiperazyny odpowiednio $pK_{a1} \approx 6,3$ i $pK_{a3} \approx 8,8$ [84]. Cynoksacyna i flumechina nie posiadają podstawnika piperazynowego i wykazują tylko jedną obserwowalną wartość pK_{a1} , przypisywaną deprotonacji grupy karboksylowej. Wartości literaturowe tej stałej mieszczą się w przedziale od 5,46 do 6,31 [85]. Uzyskane w niniejszej pracy wartości pK_a zestawiono w Tabeli 4 wraz z odpowiednimi danymi literaturowymi. Należy zaznaczyć, że w przypadku cynoksacyny i flumechiny pK_{a1} odnosi się do deprotonacji grupy karboksylowej, natomiast w przypadku pochodnych chinolonów zawierających grupę piperazynową – pK_{a1} i pK_{a3} mogą dotyczyć stopniowej deprotonacji atomów azotu w obrębie tej grupy, zaś pK_{a2} zazwyczaj przypisywana jest grupie $-COOH$.

Profile uwalniania

Otrzymanie formulacji pochodnych API w postaci lipidowych faz kubicznych (LCP) umożliwiło ocenę wpływu struktury kationu cieczy jonowej na kinetykę uwalniania substancji z nośnika. W przypadku pochodnych sparfloksacyny N6SPAR i N10SPAR, na podstawie wyników pomiarów SAXS zaobserwowano poszerzenie kanałów wodnych, co może wskazywać na zmianę krzywizny międzyfazowej spowodowaną lokalizacją cząsteczek API na granicy faz lipid–woda. Odmienny rezultat uzyskano dla pochodnych N6OHSPAR i

N10OHSPAR, dla których nie stwierdzono zmian szerokości kanałów wodnych, co sugeruje, że obecność grupy hydroksylowej mogła hamować integrację łańcucha alkilowego z dwuwarstwą lipidową.

Całkowita elucja HSPAR i N6SPAR z faz kubicznych nastąpiła po około 2 godzinach, co może świadczyć o lokalizacji tych substancji w kanałach wodnych lub na granicy woda–lipid, gdzie cząsteczki wykazują wyższą mobilność dyfuzyjną. W przypadku faz LCP zawierających N10SPAR zarejestrowano najwyższy prąd początkowy w pomiarach woltamperometrycznych, co koreluje z szerszym kanałem wodnym oraz sugeruje silniejsze oddziaływania dłuższego łańcucha alkilowego z matrycą lipidową, prowadzące do opóźnionej elucji. Z kolei szybsze uwalnianie N10OHSPAR względem N10SPAR potwierdza przypuszczenie, że obecność grupy hydroksylowej ogranicza interakcję z dwuwarstwą, tym samym ułatwiając dyfuzję substancji do środowiska zewnętrznego.

Dobór odpowiednich modyfikacji strukturalnych API-IL – takich jak długość łańcucha alkilowego czy obecność grupy hydroksylowej – pozwala na modulowanie właściwości lipidowych faz ciekłokrystalicznych, w tym szerokości kanałów wodnych oraz przestrzennej organizacji mezofazy. Parametry te mają bezpośredni wpływ na retencję substancji czynnej w matrycy lipidowej oraz szybkość jej uwalniania, co umożliwia dostosowanie profilu farmakokinetycznego leku.

Z punktu widzenia technologii form leków, mezofazy ciekłokrystaliczne stanowią elastyczną i efektywną platformę do projektowania systemów dostarczania substancji czynnych, szczególnie o charakterze hydrofobowym lub amfipatycznym. Możliwość kontrolowanego uwalniania, a także korzystna stabilność chemiczna i fizyczna zarówno matrycy, jak i substancji leczniczej, zwiększają potencjał aplikacyjny tych układów w nowoczesnych formulacjach farmaceutycznych.

Aktywność biologiczna

Na podstawie wartości MIC dla API-IL i IL można stwierdzić, że same amoniowe ciecze jonowe charakteryzują się niską aktywnością przeciwbakteryjną. W przypadku API-IL, aktywność biologiczna najprawdopodobniej wynika z obecności aktywnego składnika farmaceutycznego w strukturze jonowej. Sparowanie substancji czynnej z przeciwjonem pochodzącym od związku o znanej aktywności biologicznej może prowadzić do efektów synergistycznych, takich jak zwiększenie działania przeciwdrobnoustrojowego. Przykładem takiej strategii jest pochodna ampicyliny, w której anion API sparowano z kationem

cetylopirydyniowym – antyseptykiem należącym do czwartorzędowych soli amoniowych [39]. Niezależnie od możliwości zwiększenia aktywności biologicznej, już sama poprawa właściwości fizykochemicznych – takich jak rozpuszczalność – przy zachowaniu aktywności przeciwbakteryjnej stanowi istotną zaletę strategii projektowania substancji API w postaci cieczy jonowych.

Badania cytotoksyczności wykazały niewielki wpływ badanych substancji na przeżywalność komórek z linii *Vero*. Dla żadnego z analizowanych stężeń nie zaobserwowano spadku przeżywalności poniżej 50%, co uniemożliwiło wyznaczenie wartości parametru EC_{50} . Istotnym wnioskiem wynikającym z przeprowadzonych testów jest obserwacja, że wraz z wydłużeniem łańcucha bocznego w kationie pochodzącym od cieczy jonowej dochodzi do zwiększenia działania cytotoksycznego substancji. Efekt ten można tłumaczyć nasileniem interakcji pomiędzy strukturą IL a błonami komórkowymi [86].

Porównując pochodne sparfloksacyny i kwasu nalidyksowego, zaobserwowano wyższą aktywność przeciwbakteryjną oraz wyższą cytotoksyczność dla pochodnych sparfloksacyny. Może to wynikać z obecności atomu fluoru w jej strukturze, który zwiększa lipofilowość cząsteczki i ułatwia jej przenikanie przez błony komórkowe. Efektem tego jest jednocześnie nasilone działanie przeciwdrobnoustrojowe oraz zwiększona toksyczność wobec komórek eukariotycznych.

VII. Podsumowanie

W ramach przeprowadzonych badań zidentyfikowano klasę chemioterapeutyków charakteryzujących się niską rozpuszczalnością w wodzie – chinolony. Wybrane pochodne o najniższej rozpuszczalności zostały poddane modyfikacji chemicznej z wykorzystaniem amoniowych cieczy jonowych o wysokiej rozpuszczalności w wodzie. W tym celu opracowano i zoptymalizowano procedury syntezy zarówno samych cieczy jonowych, jak i pochodnych typu API-IL. Uzyskane układy wykazały istotnie wyższą rozpuszczalność w porównaniu do odpowiadających im niemodyfikowanych substancji aktywnych oraz ich klasycznych soli sodowych, co wskazuje na potencjalną przewagę tego podejścia nad tradycyjnymi metodami zwiększenia biodostępności.

Badania mikrobiologiczne wykazały, że API po modyfikacji w formie API-IL zachowały, a w niektórych przypadkach wykazały wyższą, aktywność przeciwbakteryjną przy jednoczesnym braku wzrostu cytotoksyczności.

Dzięki możliwości celowej modyfikacji struktury kationu cieczy jonowej, możliwe jest dostosowanie właściwości fizykochemicznych i biologicznych substancji czynnej do określonych zastosowań terapeutycznych, zarówno w kontekście drogi podania, jak i parametrów kontrolowanego uwalniania leku. Utrzymanie lub zwiększenie aktywności przeciwdrobnoustrojowej przy niezmienionej cytotoksyczności potwierdza bezpieczeństwo oraz potencjał terapeutyczny tej klasy związków.

W świetle uzyskanych wyników układy typu API-IL mogą stanowić obiecującą alternatywę w formulacjach leków nowej generacji, szczególnie w przypadkach, gdzie dotychczasowe strategie poprawy rozpuszczalności okazują się niewystarczające.

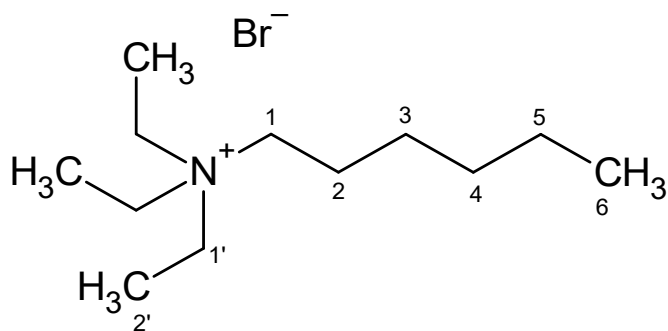
VIII. Materiały uzupełniające

1. Synteza

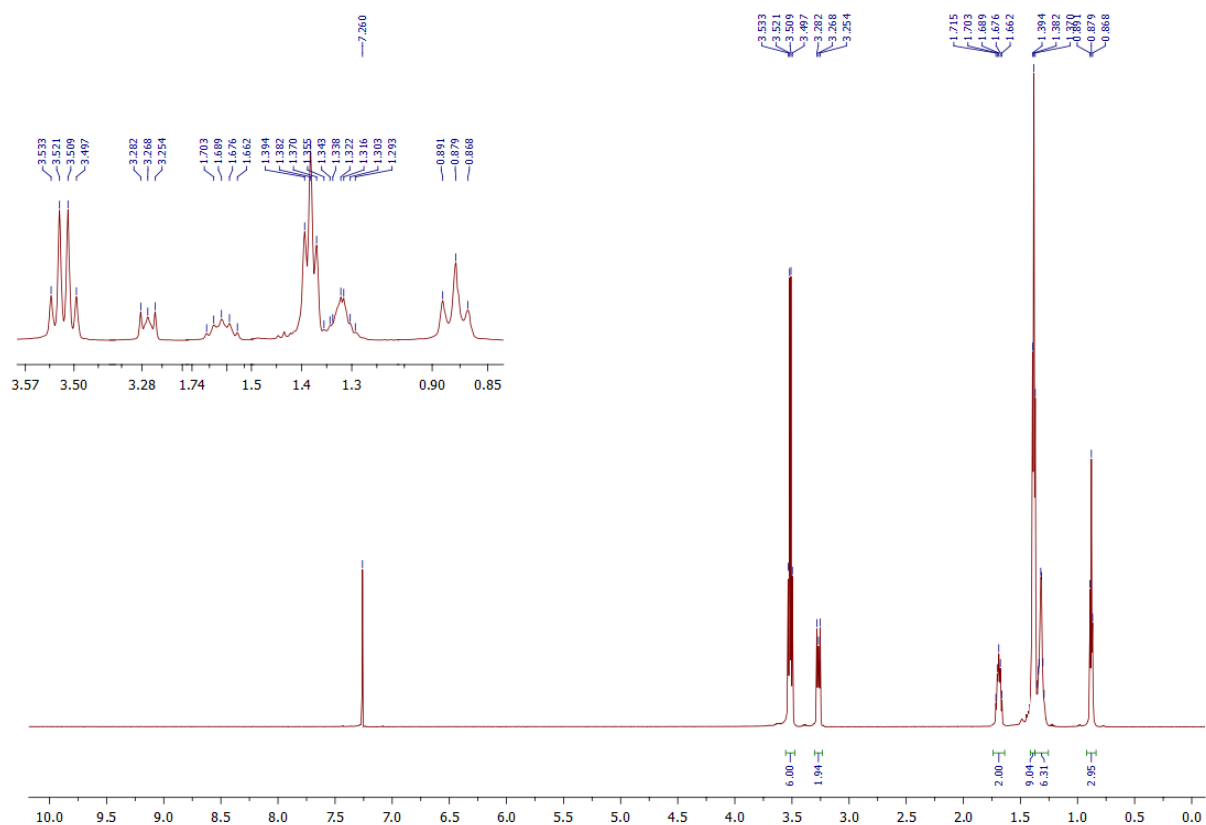
W ramach pracy zsyntetyzowano ciecze jonowe oraz sole aktywnych składników farmaceutycznych według schematu postępowania przedstawionego w poniższych podrozdziałach na Schematach 10-23 i Wykresach 72-99.

1.1. Bromek trietyloheksyloamoniowy (N6Br)

Trietyloaminę (14,63 g, 144,6 mmol, 1,0 eq) rozpuszczono w kolbie okrągłodennej w 50 cm³ acetonitrylu i dodano 1-bromoheksan (24,22 g, 146,7 mmol, 1,0 eq). Reakcję prowadzono przez noc w 89°C. Odparowano rozpuszczalnik na wyparce obrotowej i dodano 25 cm³ chloroformu i 50 cm³ eteru dietylowego. Otrzymany osad przefiltrowano pod zmniejszonym ciśnieniem a następnie suszono w liofilizatorze przez 24 h. Produkt N6Br stanowił biały osad (35,27 g, 132,5 mmol, 92%).

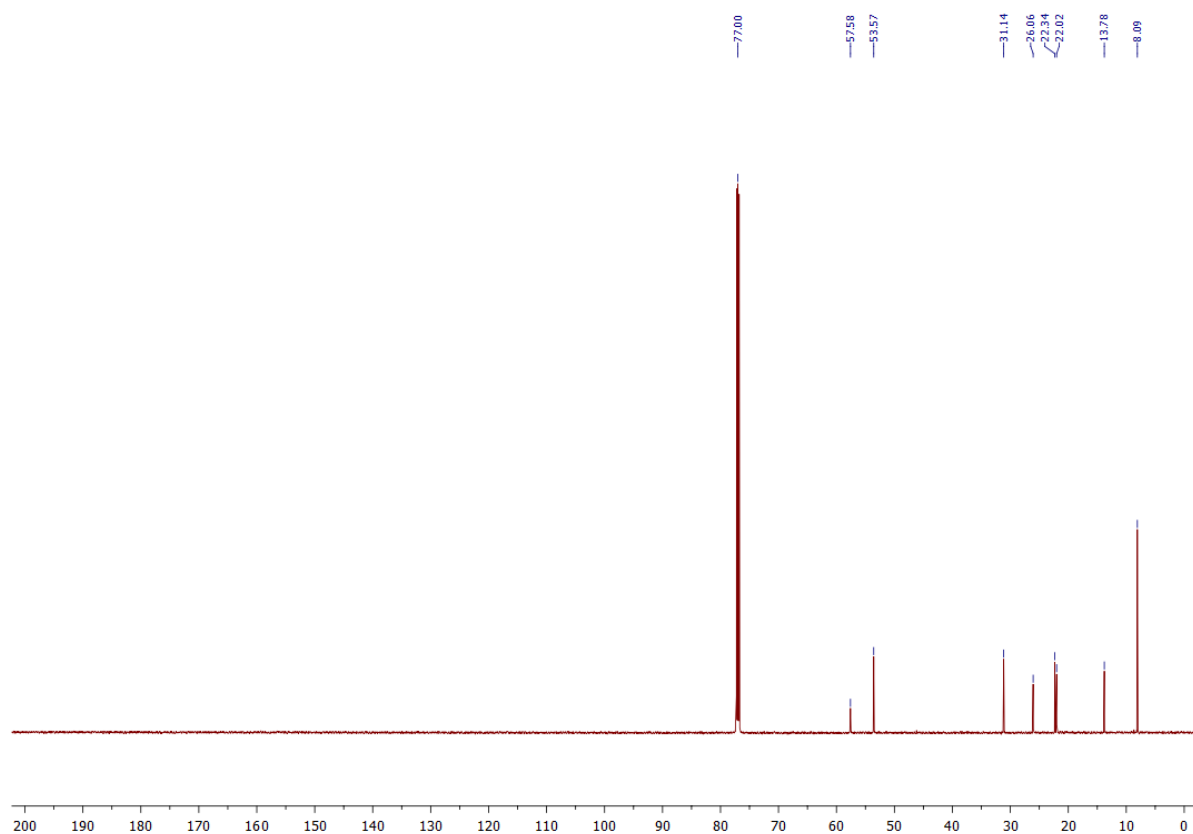


Schemat 10. Numeracja atomów w związku N6Br w analizie widm ¹H NMR.



Wykres 72. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku N6Br.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm): 3,52 (6H, q, $J_{\text{H}_1, \text{H}_2} = 7,2$ Hz, H_1); 3,27 (2H, t, $J_{\text{H}_1, \text{H}_2} = 8,4$ Hz, H_1); 1,72-1,66 (2H, m, H_2); 1,38 (9H, t, H_2); 1,36-1,29 (6H, m, H_3 , H_4 , H_5); 0,88 (3H, t, $J_{\text{H}_5, \text{H}_6} = 7,2$ Hz, H_6);



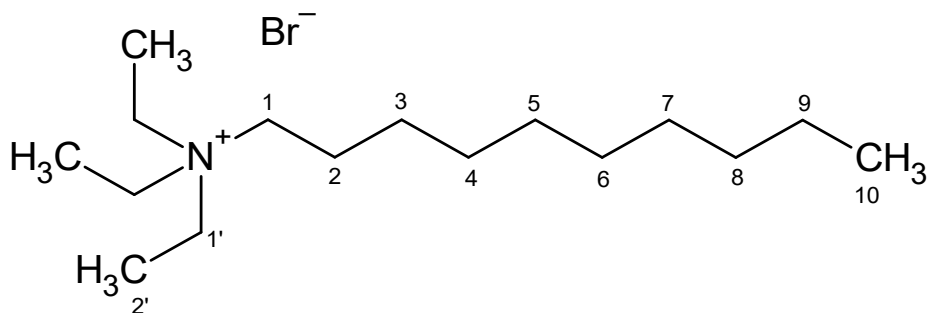
Wykres 73. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku N6Br.

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm): 57,6; 53,6; 31,1; 26,1; 22,3; 22,1; 13,8; 8,1;

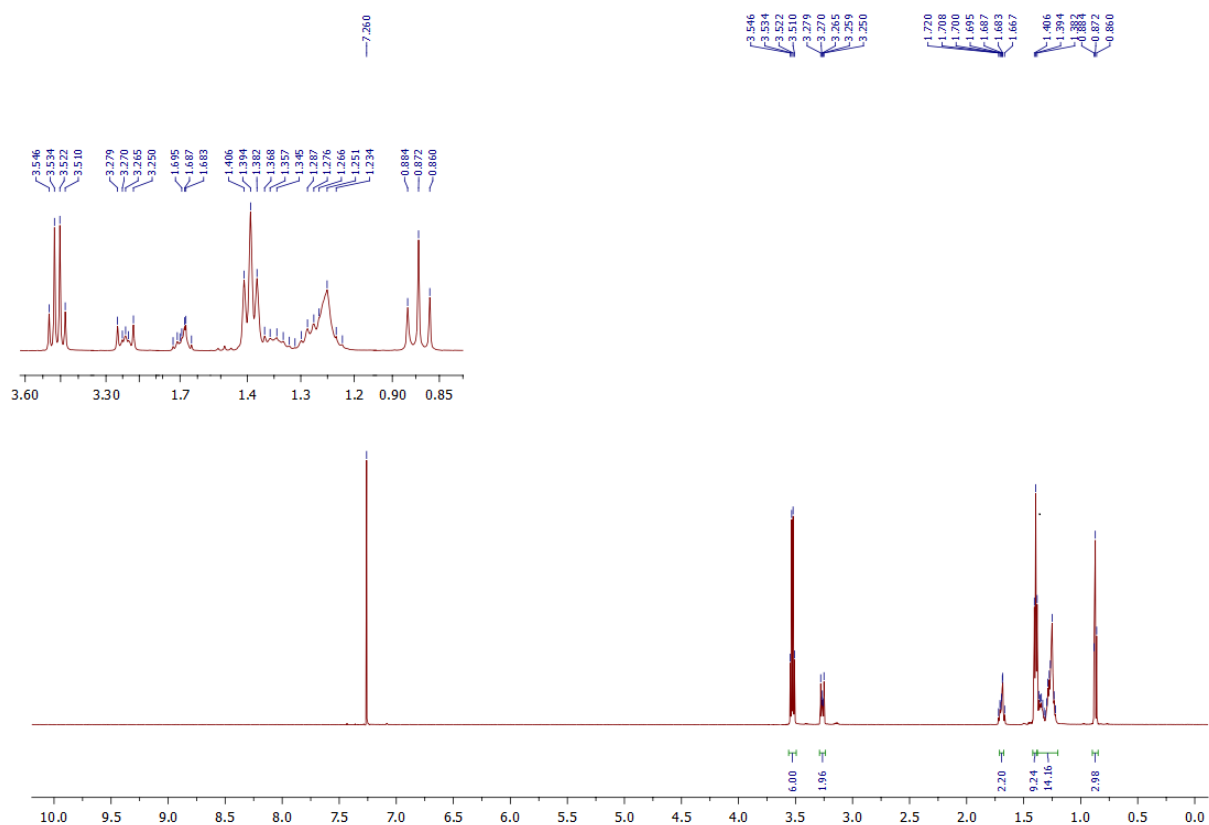
HRMS (ESI+): $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{N}^+$ $[\text{M}]^+$ (m/z): obliczono: 186,22108; znaleziono: 186,22179.

1.2. Bromek trietylodecyloamoniowy (N10Br)

Trietyloaminę (13,00 g, 128,5 mmol, 1,0 eq) rozpuszczono w kolbie okrągłodennej w 50 cm³ acetonitrylu i dodano 1-bromodekan (30,00 g, 135,6 mmol, 1,1 eq). Reakcję prowadzono przez noc w 89°C. Odparowano rozpuszczalnik na wyparce obrotowej i dodano 20 cm³ chloroformu i 90 cm³ eteru dietylowego. Otrzymany osad przefiltrowano pod zmniejszonym ciśnieniem a następnie suszono w liofilizatorze przez 24 h. Produkt N10Br stanowił biały osad (39,62 g, 122,9 mmol, 96%).

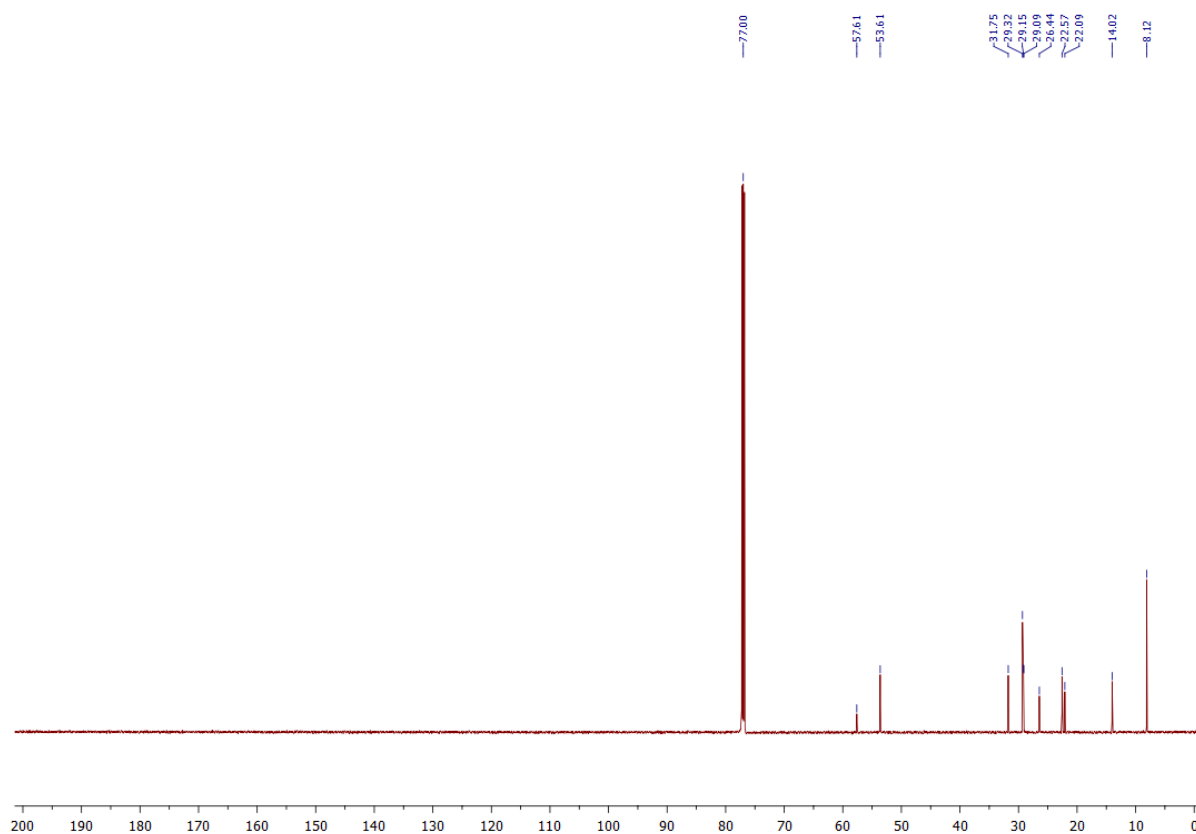


Schemat 11. Numeracja atomów w związku N10Br w analizie widm ¹H NMR.



Wykres 74. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku N10Br.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm): 3,53 (6H, q, $J_{\text{H}_1',\text{H}_2'} = 7,2$ Hz, H_1'); 3,26 (2H, t, $J_{\text{H}_1,\text{H}_2} = 8,4$ Hz, H_1); 1,72-1,67 (2H, m, H_2); 1,39 (9H, t, H_2'); 1,37-1,22 (14H, m, H_3 , H_4 , H_5 , H_6 , H_7 , H_8 , H_9); 0,87 (3H, t, $J_{\text{H}_9,\text{H}_{10}} = 7,2$ Hz, H_{10});



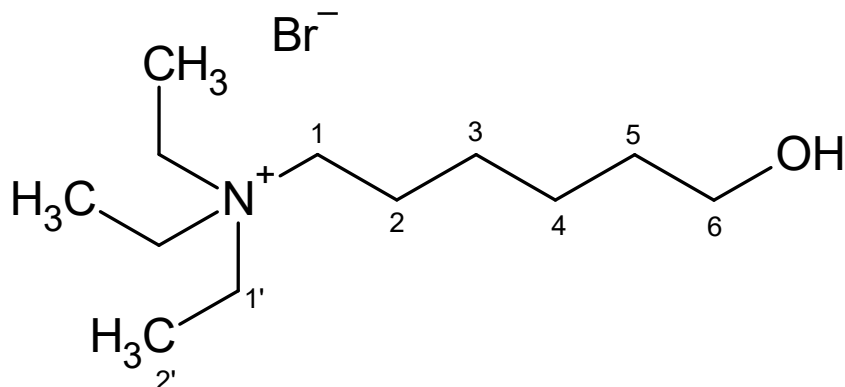
Wykres 75. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku N10Br.

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm): 57,6; 53,6; 31,8; 29,3; 29,3; 29,2; 29,1; 26,4; 22,6; 22,1; 14,1; 8,1;

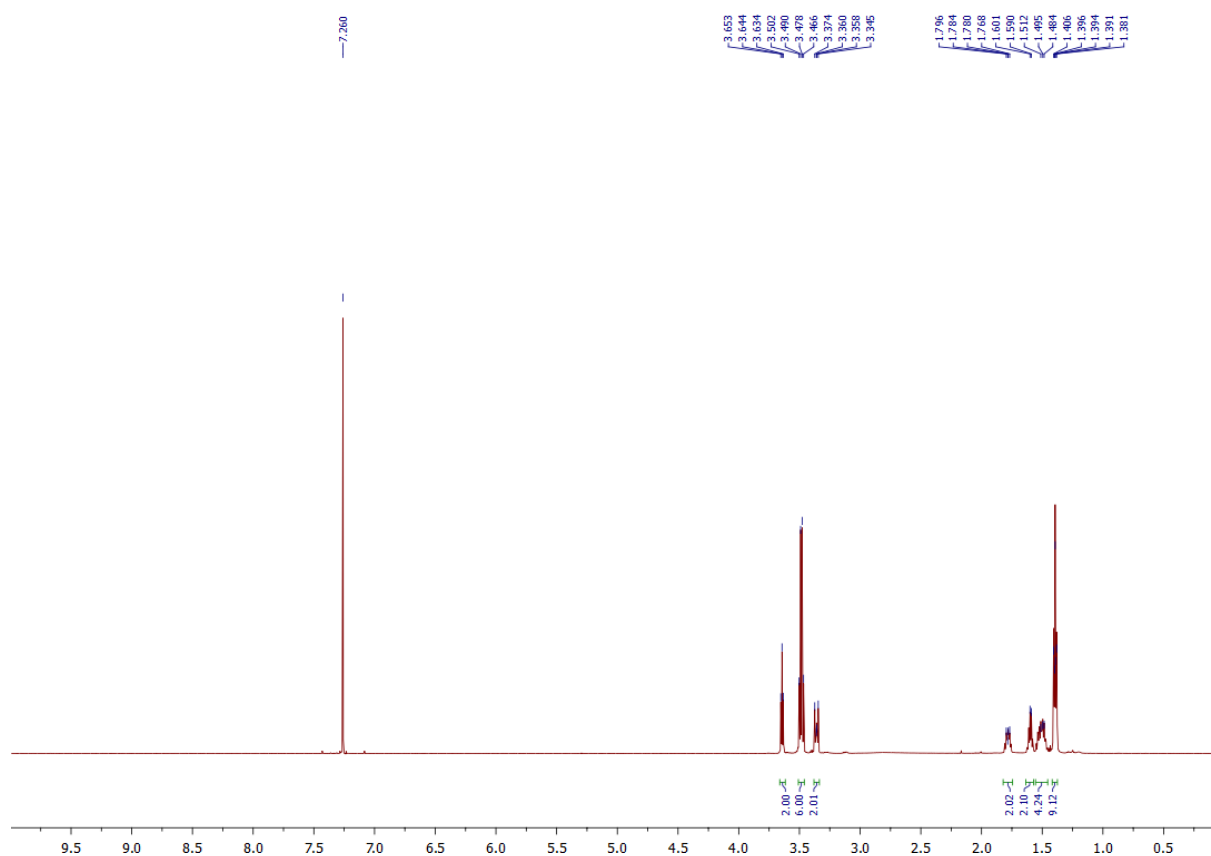
HRMS (ESI+): $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{N}^+$ $[\text{M}]^+$ (m/z): obliczono: 242,28368; znaleziono: 242,28423.

1.3. Bromek trietylo-(6-hydroksyheksylo)amoniowy (N6OHBr)

W zakręcanym reaktorze umieszczono 6-bromoheksan-1-ol (2,12 cm³, 16,3 mmol, 1,1 eq), do którego dodano trietyloaminę (2,05 cm³, 14,7 mmol, 1,0 eq) i 5 cm³ acetonitrylu. Reakcję prowadzono w zamkniętym naczyniu przez 24 h w $T=78^{\circ}\text{C}$, utrzymując mieszanie. Zawartość przeniesiono do kolby okrągłodennej za pomocą metanolu i zatężono na wyparce obrotowej do uzyskania cieczy przypominającej pomarańczowy olej. Następnie przemywano przy ciągłym mieszaniu porcjami eteru dietylowego po 5 cm³ i jednocześnie odprowadzano co kilka minut rozpuszczalnik aż do uzyskania konsystencji zbitej gumy. Otrzymaną mieszaninę rozpuszczono w 22 cm³ chloroformu oraz mieszaniny antyrozpuszczalników eteru dietylowego (5,5 cm³) i acetonitrylu (2 cm³). Mieszaninę umieszczono w zamrażarce ($T=-13^{\circ}\text{C}$). Po 48 h otrzymano białe kryształy a osad przefiltrowano i wysuszono. Produkt N6OHBr stanowił biały osad (3,03 g, 11,0 mmol, 73%).

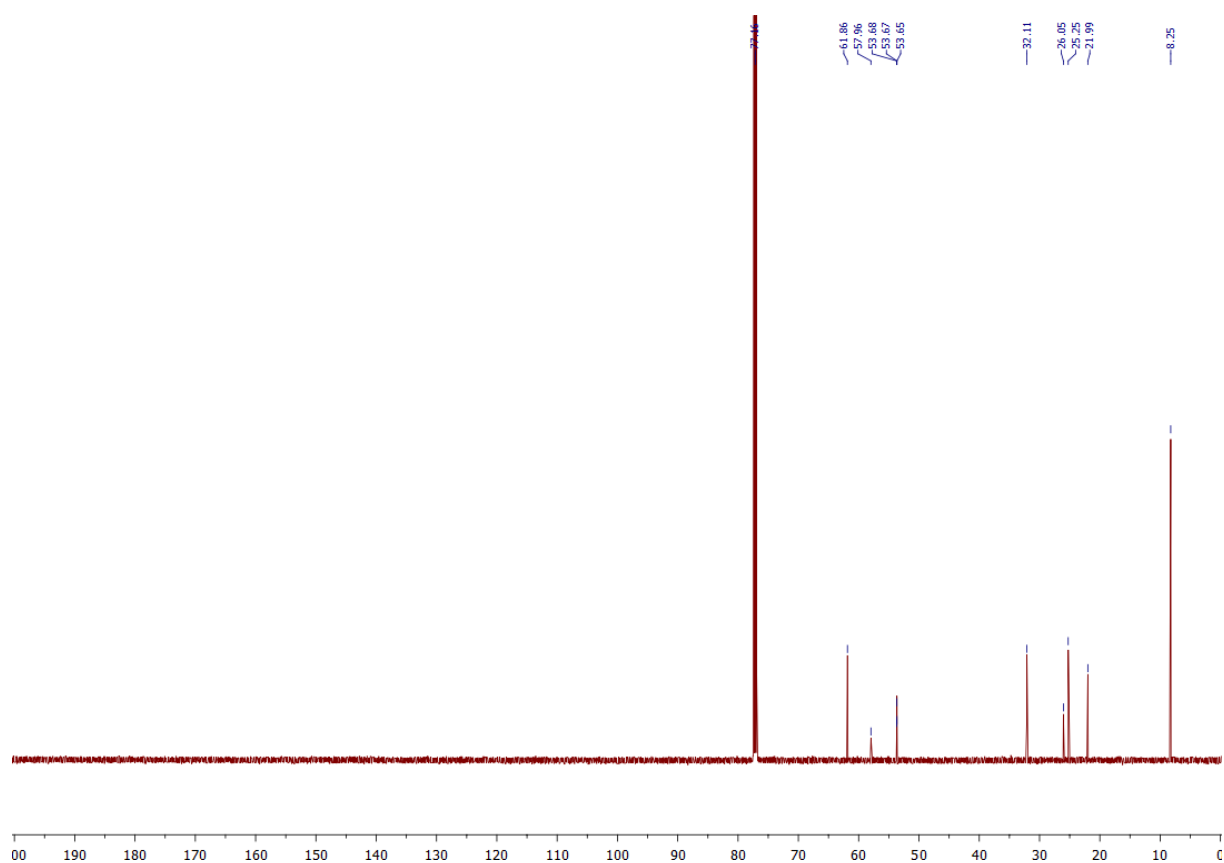


Schemat 12. Numeracja atomów w związku N6OHBr w analizie widm ¹H NMR.



Wykres 76. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku N6OHBr.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm): 3,63 (2H, t, $J_{\text{H}_5, \text{H}_6} = 6,0$ Hz, H_6); 3,47 (6H, q, $J_{\text{H}_1', \text{H}_2'} = 7,2$ Hz, H_1'); 3,35 (2H, t, $J_{\text{H}_1, \text{H}_2} = 8,4$ Hz, H_1); 1,80-1,75 (2H, m, H_5); 1,64-1,54 (2H, m, H_2); 1,54-1,45 (4H, m, H_3 , H_4); 1,40-1,37 (9H, t, H_2');



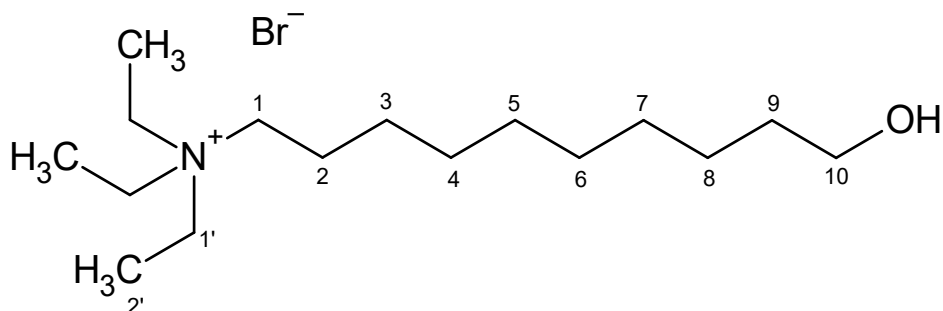
Wykres 77. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku N6OHBr.

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm): 61,9; 58,0; 53,7; 32,1; 26,1; 25,2; 22,0; 8,3;

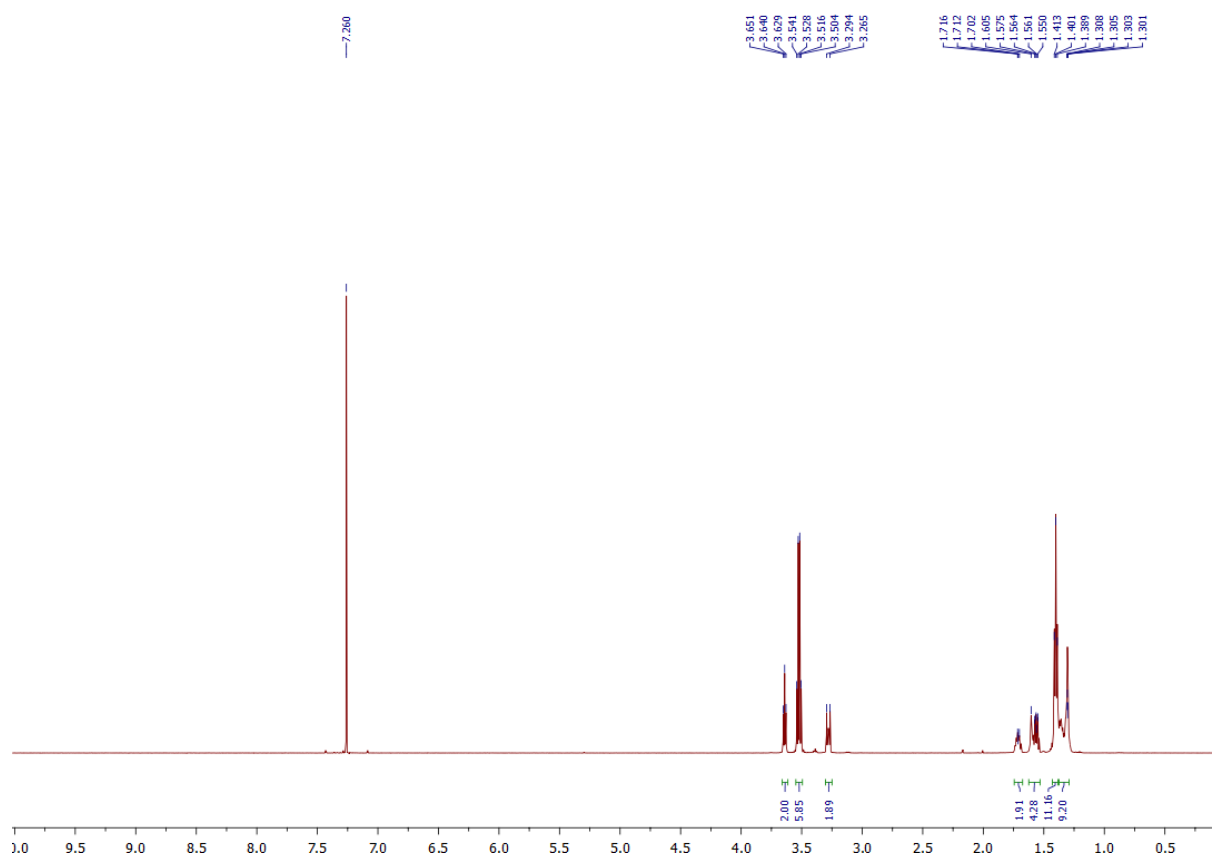
HRMS (ESI+): $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{NO}^+$ $[\text{M}]^+$ (m/z): obliczono: 202,21599; znaleziono: 202,21662.

1.4. Bromek trietylo-(10-hydroksydecylo)amoniowy (N10OHBr)

W zakręcanym reaktorze umieszczono 10-bromodekan-1-ol (3,86 g, 16,3 mmol, 1,1 eq), do którego dodano trietyloaminę (2,05 cm³, 14,7 mmol, 1,0 eq) i 5 cm³ acetonitrylu. Reakcję prowadzono w zamkniętym naczyniu przez 24 h w $T=78^{\circ}\text{C}$, utrzymując mieszanie. Zawartość przeniesiono do kolby okrągłodennej za pomocą metanolu i zatężono na wyparce obrotowej do uzyskania blado-brązowego osadu. Następnie przemywano przy ciągłym mieszaniu porcjami eteru dietylowego po 5 cm³ i jednocześnie odprowadzano co kilka minut rozpuszczalnik aż do uzyskania konsystencji zbitej gumy. Otrzymaną mieszaninę rozpuszczono w 21 cm³ chloroformu oraz mieszaniny antyrozpuszczalników eteru dietylowego (20 cm³) i acetonitrylu (3,5 cm³). Mieszaninę umieszczono w zamrażarce ($T=-13^{\circ}\text{C}$). Po 48 h otrzymano białe kryształy a osad przefiltrowano i wysuszono. Produkt N10OHBr stanowił biały osad (3,23 g, 9,5 mmol, 65%).

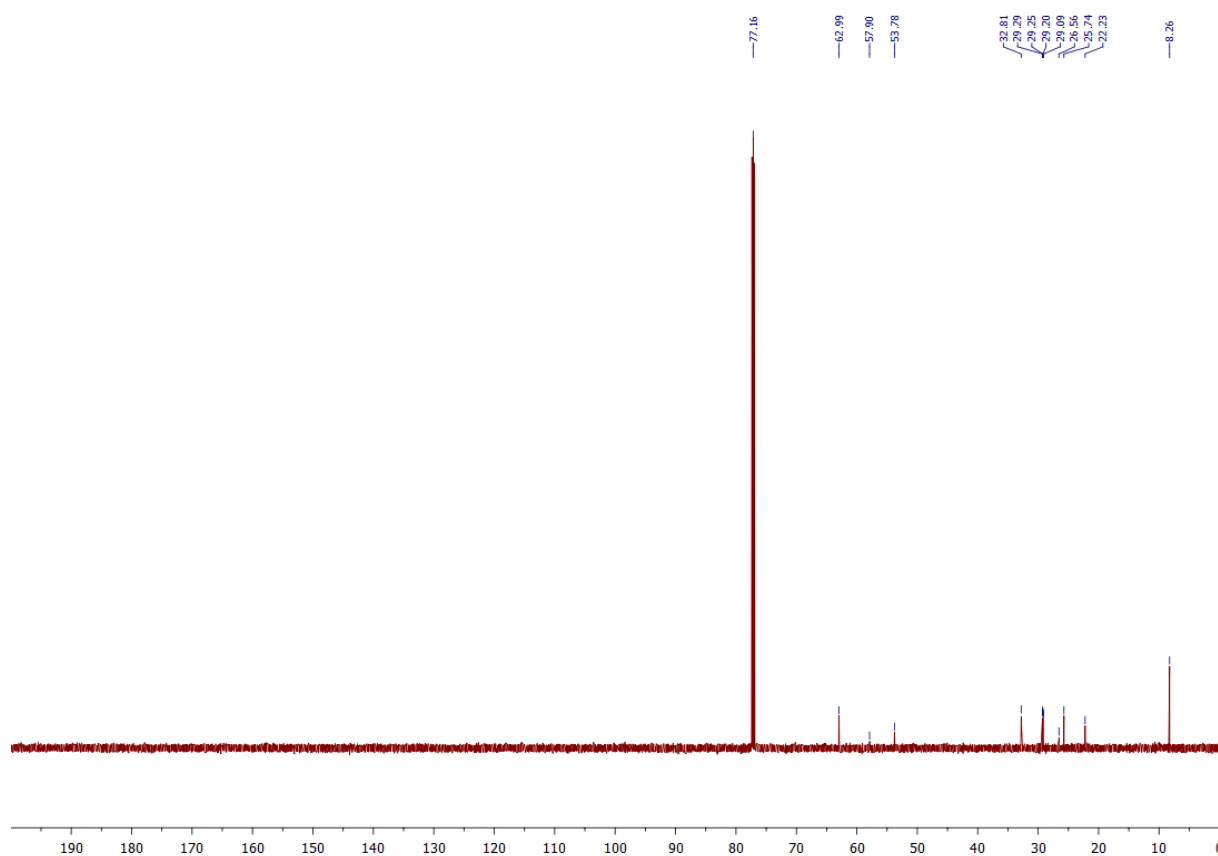


Schemat 13. Numeracja atomów w związku N10OHBr w analizie widm ¹H NMR.



Wykres 78. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku N10OHBr.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm): 3,63 (2H, t, $J_{\text{H}_9,\text{H}_{10}} = 6,6$ Hz, H_{10}); 3,51 (6H, q, $J_{\text{H}_1',\text{H}_2'} = 7,3$ Hz, H_1'); 3,27 (2H, t, $J_{\text{H}_1,\text{H}_2} = 8,4$ Hz, H_1); 1,76-1,65 (2H, m, H_9); 1,61-1,52 (4H, m); 1,39 (9H, t, H_2'); 1,38-1,28 (11H, m);



Wykres 79. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku N10HBr.

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm): 63,0; 57,9; 53,8; 32,8; 29,29; 29,25; 29,2; 29,09; 26,6; 25,7; 22,2; 8,3;

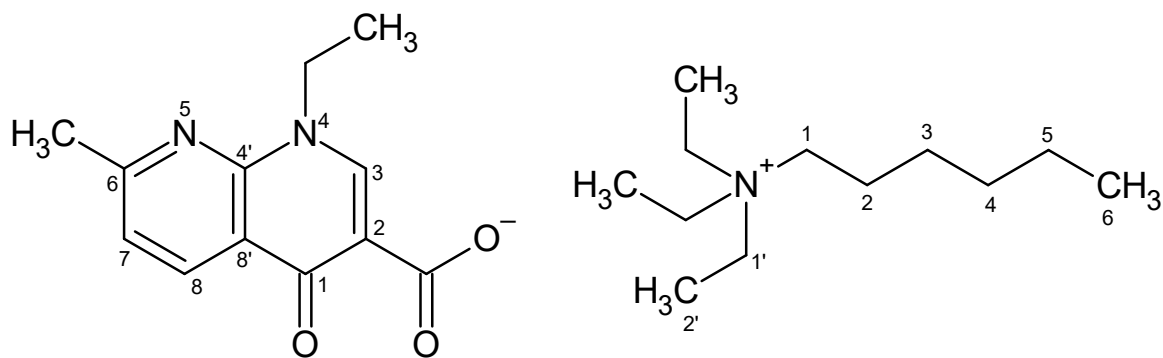
HRMS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{NO}^+$ $[\text{M}]^+$ (m/z): obliczono: 258,27859; znaleziono: 258,27920.

1.5.1-etylo-7-metylo-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyrydino-3-karboksylan

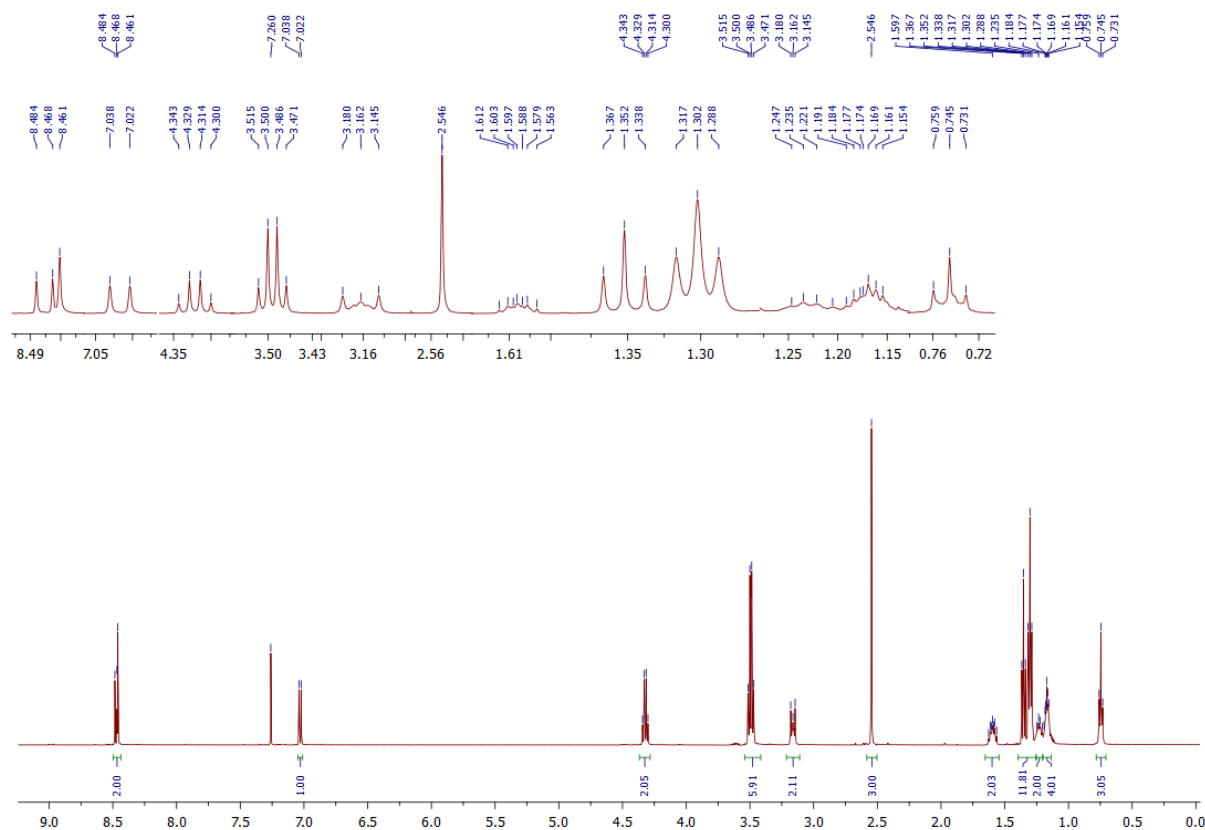
trietyloheksyloamoniowy (N6NAL)

N6Br (3,59 g, 13,5 mmol, 1,0 eq) rozpuszczono w 150 cm³ metanolu w kolbie okrągłodennej. Żywicę jonowymienną (14 cm³) dodano do roztworu i umieszczono mieszaninę na wyparce obrotowej obracając zawartość kolby przez 1 h w $T=30^{\circ}\text{C}$ pod ciśnieniem atmosferycznym.

Kwas nalidyksowy (3,30 g, 14,2 mmol, 1,1 eq) rozpuszczono w 165 cm³ roztworu 2 mol·dm⁻³ wody amoniakalnej a następnie dodawano kroplami roztwór cieczy jonowej w metanolu. Reakcję prowadzono przez noc w temperaturze wrzenia. Mieszaninę zatężono i przeprowadzono krystalizację z etanolu. Filtrat zebrano, zatężono i rekrystalizowano z octanu etylu. Produkt był sypkim, białym osadem (3,38 g, 8,0 mmol, 59%).

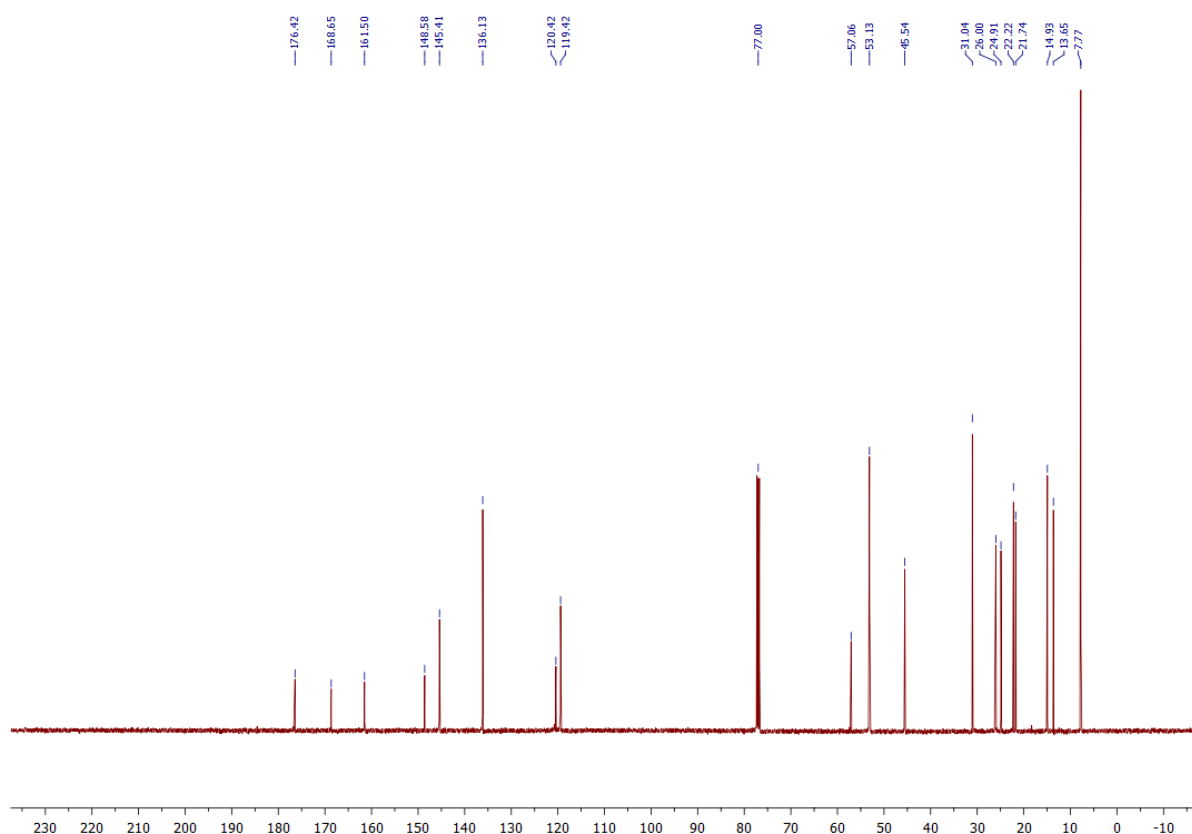


Schemat 14. Numeracja atomów w związku N6NAL w analizie widm ¹H NMR.



Wykres 80. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku N6NAL.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm): 8,48 (1H, d, $J_{\text{H}_7,\text{H}_8} = 8$ Hz, H_8); 8,46 (1H, s, H_3); 7,03 (1H, d, H_7); 4,32 (2H, q, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 7,5$ Hz, CH_2); 3,49 (6H, q, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 7,5$ Hz, CH_2); 3,16 (2H, t, $J_{\text{H}_1,\text{H}_2} = 8,5$ Hz, H_1); 2,55 (3H, s, CH_3); 1,63-1,56 (2H, m, H_2); 1,30 (9H, t, CH_3); 1,26-1,20 (2H, m, H_3); 1,19-1,14 (4H, m, H_4 , H_5); 0,75 (3H, t, $J_{\text{H}_5,\text{H}_6} = 7$ Hz, H_6);



Wykres 81. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku N6NAL.

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm): 176,4; 168,6; 161,5; 148,6; 145,4; 136,1; 136,1; 120,4; 119,4; 57,1; 53,1; 45,5; 31,0; 26,0; 24,9; 22,2; 21,7; 14,9; 13,7; 7,8;

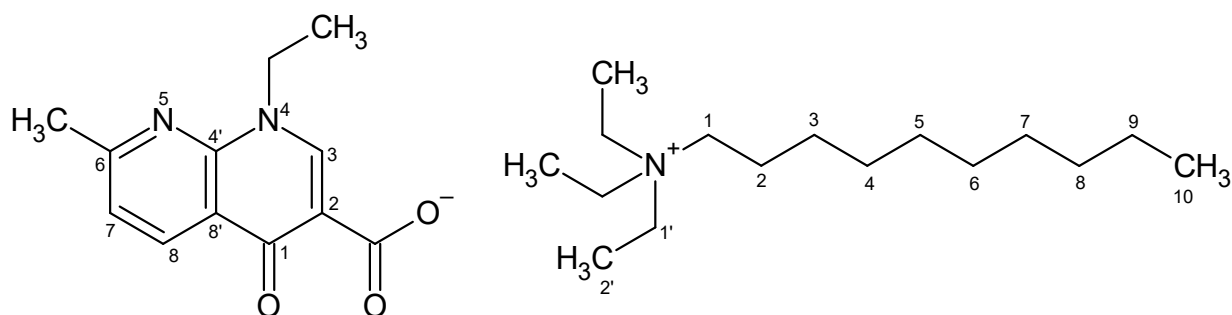
HRMS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{N}^+$ $[\text{M}]^+$ (m/z): obliczono: 186,22108; znaleziono: 186,22174;
 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3^-$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z): obliczono: 233,09207; znaleziono: 233,09209.

1.6.1-etylo-7-metylo-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyrydino-3-karboksylan

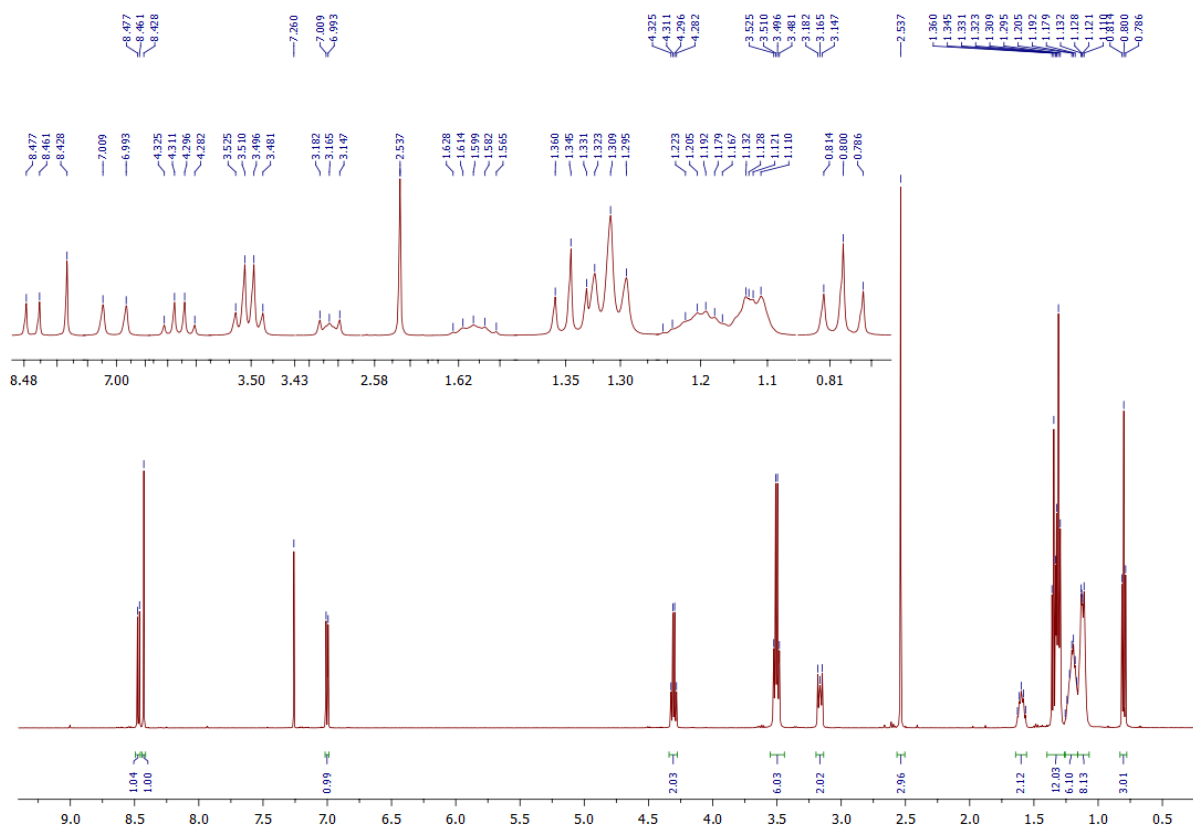
trietylodecyloamoniowy (N10NAL)

N10Br (3,16 g, 9,8 mmol, 1,0 eq) rozpuszczono w 110 cm³ metanolu w kolbie okrągłodennej. Żywicę jonowymienną (10 cm³) dodano do roztworu i umieszczono mieszaninę na wyparce obrotowej obracając zawartość kolby przez 1 h w $T=30^{\circ}\text{C}$ pod ciśnieniem atmosferycznym.

Kwas nalidyksowy (2,50 g, 10,8 mmol, 1,1 eq) rozpuszczono w 125 cm³ roztworu 2 mol·dm⁻³ wody amoniakalnej a następnie dodawano kroplami roztwór cieczy jonowej w metanolu. Reakcję prowadzono przez noc w temperaturze wrzenia. Mieszaninę zatężono i przeprowadzono krystalizację z etanolu. Filtrat zebrano, zatężono i rekrystalizowano z octanu etylu. Produkt był sypkim, białym osadem (2,87 g, 6,1 mmol, 62%).

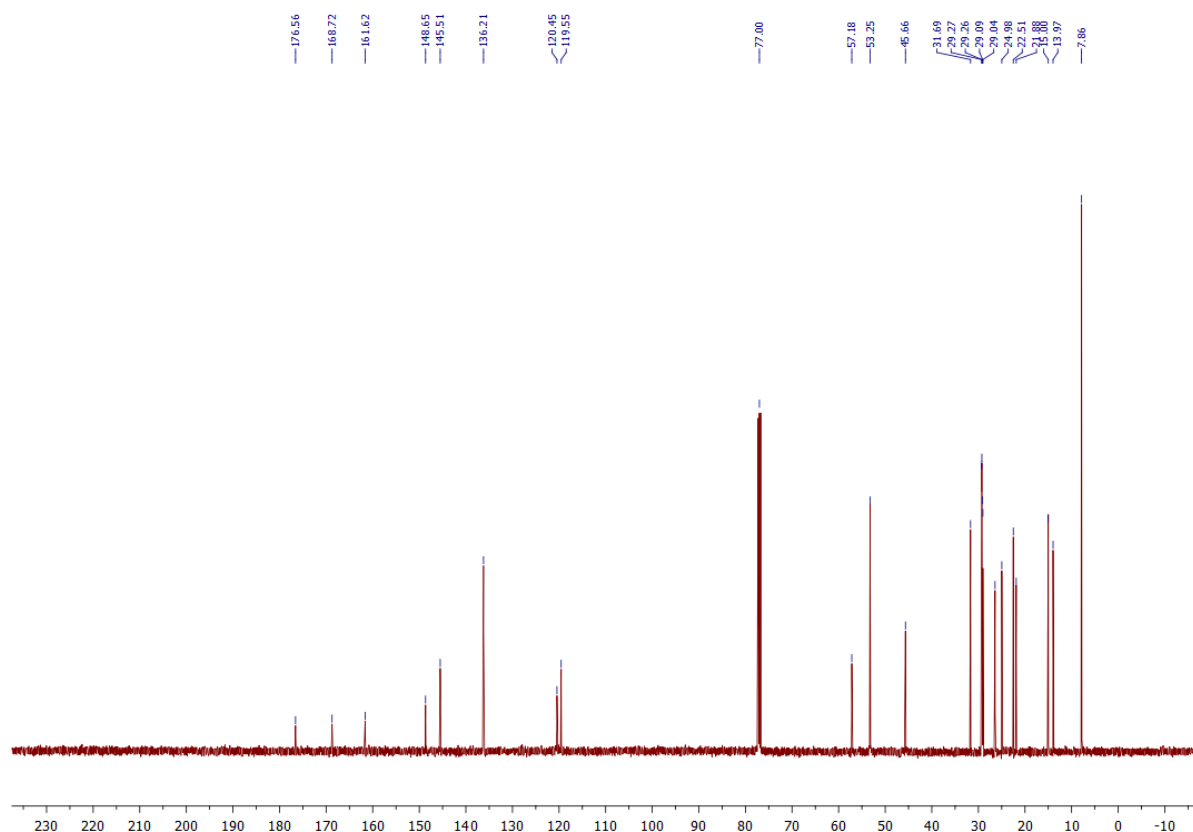


Schemat 15. Numeracja atomów w związku N10NAL w analizie widm ¹H NMR.



Wykres 82. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku N10NAL.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm): 8,47 (1H, d, $J_{\text{H}_7,\text{H}_8} = 8$ Hz, H_8); 8,43 (1H, s, H_3); 7,00 (1H, d, H_7); 4,30 (2H, q, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 7,5$ Hz, CH_2); 3,50 (6H, q, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 7,5$ Hz, CH_2); 3,17 (2H, t, $J_{\text{H}_1,\text{H}_2} = 8,5$ Hz, H_1); 2,54 (3H, s, CH_3); 1,63-1,57 (2H, m, H_2); 1,35 (3H, t, CH_3); 1,31 (9H, t, CH_3); 1,26-1,16 (6H, m, H_3 , H_4 , H_5); 1,16-1,08 (8H, m, H_6 , H_7 , H_8 , H_9); 0,80 (3H, t, $J_{\text{H}_9,\text{H}_{10}} = 7$ Hz, H_{10});



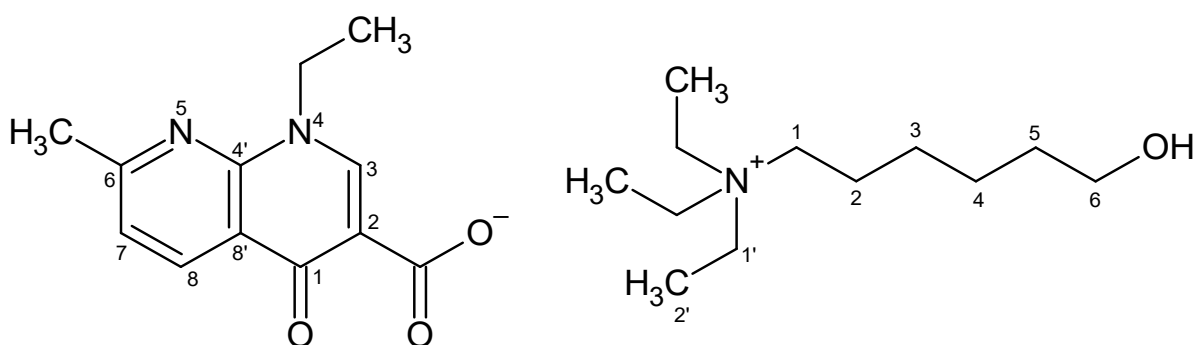
Wykres 83. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku N10NAL.

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm): 176,6; 168,7; 161,6; 148,7; 145,5; 136,21; 136,21; 120,5; 119,6; 57,2; 53,3; 45,7; 31,7; 29,27; 29,26; 29,1; 29,0; 26,4; 25,0; 22,5; 21,9; 15,0; 14,0; 7,9;

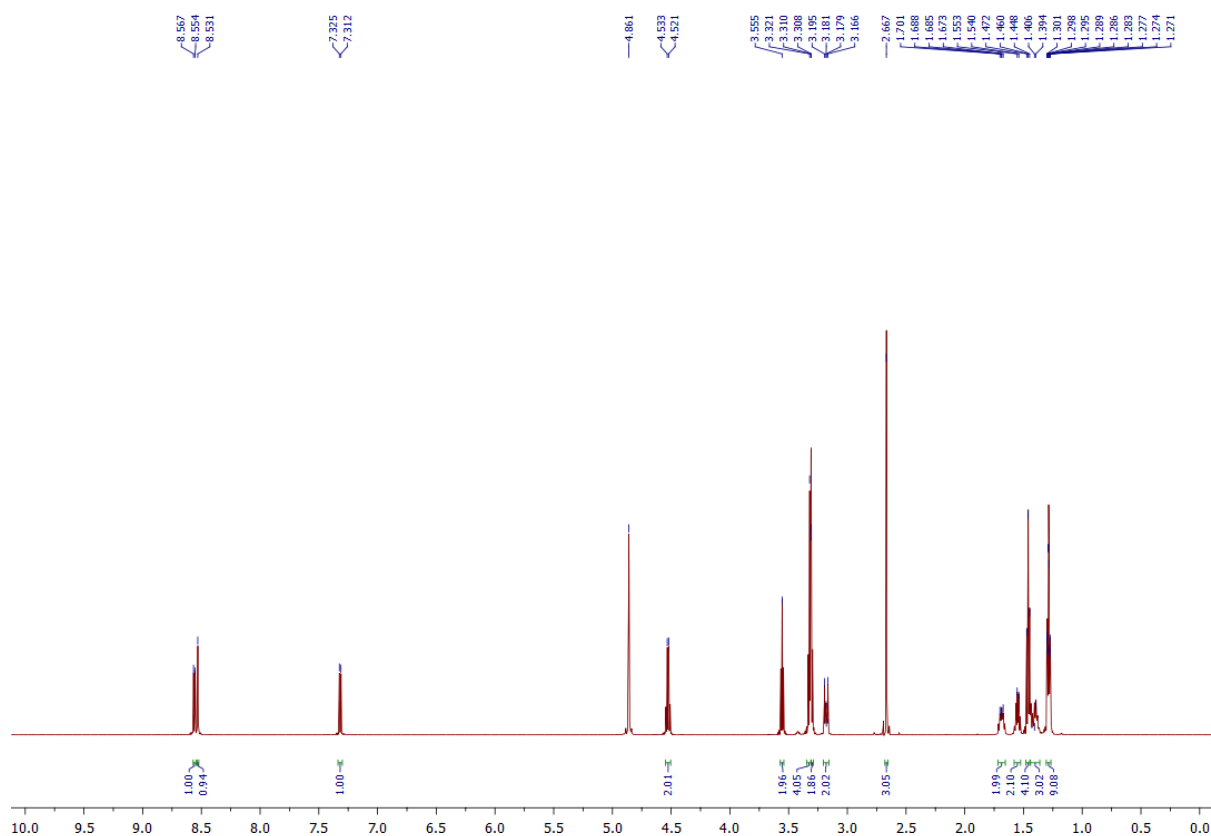
HRMS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{N}^+$ $[\text{M}]^+$ (m/z): obliczono: 242,28368; znaleziono: 242,28419;
 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3^-$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z): obliczono: 233,09207; znaleziono: 233,09216.

1.7.1-etylo-7-metylo-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyrydino-3-karboksylan trietylo-(6-hydroksyheksylo)amoniowy (N6OHNAL)

Kwas nalidyksowy (0,99 g, 4,3 mmol, 1,2 eq) rozpuszczono w 20 cm³ chloroformu a następnie dodawano porcjami roztwór N6OHBr (1,01 g, 3,6 mmol, 1,0 eq) w metanolu po wymianie na żywicy jonowymiennej anionu bromkowego na wodorotlenkowy. Reakcję prowadzono przez 24 h w temperaturze pokojowej a następnie zatężono na wyparce obrotowej. Otrzymano biały osad. Nadmiar kwasu nalidyksowego usuwano przez rekrystalizację. Dodano 20 cm³ bezwodnego etanolu i umieszczono mieszaninę w zamrażarce na 15 min. Następnie filtrowano zbierając filtrat, który następnie zatężano na wyparce obrotowej. Osad suszono przez 24 h na liofilizatorze. Produkt był sypkim, białym osadem (1,09 g, 2,5 mmol, 69%).

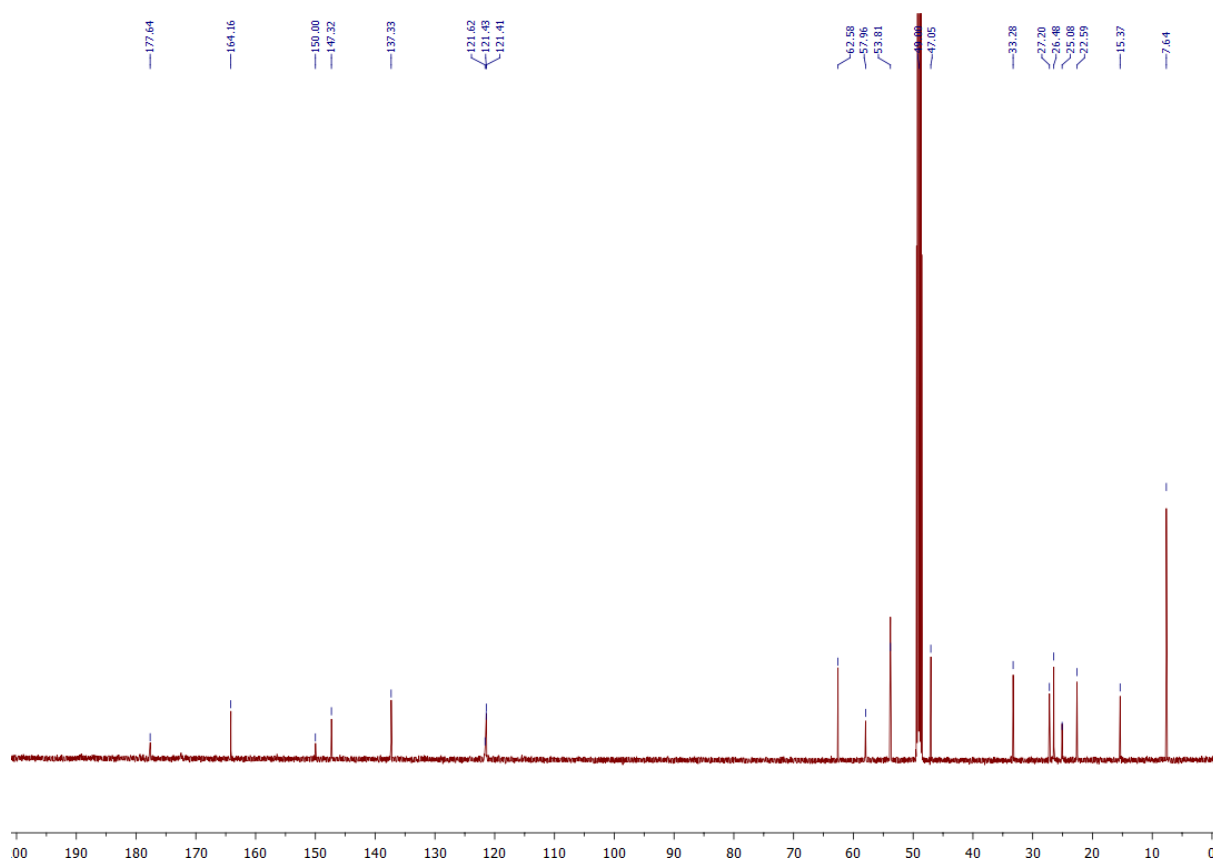


Schemat 16. Numeracja atomów w związku N6OHNAL w analizie widm ¹H NMR.



Wykres 84. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku N6OHNAL.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD , 298 K): δ (ppm): 8,56 (1H, d, $J_{\text{H}_7,\text{H}_8} = 8,1$ Hz, H_8); 8,53 (1H, s, H_3); 7,32 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, H_7); 4,53 (2H, q, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 7,2$ Hz, CH_2); 3,56 (2H, t, $J_{\text{H}_5,\text{H}_6} = 6,0$ Hz, H_6); 3,32 (6H, q, $J_{\text{H}_1',\text{H}_2'} = 7,2$ Hz, H_1'); 3,31-3,28 (2H, m, H_{10}); 3,18 (2H, t, $J_{\text{H}_1,\text{H}_2} = 8,4$ Hz, H_1); 2,67 (3H, s, CH_3); 1,74-1,63 (2H, m, H_5); 1,55 (2H, dt, $J = 8,3, 6,5$ Hz); 1,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H); 1,44-1,37 (m, 3H); 1,31-1,26 (m, 9H);



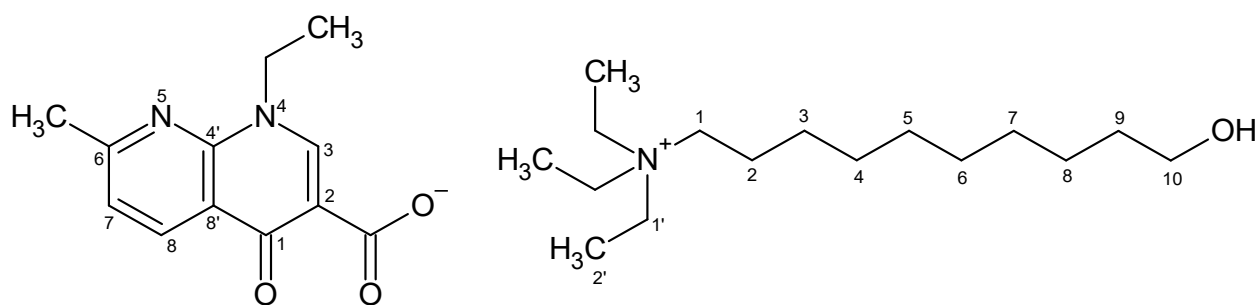
Wykres 85. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku N6OHNAL.

^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD , 298 K): δ (ppm): 177,6; 172,5; 164,2; 150,0; 147,3; 137,3; 121,6; 121,4; 62,6; 58,0; 53,8; 47,1; 33,3; 27,2; 26,5; 25,1; 22,6; 15,4; 7,6;

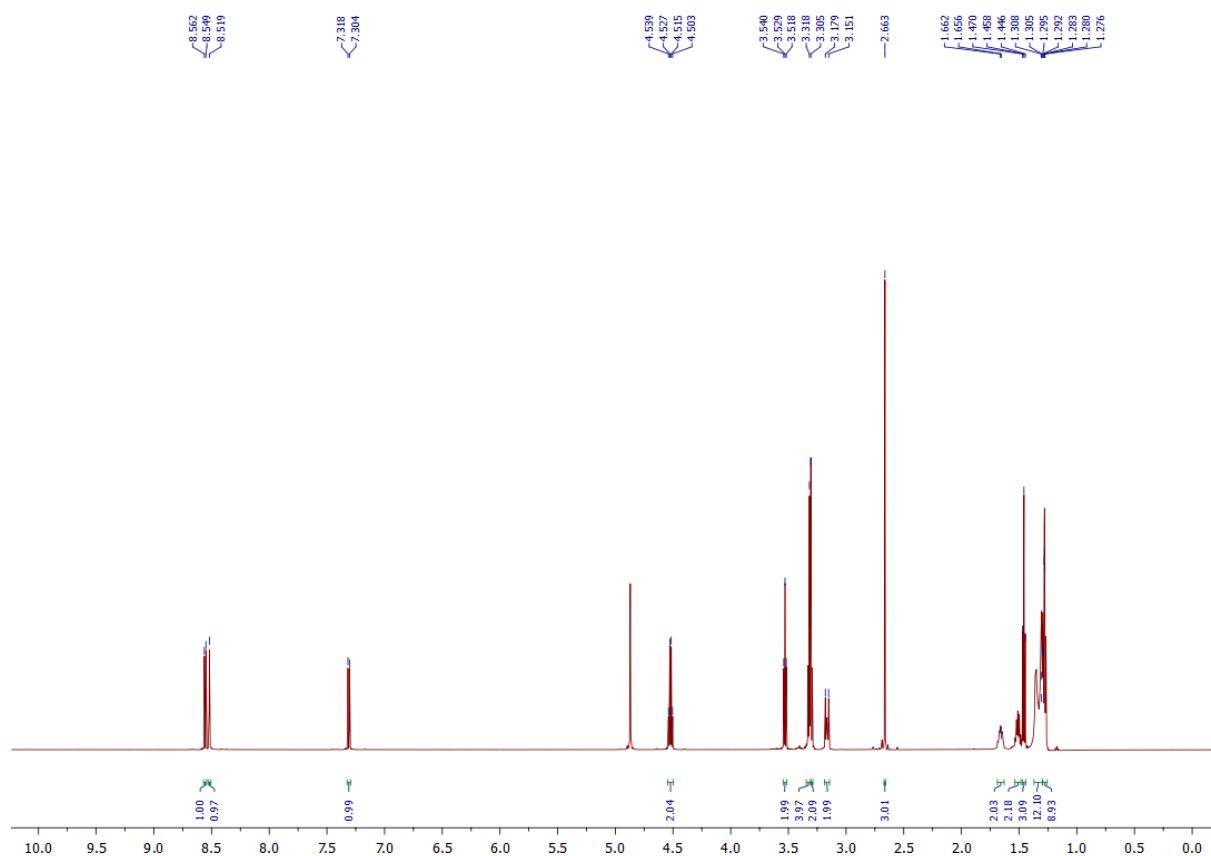
HRMS (ESI+): $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{NO}^+ [\text{M}]^+$ (m/z): obliczono: 202,21599; znaleziono: 202,21662;
 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3^- [\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z): obliczono: 233,09207; znaleziono: 233,09213.

1.8.1-etylo-7-metylo-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyrydino-3-karboksylan trietylo-(10-hydroksydecylo)amoniowy (N10OHNAL)

Kwas nalidyksowy (0,99 g, 4,3 mmol, 1,2 eq) rozpuszczono w 20 cm³ chloroformu a następnie dodawano porcjami roztwór N10OHBr (1,20 g, 3,5 mmol, 1,0 eq) w metanolu po wymianie na żywicy jonowymiennej anionu bromkowego na wodorotlenkowy. Reakcję prowadzono przez 24 h w temperaturze pokojowej a następnie zatężono na wyparce obrotowej. Otrzymano biały osad. Nadmiar kwasu nalidyksowego usuwano przez rekrystalizację. Dodano 20 cm³ bezwodnego etanolu i umieszczono mieszaninę w zamrażarce na 15 min. Następnie filtrowano zbierając filtrat, który następnie zatężano na wyparce obrotowej. Osad suszono przez 24 h na liofilizatorze. Produkt był sypkim, białym osadem (1,32 g, 2,7 mmol, 77%).

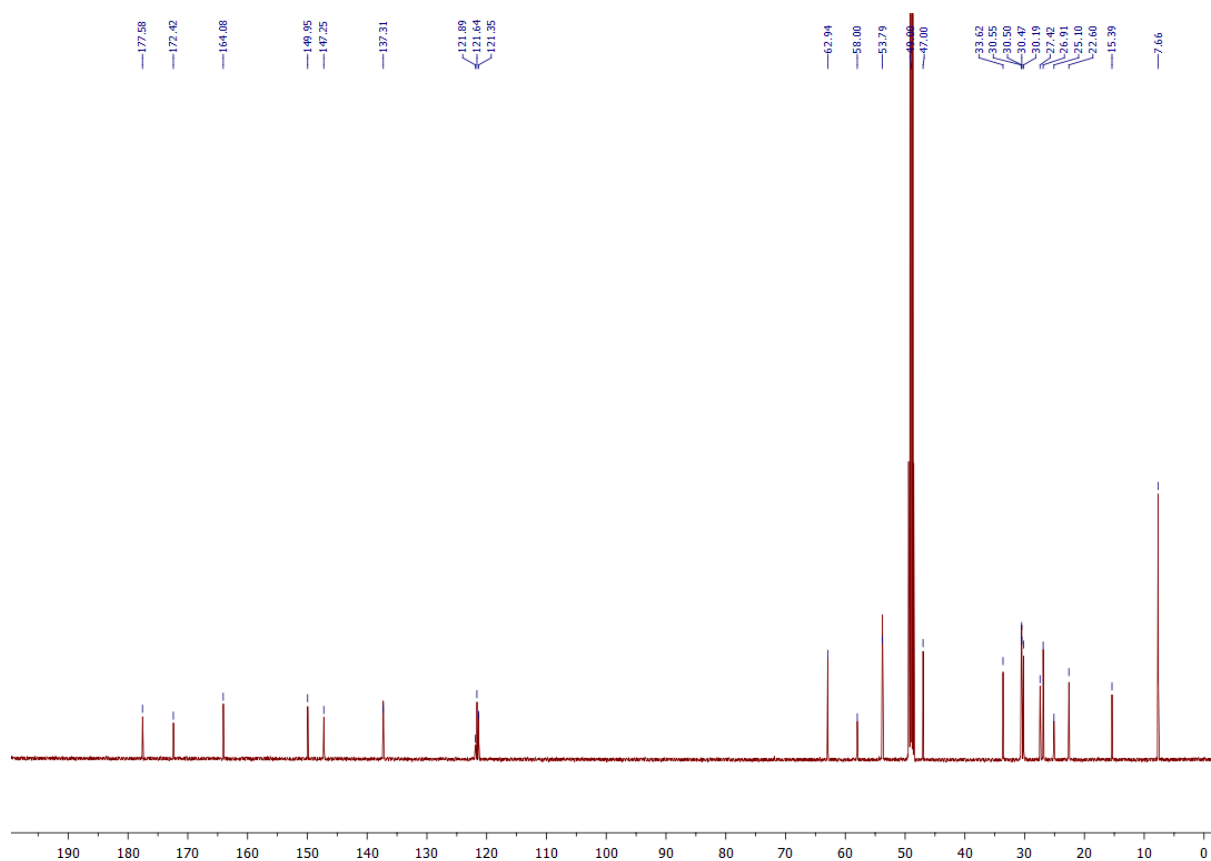


Schemat 17. Numeracja atomów w związku N10OHNAL w analizie widm ¹H NMR.



Wykres 86. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku N10HNAL.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD , 298 K): δ (ppm): 8,56 (1H, d, $J_{\text{H7,H8}} = 8,2$ Hz, H_8); 8,52 (1H, s, H_3); 7,31 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, H_7); 4,52 (2H, q, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 7,2$ Hz, CH_2); 3,53 (2H, t, $J_{\text{H9,H10}} = 6,0$ Hz, H_{10}); 3,34-3,31 (4H, m); 3,31-3,29 (2H, m); 3,19-3,15 (2H, m); 2,66 (3H, s); 1,69-1,62 (2H, m); 1,54-1,48 (2H, m); 1,46 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); 1,37-1,30 (12H, m); 1,30-1,26 (9H, m);



Wykres 87. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku N10HNAL.

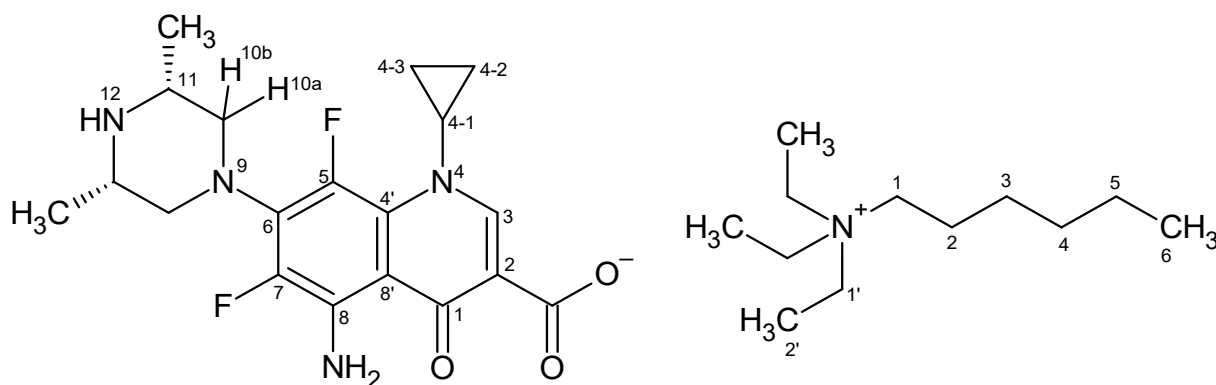
^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD , 298 K): δ (ppm): 177,6; 172,4; 164,1; 150,0; 147,2; 137,3; 121,9; 121,6; 121,4; 62,9; 58,0; 53,8; 49,0; 47,0; 33,6; 30,6; 30,5; 30,5; 30,2; 27,4; 26,9; 25,1; 22,6; 15,4; 7,7;

HRMS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{NO}^+$ $[\text{M}]^+$ (m/z): obliczono: 258,27859; znaleziono: 258,27926;
 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3^-$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z): obliczono: 233,09207; znaleziono: 233,09220.

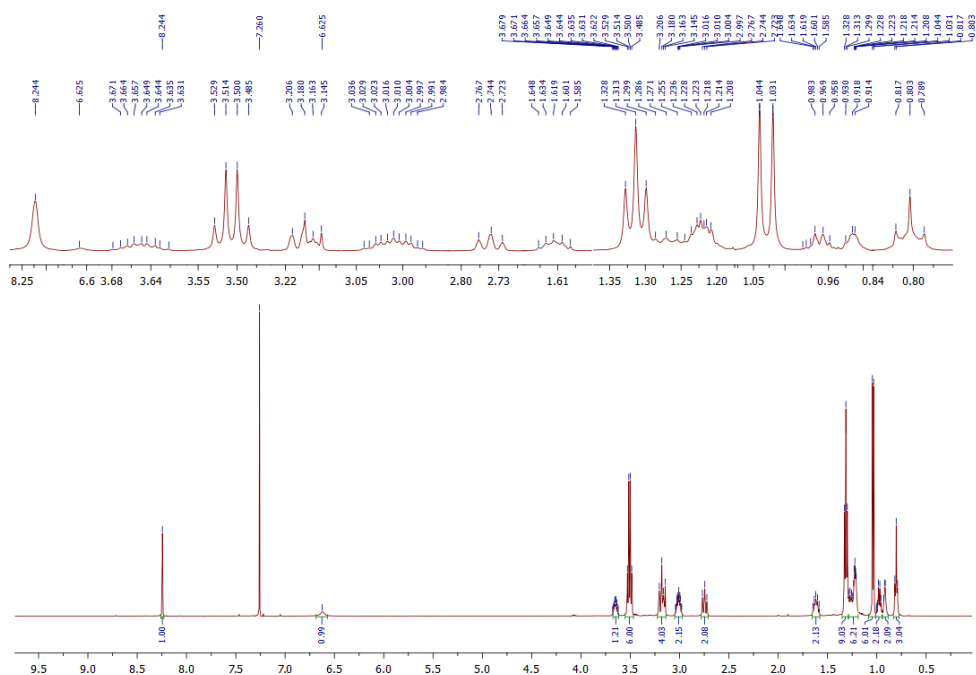
1.9.5-amino-1-cyklopropylo-7-[(3S,5R)-3,5-dimetylopiperazyno-1-ilo]-6,8-difluoro-4-oksochinolino-3-karboksylan trietyloheksyloamoniowy (N6SPAR)

N6Br (1,41 g, 5,3 mmol, 1,0 eq) rozpuszczono w 60 cm³ metanolu w kolbie okrągłodennej. Żywicę jonowymienną (5 cm³) dodano do roztworu i umieszczono mieszaninę na wyparce obrotowej obracając zawartość kolby przez 1 h w $T=30^{\circ}\text{C}$ pod ciśnieniem atmosferycznym.

Sparflokscacyna (2,29 g, 5,8 mmol, 1,1 eq) rozpuszczono w 115 cm³ roztworu 2 mol·dm⁻³ wody amoniakalnej a następnie dodawano kroplami roztwór cieczy jonowej w metanolu. Reakcję prowadzono przez noc w temperaturze wrzenia. Mieszaninę zatężono i przeprowadzono krystalizację z etanolu. Filtrat zebrano, zatężono i rekrystalizowano z octanu etylu. Produkt był sybkim, żółtym osadem (2,09 g, 3,6 mmol, 68%).

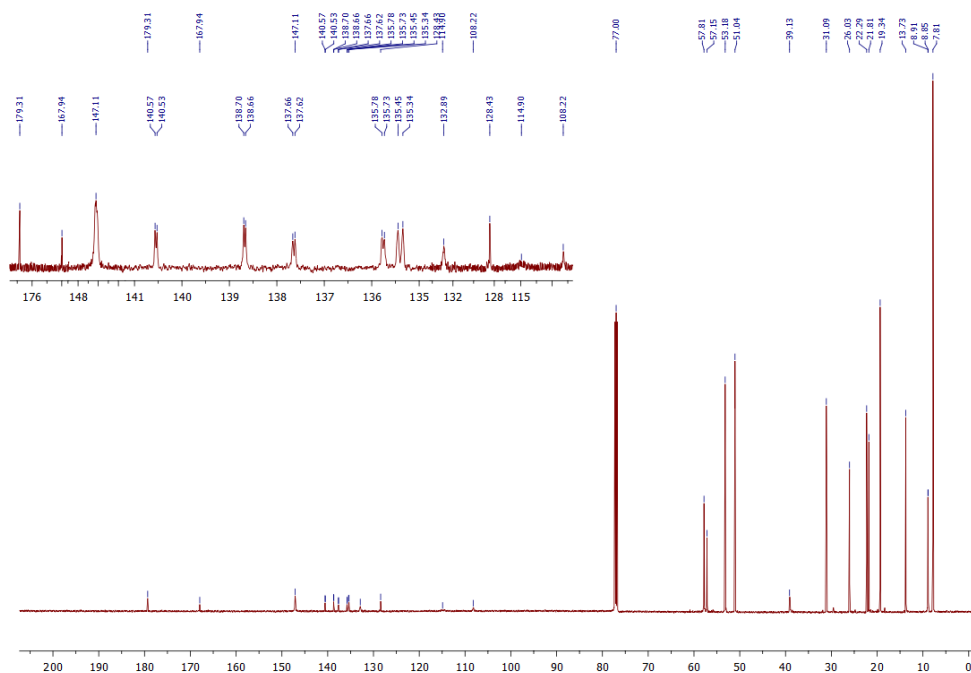


Schemat 18. Numeracja atomów w związku N6SPAR w analizie widm ¹H NMR.



Wykres 88. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku N6SPAR.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm): 8,24 (1H, s, H_3); 6,63 (1H, br, s, NH); 3,68-3,62 (1H, m, H_{4-1}); 3,51 (6H, q, $J_{\text{H}_1',\text{H}_2'} = 7,5$ Hz, H_1'); 3,19 (2H, d, $J_{\text{H}_{10a},\text{H}_{10b}} = 11$ Hz, H_{10a}); 3,16 (2H, t, $J_{\text{H}_1,\text{H}_2} = 9$ Hz, H_1); 3,04-2,98 (2H, m, H_{11}); 2,74 (2H, t, $J_{\text{H}_{10b},\text{H}_{11}} = 10,5$ Hz, H_{10b}); 1,65-1,59 (2H, m, H_2); 1,31 (9H, t, H_2'); 1,29-1,25 (2H, m, H_{4-2}); 1,24-1,21 (4H, m, H_3 , H_4); 1,04 (6H, d, $J_{\text{CH}_3,\text{H}_{11}} = 6,5$ Hz, CH_3); 1,01-0,96 (2H, m, H_5); 0,93-0,91 (2H, m, H_{4-3}); 0,80 (3H, t, $J_{\text{H}_5,\text{H}_6} = 7$ Hz, H_6);



Wykres 89. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku N6SPAR.

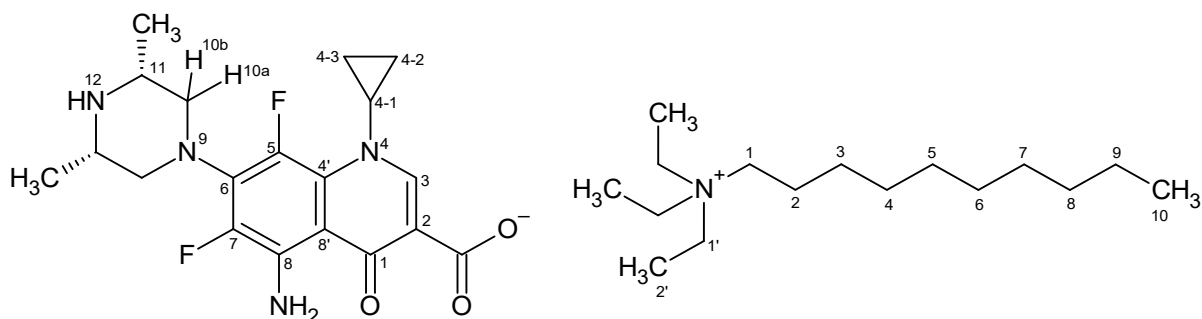
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm): 179,3; 167,9; 147,1; 139,6 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 233,8$ Hz, $^3J_{\text{C,F}} = 5,0$ Hz); 136,6 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 235,0$ Hz, $^3J_{\text{C,F}} = 6,3$ Hz); 135,4 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 13,75$ Hz); 132,9; 128,4; 114,9; 108,2; 57,8; 57,2; 53,2; 51,0; 39,1; 31,1; 26,0; 22,3; 21,8; 19,3; 13,7; 8,9; 8,9; 7,8;

HRMS (ESI+): $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{N}^+$ $[\text{M}]^+$ (m/z): obliczono: 186,22108; zmierzono: 186,22177;
 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3^-$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z): obliczono: 393,17327; zmierzono: 393,17320.

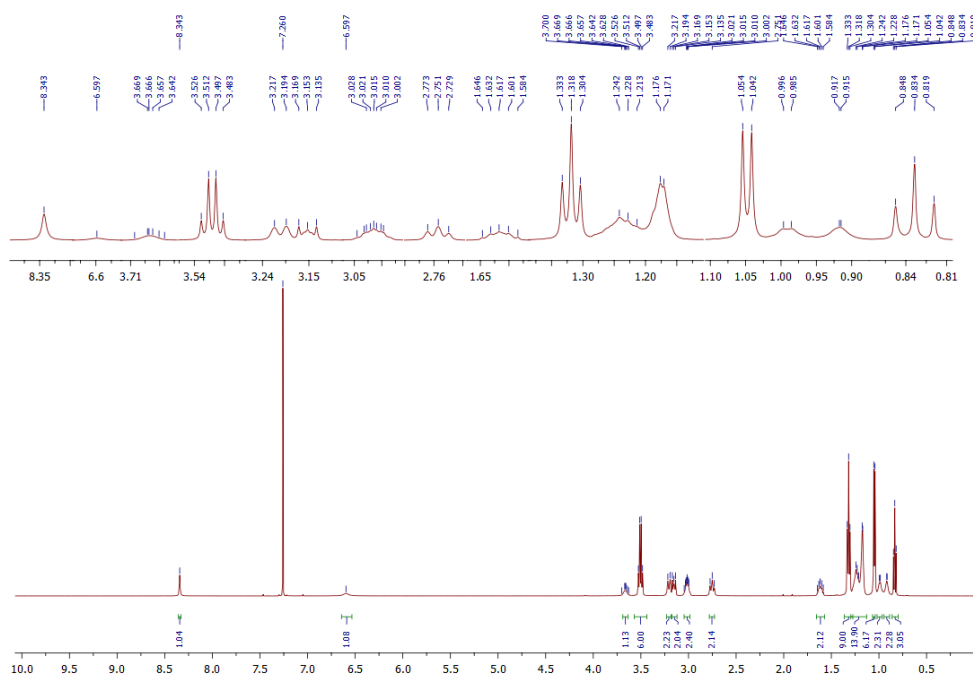
1.10. 5-amino-1-cyklopropylo-7-[(3S,5R)-3,5-dimetylopiperazyno-1-ilo]-6,8-difluoro-4-oksochinolino-3-karboksylan trietylodecyloamoniowy (N10SPAR)

N6Br (1,54 g, 4,6 mmol, 1,0 eq) rozpuszczono w 50 cm³ metanolu w kolbie okrągłodennej. Żywicę jonowymienną (5 cm³) dodano do roztworu i umieszczono mieszaninę na wyparce obrotowej obracając zawartość kolby przez 1 h w $T=30^{\circ}\text{C}$ pod ciśnieniem atmosferycznym.

Sparflokscacyna (2,12 g, 5,4 mmol, 1,1 eq) rozpuszczono w 110 cm³ roztworu 2 mol·dm⁻³ wody amoniakalnej a następnie dodawano kroplami roztwór cieczy jonowej w metanolu. Reakcję prowadzono przez noc w temperaturze wrzenia. Mieszaninę zatężono i przeprowadzono krystalizację z etanolu. Filtrat zebrano, zatężono i rekrystalizowano z octanu etylu. Produkt był sypkim, żółtym osadem (2,00 g, 3,2 mmol, 70%).

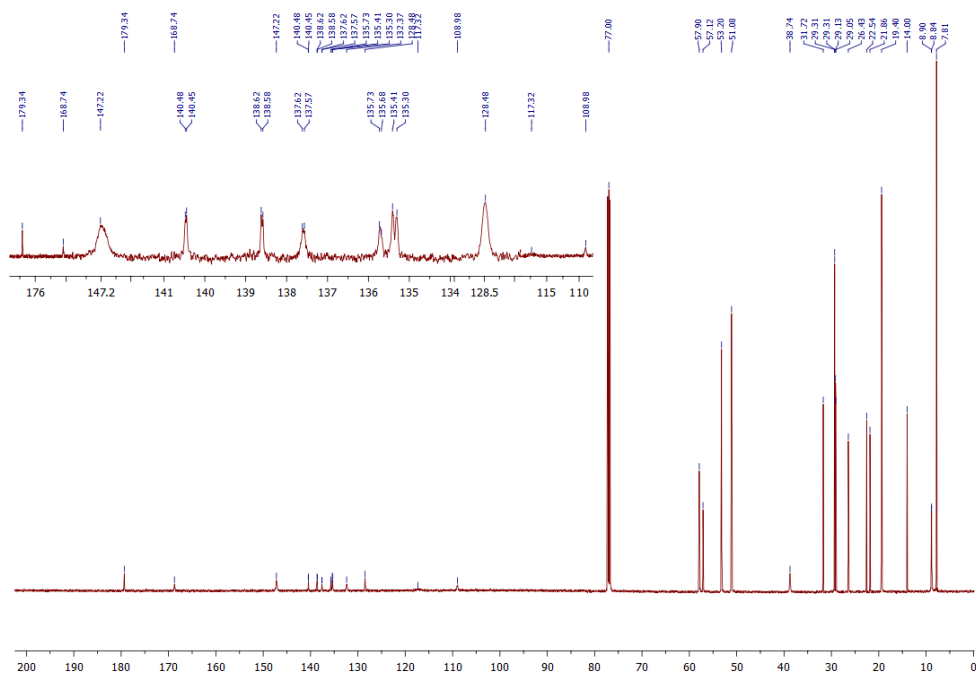


Schemat 19. Numeracja atomów w związku N10SPAR w analizie widm ¹H NMR.



Wykres 90. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku N10SPAR.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm): 8,34 (1H, s, H_3); 6,60 (1H, br, s, NH); 3,70-3,63 (1H, m, H_{4-1}); 3,50 (6H, q, $J_{\text{H}_1',\text{H}_2'} = 7$ Hz, H_1'); 3,21 (2H, d, $J_{\text{H}_{10a},\text{H}_{10b}} = 11$ Hz, H_{10a}); 3,15 (2H, t, $J_{\text{H}_1,\text{H}_2} = 8,5$ Hz, H_1); 3,04-2,98 (2H, m, H_{11}); 2,75 (2H, t, $J_{\text{H}_{10b},\text{H}_{11}} = 11$ Hz, H_{10b}); 1,65-1,58 (2H, m, H_2); 1,32 (9H, t, H_2'); 1,28-1,21 (2H, m, H_{4-2}); 1,19-1,15 (12H, m, H_3 , H_4 , H_5 , H_6 , H_7 , H_8); 1,05 (6H, d, $J_{\text{CH}_3,\text{H}_{11}} = 6$ Hz, CH_3); 1,01-0,97 (2H, m, H_9); 0,94-0,90 (2H, m, H_{4-3}); 0,83 (3H, t, $J_{\text{H}_9,\text{H}_{10}} = 7$ Hz, H_{10});



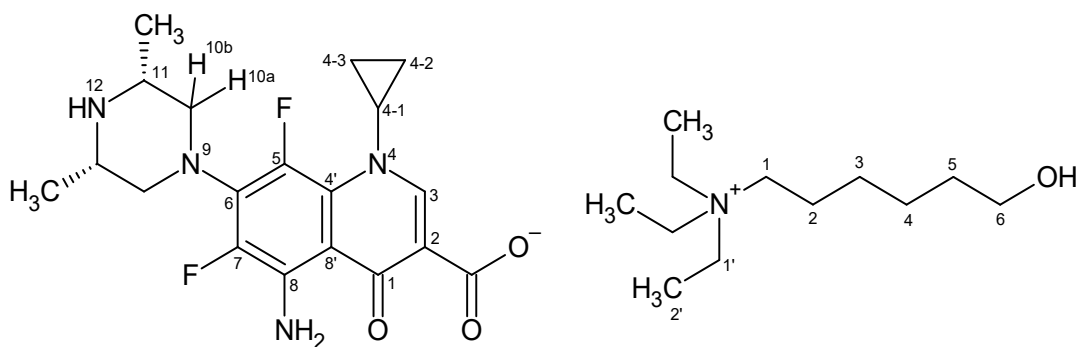
Wykres 91. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku N10SPAR.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm): 179,3; 168,7; 147,2; 139,5 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 232,5$ Hz, $^3J_{\text{C,F}} = 5,0$ Hz); 136,7 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 236,3$ Hz, $^3J_{\text{C,F}} = 6,3$ Hz); 135,4 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 13,8$ Hz); 132,4; 128,5; 117,3; 109,0; 57,9; 57,1; 53,2; 51,1; 38,7; 31,7; 29,31; 29,31; 29,1; 29,1; 26,4; 22,5; 21,9; 19,4; 14,0; 8,9; 8,8; 7,8;

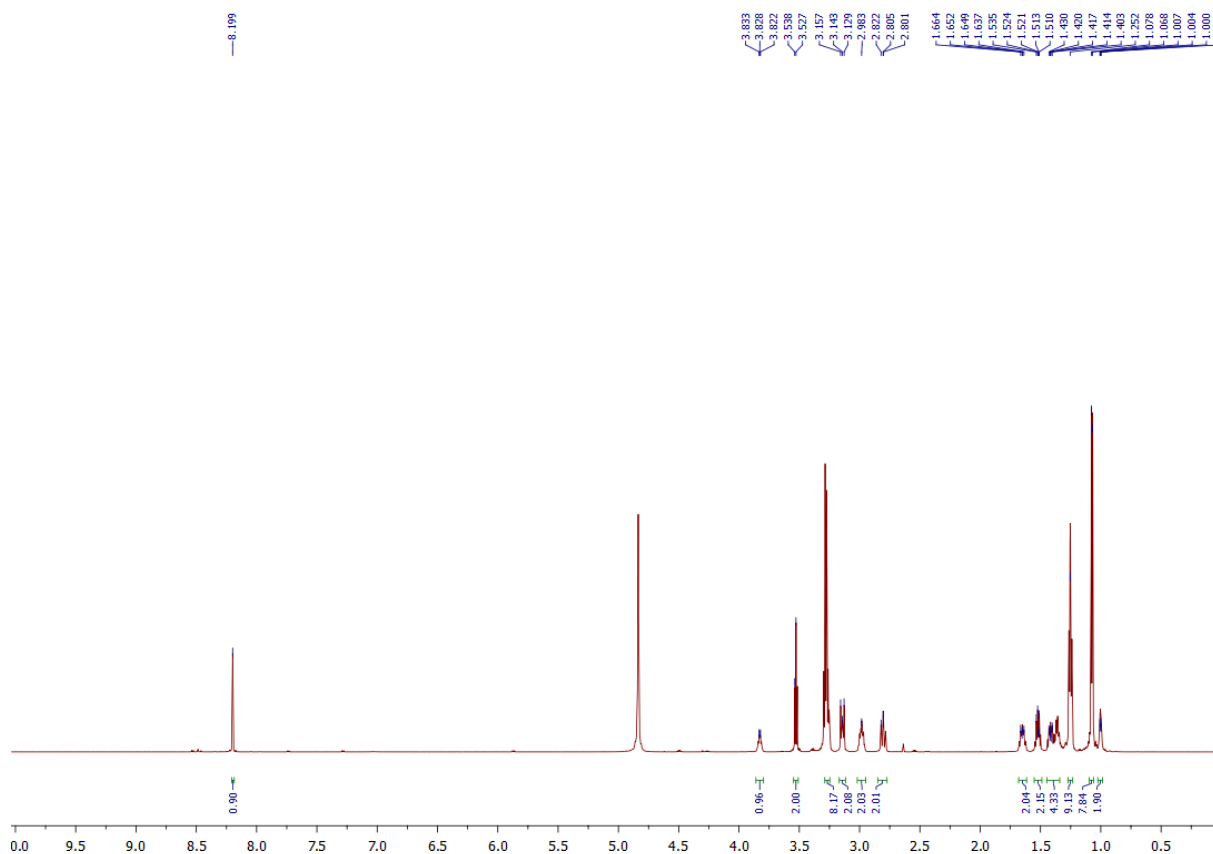
HRMS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{N}^+$ $[\text{M}]^+$ (m/z): obliczono: 242,28368; zmierzono: 242,28427;
 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3^-$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z): obliczono: 393,17327; zmierzono: 393,17322.

1.11. 5-amino-1-cyklopropylo-7-[(3S,5R)-3,5-dimetylopiperazyno-1-ilo]-6,8-difluoro-4-oksochinolino-3-karboksylan trietylo-(6-hydroksyheksylo)amoniowy (N6OHSPAR)

Sparflokscynę (1,66 g, 4,2 mmol, 1,2 eq) rozpuszczono w 20 cm³ chloroformu a N6OHBr (1,03 g, 3,6 mmol, 1,0 eq) a następnie dodawano stopniowo N6OHBr (1,03 g, 3,6 mmol, 1,0 eq) po wymianie jonowej anionu bromkowego na wodorotlenkowy. Reakcję prowadzono przez 24 h w temperaturze pokojowej a następnie zatężono na wyparce obrotowej. Otrzymano żółty osad. Nadmiar sparflokscyny usuwano przez rekrystalizację. Dodano 20 cm³ bezwodnego etanolu i umieszczono mieszaninę w zamrażarce na 15 min. Następnie filtrowano zbierając filtrat, który następnie zatężano na wyparce obrotowej. Osad suszono przez 24 h na liofilizatorze. Produkt był sypkim, żółtym osadem (0,94 g, 1,6 mmol, 44%).

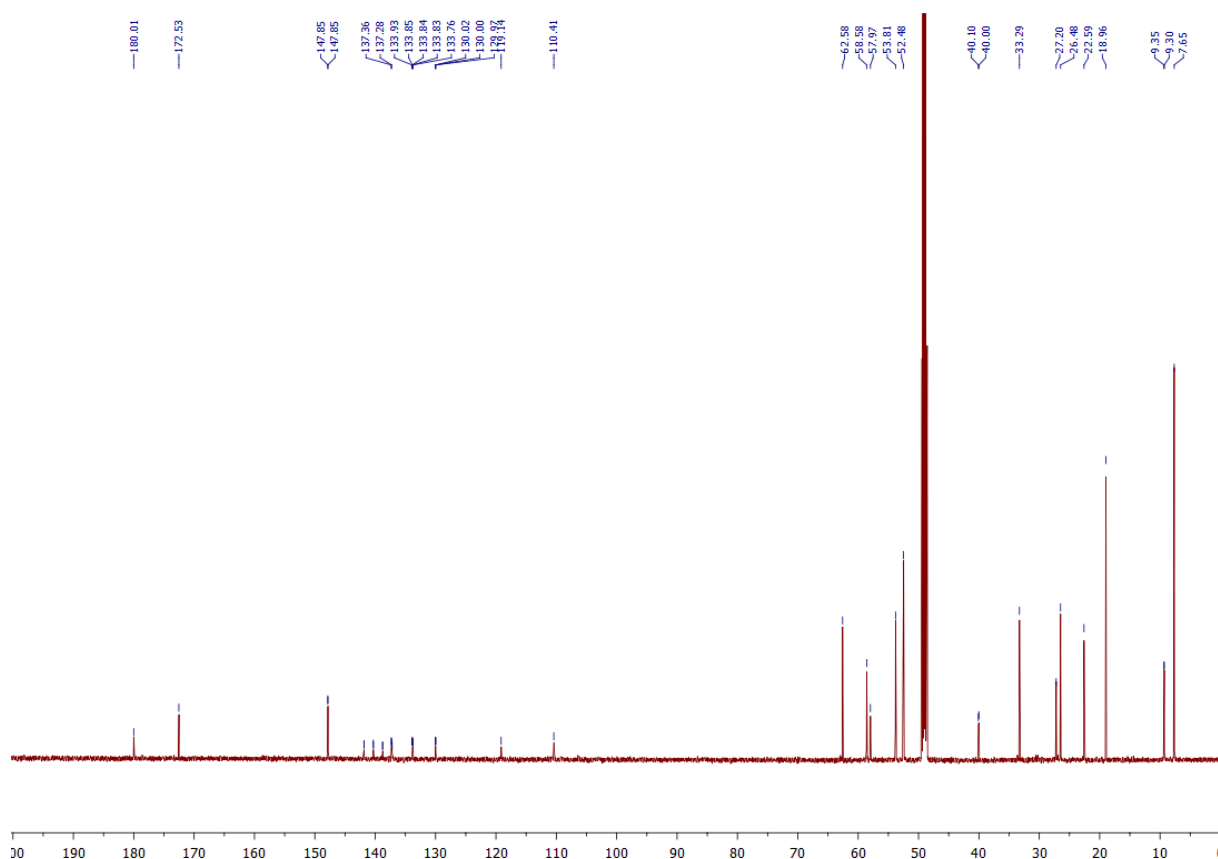


Schemat 20. Numeracja atomów w związku N6OHSPAR w analizie widm ¹H NMR.



Wykres 92. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku N6OHSPAR.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD , 298 K): δ (ppm): 8,20 (1H, s, H_3); 3,86-3,80 (1H, m, H_{4-1}); 3,53 (2H, t, $J_{\text{H}_5,\text{H}_6} = 6,4$ Hz, H_6); 3,29-3,24 (8H, m); 3,14 (2H, t, $J_{\text{H}_1,\text{H}_2} = 8,4$ Hz, H_1); 3,02-2,95 (2H, m, H_{11}); 2,80 (2H, t, $J_{\text{H}_{10b},\text{H}_{11}} = 10,5$ Hz, H_{10b}); 1,69-1,61 (2H, m, H_2); 1,55-1,50 (2H, m); 1,45-1,32 (4H, m, H_3 , H_4); 1,28-1,23 (9H, m); 1,10-1,06 (8H, m); 1,04-0,97 (2H, m);



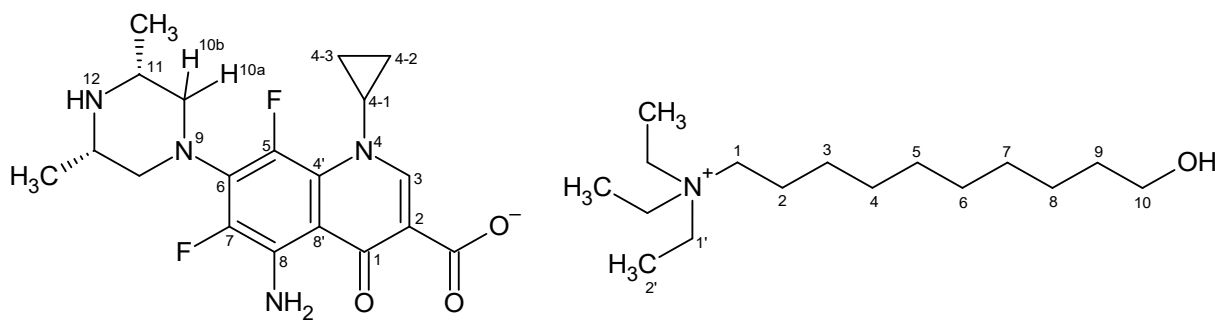
Wykres 93. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku N6OHSPAR.

^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD , 298 K): δ (ppm): 180,0; 172,5; 147,9; 141,1 (dd, $J = 234,1, 4,6$ Hz); 138,0 (dd, $J = 235,8, 5,6$ Hz); 137,3 (d, $J = 12,3$ Hz); 133,8 (dd, $J = 13,7, 11,6$ Hz); 130,0 (d, $J = 6,5$ Hz); 119,1; 110,4; 62,6; 58,6; 58,0; 53,8; 52,5; 40,1 (d, $J = 14,1$ Hz); 33,3; 27,2; 26,5; 22,6; 19,0; 9,3 (d, $J = 7,8$ Hz); 7,7;

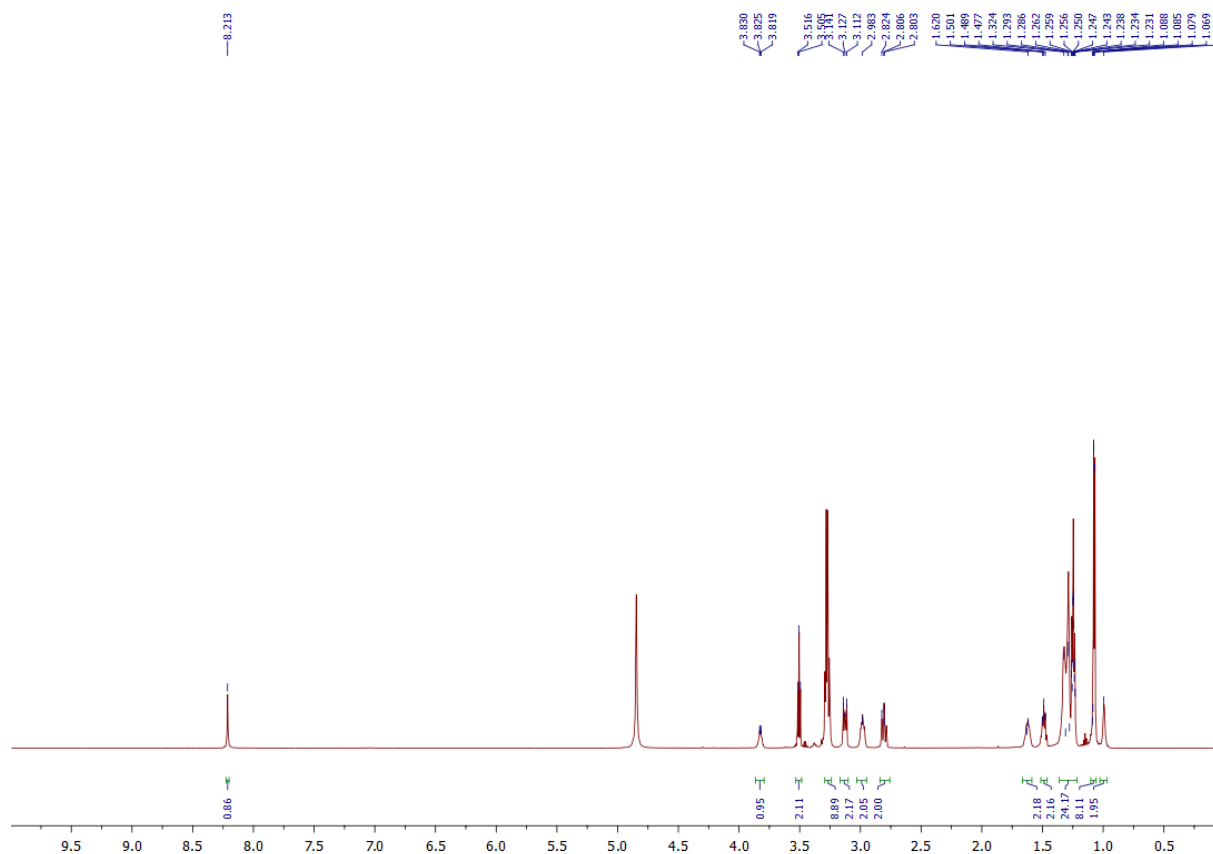
HRMS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{NO}^+$ $[\text{M}]^+$ (m/z): obliczono: 202,21599; znaleziono: 202,21668;
 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3^-$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z): obliczono: 393,17327; znaleziono: 393,17320.

1.12. 5-amino-1-cyklopropylo-7-[(3S,5R)-3,5-dimetylopiperazyno-1-ilo]-6,8-difluoro-4-oksochinolino-3-karboksylan trietylo-(10-hydroksydecylo)amoniowy (N10OHSPAR)

Sparflokscynę (1,11 g, 2,8 mmol, 1,2 eq) rozpuszczono w 20 cm³ chloroformu a następnie dodawano stopniowo N10OHBr (0,80 g, 2,4 mmol, 1,0 eq) po wymianie jonowej anionu bromkowego na wodorotlenkowy. Reakcję prowadzono przez 24 h w temperaturze pokojowej a następnie zatężono na wyparce obrotowej. Otrzymano żółty osad. Nadmiar sparflokscyny usuwano przez rekrytalizację. Dodano 20 cm³ bezwodnego etanolu i umieszczono mieszaninę w zamrażarce na 15 min. Następnie filtrowano zbierając filtrat, który następnie zatężano na wyparce obrotowej. Osad suszono przez 24 h na liofilizatorze. Produkt był sypkim, żółtym osadem (1,21 g, 1,9 mmol, 79%).

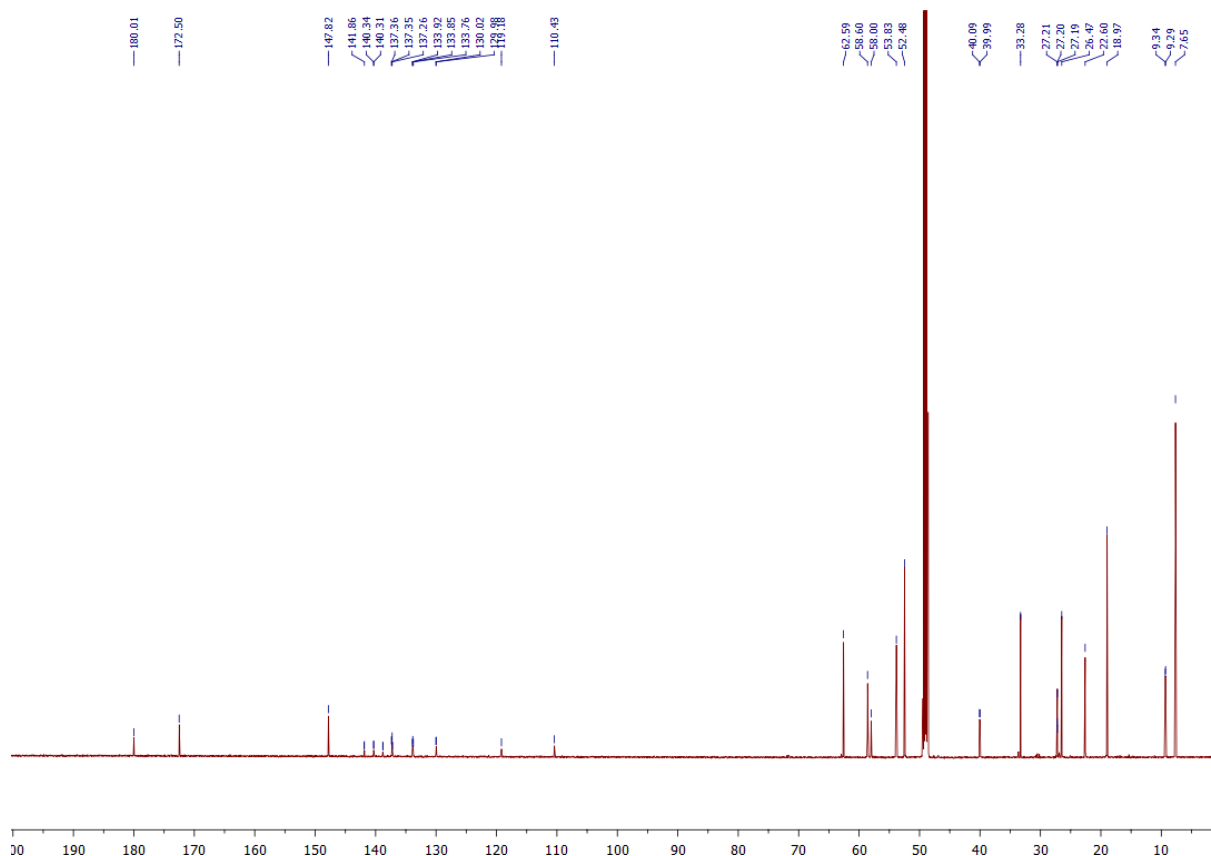


Schemat 21. Numeracja atomów w związku N10OHSPAR w analizie widm ¹H NMR.



Wykres 94. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku N10OHSPAR.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD , 298 K): δ (ppm): 8,21 (1H, s, H_3); 3,88-3,77 (1H, m, H_{4-1}); 3,51 (2H, t, $J_{\text{H}_5,\text{H}_6} = 6,6$ Hz, H_6); 3,29-3,24 (8H, m); 3,13 (2H, t, $J_{\text{H}_1,\text{H}_2} = 8,4$ Hz, H_1); 3,04-2,93 (2H, m, H_{11}); 2,81 (2H, t, $J_{\text{H}_{10b},\text{H}_{11}} = 10,5$ Hz, H_{10b}); 1,68-1,57 (2H, m, H_2); 1,49 (2H, q, $J = 6,7$ Hz); 1,37-1,22 (22H, m); 1,10-1,06 (7H, m); 1,02-0,96 (2H, m);



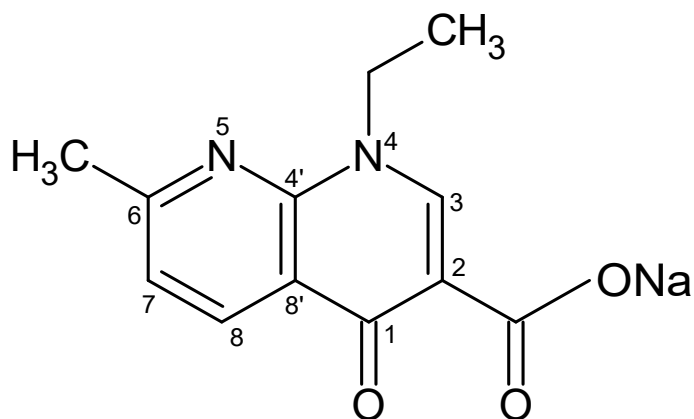
Wykres 95. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku N10OHSPAR.

^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD , 298 K): δ (ppm): 180,1; 172,5; 148,0; 141,0 (dd, $J = 234,0$, 4,7 Hz); 137,9 (dd, $J = 235,3$, 5,5 Hz); 137,4 (d, $J = 12,9$ Hz); 133,9 (t, $J = 12,5$ Hz); 130,0 (d, $J = 5,1$ Hz); 63,0; 58,6; 58,1; 53,8; 52,5; 40,1 (d, $J = 14,2$ Hz); 33,6; 30,6; 30,51; 30,48; 30,2; 27,4; 26,9; 22,6; 19,0; 9,3 (d, $J = 7,8$ Hz); 7,7;

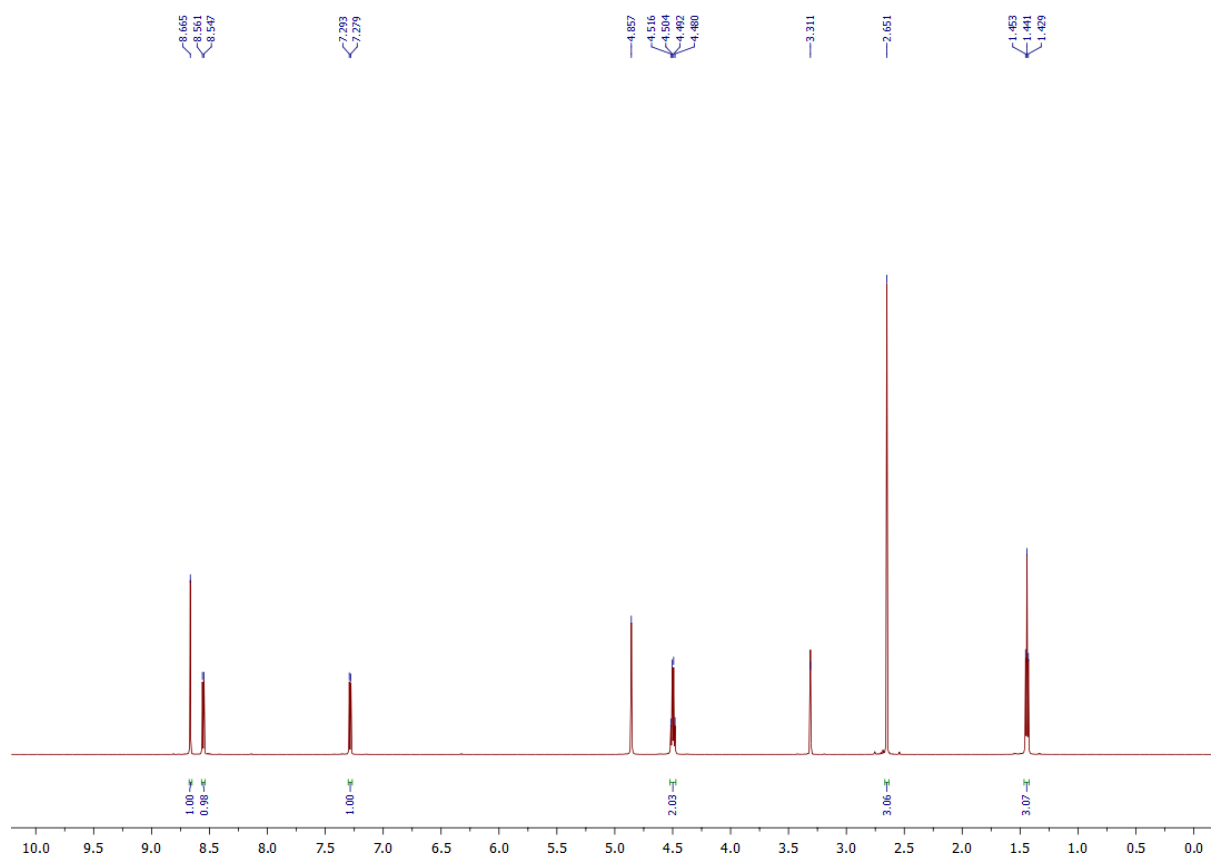
HRMS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{NO}^+$ $[\text{M}]^+$ (m/z): obliczono: 258,27859; znaleziono: 258,27925;
 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3^-$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z): obliczono: 393,17327; znaleziono: 393,17311.

1.13. 1-etylo-7-metylo-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyrydino-3-karboksylan sodu (NaNAL)

Wodorotlenek sodu (0,35 g, 8,75 mmol, 1,0 eq) rozpuszczono w 10 cm³ metanolu w kolbie okrągłodennej i dodawano porcjami roztwór kwasu nalidyksowego (2,24 g, 9,63 mmol, 1,1 eq) w 30 cm³ chloroformu. Reakcję prowadzono przez 2 dni w temperaturze pokojowej a następnie zatężono. Mieszaninę poreakcyjną ucierano, dodając porcjami 20 cm³ eteru dietylowego. Otrzymany osad przefiltrowano i suszono pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą pompy olejowej przez 8 h w $T=40^{\circ}\text{C}$. Otrzymano różowy osad (2,03 g, 7,99 mmol, 91%).

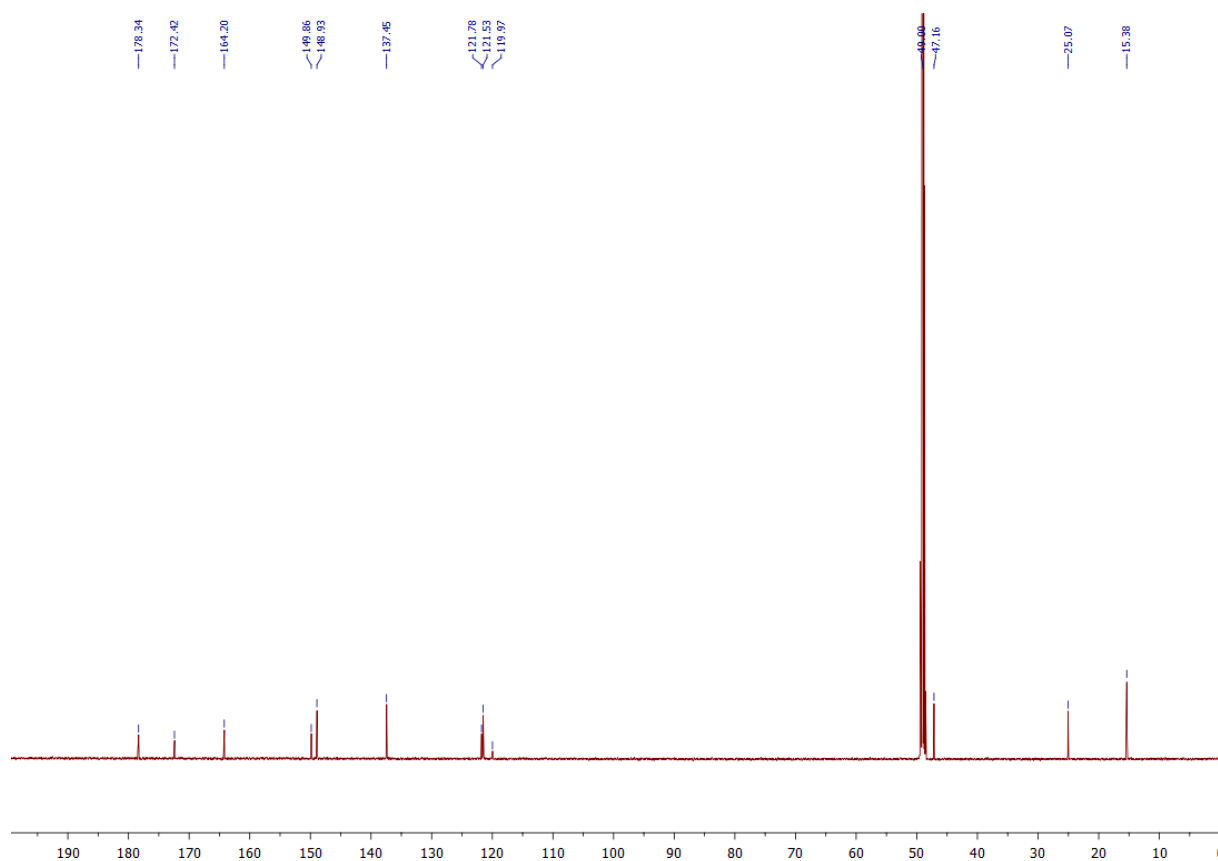


Schemat 22. Numeracja atomów w związku NaNAL w analizie widm ¹H NMR.



Wykres 96. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku NaNAL.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD , 298 K): δ (ppm): 8,67 (1H, s, H_3); 8,55 (1H, d, $J_{\text{H}_7,\text{H}_8} = 8,1$ Hz, H_8); 7,29 (1H, d, H_7); 4,50 (2H, q, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 7,2$ Hz, CH_2); 2,65 (3H, s, CH_3); 1,44 (3H, t, CH_3);



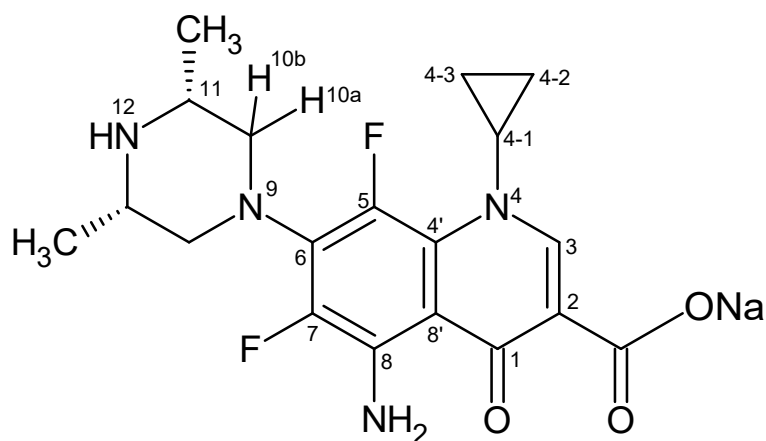
Wykres 97. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku NaNAL.

^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD , 298 K): δ (ppm): 178,3; 172,4; 164,2; 149,9; 148,9; 137,4; 121,8; 121,5; 120,0; 47,2; 25,1; 15,4;

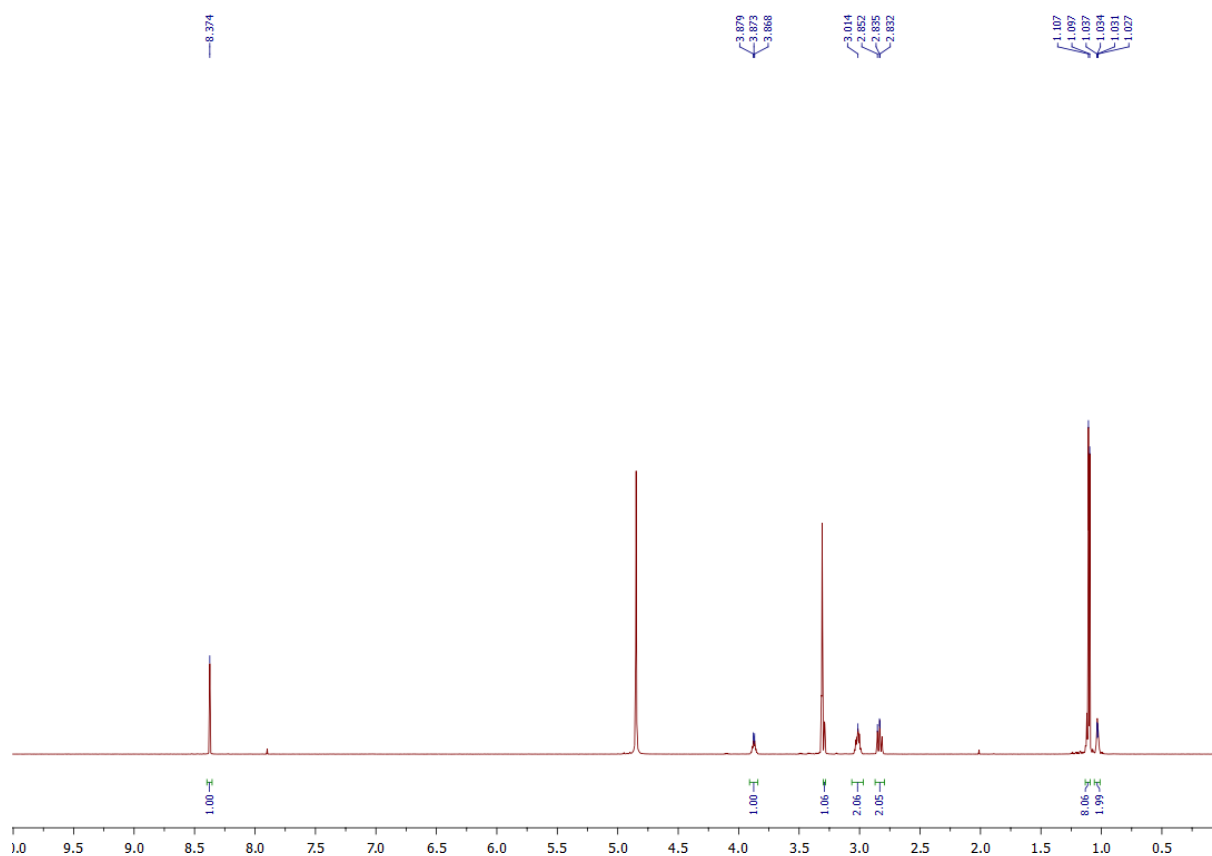
HRMS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z): obliczono: 255,07401; znaleziono: 255,07401.

1.1.4. 5-amino-1-cyklopropylo-7-[(3S,5R)-3,5-dimetylopiperazyno-1-ilo]-6,8-difluoro-4-oksochinolino-3-karboksylan sodu (NaSPAR)

Wodorotlenek sodu (0,24 g, 6,0 mmol, 1,0 eq) rozpuszczono w 10 cm³ metanolu w kolbie okrągłodennej i dodawano porcjami roztwór sparfloksacyny (2,59 g, 6,6 mmol, 1,1 eq) w 10 cm³ chloroformu. Reakcję prowadzono przez 2 dni w temperaturze pokojowej a następnie zatężono. Mieszaninę poreakcyjną ucierano, dodając porcjami 60 cm³ eteru dietylowego. Otrzymany osad przefiltrowano i suszono pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą pompy olejowej przez 36 h. Otrzymano żółty osad (2,44 g, 5,88 mmol, 98%).

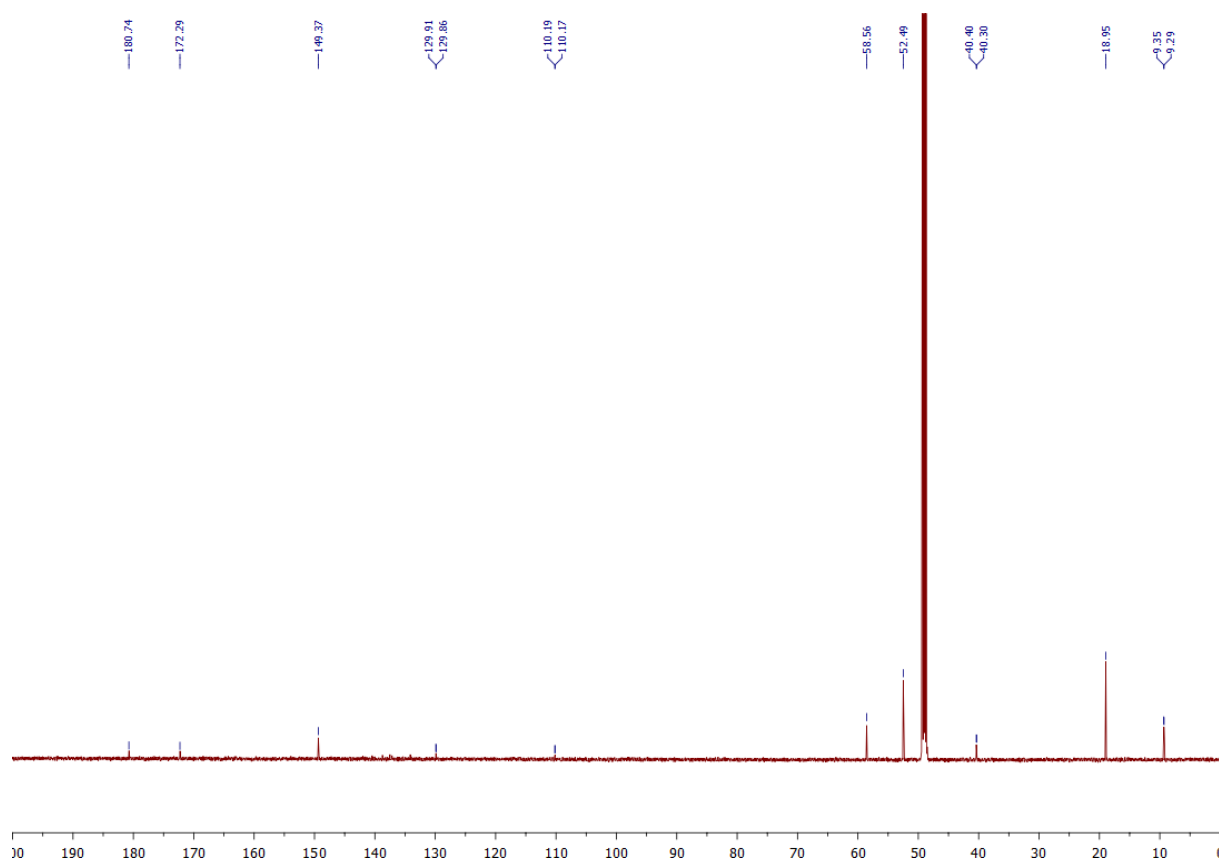


Schemat 23. Numeracja atomów w związku NaSPAR w analizie widm ¹H NMR.



Wykres 98. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku NaSPAR.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD , 298 K): δ (ppm): 8,37 (1H, s, H_3); 3,93-3,82 (1H, m, H_{4-1}); 3,29 (1H, br. s); 3,07-2,96 (2H, m, H_{11}); 2,89-2,78 (2H, m); 1,13-1,09 (8H, m); 1,05-1,00 (2H, m);



Wykres 99. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku NaSPAR.

^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD , 298 K): δ (ppm): 180,7; 172,3; 149,4; 129,9 (d, $J = 7,4$ Hz); 110,2; 58,6; 52,5; 40,4 (d, $J = 14,1$ Hz); 19,0; 9,32 (d, $J = 7,9$ Hz) (ze względu na wydajne rozszczepienie C-F, część sygnałów aromatycznych nie była wyraźnie wyodrębniona z linii bazowej widma);

HRMS (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z): obliczono: 415,15522; znaleziono: 415,15511.

2. Badania kalorymetryczne

Tabela 7. Podsumowanie danych kalorymetrycznych uzyskanych za pomocą różnicowej kalorymetrii skaningowej przy $p=101,3$ kPa i obliczonych objętościach molowych $V_m^{293,15\text{ K}}$ dla pochodnych chinolonu: temperatura topnienia (wartość onset) $T_{\text{fus},1}$, temperatura przemiany (wartość onset) $T_{\text{tr},1}$, entalpia topnienia $\Delta_{\text{fus}}H_1$ i entalpia przemiany $\Delta_{\text{tr}}H_1$.

Substancja	$T_{\text{fus},1} / \text{K}$	$\Delta_{\text{fus}}H_1 / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$T_{\text{tr},1} / \text{K}$	$\Delta_{\text{tr}}H_1 / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$V_m^{293,15\text{ K}} / \text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$	$T_{\text{fus},1}^{\text{lit}} / \text{K}$	$\Delta_{\text{fus}}H_1^{\text{lit}} / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
Chlorowodorek lomefloksacyny	582,2	-	-	-	204,7	383 [87]	-
Cynoksacyna	540,0	40	-	-	144,8	534 [88, 89]	-
Cyprofloksacyna	542,2	79	-	-	215,8	520-546 [90 -108]	64,0 [125]
Flumechina	528,9	33	-	-	171,4	527-532 [109]	-
Kwas nalidyksowy					172,9	500-503 [110]	-
Norfloksacyna	493,1	34	474,2	7	201,5	485-505 [111 - 120]	36,10 [125], 41,13 [126]
Ofloksacyna	546,9	41	-	-	227,3	498-544 [121 - 123]	-
Sparfloksacyna	537,4	34	343,7	8	247,8	533 [124]	

Niepewności standardowe wynoszą: $u(T) = 0,4$ K, $u_r(\Delta H) = 0,03$.

a) Obliczone zgodnie z metodą udziałów grupowych Bartona [127].

3. Równowagi fazowe

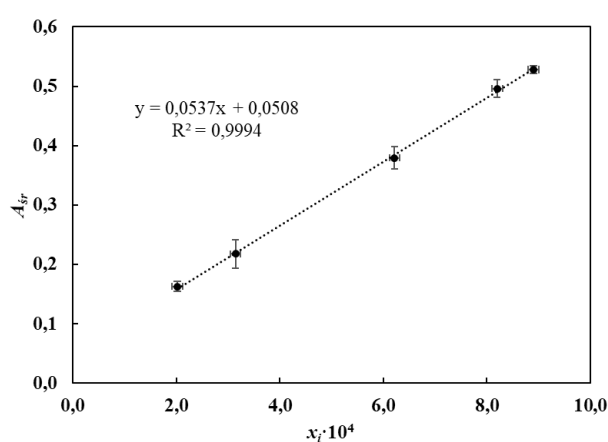
3.1. Porównanie metody dynamicznej ze spektrofotometryczną

Pomiary spektrofotometryczne prowadzono w zakresie długości fali od 190 do 350 nm przy szybkości skanowania $30 \text{ nm} \cdot \text{min}^{-1}$ oraz rejestracją wyników danych co 1 nm. Wykonano pięciopunktową krzywą kalibracyjną, przygotowując roztwory o odpowiednich stężeniach. Każdy roztwór mierzono trzykrotnie, a na podstawie uzyskanych danych obliczono odchylenia standardowe. Rejestrowano widmo absorpcji w całym zakresie, a obliczenia przeprowadzano względem charakterystycznego maksimum absorpcji ($\lambda = 228 \text{ nm}$) dla danej substancji.

Tabela 8. Wartości absorpcji w długości fali 228 nm ($A_{1-3}^{228 \text{ nm}}$) dla przygotowanych składów ($x_i \cdot 10^4$) dla układu {kwasu benzoowego (1) + woda (2)}, średnie wartości absorpcji w $\lambda=228 \text{ nm}$ ($A_{sr}^{228 \text{ nm}}$) oraz odchylenia standardowe.

$x_i \cdot 10^4$	$A_1^{228 \text{ nm}}$	$A_2^{228 \text{ nm}}$	$A_3^{228 \text{ nm}}$	$A_{sr}^{228 \text{ nm}}$
2,022	0,163	0,154	0,170	0,163±0,008
3,144	0,215	0,243	0,196	0,218±0,024
6,218	0,363	0,400	0,376	0,379±0,019
8,200	0,482	0,512	0,494	0,496±0,015
8,900	0,529	0,533	0,521	0,528±0,006

Standardowe niepewności pomiarowe wynosiły: $u(T/K) = 0,1$, $u(x_i) = 1 \cdot 10^{-5}$, $u(A) = 0,001$.

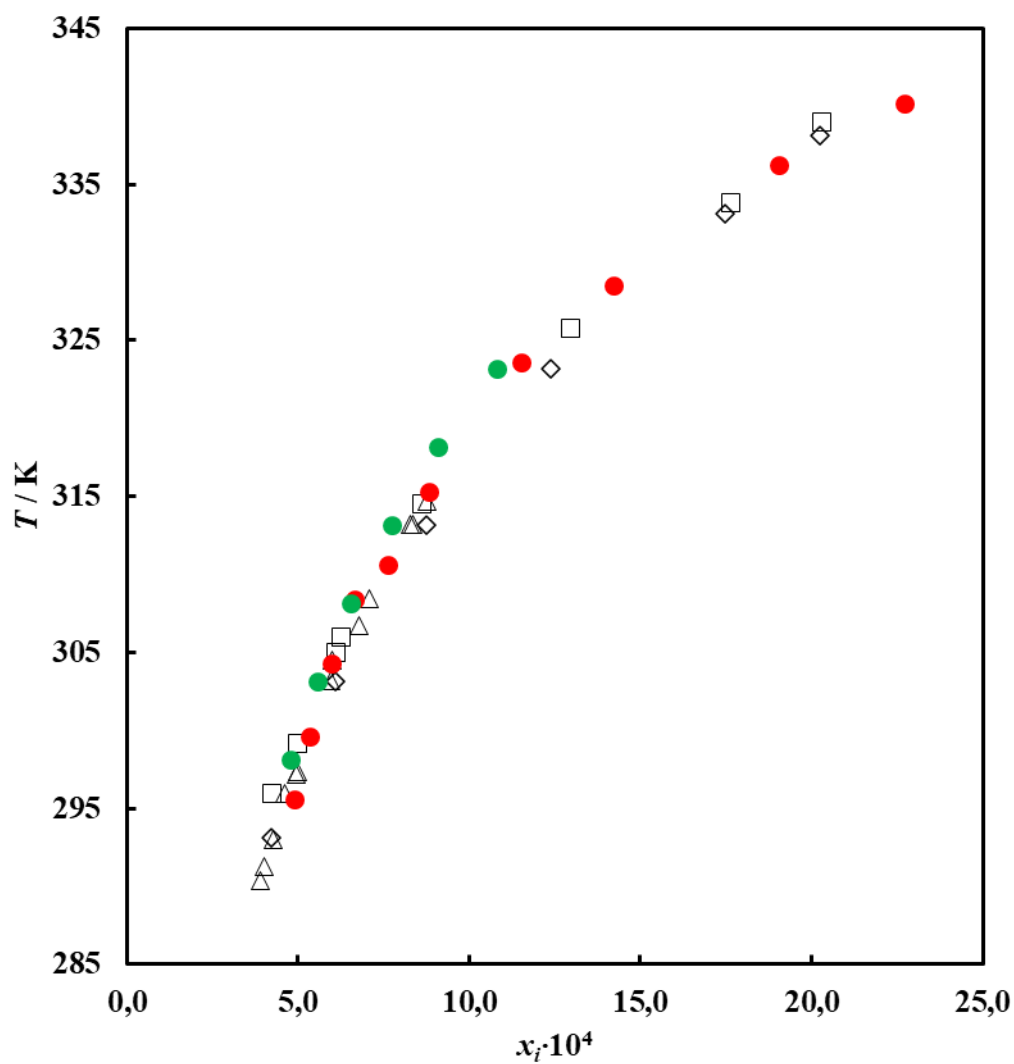


Wykres 100. Krzywa kalibracji dla układu {kwas benzoowy (1) + woda (2)} przy długości fali $\lambda=228 \text{ nm}$ w $T=298,2 \text{ K}$.

Tabela 9. Porównanie otrzymanych danych eksperymentalnych ułamków molowych i temperatur równowagi fazowej dla układu {kwas benzoowy (1) + woda (2)} za pomocą metody dynamicznej i spektrofotometrycznej oraz porównanie z danymi literaturowymi.

Otrzymane dane				Dane literaturowe			
Metoda dynamiczna		Metoda spektrofotometryczna		[128]	[129]	[130]	
$x_i \cdot 10^4$	T / K	$x_i \cdot 10^4$	T / K	$x_i \cdot 10^4$	T / K	$x_i \cdot 10^4$	T / K
4,883	295,60	4,789	298,15	4,243	295,95	4,210	293,15
5,325	299,60	5,582	303,15	4,979	299,15	6,100	303,15
5,964	304,29	6,534	308,15	6,098	304,95	8,750	313,15
6,664	308,41	7,734	313,15	6,275	305,95	12,390	323,15
7,622	310,58	9,077	318,15	8,600	314,55	17,460	333,15
8,820	315,29	10,802	323,15	12,950	325,75	20,240	338,15
11,516	323,59			17,650	333,85		
14,230	328,51			20,300	338,95		
19,046	336,25						
22,725	340,17						
						5,948	303,16
						5,980	304,48
						6,801	306,72
						7,071	308,44
						8,285	313,16
						8,354	313,18
						8,752	314,65

Standardowe niepewności pomiarowe: $u(T/K) = 0,1$, $u(x_i) = 1 \cdot 10^{-5}$.



Wykres 101. Eksperymentalne punkty wyznaczone dla równowagi fazowej w układzie dwuskładnikowym dla {kwas benzoowy (1) + woda (2)} porównane z danymi literaturowymi: (●) wyniki otrzymane metodą dynamiczno-wizualną, (●) wyniki otrzymane metodą spektrofotometryczną, (□, ◇, △) dane literaturowe.

3.2. Punkty eksperymentalne równowag fazowych ciało stałe - ciecz w układach dwuskładnikowych

Korelacje przeprowadzono za pomocą programu „Solid Liquid Equilibria Correlation & Prediction V1.2-1992 K. Domański” w DOSBox 0.74-3.

3.2.1. Pochodne chinolonów

Tabela 10. Punkty eksperymentalne dla równowag fazowych {pochodna chinolonu (1) + woda (2)} w układach dwuskładnikowych w postaci ułamków molowych x_1 i temperatury zaniku ostatniego kryształu fazy stałej T pod ciśnieniem $p = 101,3 \text{ kPa}$ ^{a)} i obliczone współczynniki aktywności γ_1 .

$x_1 \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K	γ_1 ^{d)}	$x_1 \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K	γ_1 ^{d)}	$x_1 \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K	γ_1 ^{d)}
Chlorowodorek lomeflokscyny			Cyprofloksacyna (kontynuacja)			Norfloksacyna (kontynuacja)		
8,8	296,0	-	0,043	316,2	-	0,170	323,2	-
9,0	298,2	-	0,055	323,2	-	0,205	328,2	-
9,9	311,7	-	Flumechina			Ofloksacyna		
10,4	316,3	-	0,21	298,2	-	0,40	298,0	105,8
11,0	318,9	-	0,23	303,2	-	0,60	304,2	84,8
11,2	320,5	-	0,26	308,2	-	0,70	307,8	80,7
12,1	328,3	-	0,28	313,2	-	0,80	314,2	85,2
12,9	335,9	-	0,32	318,2	-	0,90	319,2	87,3
13,4	338,7	-	0,38	323,2	-	1,00	323,4	88,2
13,8	340,7	-	Kwas nalidyksowy			1,10	327,0	88,6
14,5	344,2	-	0,028	298,2	-	1,20	331,1	90,9
Cynoksacyna			0,034	303,2	-	1,40	339,2	96,9
0,042	298,2	-	0,037	306,2	-	1,50	344,0	102,7
0,050	303,2	-	0,041	308,2	-	1,80	351,0	102,5
0,054	308,2	-	0,049	311,2	-	1,90	353,0	102,3
0,059	313,2	-	0,053	313,2	-	Sparfloksacyna		
0,071	318,2	-	0,068	318,2	-	0,037	298,2	-
0,099	323,2	-	0,087	323,2	-	0,045	303,2	-
Cyprofloksacyna			Norfloksacyna			0,051	308,2	-
0,021	298,2	-	0,073	303,2	-	0,059	313,2	-
0,028	303,2	-	0,091	308,2	-	0,073	318,2	-
0,033	308,2	-	0,112	313,2	-	0,092	323,2	-
0,039	313,2	-	0,137	318,2	-	0,132	328,2	-

Standardowe niepewności pomiarowe u wynoszą:

^{a)} $u(p/kPa) = 2$.

^{b)} $u(x_1) = 1 \cdot 10^{-6}$ dla cynoksacyny, cyprofloksacyny, kwasu nalidyksowego, norfloksacyny i sparfloksacyny.

$u(x_1) = 1 \cdot 10^{-5}$ dla flumechiny i ofloksacyny.

$u(x_1) = 1 \cdot 10^{-4}$ dla chlorowodoru lomeflokscyny.

^{c)} $u(T/K) = 0,1$.

^{d)} Obliczone na podstawie równania Wilsona dla ofloksacyny.

Tabela 11. Punkty eksperymentalne dla równowag fazowych {pochodna chinolonu (1) + etanol (2)} w układach dwuskładnikowych w postaci ułamków molowych x_1 i temperatury zaniku ostatniego kryształu fazy stałej T pod ciśnieniem $p = 101,3 \text{ kPa}$ ^{a)} i obliczone współczynniki aktywności γ_1 .

$x_1 \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)/ K}	γ_1 ^{d)}	$x_1 \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)/ K}	γ_1 ^{d)}	$x_1 \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)/ K}	γ_1 ^{d)}
Chlorowodorek lomeflokscyny			Flumechina			Kwas nalidyksowy (kontynuacja)		
0,30	298,2	-	1,5	301,9	22,0	16,0	340,3	20,3
0,32	303,2	-	1,7	309,9	27,4	Ofloksacyna		
0,38	308,2	-	2,3	315,2	25,1	1,0	296,6	5,0
0,41	313,2	-	3,4	320,7	21,2	1,2	302,6	5,8
0,44	318,2	-	5,3	328,7	18,4	1,5	311,3	7,3
0,50	323,2	-	6,2	331,7	17,6	2,0	319,1	8,1
Cynoksacyna			7,5	335,5	16,7	2,6	323,6	7,7
0,50	300,2	114,9	8,5	339,1	16,7	3,3	326,4	6,9
0,60	303,1	104,2	9,1	340,5	16,4	3,9	329,5	6,8
0,80	311,4	99,1	9,6	342,1	16,4	4,5	332,2	6,6
1,00	315,1	88,0	11,4	344,2	14,8	5,0	334,8	6,7
1,10	319,5	90,4	12,0	345,5	14,7	5,5	336,8	6,6
1,30	321,6	80,9	Kwas nalidyksowy			5,9	336,8	6,2
1,50	325,6	78,1	1,8	300,5	40,4	6,2	342,0	7,3
1,80	329,1	71,6	2,2	302,6	38,2	Sparflokscyna		
2,00	334,0	73,4	2,4	305,6	37,3	1,7	306,0	9,5
2,40	337,2	66,5	3,6	310,5	33,2	1,8	308,0	9,5
2,80	339,8	61,0	4,8	316,3	30,4	2,0	310,2	9,3
3,10	342,8	59,5	5,8	320,2	28,7	2,1	311,6	9,3
3,70	345,6	114,9	6,9	323,2	27,2	2,8	315,3	8,9
Cyprofloksacyna			7,6	325,3	26,3	6,0	331,8	8,0
0,015	298,2	-	8,2	325,3	25,7	6,5	334,3	7,9
0,022	303,2	-	9,2	326,3	24,7	8,4	339,9	7,6
0,030	308,2	-	10,7	333,6	23,5	9,9	342,8	7,4
0,039	313,2	-	13,6	337,3	21,6	18,3	353,4	6,7

Standardowe niepewności pomiarowe u wynoszą:

^{a)} $u(p/\text{kPa}) = 2$.

^{b)} $u(x_1) = 1 \cdot 10^{-6}$ dla cyprofloksacyny.

$u(x_1) = 1 \cdot 10^{-5}$ dla chlorowodoru lomeflokscyny i cynoksacyny.

$u(x_1) = 1 \cdot 10^{-4}$ dla flumechiny, kwasu nalidyksowego, ofloksacyny i sparflokscyny.

^{c)} $u(T/K) = 0,1$.

^{d)} Obliczone na podstawie równania Wilsona dla cynoksacyny, flumechiny, kwasu nalidyksowego, sparflokscyny i UNIQUAC dla ofloksacyny.

Tabela 12 Punkty eksperymentalne dla równowag fazowych {pochodna chinolonu (1) + 1-oktanol (2)} w układach dwuskładnikowych w postaci ułamków molowych x_1 i temperatury zaniku ostatniego kryształu fazy stałej T pod ciśnieniem $p = 101,3 \text{ kPa}$ ^{a)} i obliczone współczynniki aktywności γ_1 .

$x_1 \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K	γ_1 ^{d)}	$x_1 \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K	γ_1 ^{d)}	$x_1 \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K	γ_1 ^{d)}
Cynoksacyna			Flumechina (continued)			Norfloksacyna		
0,53	299,0	-	6,7	341,4	22,9	0,12	298,2	426,0
0,56	302,0	-	7,1	343,2	23,0	1,84	303,2	29,7
0,61	305,4	-	8,0	346,4	22,8	5,77	308,2	11,5
0,69	310,6	-	8,6	348,5	22,7	9,47	313,2	8,7
0,77	313,6	-	9,8	351,8	22,2	12,66	318,2	8,0
0,85	316,5	-	10,6	353,5	21,7	26,62	323,2	4,7
0,93	319,5	-	Kwas nalidyksowy			Ofloksacyna		
1,04	324,6	-	1,5	300,2	14,7	0,60	300,1	10,2
1,12	329,7	-	2,7	308,2	13,5	0,70	303,3	10,4
1,34	339,4	-	3,8	312,0	12,6	0,80	307,3	11,2
1,56	345,8	-	5,3	316,3	11,6	1,00	311,4	11,0
Cyprofloksacyna			6,7	321,0	10,9	1,30	316,3	10,9
0,011	303,2	-	7,8	323,5	10,4	1,60	319,9	10,5
0,013	308,2	-	9,0	325,3	9,9	1,90	323,6	10,5
0,016	311,2	-	10,3	327,4	9,5	2,00	326,0	10,2
0,018	313,2	-	12,5	331,5	8,9	2,50	329,0	10,3
0,023	316,2	-	14,7	334,3	8,3	2,60	331,7	11,2
0,025	318,2	-	16,4	336,6	8,0	2,90	336,2	12,2
0,032	323,2	-	17,7	338,3	7,7	Sparfloksacyna		
Flumechina			20,2	339,6	7,3	3,2	298,2	2,3
2,1	306,1	18,8	22,1	341,9	7,0	4,5	303,2	2,3
3,3	318,3	19,8	24,4	344,0	6,7	5,9	308,2	2,2
4,2	324,1	19,5	27,5	347,7	6,4	8,1	313,2	2,2
4,7	329,4	21,3	34,0	352,0	5,8	11,1	318,2	2,1
5,4	334,2	22,1	39,5	355,0	5,4	12,7	323,2	2,1
5,9	336,5	22,0	47,2	359,2	4,9			

Standardowe niepewności pomiarowe u wynoszą:

^{a)} $u(p/kPa) = 2$.

^{b)} $u(x_1) = 1 \cdot 10^{-6}$ dla cyprofloksacyny.

$u(x_1) = 1 \cdot 10^{-5}$ dla cynoksacyny, norfloksacyny i ofloksacyny.

$u(x_1) = 1 \cdot 10^{-4}$ dla flumechiny, kwasu nalidyksowego i sparfloksacyny.

^{c)} $u(T/K) = 0,1$.

^{d)} Obliczone na podstawie równania Wilsona dla kwasu nalidyksowego, norfloksacyny, sparfloksacyny; NRTL dla flumechiny; UNIQUAC dla ofloksacyny.

3.2.2. Ciecze jonowe

Tabela 13. Równowagi fazowe ciało stałe - ciecz dla układów dwuskładnikowych {IL (1) + woda (2)} pod ciśnieniem $p = 101,3 \text{ kPa}$ ^{a)}.

x_I ^{b)}	T ^{c)} / K	x_I ^{b)}	T ^{c)} / K	x_I ^{b)}	T ^{c)} / K
N6Br		N10Br (kontynuacja)		N6OHBr (kontynuacja)	
0,46068	366,0	0,34446	302,9	0,47540	308,3
0,40905	361,9	0,36549	308,0	0,53098	312,4
0,34685	354,6	0,37728	310,3	0,61802	317,5
0,30942	348,2	0,39041	312,9	0,69173	320,2
0,29488	345,5	0,41834	318,0	0,79035	323,8
0,26561	340,4	0,42300	319,2	0,92629	328,6
0,25258	338,5	0,45569	324,7	N10OHBr	
0,20915	327,0	0,49200	330,8	0,10702	302,7
0,19899	324,3	0,51375	333,9	0,11587	304,0
0,18888	319,4	0,52686	336,9	0,12874	305,9
0,17705	314,7	0,57758	343,6	0,15647	309,2
0,16566	310,7	0,62835	351,4	0,19683	313,5
0,15846	307,0	0,67071	356,4	0,23708	317,3
0,14883	302,1	0,76855	368,7	0,31849	323,5
0,13751	296,0	N6OHBr		0,49299	331,5
N10Br		0,36459	299,0		
0,31382	295,2	0,39600	303,2		
0,32870	298,9	0,43533	305,5		

Standardowe niepewności pomiarowe u wynoszą odpowiednio:

^{a)} $u(p/kPa) = 2$

^{b)} $u(x_I) = 1 \cdot 10^{-5}$ dla każdej substancji

^{c)} $u(T/K) = 0,1$

Tabela 14. Równowagi fazowe ciało stałe - ciecz dla układów dwuskładnikowych {IL (1) + etanol (2)} pod ciśnieniem $p = 101,3 \text{ kPa}$ ^{a)}.

x_I ^{b)}	T ^{c)} / K	x_I ^{b)}	T ^{c)} / K	x_I ^{b)}	T ^{c)} / K
N6Br		N10Br (kontynuacja)		N6OHBr (kontynuacja)	
0,47993	300,9	0,42837	319,8	0,75716	322,2
0,49298	306,0	0,43745	322,5	0,76921	323,5
0,51344	312,7	0,44410	324,4	0,78938	325,4
0,52904	315,9	0,44835	326,5	0,79190	325,7
0,54947	320,8	0,45328	327,7	0,81391	328,3
0,56958	325,9	0,45357	328,1	0,82998	329,7
0,58963	331,9	0,45816	330,2	0,85193	331,4
0,61199	335,3	0,46392	331,8	0,87586	333,1
0,63550	339,8	0,46936	334,1	0,90455	335,9
0,64668	342,1	0,47379	335,6	0,93157	338,3
0,65990	343,2	0,47799	336,9	0,96217	339,9
0,67539	345,5	0,48260	339,1	0,97676	340,9
0,70943	351,6	0,48882	340,3	N10OHBr	
0,72737	353,8	0,49381	342,2	0,23363	299,2
0,73915	355,9	0,49908	343,4	0,24230	301,3
0,75132	357,8	0,50374	344,9	0,29872	311,3
0,76789	358,7	0,50793	346,2	0,31662	312,7
0,78427	361,4	0,51370	347,9	0,34680	318,1
0,80283	363,2	0,52056	349,9	0,36748	319,8
0,81720	366,4	0,52406	351,8	0,39146	322,6
0,82846	367,6	0,53060	353,3	0,41028	324,6
0,84648	369,8	0,53230	353,9	0,43693	327,4
0,86192	371,4	0,53608	354,8	0,46533	329,8
N10Br		N6OHBr		0,49880	333,4
0,37035	297,8	0,58595	298,2	0,51983	335,2
0,38081	301,1	0,59755	300,7	0,55771	338,1
0,39187	305,7	0,61076	303,1	0,60648	342,1
0,39870	308,4	0,63987	307,8	0,65287	345,4
0,40359	310,3	0,66864	311,9	0,68724	348,2
0,40972	312,6	0,68718	313,8	0,74994	352,7
0,41852	316,0	0,70782	317,0		
0,42560	318,2	0,74376	320,5		

Standardowe niepewności pomiarowe u wynoszą odpowiednio:

^{a)} $u(p/kPa) = 2$

^{b)} $u(x_I) = 1 \cdot 10^{-5}$ dla każdej substancji

^{c)} $u(T/K) = 0,1$

Tabela 15. Równowagi fazowe ciało stałe - ciecz dla układów dwuskładnikowych {IL (1) + 1-oktanol (2)} pod ciśnieniem $p = 101,3 \text{ kPa}$ ^{a)}.

x_I ^{b)}	T ^{c)} / K	x_I ^{b)}	T ^{c)} / K	x_I ^{b)}	T ^{c)} / K
N6Br		N10Br (kontynuacja)		N6OHBr (kontynuacja)	
0,32520	294,0	0,30690	315,6	0,85685	332,1
0,34214	298,3	0,31841	317,9	0,87375	332,6
0,35831	301,3	0,33150	322,3	0,91339	333,4
0,37324	304,9	0,34758	327,1	N10OHBr	
0,39256	309,3	0,38036	333,0	0,01201	299,2
0,41141	312,7	0,41458	340,0	0,02261	305,1
0,43168	316,5	0,43528	342,1	0,03371	309,5
0,44736	319,3	0,47607	350,3	0,05284	315,2
0,47199	323,0	0,52317	358,3	0,07194	323,0
0,50722	329,3	N6OHBr		0,10519	328,9
0,53692	333,7	0,23674	299,5	0,14883	334,6
0,56461	338,2	0,30051	306,6	0,17233	337,2
0,60258	344,9	0,38754	313,0	0,20585	341,3
0,63561	351,4	0,44163	316,5	0,26671	346,4
0,68060	357,5	0,51991	319,8	0,31144	349,5
N10Br		0,59459	323,0	0,38887	353,2
0,25448	298,5	0,59471	323,1	0,46318	356,5
0,26299	303,1	0,68572	326,3	0,52612	358,5
0,27301	305,5	0,79388	330,1	0,61001	360,9
0,28444	308,5	0,81365	330,8		
0,29619	311,6	0,83583	331,4		

Standardowe niepewności pomiarowe u wynoszą odpowiednio:

^{a)} $u(p/\text{kPa}) = 2$

^{b)} $u(x_I) = 1 \cdot 10^{-5}$ dla każdej substancji

^{c)} $u(T/\text{K}) = 0,1$

3.2.3. API-IL

Tabela 16. Punkty eksperymentalne dla równowag fazowych {NAL-IL (1) + woda (2)} w układach dwuskładnikowych w postaci ułamków molowych x_I i temperatury zaniku ostatniego kryształu fazy stałej T pod ciśnieniem $p = 101,3$ kPa ^{a)}.

$x_I \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K	$x_I \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K	$x_I \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K
N6NAL		N10NAL (kontynuacja)		N6OHNAL (kontynuacja)	
0,78	313,1	1389,0	303,2	1,8	339,1
1,05	317,8	1396,6	305,3	2,2	343,6
1,11	318,4	2397,1	323,4	2,4	345,7
1,20	319,9	2445,8	323,2	3,5	354,9
1,64	324,1	3299,1	328,7	4,9	360,6
1,98	326,6	N6OHNAL		N10OHNAL	
2,29	329,3	0,71	307,8	34,9	323,4
3,18	333,3	0,79	317,7	42,3	324,5
3,32	334,4	0,90	319,6	58,5	326,5
3,38	334,8	0,99	322,8	77,2	328,4
N10NAL		1,10	325,7	92,6	330,1
1194,9	294,4	1,36	332,0	131,7	332,0
1204,2	294,9	1,56	336,0	174,6	333,4

Standardowe niepewności pomiarowe u wynoszą odpowiednio:

a) $u(p/kPa) = 2$.

b) $u(x_I) = 1 \cdot 10^{-4}$ dla N6NAL, N10NAL, N10OHNAL

$u(x_I) = 1 \cdot 10^{-5}$ dla N6OHNAL

c) $u(T/K) = 0,1$.

Tabela 17. Punkty eksperymentalne dla równowag fazowych {NAL-IL (1) + etanol (2)} w układach dwuskładnikowych w postaci ułamków molowych x_I i temperatury zaniku ostatniego kryształu fazy stałej T pod ciśnieniem $p = 101,3$ kPa ^{a)}.

$x_I \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K	$x_I \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K	$x_I \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K
N6NAL		N10NAL (kontynuacja)		N6OHNAL (kontynuacja)	
29,5	292,6	1656,6	311,1	127,7	311,9
58,0	300,0	2278,3	315,4	145,7	314,8
78,1	303,3	2391,5	315,7	183,2	317,4
80,0	303,9	2467,5	315,9	213,3	319,8
105,9	307,6	2566,3	316,4	237,9	321,4
112,2	308,6	2653,3	316,2	266,8	323,0
115,2	308,9	2700,8	316,6	332,7	326,0
156,8	312,8	3135,1	318,8	415,1	329,5
183,2	315,5	3169,3	318,6	616,8	335,3
189,5	315,8	3684,2	320,6	1076,4	343,3
259,9	320,3	3817,7	321,1	N10OHNAL	
288,8	321,5	3888,9	321,1	75,8	299,1
337,6	323,7	4013,4	321,2	84,2	301,9
360,9	324,6	4471,9	322,8	92,1	303,0
393,1	326,0	4853,2	324,0	99,9	305,2
N10NAL		5053,2	324,4	112,7	308,2
207,4	293,1	5560,8	325,4	132,7	312,1
357,7	297,7	5897,8	326,1	149,4	314,5
540,8	299,2	6958,3	327,7	160,5	315,7
670,1	301,2	N6OHNAL		185,0	318,1
836,9	303,7	66,9	298,0	250,5	325,4
964,9	304,7	75,8	302,5	287,0	328,4
1041,2	306,0	91,7	305,7		
1609,3	310,6	106,4	308,1		

Standardowe niepewności pomiarowe u wynoszą odpowiednio:

a) $u(p/\text{kPa}) = 2$.

b) $u(x_I) = 1 \cdot 10^{-4}$ dla każdej substancji.

c) $u(T/K) = 0,1$.

Tabela 18. Punkty eksperymentalne dla równowag fazowych {NAL-IL (1) + 1-oktanol (2)} w układach dwuskładnikowych w postaci ułamków molowych x_I i temperatury zaniku ostatniego kryształu fazy stałej T pod ciśnieniem $p = 101,3$ kPa ^{a)}.

$x_I \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K	$x_I \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K	$x_I \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K
N6NAL		N10NAL (kontynuacja)		N10OHNAL (kontynuacja)	
77,9	304,1	7162,5	325,7	138,2	313,0
104,9	306,7	N6OHNAL		145,54	145,5
117,2	309,6	157,2	304,5	153,5	314,0
127,6	311,1	170,1	306,5	165,0	315,1
131,7	311,6	186,8	308,2	178,4	316,0
136,7	312,0	205,0	311,2	200,6	317,3
345,7	324,0	229,9	313,1	226,2	318,1
355,9	324,5	254,8	314,5	252,0	319,1
376,3	325,8	300,9	318,3	270,0	319,4
607,8	333,3	337,7	319,9	300,7	320,2
635,6	333,6	370,8	322,3	336,0	321,7
808,5	337,6	429,2	325,0	375,4	322,3
934,9	338,6	485,3	326,8	424,9	323,8
1154,1	342,0	565,0	330,0	479,7	324,9
1774,7	347,6	749,1	335,7	531,4	325,4
N10NAL		991,11	339,9	620,52	620,5
377,4	300,8	N10OHNAL		685,10	685,1
2581,9	314,7	90,7	306,8	746,0	328,8
3256,7	317,0	93,0	307,2	756,7	329,0
4087,3	318,9	99,8	309,0	827,7	329,6
4555,3	320,1	106,8	310,5	913,9	331,0
5144,4	321,7	110,8	310,9		
5755,9	322,8	115,8	311,3		
6456,6	324,4	125,1	312,4		

Standardowe niepewności pomiarowe u wynoszą odpowiednio:

a) $u(p/\text{kPa}) = 2$.

b) $u(x_I) = 1 \cdot 10^{-4}$ dla każdej substancji.

c) $u(T/K) = 0,1$.

Tabela 19. Punkty eksperymentalne dla równowag fazowych {SPAR-IL (1) + woda (2)} w układach dwuskładnikowych w postaci ułamków molowych x_I i temperatury zaniku ostatniego kryształu fazy stałej T pod ciśnieniem $p = 101,3$ kPa ^{a)}.

$x_I \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K	$x_I \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K	$x_I \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K
N6SPAR		N10SPAR (kontynuacja)		N6OHSPAR (kontynuacja)	
23,0	310,0	17,0	315,4	1,25	353,6
27,0	311,6	19,0	318,2	1,54	358,4
34,0	314,7	21,0	320,5	1,79	362,7
39,0	317,7	25,0	322,4	1,92	363,9
48,0	319,3	29,0	324,9	1,95	364,4
55,0	321,1	32,0	325,4	N10OHSPAR	
63,0	323,5	39,0	327,5	0,20	325,7
75,0	326,4	45,0	329,7	0,26	333,5
88,0	328,4	61,0	332,4	0,27	335,0
110,0	331,1	84,0	336,6	0,29	337,7
154,0	335,4	123,0	341,5	0,30	339,8
174,0	336,6	191,0	346,1	0,30	340,0
210,0	338,4	N6OHSPAR		0,32	342,3
236,0	339,8	0,56	331,1	0,34	343,9
273,0	341,6	0,60	336,0	0,35	346,0
N10SPAR		0,63	337,3	0,38	348,8
14,0	309,5	0,71	340,4	0,40	350,5
15,0	313,0	0,92	346,0	0,45	352,9

Standardowe niepewności pomiarowe u wynoszą odpowiednio:

a) $u(p/\text{kPa}) = 2$.

b) $u(x_I) = 1 \cdot 10^{-4}$ dla N6SPAR, N10SPAR

$u(x_I) = 1 \cdot 10^{-5}$ dla N6OHSPAR i N10OHSPAR

c) $u(T/K) = 0,1$.

Tabela 20. Punkty eksperymentalne dla równowag fazowych {SPAR-IL (1) + etanol (2)} w układach dwuskładnikowych w postaci ułamków molowych x_I i temperatury zaniku ostatniego kryształu fazy stałej T pod ciśnieniem $p = 101,3 \text{ kPa}$ ^{a)}.

$x_I \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K	$x_I \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K	$x_I \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K
N6SPAR		N10SPAR (continued)		N6OHSPAR (kontynuacja)	
1208,0	308,0	997,0	334,1	261,4	347,2
1299,0	313,2	1306,0	336,8	280,2	347,7
1398,0	318,6	1606,0	339,1	293,6	349,1
1489,0	324,4	N6OHSPAR		299,7	349,1
1606,0	330,8	5,7	299,6	299,7	349,1
1777,0	337,3	8,4	305,7	N10OHSPAR	
1960,0	343,6	11,6	310,1	8,0	299,7
2177,0	350,4	12,0	310,2	11,9	303,2
N10SPAR		12,7	12,7	13,8	304,8
67,0	301,5	31,8	319,4	15,4	306,1
82,0	307,3	35,6	322,0	19,3	309,2
96,0	308,9	41,8	322,8	22,5	311,1
111,0	311,3	51,4	325,9	26,8	313,3
148,0	314,5	78,1	330,7	34,6	316,2
187,0	316,3	95,8	333,8	43,8	318,9
238,0	319,0	122,1	337,3	63,0	323,6
337,0	322,4	152,7	341,1	72,0	325,3
408,0	324,4	174,2	341,9	89,6	328,6
678,0	330,1	197,6	343,5	111,1	331,8
739,0	331,0	207,5	344,3	161,2	337,0
795,0	332,1	224,1	345,2		

Standardowe niepewności pomiarowe u wynoszą odpowiednio:

a) $u(p/\text{kPa}) = 2$.

b) $u(x_I) = 1 \cdot 10^{-4}$ dla każdej substancji.

c) $u(T/\text{K}) = 0,1$.

Tabela 21. Punkty eksperymentalne dla równowag fazowych {SPAR-IL (1) + 1-oktanol (2)} w układach dwuskładnikowych w postaci ułamków molowych x_I i temperatury zaniku ostatniego kryształu fazy stałej T pod ciśnieniem $p = 101,3$ kPa ^{a)}.

$x_I \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K	$x_I \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K	$x_I \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K
N6SPAR		N6SPAR (kontynuacja)		N6OHSPAR (kontynuacja)	
817,0	297,6	794,0	345,1	345,0	349,6
850,0	302,8	901,0	347,0	406,8	351,2
886,0	307,7	964,0	348,4	433,4	352,9
905,0	310,2	1042,0	350,0	477,3	354,6
961,0	318,3	1180,0	351,9	N10OHSPAR	
1117,0	333,0	1263,0	352,5	20,5	328,8
1196,0	340,3	N6OHSPAR		23,8	331,4
1282,0	345,2	51,0	320,7	26,0	332,5
1365,0	351,4	88,1	328,6	33,5	336,1
1472,0	358,9	100,7	331,1	44,0	340,9
N10SPAR		117,6	333,2	47,6	342,3
189,0	310,2	162,4	338,1	48,8	342,7
257,0	320,1	248,8	343,5	55,3	344,4
288,0	323,4	295,2	346,3	63,2	346,2
343,0	326,4	301,3	346,7	77,0	349,5
463,0	333,4	318,7	348,0	94,7	352,3
548,0	337,1	325,5	348,4	112,1	355,5
612,0	339,1	336,5	349,0		

Standardowe niepewności pomiarowe u wynoszą odpowiednio:

a) $u(p/kPa) = 2$.

b) $u(x_I) = 1 \cdot 10^{-4}$ dla każdej substancji.

c) $u(T/K) = 0,1$.

3.2.4. Sole sodowe API

Tabela 22. Punkty eksperymentalne dla równowag fazowych {Na-API (1) + rozpuszczalnik (2)} w układach dwuskładnikowych w postaci ułamków molowych x_I i temperatury zaniku ostatniego kryształu fazy stałej T pod ciśnieniem $p = 101,3$ kPa ^{a)}.

$x_I \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K	$x_I \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K	$x_I \cdot 10^4$ ^{b)}	T ^{c)} / K
{NaNAL (1) + woda (2)}		{NaNAL (1) + etanol (2)} (kontynuacja)		{NaSPAR (1) + etanol (2)} (kontynuacja)	
0,168	300,2	138,46	325,0	15,32	303,4
0,203	302,6	147,75	326,0	16,13	304,7
0,258	305,7	174,46	329,0	17,58	306,0
0,291	308,1	184,42	330,4	18,78	307,8
0,365	311,5	202,51	333,2	20,06	308,8
0,621	315,5	{NaNAL (1) + 1-oktanol (2)}		21,83	309,7
1,492	327,1	37,35	300,6	24,65	312,1
2,026	331,2	44,52	302,9	32,21	316,4
2,534	333,9	48,97	304,1	38,96	319,6
2,646	335,0	49,12	304,3	55,14	325,7
3,395	338,2	56,76	306,0	77,95	332,0
4,678	343,3	{NaSPAR (1) + woda (2)}		99,54	337,8
5,033	344,3	0,34	327,4	{NaSPAR (1) + 1-oktanol (2)}	
5,512	346,3	0,42	332,4	46,24	316,0
7,303	352,8	0,52	337,9	61,35	320,4
9,043	356,3	0,79	344,7	73,61	323,2
{NaNAL (1) + etanol (2)}		0,86	347,0	79,94	324,2
34,40	297,4	0,90	347,0	96,24	327,4
39,61	300,2	0,93	348,0	107,45	329,3
42,34	302,7	1,20	350,8	113,03	330,2
56,77	307,9	2,10	359,3	118,66	331,1
66,48	310,6	2,75	362,9	121,24	331,4
74,43	312,3	2,76	364,0	123,25	332,0
78,95	314,1	{NaSPAR (1) + etanol (2)}		125,73	332,4
84,99	315,4	12,16	299,0	128,74	332,8
105,35	319,2	12,88	300,6		
124,77	322,3	13,19	300,9		

Standardowe niepewności pomiarowe u wynoszą odpowiednio:

a) $u(p/\text{kPa}) = 2$.

b) $u(x_I) = 1 \cdot 10^{-4}$ dla NaNAL i NaSPAR w etanolu i 1-oktanolu

$u(x_I) = 1 \cdot 10^{-5}$ dla NaNAL i NaSPAR w wodzie

c) $u(T/K) = 0,1$.

3.3. Parametry uzyskane za pomocą równań w Wilsona, NRTL, UNIQUAC dla równowag {API/IL/API-IL/Na-API (1) + rozpuszczalnik (2)}

Tabela 23. Zestawienie parametrów uzyskanych w wyniku korelacji równaniami Wilsona, NRTL i UNIQUAC równowag fazowych ciało stałe – ciecz układów dwuskładnikowych {API (1) + rozpuszczalnik (2)} wraz z odchyleniami standardowymi.

Substancja	Rozpuszczalnik	Parametry równań				Odchylenie standardowe		
		Wilson	NRTL		UNIQUAC	Wilson	NRTL	UNIQUAC
		$\Delta\lambda_{12}\Delta\lambda_{21}$	$\Delta g_{12}\Delta g_{21}$	α	$\Delta u_{12}\Delta u_{21}$	σ_T	σ_T	σ_T
		J·mol ⁻¹	J·mol ⁻¹		J·mol ⁻¹	K	K	K
Cynoksacyna	Etanol	10614,31	-74,81	0,10	-125,27	1,01	1,29	1,08
		1451,61	11830,79		3917,67			
Flumechina	Etanol	7640,1	-3051,3	0,70	-435,09	1,49	1,5	1,57
		1208,3	15589,1		2935,39			
	1-Oktanol	5567,42	12018,91	0,45	-	3,54	3,45	-
	101337	6841,98						
Kwas nalidyksowy	Etanol	6973,62	-910,45	0,75	-117,06	1,17	1,4	1,2
		1084,59	8447,37		2338,24			
	1-Oktanol	14047,1	-1021,33	0,60	-75,16	2,47	3,26	3,61
	-3109,23	8010,16	1692,52					
Norfloksacyna	1-Oktanol	8516,57	-639,69	0,85	-26,61	25,2	25,24	25,68
		-807,55	7881,4		1392,42			
Ofloksacyna	Woda	2725,22	11971,29	0,45	116906,4	4,34	6,63	8,7
		122480,9	10660,98		3057,65			
	Etanol	-1201,01	9504,07	0,55	6737,68	2,45	2,8	2,41
	27748,56	3791,21	-869,17					
Sparfloksacyna	1-Oktanol	2710,56	11716,09	0,45	4878,78	1,58	1,66	1,13
		113660	4709,81		-1027,57			
	Etanol	1893,07	-1470,03	0,80	2194,41	2,01	2,06	2,02
	3227,37	7331,29	75,22					
1-Oktanol	2412,88	-65,6	0,95	-11,25	1,11	1,16	1,13	
		-112,51		1996,54				377,21

3.4. Parametry uzyskane za pomocą równania Apelblata dla równowag {API/IL/API-IL/Na-API (1) + rozpuszczalnik (2)}

Opisu za pomocą równania Apelblata dokonano według wzoru (57.):

$$\ln x_i = a + \frac{b}{T} + c \ln T \quad (57.)$$

a, b, c - stałe empiryczne;

x_i – ułamek molowy składnika i ;

T – temperatura.

Wyznaczono entalpię (ΔH_d), entropię (ΔS_d) oraz entalpię swobodną (58.-62.). W tym celu ustalono liniową zależność między $\ln x_i$ i $\frac{1}{T}$. Uzyskano wartość nachylenia funkcji (A) i wyraz wolny (B).

$$\ln x_i = -\frac{\Delta H_d}{RT} + \frac{\Delta S_d}{R} \quad (58.)$$

$$\ln x_i = A \frac{1}{T} + B \quad (59.)$$

$$\Delta H_d = -AR \quad (60.)$$

$$\Delta S_d = BR \quad (61.)$$

Gdzie:

R - uniwersalna stała gazowa.

$$\Delta G_d = \Delta H_d - T\Delta S_d \quad (62.)$$

ΔG_d – entalpia swobodna.

3.4.1. Chinolony

Tabela 24. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {API (1) + woda (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.

Substancja	a	b	c	$RAD \cdot 10^2$	R^2	$x_i^{298,2 K} \cdot 10^4$	$x_i^{310,2 K} \cdot 10^4$
Cynoksacyna	-1240,335	54040,871	183,717	0,756	0,9709	0,044 0,042*	0,056
Cyprofloksacyna	328,783	-18763,591	-48,951	0,315	0,9948	0,021 0,021*	0,035
Flumechina	-573,131	24010,718	84,566	0,226	0,9933	0,209 0,210*	0,261
Kwas nalidyksowy	-607,837	23603,049	90,541	0,123	0,9988	0,027 0,028*	0,046
Chlorowodorek lomefloksacyny	-98,123	3409,074	13,982	0,082	0,9960	8,917 8,960*	9,947
Norfloxacin	-46,915	-1844,846	7,205	0,059	0,9998	0,058	0,099
Ofloksacyna	227,192	-13587,781	-33,634	0,342	0,9868	0,446	0,690
Sparfloksacyna	-1089,894	46640,481	161,646	0,459	0,9929	0,038 0,037*	0,053

*Wartości wyznaczone eksperymentalnie

Tabela 25. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {API (1) + etanol (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.

Substancja	a	b	c	$RAD \cdot 10^2$	R^2	$x_i^{298,2 K} \cdot 10^4$	$x_i^{310,2 K} \cdot 10^4$
Cynoksacyna	-235,675	7009,436	35,491	0,248	0,9965	0,475	0,776
Cyprofloksacyna	1262,394	-63024,035	-186,820	0,053	1,0000	0,015 0,015*	0,034
Flumechina	-383,359	13391,512	57,808	0,454	0,9912	1,144	1,969
Kwas nalidyksowy	235,919	-16185,298	-33,418	0,310	0,9944	1,554	3,397
Chlorowodorek lomefloksacyny	-22,240	-1123,224	2,735	0,312	0,9829	0,298 0,300*	0,384
Ofloksacyna	-647,567	26256,105	96,587	0,525	0,9861	1,020	1,527
Sparfloksacyna	-384,723	13449,898	58,019	0,688	0,9894	1,181	2,035 2,020*

*Wartości wyznaczone eksperymentalnie

Tabela 26. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {API (1) + 1-oktanol (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.

Substancja	a	b	c	$RAD \cdot 10^2$	R^2	$x_i^{298,2 K} \cdot 10^4$	$x_i^{310,2 K} \cdot 10^4$
Cynoksacyna	97,373	-7113,089	-14,640	0,194	0,9949	0,504	0,712
						0,534*	
Cyprofloksacyna	-622,876	23557,230	92,998	0,490	0,9877	0,008	0,015
Flumechina	-111,466	2012,252	16,852	0,198	0,9962	1,662	2,489
Kwas nalidyksowy	294,124	-19866,020	-41,502	0,114	0,9992	1,271	3,254
Norfloxacin	11997,821	-568786,695	-1772,884	5,517	0,9633	0,155	7,306
						0,120*	
Ofloksacyna	132,546	-10623,480	-18,742	0,328	0,9938	0,518	0,981
Sparfloksacyna	569,555	-31258,715	-82,979	0,395	0,9958	3,139	6,863
						3,170*	

*Wartości wyznaczone eksperymentalnie

Tabela 27. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {API (1) + woda (2)}.

Substancja	A	$-B \cdot 10^{-3}$	$\Delta H_d / kJ \cdot mol^{-1}$	$\Delta S_d / J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$	$\Delta G_d^{298.2 K} / kJ \cdot mol^{-1}$
Cynoksacyna	-2,442	2,974	24,729	-20,304	30,782
Cyprofloksacyna	-1,025	3,580	29,763	-8,521	32,303
Flumechina	-3,318	2,234	18,572	-27,587	26,797
Kwas nalidyksowy	2,255	4,504	37,448	18,746	31,858
Chlorowodorek lomefloksacyny	-3,509	1,052	8,747	-29,174	17,445
Norfloxacin	1,749	4,117	34,229	14,538	29,894
Ofloksacyna	-1,018	2,659	22,110	-8,465	24,634
Sparfloksacyna	0,507	3,899	32,418	4,212	31,163

Tabela 28. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {API (1) + etanol (2)}.

Substancja	A	$-B \cdot 10^{-3}$	$\Delta H_d / kJ \cdot mol^{-1}$	$\Delta S_d / J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$	$\Delta G_d^{298.2 K} / kJ \cdot mol^{-1}$
Cynoksacyna	4,815	4,426	36,795	40,033	24,859
Cyprofloksacyna	6,536	5,940	49,387	54,340	33,186
Flumechina	8,703	5,345	44,437	72,359	22,863
Kwas nalidyksowy	9,822	5,528	45,956	81,663	21,608
Chlorowodorek lomefloksacyny	-3,808	1,972	16,397	-31,659	25,836
Ofloksacyna	5,753	4,488	37,309	47,833	23,048
Sparfloksacyna	9,078	5,453	45,340	75,476	22,837

Tabela 29. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {API (1) + 1-oktanol (2)}.

Substancja	A	$-B \cdot 10^{-3}$	$\Delta H_d / kJ \cdot mol^{-1}$	$\Delta S_d / J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$	$\Delta G_d^{298.2 K} / kJ \cdot mol^{-1}$
Cynoksacyna	-1,767	2,416	20,087	-14,691	24,467
Cyprofloksacyna	4,502	5,544	46,092	37,432	34,932
Flumechina	3,134	3,551	29,522	26,058	21,753
Kwas nalidyksowy	12,023	6,212	51,647	99,958	21,844
Norfloxacin	52,029	18,584	154,510	432,567	25,541
Ofloksacyna	5,853	4,680	38,910	48,662	24,401
Sparfloksacyna	10,453	5,511	45,819	86,909	19,907

3.4.2. Ciecze jonowe

Tabela 30. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {IL (1) + woda (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.

Substancja	a	b	c	$RAD \times 10^2$	R^2	$x_i^{298,2 K}$	$x_i^{310,2 K}$
N6Br	-206,109	8346,876	30,919	0,063	0,9990	0,143	0,164
N10Br	-36,925	608,500	5,925	0,026	0,9997	0,324	0,379
N6OHBr	-384,409	15150,311	58,368	0,109	0,9986	0,354	0,496
N10OHBr	-57,072	-1869,480	10,682	0,112	0,9995	0,084	0,162

Tabela 31. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {IL (1) + etanol (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.

Substancja	a	b	c	$RAD \times 10^2$	R^2	$x_i^{298,2 K}$	$x_i^{310,2 K}$
N6Br	-85,658	3374,532	12,916	0,019	0,9992	0,472	0,507
N10Br	-20,051	344,574	3,143	0,006	0,9996	0,373	0,403
N6OHBr	-139,345	5514,539	21,116	0,014	0,9996	0,585	0,657
N10OHBr	-76,588	1617,633	12,229	0,041	0,9992	0,225	0,296

Tabela 32. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {IL (1) + 1-oktanol (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.

Substancja	a	b	c	$RAD \times 10^2$	R^2	$x_i^{298,2 K}$	$x_i^{310,2 K}$
N6Br	-0,920	-1049,864	0,591	0,040	0,9991	0,342	0,401
N10Br	-77,437	2555,181	11,845	0,050	0,9984	0,252	0,289
N6OHBr	-292,855	10235,505	45,111	0,063	0,9994	0,222	0,350
N10OHBr	168,287	-13761,724	-22,201	0,378	0,9960	0,013	0,032

Tabela 33. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {IL (1) + woda (2)}.

Substancja	A	$-B \times 10^{-3}$	$\Delta H_d / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\Delta S_d / \text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$	$\Delta G_d^{298,2 \text{ K}} / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
N6Br	4,090	1,827	15,189	34,008	5,049
N10Br	3,328	1,333	11,079	27,673	2,829
N6OHBr	9,435	3,137	26,078	78,445	2,689
N10OHBr	15,096	5,245	43,607	125,511	6,186

Tabela 34. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {IL (1) + etanol (2)}.

Substancja	A	$-B \times 10^{-3}$	$\Delta H_d / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\Delta S_d / \text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$	$\Delta G_d^{298,2 \text{ K}} / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
N6Br	2,412	0,963	8,010	20,054	2,031
N10Br	1,292	0,683	5,675	10,745	2,472
N6OHBr	3,532	1,223	10,165	29,366	1,410
N10OHBr	6,362	2,350	19,540	52,894	3,770

Tabela 35. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {IL (1) + 1-oktanol (2)}.

Substancja	A	$-B \times 10^{-3}$	$\Delta H_d / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\Delta S_d / \text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$	$\Delta G_d^{298,2 \text{ K}} / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
N6Br	3,088	1,241	10,317	25,671	2,664
N10Br	2,968	1,305	10,850	24,680	3,492
N6OHBr	12,148	4,089	33,995	101,002	3,881
N10OHBr	17,350	6,451	53,637	144,248	10,630

3.4.3. API-IL

Tabela 36. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {NAL-IL (1) + woda (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.

Substancja	a	b	c	$RAD \cdot 10^2$	R^2	$x_i^{298,2 K} \cdot 10^4$	$x_i^{310,2 K} \cdot 10^4$
N6NAL	-425,158	13735,046	64,704	0,129	0,9991	0,29	0,64
N10NAL	-918,404	39964,264	137,300	0,295	0,9953	1245,72	1570,38
N6OHNAL	-638,842	27281,200	94,357	0,190	0,9968	0,59	0,71
N10OHNAL	-2344,589	98829,879	351,860	0,437	0,9963	2,35	6,78

Tabela 37. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {NAL-IL (1) + etanol (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.

Substancja	a	b	c	$RAD \cdot 10^2$	R^2	$x_i^{298,2 K} \cdot 10^4$	$x_i^{310,2 K} \cdot 10^4$
N6NAL	162,950	-13887,140	-21,358	0,115	0,9992	49,04	127,99
N10NAL	736,404	-41812,526	-105,188	0,162	0,9958	425,69	1523,95
N6OHNAL	-713,868	28007,169	107,918	0,179	0,9983	63,63	118,74
N10OHNAL	-251,023	7637,996	38,697	0,109	0,9986	72,648	124,139

Tabela 38. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {NAL-IL (1) + 1-oktanol (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.

Substancja	a	b	c	$RAD \cdot 10^2$	R^2	$x_i^{298,2 K} \cdot 10^4$	$x_i^{310,2 K} \cdot 10^4$
N6NAL	-278,387	6818,777	43,926	0,215	0,9984	52,676	123,046
N10NAL	1991,805	-102359,524	-289,987	0,082	0,9999	237,250	1494,604
N6OHNAL	-430,456	15693,187	65,532	0,105	0,9989	117,069	202,775
N10OHNAL	-1944,673	82546,604	291,788	0,126	0,9966	49,024	109,291

Tabela 39. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {NAL-IL (1) + woda (2)}.

Substancja	A	$-B \cdot 10^{-3}$	$\Delta H_d / kJ \cdot mol^{-1}$	$\Delta S_d / J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$	$\Delta G_d^{298.2 K} / kJ \cdot mol^{-1}$
N6NAL	13,721	7,268	60,424	114,073	26,413
N10NAL	6,939	2,687	22,343	57,695	5,141
N6OHNAL	3,757	4,174	34,705	31,234	25,393
N10OHNAL	45,951	16,689	138,748	382,032	24,845

Tabela 40. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {NAL-IL (1) + etanol (2)}.

Substancja	A	$-B \cdot 10^{-3}$	$\Delta H_d / kJ \cdot mol^{-1}$	$\Delta S_d / J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$	$\Delta G_d^{298.2 K} / kJ \cdot mol^{-1}$
N6NAL	19,036	7,259	60,35	158,27	13,16
N10NAL	27,462	9,118	75,81	228,32	7,73
N6OHNAL	16,257	6,405	53,25	135,16	12,96
N10OHNAL	10,065	4,478	37,23	83,68	12,28

Tabela 41. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {NAL-IL (1) + 1-oktanol (2)}.

Substancja	A	$-B \cdot 10^{-3}$	$\Delta H_d / kJ \cdot mol^{-1}$	$\Delta S_d / J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$	$\Delta G_d^{298.2 K} / kJ \cdot mol^{-1}$
N6NAL	19,490	7,410	61,604	162,040	13,291
N10NAL	35,688	11,692	97,211	296,706	8,748
N6OHNAL	13,299	5,335	44,352	110,569	11,386
N10OHNAL	29,163	10,457	86,937	242,460	14,648

Tabela 42. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {SPAR-IL (1) + woda (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.

Substancja	a	b	c	$RAD \cdot 10^2$	R^2	$x_i^{298,2 K} \cdot 10^4$	$x_i^{310,2 K} \cdot 10^4$
N6SPAR	-795,496	30994,614	120,191	0,199	0,9982	11,82	24,29
N10SPAR	-1593,090	69633,039	237,396	0,316	0,9953	9,57	13,32
N6OHSPAR	-554,021	23538,270	81,532	0,262	0,9964	0,27	0,31
N10OHSPAR	-99,372	1676,466	14,418	0,105	0,9948	0,09	0,13

Tabela 43. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {SPAR-IL (1) + etanol (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.

Substancja	a	b	c	$RAD \cdot 10^2$	R^2	$x_i^{298,2 K} \cdot 10^4$	$x_i^{310,2 K} \cdot 10^4$
N6SPAR	-136,454	5246,731	20,473	0,064	0,9988	1098,79	1247,57
N10SPAR	-1143,286	46055,909	172,613	0,331	0,9967	48,16	110,95
N6OHSPAR	-49,255	-5253,111	10,382	0,192	0,9981	4,44	13,22
N10OHSPAR	158,543	-14523,508	-20,545	0,133	0,9994	7,254	21,232

Tabela 44. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {SPAR-IL (1) + 1-oktanol (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.

Substancja	a	b	c	$RAD \cdot 10^2$	R^2	$x_i^{298,2 K} \cdot 10^4$	$x_i^{310,2 K} \cdot 10^4$
N6SPAR	-93,991	3527,644	13,981	0,044	0,9993	820,828	901,645
N10SPAR	-657,035	27633,758	98,301	0,128	0,9990	139,627	187,136
N6OHSPAR	-131,288	-224,558	21,956	0,139	0,9987	9,627	23,572
N10OHSPAR	-365,448	11597,851	55,903	0,099	0,9992	3,244	6,538

Tabela 45. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {SPAR-IL (1) + woda (2)}.

Substancja	A	$-B \cdot 10^{-3}$	$\Delta H_d / kJ \cdot mol^{-1}$	$\Delta S_d / J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$	$\Delta G_d^{298.2 K} / kJ \cdot mol^{-1}$
N6SPAR	20,157	8,146	67,723	167,582	17,758
N10SPAR	18,935	7,994	66,466	157,429	19,528
N6OHSPAR	4,796	4,868	40,470	39,871	28,582
N10OHSPAR	-0,925	3,220	26,773	-7,688	29,066

Tabela 46. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {SPAR-IL (1) + etanol (2)}.

Substancja	A	$-B \cdot 10^{-3}$	$\Delta H_d / kJ \cdot mol^{-1}$	$\Delta S_d / J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$	$\Delta G_d^{298.2 K} / kJ \cdot mol^{-1}$
N6SPAR	2,648	1,471	12,232	22,012	5,669
N10SPAR	25,366	9,259	76,975	210,897	14,096
N6OHSPAR	21,213	8,635	71,789	176,361	19,207
N10OHSPAR	19,649	8,005	66,558	163,365	17,850

Tabela 47. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {SPAR-IL (1) + 1-oktanol (2)}.

Substancja	A	$-B \cdot 10^{-3}$	$\Delta H_d / kJ \cdot mol^{-1}$	$\Delta S_d / J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$	$\Delta G_d^{298.2 K} / kJ \cdot mol^{-1}$
N6SPAR	0,924	1,030	8,560	7,685	6,269
N10SPAR	12,150	5,051	41,997	101,013	11,880
N6OHSPAR	18,534	7,647	63,581	154,092	17,639
N10OHSPAR	16,555	7,486	62,241	137,638	21,204

3.4.4. Na-API

Tabela 48. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {Na-API (1) + rozpuszczalnik (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.

Układ	a	b	c	$RAD \cdot 10^2$	R^2	$x_i^{298,2 K} \cdot 10^4$	$x_i^{310,2 K} \cdot 10^4$
{NaNAL (1) + woda (2)}	257,116	-19512,493	-35,623	0,312	0,9977	0,125	0,384
{NaNAL (1) + etanol (2)}	-159,768	2894,873	25,344	0,121	0,9985	34,949	65,255
{NaNAL (1) + 1-oktanol (2)}	-956,215	36866,359	145,113	0,056	0,9994	31,163	79,928
{NaSPAR (1) + woda (2)}	-1142,922	51178,271	168,586	0,228	0,9980	0,218	0,220
{NaSPAR (1) + etanol (2)}	-154,753	2172,083	24,690	0,125	0,9986	11,191	22,365
{NaSPAR (1) + 1-oktanol (2)}	567,492	-32906,351	-81,439	0,059	0,9994	10,228	29,424

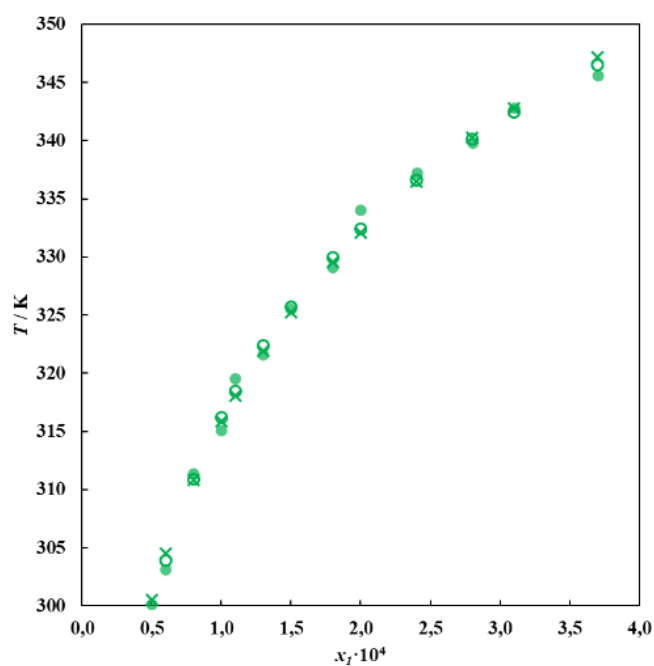
Tabela 49. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {Na-API (1) + rozpuszczalnik (2)}.

Układ	A	$-B \cdot 10^{-3}$	$\Delta H_d / kJ \cdot mol^{-1}$	$\Delta S_d / J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$	$\Delta G_d^{298,2 K} / kJ \cdot mol^{-1}$
{NaNAL (1) + woda (2)}	15,344	7,916	65,81	127,57	27,78
{NaNAL (1) + etanol (2)}	11,374	5,084	42,27	94,56	14,08
{NaNAL (1) + 1-oktanol (2)}	18,127	7,131	59,28	150,71	14,35
{NaSPAR (1) + woda (2)}	11,336	7,137	59,334	94,249	31,234
{NaSPAR (1) + etanol (2)}	12,116	5,647	46,946	100,736	16,911
{NaSPAR (1) + 1-oktanol (2)}	15,001	6,436	53,508	124,715	16,324

3.5. Porównanie opisu równowag fazowych za pomocą równań Apelblata oraz w oparciu o teorię stężenia lokalnego

W wyniku zastosowania równań termodynamicznych obliczono na podstawie danego modelu m. in. temperatury, oznaczone jako T^{cal} , odpowiadające zadanym ułamkom molowym. Z kolei w przypadku równania Apelblata, dla zadanej temperatury obliczono odpowiadający jej ułamek molowy danej substancji. W celu porównania temperatury obliczonej na podstawie równania Apelblata z innymi modelami, rozwiązywano nieliniowe równanie transcendentalne względem T , wykorzystując narzędzie Solver w programie Excel. Temperatura była wyznaczana dla zadanego składu molowego (x_i) poprzez minimalizację funkcji celu $|x_i^{exp} - x_i^{APL}|$, tak aby różnica ta osiągnęła wartość minimalną. Obliczone różnice przedstawiono jako pierwiastek średniego błędu (RMSE). Wartości RMSE wyznaczono osobno dla ułamków molowych uzyskanych z równania Apelblata względem wartości eksperymentalnych ($RMSE\ x_i^{APL} \cdot 10^4$), dla temperatur obliczonych przy użyciu równania Apelblata oraz metod opartych na teorii stężenia lokalnego ($RMSE\ T^{cal,1-cal,2}$). Wyniki przedstawiono w Wykresach 102-107 oraz w Tabelach 50-55. Średni błąd obliczanego ułamka molowego, oszacowanego na podstawie temperatury wyznaczonej metodą numeryczną, wynosił $1 \cdot 10^{-6}$. Z kolei średni błąd pomiędzy temperaturami obliczonymi na podstawie różnych modeli korelacyjnych wynosił 1,6 K. Wartość ta uwzględnia również dane z układu {norfloksacyna (1) + 1-oktanol (2)}, w którym stwierdzono potencjalny brak pełnego ustalenia stanu równowagi fazowej.

Cynoksacyna



Wykres 102. Zestawienie opisu równowagi fazowej równaniem w oparciu o teorię stężenia lokalnego oraz równaniem Apelblata dla równowagi {cynoksacyna (1) + etanol (2)}, gdzie: (●) punkty eksperymentalne, (○) opis równaniem Apelblata, (×) opis równaniem Wilsona.

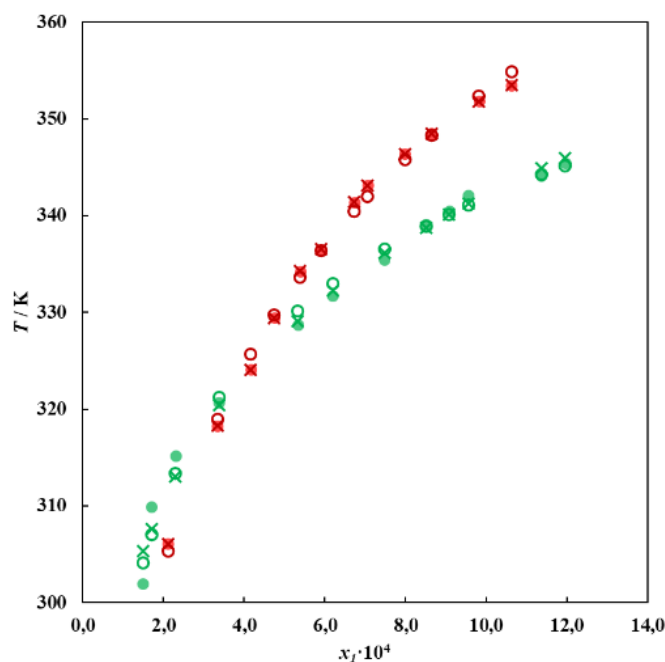
Tabela 50. Wartości temperatur uzyskanych eksperymentalnie (T^{exp}) oraz obliczonych ($T^{cal,1}$, $T^{cal,2}$) dla danych ułamków molowych dla równowagi {cynoksacyna (1) + etanol (2)}

$x_i^{exp} \cdot 10^4$	T^{exp} / K	$T^{cal,1} / K$	$T^{cal,2} / K$
Etanol			
0,5	300,2	300,5	299,4
0,6	303,1	304,5	303,9
0,8	311,4	310,8	310,9
1,0	315,1	315,9	316,2
1,1	319,5	318,0	318,5
1,3	321,6	321,9	322,4
1,5	325,6	325,2	325,7
1,8	329,1	329,6	330,0
2,0	334,0	332,1	332,4
2,4	337,2	336,5	336,6
2,8	339,8	340,3	340,1
3,1	342,8	342,8	342,5
3,7	345,63	347,15	346,48
RMSE $x_i^{APL} \cdot 10^4$		0,012	
RMSE $T^{cal,1-cal,2} / K$		0,6	

$T^{cal,1}$ – równanie Wilsona

$T^{cal,2}$ – równanie Apelblata

Flumechina



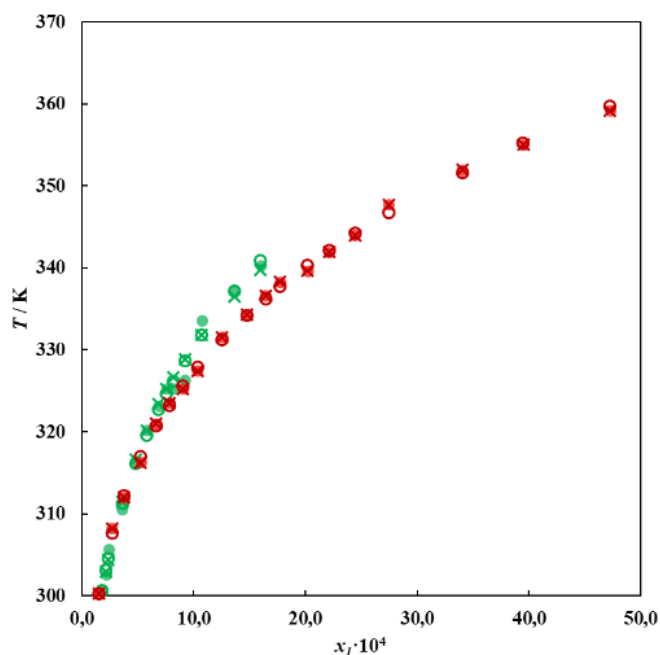
Wykres 103. Zestawienie opisu równowag fazowych równaniami w oparciu o teorię stężenia lokalnego oraz równaniem Apelblata dla równowag {flumechina (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: (●) punkty eksperymentalne, (○) opis równaniem Apelblata, (×) opis równaniem Wilsona w etanolu, oraz NRTL w 1-oktanolu. Na zielono zaznaczono punkty w etanolu, na czerwono w 1-oktanolu.

Tabela 51. Wartości temperatur uzyskanych eksperymentalnie (T^{exp}) oraz obliczonych ($T^{cal,1}$, $T^{cal,2}$) dla danych ułamków molowych dla równowagi {flumechina (1) + rozpuszczalnik (2)}

$x_i^{exp} \cdot 10^4$	T^{exp} / K	$T^{cal,1} / K$	$T^{cal,2} / K$	$x_i^{exp} \cdot 10^4$	T^{exp} / K	$T^{cal,1} / K$	$T^{cal,2} / K$
Etanol				1-Oktanól			
1,5	301,9	305,4	304,1	2,1	306,1	312,6	305,3
1,7	309,9	307,6	307,1	3,3	318,3	322,3	319,0
2,3	315,2	313,1	313,4	4,2	324,1	327,8	325,7
3,4	320,7	320,4	321,2	4,7	329,4	330,4	329,7
5,3	328,7	329,1	330,1	5,4	334,2	333,6	333,6
6,2	331,7	332,3	333,0	5,9	336,5	335,8	336,4
7,5	335,5	336,1	336,5	6,7	341,4	338,8	340,5
8,5	339,1	338,7	338,9	7,1	343,2	340,3	342,0
9,1	340,5	340,1	340,1	8,0	346,4	343,2	345,8
9,6	342,1	341,3	341,1	8,6	348,5	345,1	348,3
11,4	344,2	344,9	344,2	9,8	351,8	348,4	352,3
12,0	345,5	346,0	345,2	10,6	353,5	350,4	354,8
RMSE $x_i^{APL} \cdot 10^4$		0,017		RMSE $x_i^{APL} \cdot 10^4$		0,023	
RMSE $T^{cal,1-cal,2} / K$		0,8		RMSE $T^{cal,1-cal,2} / K$		1,6	

$T^{cal,1}$ – dla równowagi w etanolu równanie Wilsona, w 1-oktanolu równanie NRTL

Kwas nalidyksowy



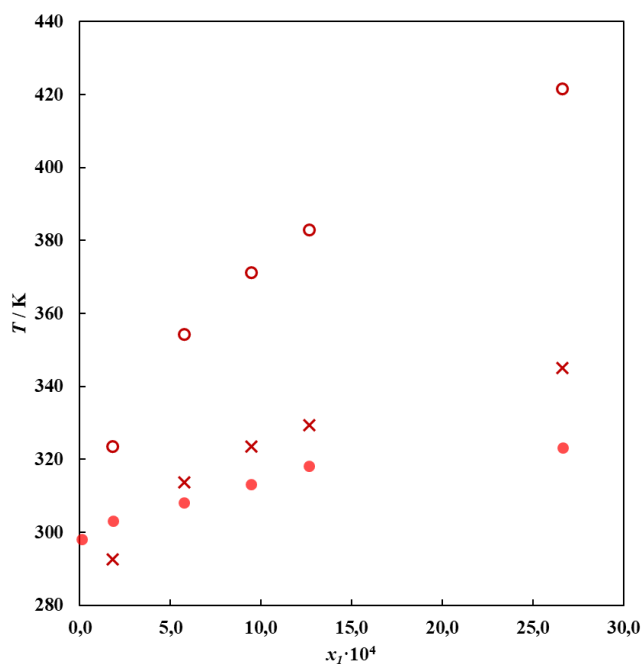
Wykres 104. Zestawienie opisu równowag fazowych równaniami w oparciu o teorię stężenia lokalnego oraz równaniem Apelblata dla równowag {kwas nalidyksowy (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: (●) punkty eksperymentalne, (○) opis równaniem Apelblata, (×) opis równaniem Wilsona w etanolu oraz 1-oktanolu. Na zielono zaznaczono punkty w etanolu, na czerwono w 1-oktanolu.

Tabela 52. Wartości temperatur uzyskanych eksperymentalnie (T^{exp}) oraz obliczonych ($T^{cal,1}$, $T^{cal,2}$) dla danych ułamków molowych dla równowagi {kwas nalidyksowy (1) + rozpuszczalnik (2)}.

$x_i^{exp} \cdot 10^4$	T^{exp} / K	$T^{cal,1} / K$	$T^{cal,2} / K$	$x_i^{exp} \cdot 10^4$	T^{exp} / K	$T^{cal,1} / K$	$T^{cal,2} / K$
Etanol				1-Oktanol			
1,8	300,5	299,5	300,6	1,5	300,2	293,5	300,3
2,2	302,6	302,9	303,1	2,7	308,2	304,3	307,6
2,4	305,6	304,4	304,6	3,8	312,0	310,8	312,2
3,6	310,5	311,4	311,2	5,3	316,3	317,1	317,0
4,8	316,3	316,6	316,1	6,7	321,0	321,5	320,7
5,8	320,2	320,1	319,5	7,8	323,5	324,4	323,3
6,9	323,2	323,4	322,8	9,0	325,3	327,1	325,6
7,6	325,3	325,2	324,7	10,3	327,4	329,7	327,9
8,2	325,3	326,7	326,1	12,5	331,5	333,3	331,3
9,2	326,3	328,9	328,6	14,7	334,3	336,3	334,2
10,7	333,6	331,8	331,8	16,4	336,6	338,3	336,3
13,6	337,3	336,5	337,2	17,7	338,3	339,7	337,8
16,0	340,3	339,7	340,9	20,2	339,6	342,0	340,3
				22,1	341,9	343,6	342,2
				24,4	344,0	345,3	344,3
				27,5	347,7	347,4	346,8
				34,0	352,0	350,9	351,7
				39,5	355,0	353,2	355,2
				47,2	359,2	355,9	359,8
RMSE $x_i^{APL} \cdot 10^4$		0,030		RMSE $x_i^{APL} \cdot 10^4$		0,044	
RMSE $T^{cal,1-cal,2} / K$		0,7		RMSE $T^{cal,1-cal,2} / K$		1,4	

$T^{cal,1}$ – dla równowagi w etanolu i 1-oktanolu równaniem Wilsona

Norfloksacyna

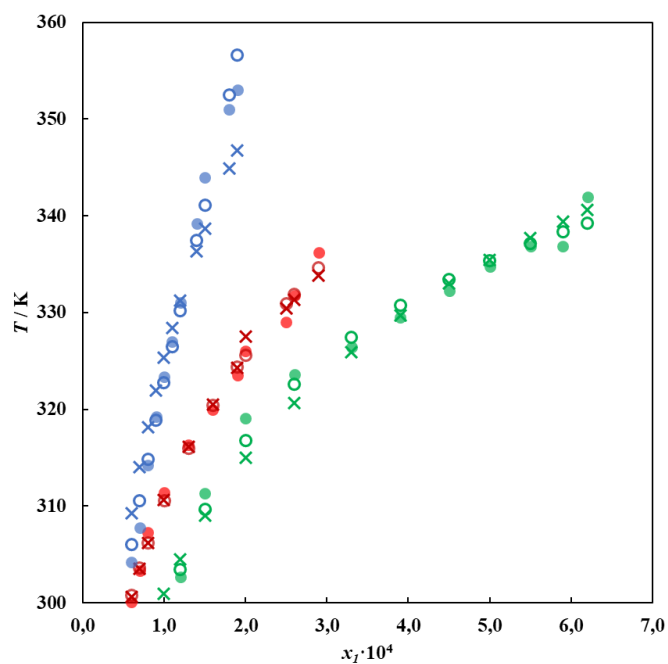


Wykres 105. Zestawienie opisu równowagi fazowej równaniem w oparciu o teorię stężenia lokalnego oraz równaniem Apelblata dla równowagi {norfloksacyna (1) + 1-oktanol (2)}, gdzie: (•) punkty eksperymentalne, (○) opis równaniem Apelblata, (×) opis równaniem Wilsona.

Tabela 53. Wartości temperatur uzyskanych eksperymentalnie (T^{exp}) oraz obliczonych ($T^{cal,1}$, $T^{cal,2}$) dla danych ułamków molowych dla równowagi {norfloksacyna (1) + 1-oktanol (2)}

$x_i^{exp} \cdot 10^4$	T^{exp} / K	$T^{cal,1} / K$	$T^{cal,2} / K$
1-Oktanol			
0,1	298,2	250,0	274,8
1,8	303,2	292,5	323,6
5,8	308,2	313,7	354,2
9,5	313,2	323,5	371,2
12,7	318,2	329,4	382,8
26,6	323,2	345,1	421,6
RMSE $x_i^{APL} \cdot 10^4$		0,024	
RMSE $T^{cal,1-cal,2} / K$		6,8	
$T^{cal,1}$ – dla równowagi w 1-oktanolu równanie Wilsona			

Ofloksacyna



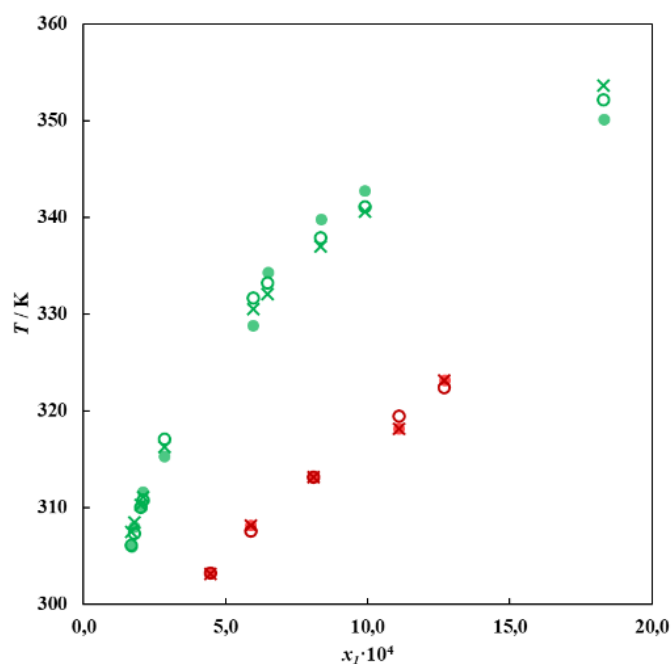
Wykres 106. Zestawienie opisu równowag fazowych równaniami w oparciu o teorię stężenia lokalnego oraz równaniem Apelblata dla równowag {ofloksacyna (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: (●) punkty eksperymentalne, (○) opis równaniem Apelblata, (×) opis równaniem Wilsona w wodzie oraz NRTL w etanolu i 1-oktanolu. Na niebiesko zaznaczono punkty w wodzie, na zielono w etanolu, na czerwono w 1-oktanolu.

Tabela 54. Wartości temperatur uzyskanych eksperymentalnie (T^{exp}) oraz obliczonych ($T^{cal,1}$, $T^{cal,2}$) dla danych ułamków molowych dla równowagi {kwas nalidyksowy (1) + rozpuszczalnik (2)}

$x_i^{exp} \cdot 10^4$	T^{exp} / K	$T^{cal,1} / K$	$T^{cal,2} / K$	$x_i^{exp} \cdot 10^4$	T^{exp} / K	$T^{cal,1} / K$	$T^{cal,2} / K$
Woda				1-Oktanol			
0,4	298,0	297,1	295,5	0,6	300,1	300,6	300,8
0,6	304,2	309,2	306,0	0,7	303,3	303,6	303,6
0,7	307,8	314,0	310,6	0,8	307,3	306,2	306,2
0,8	314,2	318,2	314,8	1,0	311,4	310,7	310,5
0,9	319,2	321,9	318,9	1,3	316,3	316,1	315,9
1,0	323,4	325,3	322,7	1,6	319,9	320,5	320,5
1,1	327,0	328,4	326,5	1,9	323,6	324,3	324,4
1,2	331,1	331,3	330,2	2,0	326,0	327,5	325,6
1,4	339,2	336,4	337,5	2,5	329,0	330,4	330,9
1,5	344,0	338,7	341,1	2,6	331,7	331,3	331,9
1,8	351,0	344,9	352,5	2,9	336,2	333,8	334,7
1,9	353,0	346,7	356,6	RMSE $x_i^{APL} \cdot 10^4$			0,012
RMSE $x_i^{APL} \cdot 10^4$			0,008	RMSE $T^{cal,1-cal,2} / K$			0,7
RMSE $T^{cal,1-cal,2} / K$			1,9				
Etanol							
1,0	296,6	300,9	1,0				
1,2	302,6	304,5	1,2				
1,5	311,3	309,0	1,5				
2,0	319,1	315,0	2,0				
2,6	323,6	320,6	2,6				
3,3	326,4	325,9	3,3				
3,9	329,5	329,7	3,9				
4,5	332,2	333,0	4,5				
5,0	334,8	335,5	5,0				
5,5	336,8	337,7	5,5				
5,9	336,8	339,4	5,9				
6,2	342,0	340,6	6,2				
RMSE $x_i^{APL} \cdot 10^4$			0,025				
RMSE $T^{cal,1-cal,2} / K$			1,1				

$T^{cal,1}$ – dla równowagi w wodzie równanie Wilsona, w etanolu i 1-oktanolu równanie NRTL

Sparflokscyna



Wykres 107. Zestawienie opisu równowag fazowych równaniami w oparciu o teorię stężenia lokalnego oraz równaniem Apelblata dla równowag {sparflokscyna (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: (●) punkty eksperymentalne, (○) opis równaniem Apelblata, (×) opis równaniem Wilsona w etanolu oraz 1-oktanolu. Na zielono zaznaczono punkty w etanolu, na czerwono w 1-oktanolu.

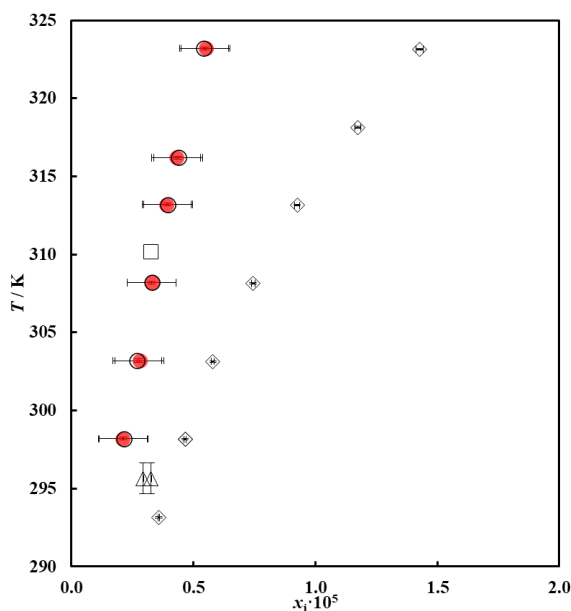
Tabela 55. Wartości temperatur uzyskanych eksperymentalnie (T^{exp}) oraz obliczonych ($T^{cal,1}$, $T^{cal,2}$) dla danych ułamków molowych dla równowagi {sparflokscyna (1) + rozpuszczalnik (2)}.

$x_i^{exp} \cdot 10^4$	T^{exp} / K	$T^{cal,1} / K$	$T^{cal,2} / K$	$x_i^{exp} \cdot 10^4$	T^{exp} / K	$T^{cal,1} / K$	$T^{cal,2} / K$
Etanol				1-Oktanol			
1,7	306,0	307,4	306,0	3,2	298,2	296,7	298,3
1,8	308,0	308,4	307,3	4,5	303,2	302,7	303,2
2,0	310,2	310,2	310,0	5,9	308,2	307,7	307,5
2,1	311,6	311,1	310,7	8,1	313,2	313,8	313,1
2,8	315,3	316,2	317,1	11,1	318,2	320,1	319,4
6,0	328,8	330,5	331,6	12,7	323,2	322,8	322,4
6,5	334,3	332,1	333,2				
8,4	339,9	337,0	337,9				
9,9	342,8	340,6	341,1				
18,3	350,2	353,6	352,2				
RMSE $x_i^{APL} \cdot 10^4$		0,027		RMSE $x_i^{APL} \cdot 10^4$		0,030	
RMSE $T^{cal,1-cal,2} / K$		1,0		RMSE $T^{cal,1-cal,2} / K$		0,8	

$T^{cal,1}$ – dla równowagi w etanolu i 1-oktanolu równanie Wilsona

3.6. Porównanie danych eksperymentalnych z literaturowymi dla pochodnych chinolonów

{Cyprofloksacyna (1) + woda (2)}

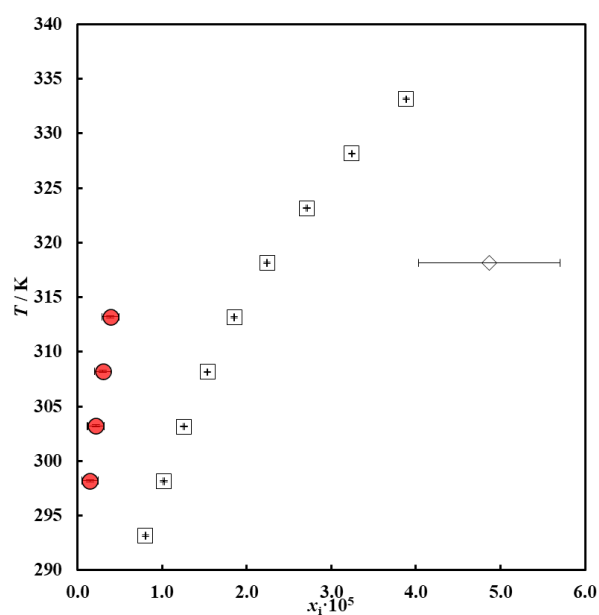


Wykres 108. Zestawienie danych eksperymentalnych i obliczeniowych dla równowagi fazowej {cyprofloksacyna (1) + woda (2)} w układzie dwuskładnikowym uzyskane w pracy oraz zestawienie z danymi literaturowymi: (●) punkt doświadczalny w niniejszej pracy, (○) punkt obliczony za pomocą równania Apelblata, (□, ◇) literaturowe dane doświadczalne odpowiednio na podstawie prac naukowych [131] (oszacowane na podstawie wykresu kolumnowego) oraz [132], [133].

Tabela 56. Porównanie danych eksperymentalnych i obliczeniowych dla równowagi fazowej {cyprofloksacyna (1) + woda (2)} uzyskanych w niniejszej pracy w porównaniu z danymi literaturowymi w danej temperaturze.

T / K	$x_i^{exp} \cdot 10^5$	$x_i^{Apelblat} \cdot 10^5$	$x_i^{[132]} \cdot 10^5$	RD
298,2	0,210	0,215	0,466	0,549
303,2	0,280	0,269	0,581	0,518
308,2	0,330	0,329	0,744	0,556
313,2	0,390	0,396	0,925	0,578
323,2	0,550	0,543	1,428	0,615
RAD				0,563

{Cyprofloksacyna (1) + etanol (2)}

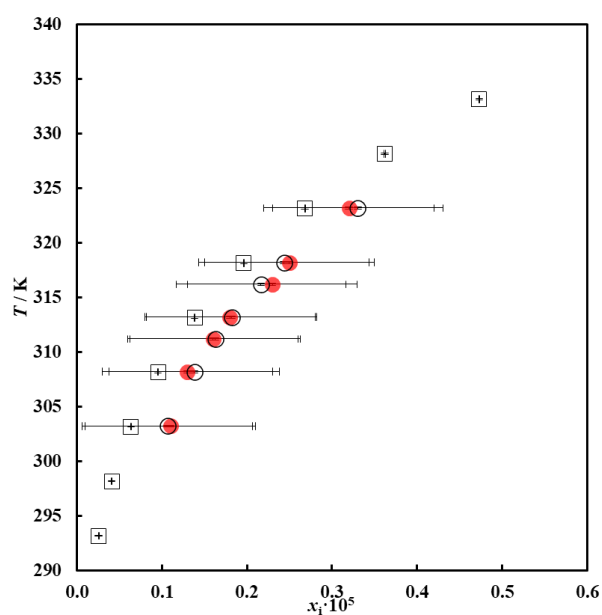


Wykres 109. Zestawienie danych eksperymentalnych i obliczeniowych dla równowagi fazowej {cyprofloksacyna (1) + etanol (2)} w układzie dwuskładnikowym uzyskane w pracy oraz zestawienie z danymi literaturowymi: (●) punkt doświadczalny w niniejszej pracy, (○) punkt obliczony za pomocą równania Apelblata, (□, ◇) literaturowe dane doświadczalne odpowiednio na podstawie prac naukowych [133], [134].

Tabela 57. Porównanie danych eksperymentalnych i obliczeniowych dla równowagi fazowej {cyprofloksacyna (1) + etanol (2)} uzyskanych w niniejszej pracy w porównaniu z danymi literaturowymi w danej temperaturze.

T / K	$x_i^{exp} \cdot 10^5$	$x_i^{Apelblat} \cdot 10^5$	$x_i^{[133]} \cdot 10^5$	$x_i^{[134]} \cdot 10^5$	RD
298,2	0,150	0,150	1,022	-	0,853
303,2	0,220	0,219	1,259	-	0,825
308,2	0,300	0,301	1,537	-	0,805
313,2	0,390	0,390	1,854	-	0,790
318,2	-	-	2,712	4,866	-
				RAD	0,818

{Cyprofloksacyna (1) + 1-oktanol (2)}

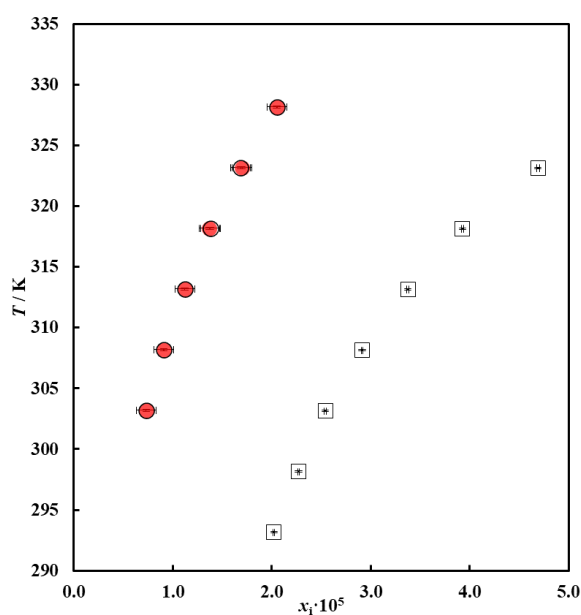


Wykres 110. Zestawienie danych eksperymentalnych i obliczeniowych dla równowagi fazowej {cyprofloksacyna (1) + 1-oktanol (2)} w układzie dwuskładnikowym uzyskane w pracy oraz zestawienie z danymi literaturowymi: (•) punkt doświadczalny w niniejszej pracy, (○) punkt obliczony za pomocą równania Apelblata, (□) literaturowe dane doświadczalne odpowiednio na podstawie pracy naukowej [135].

Tabela 58. Porównanie danych eksperymentalnych i obliczeniowych dla równowagi fazowej {cyprofloksacyna (1) + 1-oktanol (2)} uzyskanych w niniejszej pracy w porównaniu z danymi literaturowymi w danej temperaturze.

T / K	$x_i^{exp} \cdot 10^5$	$x_i^{Apelblat} \cdot 10^5$	$x_i^{[135]} \cdot 10^5$	RD
303,2	0,110	0,106	0,041	1,683
308,2	0,130	0,138	0,064	1,031
313,2	0,180	0,182	0,138	0,304
318,2	0,250	0,244	0,138	0,812
323,2	0,320	0,330	0,268	0,194
RAD				0,805

{Norfloksacyna (1) + woda (2)}

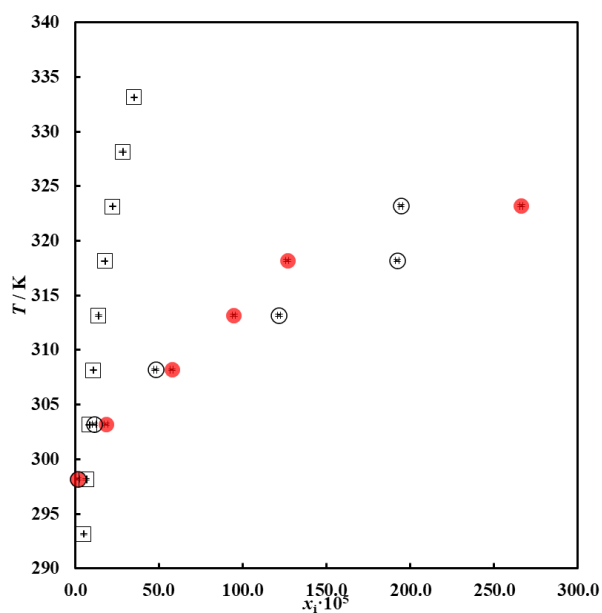


Wykres 111. Zestawienie danych eksperymentalnych i obliczeniowych dla równowagi fazowej {norfloksacyna (1) + woda (2)} w układzie dwuskładnikowym uzyskane w pracy oraz zestawienie z danymi literaturowymi: (●) punkt doświadczalny w niniejszej pracy, (○) punkt obliczony za pomocą równania Apelblata, (□) literaturowe dane doświadczalne odpowiednio na podstawie pracy naukowej [132].

Tabela 59. Porównanie danych eksperymentalnych i obliczeniowych dla równowagi fazowej {norfloksacyna (1) + woda (2)} uzyskanych w niniejszej pracy w porównaniu z danymi literaturowymi w danej temperaturze.

T / K	$x_i^{exp} \cdot 10^5$	$x_i^{Apelblat} \cdot 10^5$	$x_i^{[132]} \cdot 10^5$	RD
303,2	0,730	0,731	2,541	0,713
308,2	0,910	0,907	2,915	0,688
313,2	1,120	1,121	3,377	0,668
318,2	1,370	1,378	3,928	0,651
323,2	1,700	1,687	4,690	0,638
328,2	2,050	2,056	-	-
			RAD	0,672

{Norfloksacyna (1) + 1-oktanol (2)}

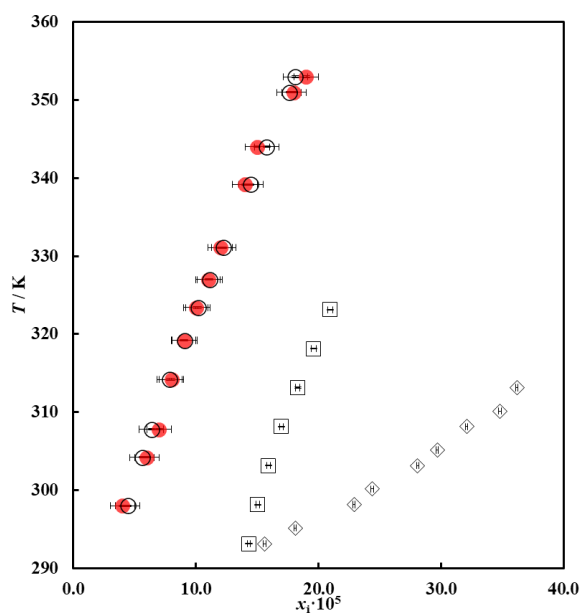


Wykres 112. Zestawienie danych eksperymentalnych i obliczeniowych dla równowagi fazowej {norfloksacyna (1) + 1-oktanol (2)} w układzie dwuskładnikowym uzyskane w pracy oraz zestawienie z danymi literaturowymi: (•) punkt doświadczalny w niniejszej pracy, (○) punkt obliczony za pomocą równania Apelblata, (□) literaturowe dane doświadczalne odpowiednio na podstawie prac naukowych [135].

Tabela 60. Porównanie danych eksperymentalnych i obliczeniowych dla równowagi fazowej {norfloksacyna (1) + 1-oktanol (2)} uzyskanych w niniejszej pracy w porównaniu z danymi literaturowymi w danej temperaturze.

T / K	$x_i^{exp} \cdot 10^5$	$x_i^{Apelblat} \cdot 10^5$	$x_i^{[135]} \cdot 10^5$	RD
298,2	1,160	1,583	6,622	0,825
303,2	18,400	11,401	8,542	1,154
308,2	57,700	47,934	10,830	4,328
313,2	94,690	121,622	14,050	5,740
318,2	126,560	192,097	17,730	6,138
323,2	266,180	194,407	22,360	10,904
			RAD	4,848

{Ofloksacyna (1) + woda (2)}

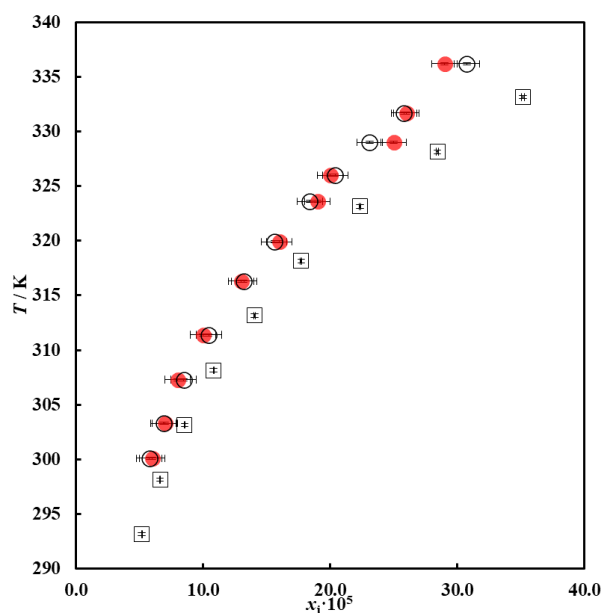


Wykres 113. Zestawienie danych eksperymentalnych i obliczeniowych dla równowagi fazowej {ofloksacyna (1) + woda (2)} w układzie dwuskładnikowym uzyskane w pracy oraz zestawienie z danymi literaturowymi: (●) punkt doświadczalny w niniejszej pracy, (○) punkt obliczony za pomocą równania Apelblata, (□, ◇) literaturowe dane doświadczalne odpowiednio na podstawie prac naukowych [132], [136].

Tabela 61. Porównanie danych eksperymentalnych dla równowagi fazowej {ofloksacyna (1) + woda (2)} uzyskanych w niniejszej pracy w porównaniu z danymi literaturowymi.

T / K	$x_i^{exp} \cdot 10^5$	T / K [132]	$x_i^{[132]} \cdot 10^5$	T / K [136]	$x_i^{[136]} \cdot 10^5$
298,0	4,0	293,2	14,3	293,2	0,156
304,2	6,0	298,2	15,0	295,2	0,181
307,8	7,0	303,2	15,9	298,2	0,229
314,2	8,0	308,2	17,0	300,2	0,244
319,2	9,0	313,2	18,3	303,2	0,281
323,4	10,0	318,2	19,6	305,2	0,297
327,0	11,0	323,2	21,0	308,2	0,321
331,1	12,0			310,2	0,348
339,2	14,0			313,2	0,362
344,0	15,0				
351,0	18,0				
353,0	19,0				

{Ofloksacyna (1) + 1-oktanol (2)}



Wykres 114. Zestawienie danych eksperymentalnych i obliczeniowych dla równowagi fazowej {ofloksacyna (1) + 1-oktanol (2)} w układzie dwuskładnikowym uzyskane w pracy oraz zestawienie z danymi literaturowymi: (●) punkt doświadczalny w niniejszej pracy, (○) punkt obliczony za pomocą równania Apelblata, (□) literaturowe dane doświadczalne odpowiednio na podstawie prac naukowych [135].

Tabela 62. Porównanie danych eksperymentalnych dla równowagi fazowej {ofloksacyna (1) + 1-oktanol (2)} uzyskanych w niniejszej pracy w porównaniu z danymi literaturowymi.

T / K	$x_i^{exp} \cdot 10^5$	T / K [135]	$x_i^{[135]} \cdot 10^5$
300,1	6,0	293,2	5,2
303,3	7,0	298,2	6,6
307,3	8,0	303,2	8,5
311,4	10,0	308,2	10,8
316,3	13,0	313,2	14,1
319,9	16,0	318,2	17,7
323,6	19,0	323,2	22,4
326,0	20,0	328,2	28,5
329,0	25,0	333,2	35,2
331,7	26,0		
336,2	29,0		

Tabela 63. Żywotność linii komórkowej *Vero* po inkubacji przez 24 h z badanymi związkami w zakresie stężeń 3,125-200 $\mu\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$.

Substancja	Żywotność linii komórkowej <i>Vero</i> / %						
	200 $\mu\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$	100 $\mu\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$	50 $\mu\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$	25 $\mu\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$	12,5 $\mu\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$	6,25 $\mu\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$	3,125 $\mu\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$
NaSPAR	71,0	81,5	86,8	90,4	87,5	85,9	92,3
N6SPAR	68,5	75,8	80,2	83,6	83,2	79,5	92,5
N10SPAR	61,5	72,8	75,8	83,3	82,3	85,5	102,2
N60HSPAR	71,7	81,4	86,3	84,3	88,5	87,1	94,4
N100HSPAR	66,4	78,5	79,8	85,4	78,6	84,2	92,7
N6Br	94,0	89,4	93,3	95,4	98,4	91,6	98,9
N10Br	73,4	70,0	72,2	79,9	79,6	83,6	89,2
N6OHBr	88,3	89,6	113,5	110,3	120,0	114,4	96,6
N100HBr	86,3	87,2	105,9	97,8	108,9	106,2	99,7

IX. Bibliografia

- [1] Savjani, K. T., Gajjar, A. K., Savjani, J. K. Drug solubility: importance and enhancement techniques. *ISRN pharmaceuticals*, 2012, 195727. <https://doi.org/10.5402/2012/195727>
- [2] Kwon, O. J., Kim, Y. C., Kim, K. B., Lee, Y. K., Fleury, E. Formation of amorphous phase in the binary Cu–Zr alloy system. *Met. Mater. Int.*, 12(3), 2006, 207–212. <https://doi.org/10.1007/BF03027532>
- [3] Luebbert, C., Huxoll, F., Sadowski, G. Amorphous-Amorphous Phase Separation in API/Polymer Formulations. *Mol.*, 22(2), 2017, 296. <https://doi.org/10.3390/molecules22020296>
- [4] Gupta, R., Kakumanu, V. K., Bansal, A. K. Stability and solubility of celecoxib-PVP amorphous dispersions: a molecular perspective. *Pharm. Res.*, 21(10), 2004, 1762–1769. <https://doi.org/10.1023/b:pham.0000045226.42859.b8>
- [5] Musielak, E., Feliczak-Guzik, A., Nowak, I. Optimization of the Conditions of Solid Lipid Nanoparticles (SLN) Synthesis. *Mol.*, 27(7), 2022, 2202. <https://doi.org/10.3390/molecules27072202>
- [6] Nagaraj, B., Tirumalesh, C., Dinesh, S., Dudhipala, N. Zotepine loaded lipid nanoparticles for oral delivery: development, characterization, and in vivo pharmacokinetic studies. *FJPS.*, 6(1), 2020, 6-37. <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00051-z>
- [7] Pandita, D., Kumar, S., Poonia, N. Lather, V. Solid lipid nanoparticles enhance oral bioavailability of resveratrol, a natural polyphenol. *Food Res. Int.*. 62, 2014, 1165-1174. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.05.059>
- [8] Rasenack, N., Müller, W. Micron-size drug particles: common and novel micronization techniques. *Pharm. Dev. Technol.*, 9(1), 2004, 1–13. <https://doi.org/10.1081/pdt-120027417>
- [9] Khadka, P., Ro, J., Kim, H., Kim, I., Kim, J. T., Kim, H., Cho, J. M., Yun, G., Lee, J. Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. *Asian J. Pharm. Sci.*, 9(6), 2014, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.05.005>
- [10] Jacob, S., Kather, S. K., Boddu, S. H. S., Attimarad, M., Nair, A. B., Nanosuspension Innovations: Expanding Horizons in Drug Delivery Techniques. *Pharm.*, 17(1), 2025, 136. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17010136>
- [11] Martínez, L. M., Videia, M., Silva, T. L., Castro, S., Caballero A., Lara-Díaz, V. J., Castorena-Torres, F. Two-phase amorphous-amorphous solid drug dispersion with

- enhanced stability, solubility and bioavailability resulting from ultrasonic dispersion of an immiscible system. *Eur J Pharm Biopharm.*, 119, 2017, 243-252. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.06.021>
- [12] Wang, Y., Zhang, L., Wang, Q., Zhang, D. Stability of nanosuspensions in drug delivery. *J Control Release.*, 172(3), 2013, 1-43 . <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.08.006>
- [13] Sharma, P., C., Jain, A., Jain, S. Fluoroquinolone antibacterials: a review on chemistry, microbiology and therapeutic prospects, *Acta Pol. Pharm.* 66(6), 2009, 587-604.
- [14] Tomé, A. M., Filipe, A. Quinolones: review of psychiatric and neurological adverse reactions, *Drug saf.*, 34 (6), 2011, 465-488. <https://doi.org/10.2165/11587280-000000000-00000>
- [15] Bisacchi, G. S. Origins of the Quinolone Class of Antibacterials: An Expanded "Discovery Story", *J. Med. Chem.*, 58(12), 2015, 4874-4882. <https://doi.org/10.1021/jm501881c>
- [16] Tillotson, G. S. Quinolones: Structure-activity relationships and future predictions, *J. Med. Microbiol.*, 44(5), 1996, 320–324. <https://doi.org/10.1099/00222615-44-5-320>
- [17] Stein, G. E. The 4-quinolone antibiotics: past, present, and future, *Pharm Ther.*, 8(6), 1988, 301-314. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1988.tb04088.x>
- [18] Takács-Novák, K. Józán, M., Hermecz, I., Szász, G. Lipophilicity of antibacterial fluoroquinolones, *Int. J. Pharm.*, 1992, 79 (1-3), 89-96. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(92\)90099-N](https://doi.org/10.1016/0378-5173(92)90099-N)
- [19] Sárközy, G. Quinolones: a class of antimicrobial agents, *Vet. Med.*, 46, 2001, 257-274.
- [20] Mital, D. K., Nancarrow, P., Zeinab, S., Jabbar, N. A., Ibrahim, T. H., Khamis, M. I., Taha, A. Group Contribution Estimation of Ionic Liquid Melting Points: Critical Evaluation and Refinement of Existing Models, *Mol.*, 26(9), 2021, 2454. <https://doi.org/10.3390/molecules26092454>
- [21] Chiappe, C., Pieraccini, D. Ionic liquids: solvent properties and organic reactivity, *J. Phys. Org. Chem.*, 18(4), 2004, 275-297. <https://doi.org/10.1002/poc.863>
- [22] Wilkes, J. S. A short history of ionic liquids—from molten salts to neoteric solvents, *Green Chem.* 4, 2002, 73-80. <https://doi.org/10.1039/b110838g>
- [23] Zackiewicz, J., Jakubowska, A., Grabińska-Sota, E. Toxicity of quaternary ammonium ionic liquids to aquatic organisms, *CHEMIK*, 69(8), 2015, 477–484.

- [24] Roszak, R., Trzeciak, A. M., Pernak, J., Borucka, N. Effect of chiral ionic liquids on palladium-catalyzed Heck arylation of 2,3-dihydrofuran, *Appl. Catal. A Gen.*, 409-410, 2011, 148-155. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2011.09.038>
- [25] Hurley, F. H. (1948). Patent nr. 4446331. United States Patent and Trademark Office.
- [26] Wier, T. P., Jr., Hurley, F. H. (1948). Patent nr. 4446349. United States Patent and Trademark Office.
- [27] Wier, T. P., Jr. (1948). Patent nr. 4446350. United States Patent and Trademark Office.
- [28] Boon, J. A., Levisky, J. A., Pflug, J. L., Wilkes, J. S. Friedel-Crafts reactions in ambient-temperature molten salts, *J. Org. Chem.*, 51(4), 1986, 480-483. <https://doi.org/10.1021/jo00354a013>
- [29] Erfurt, E., Wandzik, I., Walczak, K., Matuszek, K., Chrobok, A. Hydrogen-bond-rich ionic liquids as effective organocatalysts for Diels–Alder reactions, *Green Chem.*, 16 (7), 2014, 3508–3514. <https://doi.org/10.1039/C4GC00380B>
- [30] Egorova, K. S., Seitkalieva, M. M., Posvyatenko, A. V., Khrustalev, V. N., Ananikov, V. P. Cytotoxic Activity of Salicylic Acid Containing Drug Models with Ionic and Covalent Binding. *ACS Med. Chem. Lett.* 6, 2015, 1099–1104. <https://doi.org/10.1021/acsmmedchemlett.5b00258>
- [31] Rogers, R. D., Daly, D. T., Swatloski, R. P., Hough, W. L., Davis, J. H. J., Smiglak, M., Pernak, J., Spear, S. K. (2012). Multi-Functional Ionic Liquid Compositions for Overcoming Polymorphism and Imparting Improved Properties for Active Pharmaceutical, Biological, Nutritional, and Energetic Ingredients. Patent nr. US20070093462A1. United States Patent and Trademark Office.
- [32] Hough, W. L., Smiglak, M., Rodríguez, H., Swatloski, R. P., Spear, S. K., Daly, D. T., Pernak, J., Grisel, J. E., Carliss, R. D., Soutullo, M. D., Davis, J. H. Jr., Rogers., R. D., The Third Evolution of Ionic Liquids: Active Pharmaceutical Ingredients. *New J. Chem.* 31, 2007, 1429–1436. <https://doi.org/10.1039/B706677P>
- [33] Diogo, H. P., Ramos, J. J. M., Slow Molecular Dynamics in Three Organic Salts of Active Pharmaceutical Ingredients. *Soft Mater.* 2014, 12, 125–137. <https://doi.org/10.1080/1539445X.2013.811690>
- [34] Araujo, J. M. M., Florindo, C., Pereiro, A. B., Vieira, N. S. M., Matias, A. A., Duarte, C. M. M., Rebelo, L. P. N., Marrucho, I. M. Cholinium-Based Ionic Liquids with Pharmaceutically Active Anions. *RSC Adv.* 4, 2014, 28126–28132. <https://doi.org/10.1039/c3ra47615d>

- [35] Alves, F., Oliveira, F. S., Schroder, B., Matos, C., Marrucho, I. M. Synthesis, Characterization, and Liposome Partition of a Novel Tetracycline Derivative Using the Ionic Liquids Framework, *J. Pharm. Sci.*, 2013, 102, 1504–1512. <https://doi.org/10.1002/jps.23487>
- [36] Sahbaz, Y., Williams, H. D., Nguyen, T. H., Saunders, J., Ford, L., Charman, S. A., Scammells, P. J., Porter, C. J. Transformation of Poorly Water-Soluble Drugs into Lipophilic Ionic Liquids Enhances Oral Drug Exposure from Lipid Based Formulations, *Mol. Pharm.*, 2015, 12, 1980–1991. <https://doi.org/10.1021/mp500790t>
- [37] Kumar, V., Malhotra, S. V. Study on the Potential Anti-Cancer Activity of Phosphonium and Ammonium-Based Ionic Liquids, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 2009, 4643–4646. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.06.086>
- [38] Mester, P., Jehle, A. K., Leeb, C., Kalb, R., Grunert, T., Rossmannith, P. FTIR Metabolomic Fingerprint Reveals Different Modes of Action Exerted by Active Pharmaceutical Ingredient Based Ionic Liquids (API-ILs) on *Salmonella typhimurium*, *RSC Advances*, 6, 2016, 32220–32227. <https://doi.org/10.1039/C5RA24970H>
- [39] Ferraz, R., Teixeira, V., Rodrigues, D., Fernandes, R., Prudêncio, C., Noronha, J. P., Petrovski, Z., Branco, L. C. Antibacterial activity of Ionic Liquids based on ampicillin against resistant bacteria, *RSC Advances*, 4, 2014, 4301–4307. <https://doi.org/10.1039/C3RA44286A>
- [40] Seter, M., Thomson, M. J., Stoimenovski, J., MacFarlane, D. R., Forsyth, M. Dual active ionic liquids and organic salts for inhibition of microbially influenced corrosion, *Chem. Commun.*, 48, 2012, 5983–5985. <https://doi.org/10.1039/c2cc32375c>
- [41] Szarawara, J. Termodynamika chemiczna stosowana, Wydanie trzecie zmienione, Wydawnictwo Naukowe PWN: Warszawa, 2007.
- [42] Wilson, G.M. J. *Journal of the American Chemical Society*, 86, 1964, 127-130.
- [43] Renon, H., Prausnitz, J. M. *AIChE Journal*, 14, 1968, 135.
- [44] Scott, R. L. *The Journal of Chemical Physics*, 25, 1956, 193.
- [45] Abrams, D. S., Prausnitz, J. M. *AIChE Journal*, 21, 1975, 176.
- [46] Bareła, R., Sporzyński, A., Ufnalski, W. *Chemia fizyczna: ćwiczenia laboratoryjne*, Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej, Warszawa, 2000, s. 260-270.
- [47] Więckowski, M., Królikowski, M. Designing and Characterization of Low-Temperature Eutectic Phase Change Materials Based on Alkanes, *J. Chem. Eng. Data.*, 67, 2022, 727-738. <https://doi.org/10.1021/acs.jced.1c00783>

- [48] Qiu, H., Caffrey, M. The phase diagram of the monoolein/water system: metastability and equilibrium aspects. *Biomater.*, 21(3), 2000, 223-34. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(99\)00126-X](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(99)00126-X)
- [49] Briggs, J., Chung, H., Caffrey, M. The Temperature-Composition Phase Diagram and Mesophase Structure Characterization of the Monoolein/Water System. *Biophys. J.*, 6(5), 1996, 723-751. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(94\)80632-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(94)80632-0)
- [50] Wiegand, I., Hilpert, K., Hancock, R. E. W. Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. *Nat Protoc.*, 3(2), 2008, 163-75. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.521>
- [51] Wińska, P., Wielechowska, M., Koronkiewicz, M., Borowiecki, P., Synthesis and Anticancer Activity of Novel Dual Inhibitors of Human Protein Kinases CK2 and PIM-1. *Pharm.*, 15(7), 2023, 1991. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071991>
- [52] Kłosińska-Szmurło, E., Grudzień, M., Betlejewska-Kielak, K., Pluciński, F., Biernacka, J., Mazurek, A. P. Physicochemical properties of lomefloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin relevant to the biopharmaceutics classification system. *Acta Chim. Slov.*, 61, 2014, 827–834.
- [53] Sanz-Nebot, V., Valls, I., Barbero, D., Barbosa, J. Acid-base behavior of quinolones in aqueous acetonitrile mixtures, *Acta Chem. Scand.*, 51, 1997, 896-903. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.51-0896>
- [54] Jiménez-Lozano, E., Marqués, I., Barrón, D., Beltrán, J. L., Barbosa, J. Determination of pKa values of quinolones from mobility and spectroscopic data obtained by capillary electrophoresis and a diode array detector, *Anal. Chim. Acta.*, 464, 2002, 37-45. [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(02\)00435-X](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(02)00435-X)
- [55] Barbosa, J., Marqués, I., Fonrodona, G., Barrón, D., Sanz-Nebot, V. Factor analysis applied to the correlation between dissociation constants and solvatochromic parameters in water-acetonitrile mixtures: II. Study of solvent effects on the dissociation of functional groups of diuretics, quinolones, buffers and peptides, *Trends Anal. Chem.*, 16, 1997, 140-147. [https://doi.org/10.1016/S0165-9936\(97\)00004-6](https://doi.org/10.1016/S0165-9936(97)00004-6)
- [56] Lin, C. E., Deng, Y. J., Liao, W. S., Sun, S. W., Lin, W. Y., Chen, C. C. Electrophoretic behavior and pKa determination of quinolones with a piperazinyl substituent by capillary zone electrophoresis, *J. Chromatogr. A.*, 1051, 2004, 283–290. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(04\)01422-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(04)01422-0)

- [57] Ross, D. L., Riley, C. M. Aqueous solubilities of some variously substituted quinolone antimicrobials, *Int. J. Pharm.*, 63, 1990, 237-250. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(90\)90130-V](https://doi.org/10.1016/0378-5173(90)90130-V)
- [58] Barbosa, J., Barrón, D., Cano, J., Jiménez-Lozano, E., Sanz-Nebot, V., Toro, I. Evaluation of electrophoretic method versus chromatographic, potentiometric and absorptiometric methodologies for determining pK(a) values of quinolones in hydroorganic mixtures, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 24, 2001, 1087–1098. [https://doi.org/10.1016/s0731-7085\(00\)00561-6](https://doi.org/10.1016/s0731-7085(00)00561-6)
- [59] Barbosa, J., Bergés, R., Toro, I., Sanz-Nebot, V. Protonation equilibria of quinolone antibacterials in acetonitrile-water mobile phases used in LC, *Talanta.*, 44, 1997, 1271–1283. [https://doi.org/10.1016/s0039-9140\(96\)02188-1](https://doi.org/10.1016/s0039-9140(96)02188-1)
- [60] Barrón, D., Irlés, A., Barbosa, J. Prediction of electrophoretic mobilities in non-aqueous capillary electrophoresis. Optimal separation of quinolones in acetonitrile-water media, *J. Chromatogr. A.*, 871, 2000, 367–380. [https://doi.org/10.1016/s0021-9673\(99\)00858-4](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(99)00858-4)
- [61] Barrón, D., Jimenez-Lozano, E., Barbosa, J. Prediction of electrophoretic behaviour of a series of quinolones in aqueous methanol, *J. Chromatogr. A.*, 919, 2001, 395–406. [https://doi.org/10.1016/s0021-9673\(01\)00814-7](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(01)00814-7)
- [62] Barrón, D., Jiménez-Lozano, E., Irlés, A., Barbosa, J. Influence of pH and pKa values on electrophoretic behaviour of quinolones in aqueous and hydro-organic media, *J. Chromatogr. A.*, 871, 2000, 381-389. [https://doi.org/10.1016/s0021-9673\(99\)01019-5](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(99)01019-5)
- [63] Esrafil, A., Yamini, Y., Ghambarian, M., Shariati, S., Moradi, M. Measurement of fluoroquinolone antibiotics from human plasma using hollow fiber liquid phase microextraction based on carrier mediated transport, *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.*, 35, 2012, 343-354. <https://doi.org/10.1080/10826076.2011.601488>
- [64] Sardohan, T., Kir, E. Potentiometric Determination of pKa Values of Some Quinolones in Methanol–water and Acetonitrile–water Binary Mixtures, *Chem. Anal.*, 54, 2009, 629-642.
- [65] Pawar, P., Katara, R., Mishra, S., Majumdar, D. K. Topical ocular delivery of fluoroquinolones, *Expert Opin Drug Deliv.*, 10, 2013, 691–711. <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.772977>
- [66] Hernández-Arteseros, J. A., Barbosa, J., Compañó, R., Prat, M. D. Optimisation of mobile phase pH in liquid chromatography. Application to fluorimetric detection of series of quinolones. *Chromatographia.*, 48, 1998, 251–257. <https://doi.org/10.1007/BF02467679>

- [67] Ross, D. L., Riley, C. M. Physicochemical properties of the fluoroquinolone antimicrobials. II. Acid ionization constants and their relationship to structure, *Int. J. Pharm.*, 83, 1992, 267-272. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(82\)90032-1](https://doi.org/10.1016/0378-5173(82)90032-1)
- [68] Singh, B. K., Parwate, D. V., Shukla, S. K. Rapid Color Test Identification System for Screening of Counterfeit Fluoroquinolone, *E-J CHEM.*, 6, 2009, 377-384. <https://doi.org/10.1155/2009/870286>
- [69] Montero, M. T., Saiz, D., Sitges, R., Vázquez, J. L., Hernández Borrell, J. Influence of physicochemical properties of fluoroquinolones on encapsulation efficiency in liposomes, *Int. J. Pharm.*, 138, 1996, 113-120. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(96\)04543-7](https://doi.org/10.1016/0378-5173(96)04543-7)
- [70] Barbosa, J., Marqués, I., Fonrodona, G., Barrón, D., Sanz-Nebot, V. Factor analysis applied to the correlation between dissociation constants and solvatochromic parameters in water-acetonitrile mixtures: II. Study of solvent effects on the dissociation of functional groups of diuretics, quinolones, buffers and peptides, *Trends Anal. Chem.*, 16, 1997, 140-147. [https://doi.org/10.1016/S0165-9936\(97\)00004-6](https://doi.org/10.1016/S0165-9936(97)00004-6)
- [71] Barbosa, J., Barron, D., Jimenez-Lozano, E. Electrophoretic behaviour of quinolones in capillary electrophoresis. Effect of pH and evaluation of ionization constants, *J. Chromatogr. A.*, 839, 1999, 183-92. [https://doi.org/10.1016/s0021-9673\(99\)00093-x](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(99)00093-x)
- [72] Box, K., Bevan, C., Comer, J., Hill, A., Allen, R., Reynolds, D. High-throughput measurement of pKa values in a mixed-buffer linear pH gradient system, *Anal. Chem.*, 75, 2003, 883–892. <https://doi.org/10.1021/ac020329y>
- [73] Barbosa, J., Bergés, R., Sanz-Nebot, V. Retention behaviour of quinolone derivatives in high-performance liquid chromatography. Effect of pH and evaluation of ionization constants, *J. Chromatogr. A.*, 823, 1998, 411–422. [https://doi.org/10.1016/s0021-9673\(98\)00428-2](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(98)00428-2)
- [74] Shalaeva, M., Kenseth, J., Lombardo, F., Bastin, A. Measurement of dissociation constants (pKa values) of organic compounds by multiplexed capillary electrophoresis using aqueous and cosolvent buffers, *J Pharm Sci.*, 97, 2008, 2581-2606. <https://doi.org/10.1002/jps.21287>
- [75] Vijan, L. E. UV-Vis adsorption study of ofloxacin-DNA interaction, *Optoelectron. Adv. Mater. Rapid Commun.*, 3, 2009, 60-64.
- [76] Nazaruk, E., Szlęzak, M., Górecka, E., Bilewicz, R., Osornio, Y. M., P. Uebelhart, Landau, E. M. Design and Assembly of pH-Sensitive Lipidic Cubic Phase Matrices for Drug Release. *Langmuir.*, 30(5), 2014, 1383. <https://doi.org/10.1021/la403694e>

- [77] Johnson, J. R., Murray, A. C., Gajewski, A., Sullivan, M., Snippes, P., Kuskowski, M. A., Smith, K. E. Isolation and Molecular Characterization of Nalidixic Acid-Resistant Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* from Retail Chicken Products *AAC.*, 47(7), 2003, 2161-3168. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.7.2161-2168.2003>
- [78] Piddock, L. J. V., Jin, Y. F., Webber, M. A., Everett, M. J. Novel Ciprofloxacin-Resistant, Nalidixic Acid-Susceptible Mutant of *Staphylococcus aureus*, *AAC.*, 46(7), 2002, 2276–2278. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.7.2>
- [79] Bahry, S. A., Sivakumar, N., Al-Khambashi, M. Effect of nalidixic acid on the morphology and protein expression of *Pseudomonas aeruginosa*, *Asian Pac. J. Trop. Med.*, 5(4), 2012, 265-269. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(12\)60037-6](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(12)60037-6)
- [80] Jones, R. N., Barrett, M. S., Erwin, M. E., Briggs, B. M., Johnson, D. M. In vitro antimicrobial activity of sparfloxacin (AT-4140, CI-978, PD 131501) compared with numerous other quinolone compounds. *Diagn Microbiol Infect Dis.*, 14(4), 1991, 319-30. [https://doi.org/10.1016/0732-8893\(91\)90023-9](https://doi.org/10.1016/0732-8893(91)90023-9)
- [81] Enypph, C. E., Maduka, T. O., Suzuki, M., Lu, S., Wang, Q. Thermoanalytical and Kinetic Studies for the Thermal Stability of Emerging Pharmaceutical Pollutants Under Different Heating Rates, *J. Xenobiot.*, 14(4), 2024, 1784-18006. <https://doi.org/10.3390/jox14040095>
- [82] Barbas, R., Marti, F., Prohens, R. Puigjaner, C. Polymorphism of Norfloxacin: Evidence of the Enantiotropic Relationship between Polymorphs A and B, *Cryst. Growth Des.*, 6, 2006, 1463-1467. <https://doi.org/10.1021/cg060101u>
- [83] Richter, K., Dorn, K. V., Smetana, V., Mudring, A. V. Elucidating structure–property relationships in imidazolium-based halide ionic liquids: crystal structures and thermal behavior, *Z. Kristallogr. Cryst.*, 235(8-9), 2020, 365-374. <https://doi.org/10.1515/zkri-2020-0046>
- [84] Lin, C. E., Deng, Y. J., Liao, W. S., Sun, S. W., Lin, W. Y., Chen, C. C. Electrophoretic behavior and pKa determination of quinolones with a piperazinyl substituent by capillary zone electrophoresis, *J. Chromatogr. A.*, 1051, 2004, 283–290. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(04\)01422-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(04)01422-0)
- [85] Ross, D. L., Riley, C. M. Aqueous solubilities of some variously substituted quinolone antimicrobials, *Int. J. Pharm.*, 63, 1990, 237-250. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(90\)90130-V](https://doi.org/10.1016/0378-5173(90)90130-V)
- [86] Hartmann, D. O., Pereira, C. S., 2016. Chapter 13 - Toxicity of Ionic Liquids: Past, Present, and Future. Xu, X., Guo, Z., Cheong, L. Z. (Eds.). *Ionic Liquids in Lipid Processing*

- and Analysis. AOCS Press, pp. 403-421. <https://doi.org/10.1016/B978-1-63067-047-4.00013-1>.
- [87] Sadeek, S. A., El-Shwiniy, W. H. Preparation, structure and microbial evaluation of metal complexes of the second generation quinolone antibacterial drug lomefloxacin, *J. Mol. Struct.*, 981, 2010, 130-138. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2010.07.041>
- [88] Maas, I. M., Pfeiffer, W. G. (1970) 1-niederalkyl-oder-alkylensubstituierte 6,7-Methylendioxy-4(1H)-oxocinnolin-3-carbonsäuren und Zwischenprodukte dafür. Patent nr. DE2005104A1.
- [89] Pfenning, J., Maas, I., Seiler, H., Meinig, K. H., Lemke, J. M., Spott, G. (1975) 1 Niederalkyl-substituierte 6,7-Methylendioxy-4(1H)-oxocinnolin-3-carbonitrile. Patent nr. DE2065719A1.
- [90] Hibbard, T., Nyambura, B., Scholes, P., Totolici, M., Shankland, K., Al-Obaidi, H. Preparation and Physiochemical Analysis of Novel Ciprofloxacin / Dicarboxylic Acid Salts, *J. Pharm. Sci.*, 112, 2022, 195-203. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.08.008>
- [91] Mithu, M. S. H., Ross, S. A., Alexander, B. D., Douroumis, D. Solid state thermomechanical engineering of high quality pharmaceutical salts via solvent free continuous processing, *Green Chem.*, 22, 2020, 540-549. <https://doi.org/10.1039/c9gc03528a>
- [92] Mohammed, A. A. M., Suaifan, G. A. R. Y., Shehadeh, M. B., Okechukwu, P. N. Design, synthesis and antimicrobial evaluation of novel glycosylated-fluoroquinolones derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 202, 2020, 112513. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112513>
- [93] Zadeh, B. S. M., Esfahani, B. G., Salimi, G. A. Permeability of Ciprofloxacin-Loaded Polymeric Micelles Including Ginsenoside as P-glycoprotein Inhibitor through a Caco-2 Cells Monolayer as an Intestinal Absorption Model, *Mol.*, 28, 2018, 1904. <https://doi.org/10.3390/molecules23081904>
- [94] Mesallati, H., Umerska, A., Paluch, K. J., Tajber, L. Amorphous Polymeric Drug Salts as Ionic Solid Dispersion Forms of Ciprofloxacin, *Mol. Pharm.*, 14, 2017, 2209–2223. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00039>
- [95] Chadha, R., Singh, P., Khullar, S., Mandal, S. K. Ciprofloxacin Hippurate Salt: Crystallization Tactics, Structural Aspects, and Biopharmaceutical Performance, *Cryst. Growth Des.*, 16, 2016, 4960–4967. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b00533>

- [96] Mjos, K. D., Cawthray, J. F., Polishchuk, E., Abrams, M. J., Orvig, C. Gallium(iii) and iron(iii) complexes of quinolone antimicrobials, *Dalton Trans.*, 45, 2016, 13146. <https://doi.org/10.1039/c6dt01315e>
- [97] Osonwa, U. E., Ugochukwu, J. I., Ajaegbu, E. E., Chukwu, K. I., Azevedo, R. B.m Essimone, C. O. Enhancement of antibacterial activity of ciprofloxacin hydrochloride by complexation with sodium cholate. *B-FOPCU.*, 55(2), 217), 233-237. <https://doi.org/10.1016/j.bfopcu.2017.09.006>
- [98] Tehler, U., Fagerberg, J. H., Svensson, R., Larhed, M., Artursson, P., Bergström, C. A. Optimizing solubility and permeability of a biopharmaceutics classification system (BCS) class 4 antibiotic drug using lipophilic fragments disturbing the crystal lattice, *J. Med. Chem.*, 56 2013, 2690–2694. <https://doi.org/10.1021/jm301721e>
- [99] Vitorino, G. P., Sperandio, N. R., Caira, M. R., Mazzieri, M. R. A Supramolecular Assembly Formed by Heteroassociation of Ciprofloxacin and Norfloxacin in the Solid State: Co-Crystal Synthesis and Characterization, *Cryst. Growth Des.*, 13, 2013, 1050–1058. <https://doi.org/10.1021/cg301299e>
- [100] Lippur, K., Tiirik, T., Kudrjashova, M., Järving, I., Lopp, M., Kanger, T. Amination of quinolones with morpholine derivatives, *Tetrahedron.*, 68, 2012, 9550-9555. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.09.082>
- [101] Napoleon, J. V., Manheri, M. K. Direct transformation of Baylis-Hillman acetates into N-substituted quinolones through an $SN2' \rightarrow SNAr \rightarrow (\Delta 3,4-\Delta 2,3 \text{ Shift}) \rightarrow \text{Oxidation}$ sequence, *Synth.*, 20, 2011, 3379-3388. <https://doi.org/10.1002/chin.201209155>
- [102] Arayne, M. S., Sultana, N., Rizvi, S. B. S., Haroon, U. In vitro drug interaction studies of atorvastatin with ciprofloxacin, gatifloxacin, and ofloxacin, *Med Chem Res.*, 19, 2010, 717-731. <https://doi.org/10.1007/s00044-009-9225-5>
- [103] Koort, J. K., Mäkinen, T. J., Suokas, E., Veiranto, M., Jalava, J., Knuuti, J., Törmälä, P., Aro, H. T. Efficacy of Ciprofloxacin-Releasing Bioabsorbable Osteoconductive Bone Defect Filler for Treatment of Experimental Osteomyelitis Due to *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 49, 2005, 1502-1508. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.4.1502-1508.2005>
- [104] Bergström, C. A., Norinder, U., Luthman, K., Artursson, P. Experimental and computational screening models for prediction of aqueous drug solubility, *Pharm. Res.*, 19, 2002, 182–188. <https://doi.org/10.1023/a:1014224900524>
- [105] Sanchez, J. P., Domagala, J. M., Hagen, S. E., Heifetz, C. L., M. P. Hutt, M. P., Nichols, J. B., Trehan, A. K. Quinolone antibacterial agents. Synthesis and structure-activity

- relationships of 8-substituted quinoline-3-carboxylic acids and 1,8-naphthyridine-3-carboxylic acids, *J. Med. Chem.*, 31, 1988, 983–991. <https://doi.org/10.1021/jm00400a016>
- [106] Hamid, S., Schmidtke, L. E. Jr. Hydraulic fluid and method of preventing vapor corrosion. US2010056406A1, 2010.
- [107] Brooks, A. E., Brooks, B. D., Grainger, D. W. Drug Release from a Polymer-Controlled Local Antibiotic Delivery System Using a Degradable Bone Graft. US2013209522A1, 2013.
- [108] Ghadeer, S., Mayadah, S., Aya, M. Glycosylated 3-substituted fluoroquinolone derivatives, preparation methods thereof, and their use in the treatment of antimicrobial infections. WO2020202239A1, 2020.
- [109] Bálint, J., Egri, G., Fogassy, E., Böcskei, Z., Simon, K., Gajáry, A., A. Friesz, A. Synthesis, absolute configuration and intermediates of 9-fluoro-6,7-dihydro-5-methyl-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizine-2-carboxylic acid (flumequine), *Tetrahedron Asymmetry.*, 10, 1999, 1079-1087. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(99\)00071-3](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(99)00071-3)
- [110] Gangavaram, S., Raghavender, S., Sanphui, P., Pal, S., Manjunatha, S. G., Nambiar, S., Nangia, A. Polymorphs and cocrystals of nalidixic acid. *Cryst. Growth Des.*, 12(10), 2012, 4963–4971. <https://doi.org/10.1021/cg300895c>
- [111] Puechagut, H. G., Bianchotti, J., Chiale, C. A. Preparation of Norfloxacin Spherical Agglomerates Using the Ammonia Diffusion System, *J. Pharm. Sci.*, 87, 2000, 519-523. <https://doi.org/10.1021/js960463w>
- [112] Loh, G. O. K., Tan, Y. T. F., Peh, K. K. Effect of HPMC concentration on β -cyclodextrin solubilization of norfloxacin, *Carbohydr. Polym.*, 101, 2014, 505-510. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.09.084>
- [113] Wu, T. K., Lin, S. Y., Lin, H. L., Huang, Y. T. Simultaneous DSC-FTIR microspectroscopy used to screen and detect the co-crystal formation in real time, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21, 2011, 3148-3151. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.03.001>
- [114] Zordok, W. A., Sadeek, S. A. Synthesis, spectroscopic, structure, thermal analyses, and biological activity evaluation of new norfloxacin vanadium (V) solvates (L) (L = An, DMF, Py, Et₃N and o-Tol), *J Therm Anal Calorim.*, 128, 2017, 971–991. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.05.011>
- [115] El-Shwiniy, W. H., Gamil, M. A., Sadeek, S. A., Zordok, W. A. Study molecular modeling and the effect of some biological metals on the efficiency of norfloxacin in presence of 3-(bromoacetyl)coumarin, *Appl. Organomet. Chem.*, 35, 2021, e6448. <https://doi.org/10.1002/aoc.6448>

- [116] Refat, M. S. Synthesis and characterization of norfloxacin-transition metal complexes (group 11, IB): Spectroscopic, thermal, kinetic measurements and biological activity, *Spectrochim. Acta A.*, 68, 2007, 1393–1405. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2006.12.078>
- [117] Amarante, G. W., Benassi, M., Pascoal, R. N., Eberlin, M. N., Coelho, F. Mechanism and synthesis of pharmacologically active quinolones from Morita–Baylis–Hillman adducts, *Tetrahedron.*, 66, 2010, 4370–4376. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.04.018>
- [118] Kondo, H., Sakamoto, F., Inoue, Y., Tsukamoto, G. Studies on prodrugs. 10. Possible mechanism of N-dealkylation of N-masked norfloxacin having several active methylene groups, *J. Med. Chem.*, 32, 1989, 679–682. <https://doi.org/10.1021/jm00123a031>
- [119] Koga, H., Itoh, A., Murayama, S., Suzue, S., Irikura, T. Structure-activity relationships of antibacterial 6,7- and 7,8-disubstituted 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids, *J. Med. Chem.*, 23, 1980, 1358–1363. <https://doi.org/10.1021/jm00186a014>
- [120] Berthon-Cedille, L., Leguern, M. E., Renaud, G., Tombret, F. Novel method of synthesis of fluoroquinolones. US2009/54643 A1, 2009.
- [121] Golub, A. G., Yakovenko, O. Y., Bdzhola, V. G., Sapelkin, V. M., Zien, P., Yarmoluk, S. M. Evaluation of 3-Carboxy-4(1H)-quinolones as Inhibitors of Human Protein Kinase CK2, *J. Med. Chem.*, 49, 2006, 6443–6450. <https://doi.org/10.1021/jm050048t>
- [122] Naglah, A. M., Al-Omar, M. A., Almehezia, A. A., AlKahtani, H. M., Bhat, M. A., Al-Shakliah, N. S., Belgacem, K., Majrashi, B. M., Refat, M. S., Adam, A. M. A. Synthesis, thermogravimetric, and spectroscopic characterizations of three palladium metal(II) ofloxacin drug and amino acids mixed ligand complexes as advanced antimicrobial materials, *J. Mol. Struct.*, 1225, 2021, 129102. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129102>.
- [123] Madhupriya, S., Elango, K. P. Synthesis, spectral characterization and catalytic activity of Co(II) complexes of drugs: Crystal structure of Co(II)–trimethoprim complex, *Spectrochim. Acta A.*, 118, 2014, 337–342. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2013.08.085>
- [124] Arayne, M. S., Sultana, N., Gul, S., Khan, A., Novel derivatives of 5-amino-1-cyclopropyl-7-[(3R,5S)3,5-dimethylpiperazine-1-yl]-6,8-difluoro-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid: Their synthesis, antimicrobial, antifungal, and urease inhibitory studies, *Med. Chem. Res.*, 23(3), 2014, 1248–1256. <https://doi.org/10.1007/s00044-013-0699-9>
- [125] Blokhina, S., Sharapova, A., Ol'khovich, M., Perlovich, G. Sublimation thermodynamics of four fluoroquinolone antimicrobial compounds, *J. Chem. Thermodyn.*, 105, 2017, 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2016.10.010>

- [126] Salceanu, D. C., Pincu, E., Bruni, G., Marini, A., Meltzer, V. Physico-chemical study of norfloxacin and metronidazole binary mixtures, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 132, 2018, 1095-1103. <https://doi.org/10.1007/s10973-017-6919-7>
- [127] Barton, A. F. M. CRC Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters, CRC Press, Boca Raton, FL, 1985.
- [128] Belhachemi, B., Makhlouf, H., Belhachemi, M. H. Determination and Correlation of Solubilities of Benzoic Acid, Salicylic Acid, Resorcinol and Hydroquinone in Water and in 1-Octanol at Temperatures from 297.25 K to 334.45 K, *Int. J. Thermophys.*, 42, 2021, 1. <https://doi.org/10.1007/s10765-020-02750-4>
- [129] Delgado, J. M. P. Q. Experimental data of solubility at different temperatures: a simple technique, *Heat Mass Transfer.*, 43, 2007, 1311–1316. <https://doi.org/10.1007/s00231-006-0209-4>
- [130] Qing-Zhu, J., Pei-Sheng, M., Huan, Z., Shu-Qian, X., Qiang, W., Yan, Q. The effect of temperature on the solubility of benzoic acid derivatives in water, *Fluid Ph. Equilib.*, 250, 2006, 165–172. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2006.10.014>
- [131] Cosmo de Almeida, A., Torquetti, C., Ferreira, P. O., Fernandes, R. P., dos Santos, E. C., Kogawa, A. C., Caires, F. J. Cocrystals of ciprofloxacin with nicotinic and isonicotinic acids: Mechanochemical synthesis, characterization, thermal and solubility study, *Thermochim. Acta.*, 685, 2020, 178346. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2019.178346>
- [132] Zhang, C. L., Wang, Y. Aqueous Solubilities for Ofloxacin, Norfloxacin, Lomefloxacin, Ciprofloxacin, Pefloxacin, and Pipemidic Acid from (293.15 to 323.15) K, *J. Chem. Eng. Data.*, 53, 2008, 1295-1297. <https://doi.org/10.1021/je7007044>
- [133] Zhang, C. L., Zhao, F., Wang, Y. Thermodynamics of the solubility of ciprofloxacin in methanol, ethanol, 1-propanol, acetone, and chloroform from 293.15 to 333.15K, *J. Mol. Liq.*, 156, 2010, 191-193. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2010.06.004>
- [134] Hussain, A., Altamimi, M. A., Alshehri, S. Green nanoemulsion (water/ethanol/triton X100/capmul MCM C8) to remove ciprofloxacin from a bulk aqueous solution, *J. Mol. Liq.*, 345, 2022, 117863. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.117863>
- [135] Zhang, C. L., Wang, Y. Determination and Correlation for Solubilities of Ofloxacin, Norfloxacin, Lomefloxacin, Ciprofloxacin, Pefloxacin, and Pipemidic Acid in 1-Octanol from (293.15 to 333.15) K, *J. Chem. Eng. Data.*, 55, 2010, 4033-4035. <https://doi.org/10.1021/je100116u>

- [136] Baluja, S., Gajera, R., Bhatt, M., Bhalodia, R., Vekariya, N. Solubility of Ofloxacin in 1,2-Dichloromethane, Chloroform, Carbon Tetrachloride, and Water from (293.15 to 313.15) K, *J. Chem. Eng. Data.*, 55, 2010, 956-958. <https://doi.org/10.1021/jc900540d>

X. Wykaz skrótów

- API – aktywny składnik farmaceutyczny (*ang. Active Pharmaceutical Ingredient*)
- API-IL – aktywny składnik farmaceutyczny-ciecz jonowa (*ang. Active Pharmaceutical Ingredient – Ionic Liquid*)
- CFU - jednostka tworząca kolonię (*ang. Colony-Forming Unit*)
- DPV - woltamperometria pulsowa różnicowa (*ang. Differential Pulse Voltammetry*)
- DSC – różnicowa kalorymetria skaningowa (*ang. Differential Scanning Calorimetry*)
- GMO – 1-oleoyl-rac-glicerol (*ang. 1-oleoyl-rac-glycerol*)
- HPMC - hydroksypropylometyloceluloza (*ang. Hydroxypropyl Methylcellulose*)
- IL – ciecz jonowa (*ang. Ionic Liquid*)
- LC - ciekły kryształ (*ang. Liquid Crystal*)
- LCP – lipidowa faza kubiczna (*ang. Lipid Cubic Phase*)
- MIC – minimalne stężenie hamujące (*ang. Minimum Inhibitory Concentration*)
- NAL-IL – substancje typu API-IL z anionem pochodzącym od kwasu nalidyksowego
- NMR - jądrowy rezonans magnetyczny (*ang. Nuclear Magnetic Resonance*)
- PVP - poliwinylpirolidon (*ang. Polyvinylpyrrolidone*)
- SAXS – rozpraszanie promieniowania rentgenowskiego pod małym kątem (*ang. Small-Angle X-ray Scattering*)
- SLN - stałe nanocząsteczki lipidowe (*ang. Solid Lipid Nanoparticles*)
- SPAR-IL – substancje typu API-IL z anionem pochodzącym od sparfloksacyny

XI. Spis schematów

Schemat 1. Ogólna struktura chinolonów z przyjętym schematem numeracji atomów.	20
Schemat 2. Charakterystyczne kationy i aniony występujące w strukturach cieczy jonowych.	22
Schemat 3. Typy wiązań pomiędzy substancją czynną a cieczą jonową w API-IL.....	24
Schemat 4. Opis syntezy cieczy jonowych (IL).	41
Schemat 5. Schemat syntezy API-IL.....	42
Schemat 6. Układ pomiarowy do wyznaczania równowag fazowych metodą dynamiczną. ...	45
Schemat 7. Struktury chemiczne badanych chinolonów.....	53
Schemat 8. Schemat degradacji cyprfloksacyny pod wpływem temperatury.	91
Schemat 9. Równowagi protonowania/deprotonowania zachodzące w roztworach pochodnych chinolonów z piperazynową grupą funkcyjną.....	96
Schemat 10. Numeracja atomów w związku N6Br w analizie widm ^1H NMR.....	100
Schemat 11. Numeracja atomów w związku N10Br w analizie widm ^1H NMR.....	103
Schemat 12. Numeracja atomów w związku N6OHBr w analizie widm ^1H NMR.	106
Schemat 13. Numeracja atomów w związku N10OHBr w analizie widm ^1H NMR.	109
Schemat 14. Numeracja atomów w związku N6NAL w analizie widm ^1H NMR.....	112
Schemat 15. Numeracja atomów w związku N10NAL w analizie widm ^1H NMR.....	115
Schemat 16. Numeracja atomów w związku N6OHNAL w analizie widm ^1H NMR.....	118
Schemat 17. Numeracja atomów w związku N10OHNAL w analizie widm ^1H NMR.....	121
Schemat 18. Numeracja atomów w związku N6SPAR w analizie widm ^1H NMR.....	124
Schemat 19. Numeracja atomów w związku N10SPAR w analizie widm ^1H NMR.....	127
Schemat 20. Numeracja atomów w związku N6OHSPAR w analizie widm ^1H NMR.	130
Schemat 21. Numeracja atomów w związku N10OHSPAR w analizie widm ^1H NMR.	133
Schemat 22. Numeracja atomów w związku NaNALw analizie widm ^1H NMR.....	136
Schemat 23. Numeracja atomów w związku NaSPAR w analizie widm ^1H NMR.	139

XII. Spis tabel

Tabela 1. Wykaz substancji oraz odczynników.	36
Tabela 2. Charakterystyka zsyntetyzowanych substancji.	38
Tabela 3. Temperatury oraz entalpie przemian fazowych API, API-IL, Na-API, IL wyznaczone za pomocą różnicowej kalorymetrii skaningowej.	64
Tabela 4. Wartości stałych kwasowości (pK_a^{exp}) wraz z odchyleniami standardowymi uzyskane spektrofotometrycznie w $T=298,2\text{ K}$ i $T=310,2\text{ K}$ oraz wartości literaturowe (pK_a^{lit}).	83
Tabela 5. Charakterystyka otrzymanych faz kubicznych.	85
Tabela 6. Wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC) badanych substancji wobec <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> i <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	88
Tabela 7. Podsumowanie danych kalorymetrycznych uzyskanych za pomocą różnicowej kalorymetrii skaningowej przy $p=101,3\text{ kPa}$ i obliczonych objętościach molowych $V_m(293,15\text{ K}^a)$ dla pochodnych chinolonu: temperatura topnienia (wartość onset) $T_{fus,1}$, temperatura przemiany (wartość onset) $T_{tr,1}$, entalpia topnienia $\Delta_{fus}H_1$ i entalpia przemiany $\Delta_{tr}H_1$	142
Tabela 8. Wartości absorbancji w długości fali 228 nm ($A_{1-3228\text{ nm}}$) dla przygotowanych składów ($x_i \cdot 10^4$) dla układu {kwasu benzoesowy (1) + woda (2)}, średnie wartości absorbancji w $\lambda=228\text{ nm}$ ($A_{sr228\text{ nm}}$) oraz odchylenia standardowe.	143
Tabela 9. Porównanie otrzymanych danych eksperymentalnych ułamków molowych i temperatur równowagi fazowej dla układu {kwas benzoesowy (1) + woda (2)} za pomocą metody dynamicznej i spektrofotometrycznej oraz porównanie z danymi literaturowymi. .	144
Tabela 10. Punkty eksperymentalne dla równowag fazowych {pochodna chinolonu (1) + woda (2)} w układach dwuskładnikowych w postaci ułamków molowych x_1 i temperatury zaniku ostatniego kryształu fazy stałej T pod ciśnieniem $p = 101,3\text{ kPa}^a$ i obliczone współczynniki aktywności γ_1	146
Tabela 11. Punkty eksperymentalne dla równowag fazowych {pochodna chinolonu (1) + etanol (2)} w układach dwuskładnikowych w postaci ułamków molowych x_1 i temperatury zaniku ostatniego kryształu fazy stałej T pod ciśnieniem $p = 101,3\text{ kPa}^a$ i obliczone współczynniki aktywności γ_1	147
Tabela 12 Punkty eksperymentalne dla równowag fazowych {pochodna chinolonu (1) + 1-oktanol (2)} w układach dwuskładnikowych w postaci ułamków molowych x_1 i temperatury zaniku ostatniego kryształu fazy stałej T pod ciśnieniem $p = 101,3\text{ kPa}^a$ i obliczone współczynniki aktywności γ_1	148

Tabela 13. Równowagi fazowe ciało stałe - ciecz dla układów dwuskładnikowych {IL (1) + woda (2)} pod ciśnieniem $p = 101,3 \text{ kPa}^a$.	149
Tabela 14. Równowagi fazowe ciało stałe - ciecz dla układów dwuskładnikowych {IL (1) + etanol (2)} pod ciśnieniem $p = 101,3 \text{ kPa}^a$.	150
Tabela 15. Równowagi fazowe ciało stałe - ciecz dla układów dwuskładnikowych {IL (1) + 1-oktanol (2)} pod ciśnieniem $p = 101,3 \text{ kPa}^a$.	151
Tabela 16. Punkty eksperymentalne dla równowag fazowych {NAL-IL (1) + woda (2)} w układach dwuskładnikowych w postaci ułamków molowych x_i i temperatury zaniku ostatniego kryształu fazy stałej T pod ciśnieniem $p = 101,3 \text{ kPa}^a$.	152
Tabela 17. Punkty eksperymentalne dla równowag fazowych {NAL-IL (1) + etanol (2)} w układach dwuskładnikowych w postaci ułamków molowych x_i i temperatury zaniku ostatniego kryształu fazy stałej T pod ciśnieniem $p = 101,3 \text{ kPa}^a$.	153
Tabela 18. Punkty eksperymentalne dla równowag fazowych {NAL-IL (1) + 1-oktanol (2)} w układach dwuskładnikowych w postaci ułamków molowych x_i i temperatury zaniku ostatniego kryształu fazy stałej T pod ciśnieniem $p = 101,3 \text{ kPa}^a$.	154
Tabela 19. Punkty eksperymentalne dla równowag fazowych {SPAR-IL (1) + woda (2)} w układach dwuskładnikowych w postaci ułamków molowych x_i i temperatury zaniku ostatniego kryształu fazy stałej T pod ciśnieniem $p = 101,3 \text{ kPa}^a$.	155
Tabela 20. Punkty eksperymentalne dla równowag fazowych {SPAR-IL (1) + etanol (2)} w układach dwuskładnikowych w postaci ułamków molowych x_i i temperatury zaniku ostatniego kryształu fazy stałej T pod ciśnieniem $p = 101,3 \text{ kPa}^a$.	156
Tabela 21. Punkty eksperymentalne dla równowag fazowych {SPAR-IL (1) + 1-oktanol (2)} w układach dwuskładnikowych w postaci ułamków molowych x_i i temperatury zaniku ostatniego kryształu fazy stałej T pod ciśnieniem $p = 101,3 \text{ kPa}^a$.	157
Tabela 22. Punkty eksperymentalne dla równowag fazowych {Na-API (1) + rozpuszczalnik (2)} w układach dwuskładnikowych w postaci ułamków molowych x_i i temperatury zaniku ostatniego kryształu fazy stałej T pod ciśnieniem $p = 101,3 \text{ kPa}^a$.	158
Tabela 23. Zestawienie parametrów uzyskanych w wyniku korelacji równaniami Wilsona, NRTL i UNIQUAC równowag fazowych ciało stałe – ciecz układów dwuskładnikowych {API (1) + rozpuszczalnik (2)} wraz z odchyleniami standardowymi.	159
Tabela 24. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {API (1) + woda (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2 \text{ K}$ i $T=310,2 \text{ K}$.	161

Tabela 25. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {API (1) + etanol (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.	161
Tabela 26. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {API (1) + 1-oktanol (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.	162
Tabela 27. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {API (1) + woda (2)}.	163
Tabela 28. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {API (1) + etanol (2)}.	163
Tabela 29. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {API (1) + 1-oktanol (2)}.....	163
Tabela 30. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {IL (1) + woda (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K. .	164
Tabela 31. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {IL (1) + etanol (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.	164
Tabela 32. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {IL (1) + 1-oktanol (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.	164
Tabela 33. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {IL (1) + woda (2)}.	165
Tabela 34. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {IL (1) + etanol (2)}.....	165
Tabela 35. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {IL (1) + 1-oktanol (2)}.	165
Tabela 36. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {NAL-IL (1) + woda (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.	166
Tabela 37. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {NAL-IL (1) + etanol (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.	166
Tabela 38. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {NAL-IL (1) + 1-oktanol (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.	166

Tabela 39. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {NAL-IL (1) + woda (2)}	167
Tabela 40. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {NAL-IL (1) + etanol (2)}	167
Tabela 41. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {NAL-IL (1) + 1-oktanol (2)}	167
Tabela 42. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {SPAR-IL (1) + woda (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.	168
Tabela 43. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {SPAR-IL (1) + etanol (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.	168
Tabela 44. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {SPAR-IL (1) + 1-oktanol (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.....	168
Tabela 45. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {SPAR-IL (1) + woda (2)}	169
Tabela 46. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {SPAR-IL (1) + etanol (2)}	169
Tabela 47. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {SPAR-IL (1) + 1-oktanol (2)}	169
Tabela 48. Parametry uzyskane za pomocą modyfikowanego równania Apelblata dla układów {Na-API (1) + rozpuszczalnik (2)} i obliczone wartości ułamków molowych w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.....	170
Tabela 49. Obliczone wartości entalpii, entropii i entalpii swobodnej w $T=298,2$ K dla układów {Na-API (1) + rozpuszczalnik (2)}	170
Tabela 50. Wartości temperatur uzyskanych eksperymentalnie (T_{exp}) oraz obliczonych ($T_{cal,1}$, $T_{cal,2}$) dla danych ułamków molowych dla równowagi {cynoksacyna (1) + etanol (2)}	172
Tabela 51. Wartości temperatur uzyskanych eksperymentalnie (T_{exp}) oraz obliczonych ($T_{cal,1}$, $T_{cal,2}$) dla danych ułamków molowych dla równowagi {flumechina (1) + rozpuszczalnik (2)}	173

Tabela 52. Wartości temperatur uzyskanych eksperymentalnie (T_{exp}) oraz obliczonych ($T_{cal,1}$, $T_{cal,2}$) dla danych ułamków molowych dla równowagi {kwas nalidyksowy (1) + rozpuszczalnik (2)}.	174
Tabela 53. Wartości temperatur uzyskanych eksperymentalnie (T_{exp}) oraz obliczonych ($T_{cal,1}$, $T_{cal,2}$) dla danych ułamków molowych dla równowagi {norfloksacyna (1) + 1-oktanol (2)}.	175
Tabela 54. Wartości temperatur uzyskanych eksperymentalnie (T_{exp}) oraz obliczonych ($T_{cal,1}$, $T_{cal,2}$) dla danych ułamków molowych dla równowagi {kwas nalidyksowy (1) + rozpuszczalnik (2)}.	177
Tabela 55. Wartości temperatur uzyskanych eksperymentalnie (T_{exp}) oraz obliczonych ($T_{cal,1}$, $T_{cal,2}$) dla danych ułamków molowych dla równowagi {sparfloksacyna (1) + rozpuszczalnik (2)}.	178
Tabela 56. Porównanie danych eksperymentalnych i obliczeniowych dla równowagi fazowej {cyprofloksacyna (1) + woda (2)} uzyskanych w niniejszej pracy w porównaniu z danymi literaturowymi w danej temperaturze.	179
Tabela 57. Porównanie danych eksperymentalnych i obliczeniowych dla równowagi fazowej {cyprofloksacyna (1) + etanol (2)} uzyskanych w niniejszej pracy w porównaniu z danymi literaturowymi w danej temperaturze.	180
Tabela 58. Porównanie danych eksperymentalnych i obliczeniowych dla równowagi fazowej {cyprofloksacyna (1) + 1-oktanol (2)} uzyskanych w niniejszej pracy w porównaniu z danymi literaturowymi w danej temperaturze.	181
Tabela 59. Porównanie danych eksperymentalnych i obliczeniowych dla równowagi fazowej {norfoksacyna (1) + woda (2)} uzyskanych w niniejszej pracy w porównaniu z danymi literaturowymi w danej temperaturze.	182
Tabela 60. Porównanie danych eksperymentalnych i obliczeniowych dla równowagi fazowej {norfoksacyna (1) + 1-oktanol (2)} uzyskanych w niniejszej pracy w porównaniu z danymi literaturowymi w danej temperaturze.	183
Tabela 61. Porównanie danych eksperymentalnych dla równowagi fazowej {ofloksacyna (1) + woda (2)} uzyskanych w niniejszej pracy w porównaniu z danymi literaturowymi.	184
Tabela 62. Porównanie danych eksperymentalnych dla równowagi fazowej {ofloksacyna (1) + 1-oktanol (2)} uzyskanych w niniejszej pracy w porównaniu z danymi literaturowymi.	185
Tabela 63. Żywotność linii komórkowej <i>Vero</i> po inkubacji przez 24 h z badanymi związkami w zakresie stężeń 3,125-200 $\mu\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$.	186

XIII. Spis wykresów

Wykres 1. Termogram chlorowodoru lomefloksacyny.....	54
Wykres 2. Termogram cynoksacyny.....	54
Wykres 3. Termogram cyprofloksacyny.....	54
Wykres 4. Termogram flumechiny.....	54
Wykres 5. Termogram kwasu nalidyksowego.....	54
Wykres 6. Termogram norfloksacyny.....	54
Wykres 7. Termogram ofloksacyny.....	55
Wykres 8. Termogram sparfloksacyny.....	55
Wykres 9. Zestawienie termogramów pochodnych chinolonów.....	55
Wykres 10. Termogram cieczy jonowej N6Br.....	56
Wykres 11. Termogram cieczy jonowej N10Br.....	56
Wykres 12. Termogram cieczy jonowej N6OHBr.....	56
Wykres 13. Termogram cieczy jonowej N10OHBr.....	56
Wykres 14. Cykl grzania i chłodzenia cieczy jonowej N10Br.....	57
Wykres 15. Zestawienie termogramów cieczy jonowych.....	58
Wykres 16. Termogram NaNAL.....	59
Wykres 17. Termogram N6NAL.....	59
Wykres 18. Termogram N10NAL.....	59
Wykres 19. Termogram N6OHNAL.....	59
Wykres 20. Termogram N10OHNAL.....	60
Wykres 21. Zestawienie termogramów niemodyfikowanego kwasu nalidyksowego z jego solami (API-IL) oraz bromkowymi cieczami jonowymi.....	60
Wykres 22. Termogram NaSPAR.....	61
Wykres 23. Termogram N6SPAR.....	61
Wykres 24. Termogram N10SPAR.....	61
Wykres 25. Termogram N10OHSPAR.....	61
Wykres 26. Zestawienie termogramów niemodyfikowanej sparfloksacyny z jego solami (API-IL) oraz bromkowymi cieczami jonowymi.....	62
Wykres 27. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {chlorowodorek lomefloksacyny (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu; (· · —, ·····) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody i etanolu; (— —)	

rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2\text{ K}$ i $T=310,2\text{ K}$ 67

Wykres 28. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {cynoksacyna (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2\text{ K}$ i $T=310,2\text{ K}$ 67

Wykres 29. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {cynoksacyna (1) + rozpuszczalnik (2)}: (●) woda, (▲) etanol, (■) 1-oktanol; (·····) linia odpowiadająca korelacji równaniem Wilsona; (— —) rozpuszczalność doskonała. 67

Wykres 30. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {cyprofloksacyna (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2\text{ K}$ i $T=310,2\text{ K}$ 68

Wykres 31. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {flumechina (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2\text{ K}$ i $T=310,2\text{ K}$ 68

Wykres 32. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {flumechina (1) + rozpuszczalnik (2)}: (●) woda, (▲) etanol, (■) 1-oktanol; (·····, — · —) linia odpowiadająca korelacji równaniem Wilsona w etanolu oraz NRTL w 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. 68

Wykres 33. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {kwas nalidyksowy (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2\text{ K}$ i $T=310,2\text{ K}$ 69

Wykres 34. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {kwas nalidyksowy (1) + rozpuszczalnik (2)}: (●) woda, (▲) etanol, (■) 1-oktanol; (....., — · —) linia odpowiadająca korelacji równaniem Wilsona w etanolu oraz 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. 69

Wykres 35. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {norfloksacyna (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (■) 1-oktanolu; (· · —, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K. 69

Wykres 36. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {norfloksacyna (1) + rozpuszczalnik (2)}: (●) woda, (■) 1-oktanol; (— · —) linia odpowiadająca korelacji równaniem Wilsona w 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała..... 69

Wykres 37. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {ofloksacyna (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —,, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K. 70

Wykres 38. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {ofloksacyna (1) + rozpuszczalnik (2)}: (●) woda, (▲) etanol, (■) 1-oktanol; (· · —,, — · —) linie odpowiadające korelacjom równaniem Wilsona w wodzie oraz UNIQUAC w etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała..... 70

Wykres 39. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {sparfloksacyna (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —,, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K. 70

Wykres 40. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {sparfloksacyna (1) + rozpuszczalnik (2)}: (●) woda, (▲) etanol, (■) 1-oktanol; (....., — · —) linie odpowiadające korelacjom równaniem Wilsona w etanolu oraz 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. 70

Wykres 41. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {N6Br (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K. 71

Wykres 42. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {N10Br (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K. 71

Wykres 43. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {N6OHBr (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K. 72

Wykres 44. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {N10OHBr (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K. 72

Wykres 45. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {N6NAL (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K. 73

Wykres 46. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {N10NAL (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (

— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2\text{ K}$ i $T=310,2\text{ K}$ 73

Wykres 47. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {N6OHNAL (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2\text{ K}$ i $T=310,2\text{ K}$ 73

Wykres 48. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {N10OHNAL (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2\text{ K}$ i $T=310,2\text{ K}$ 73

Wykres 49. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {N6SPAR (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2\text{ K}$ i $T=310,2\text{ K}$ 74

Wykres 50. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {N10SPAR (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2\text{ K}$ i $T=310,2\text{ K}$ 74

Wykres 51. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {N6OHSPAR (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2\text{ K}$ i $T=310,2\text{ K}$ 74

Wykres 52. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {N10OHSPAR (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲)

etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.	74
Wykres 53. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {NaNAL (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.	75
Wykres 54. Równowaga fazowa ciało stałe - ciecz w układzie dwuskładnikowym {NaSPAR (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: punkty eksperymentalne w (●) wodzie, (▲) etanolu, (■) 1-oktanolu; (· · —, ·····, — · —) linie odpowiadające składom (x_i) obliczonym dla danej temperatury na podstawie równania Apelblata odpowiednio dla wody, etanolu i 1-oktanolu; (— —) rozpuszczalność doskonała. Punkty zaznaczone na czerwono odpowiadają ułamkom molowym obliczonym w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.	75
Wykres 55. Rozpuszczalności pochodnych chinolonów w wodzie, etanolu i 1-oktanolu obliczone na podstawie równania Apelblata w $T=298,2$ K.	76
Wykres 56. Rozpuszczalności pochodnych chinolonów w wodzie, etanolu i 1-oktanolu obliczone na podstawie równania Apelblata w $T=310,2$ K.	77
Wykres 57. Rozpuszczalności cieczy jonowych w wodzie, etanolu i 1-oktanolu obliczone na podstawie równania Apelblata w $T=298,2$ K.	78
Wykres 58. Rozpuszczalności cieczy jonowych w wodzie, etanolu i 1-oktanolu obliczone na podstawie równania Apelblata w $T=310,2$ K.	78
Wykres 59. Rozpuszczalności Na-API i API-IL w wodzie, etanolu i 1-oktanolu obliczone na podstawie równania Apelblata w $T=298,2$ K.	79
Wykres 60. Rozpuszczalności Na-API i API-IL w wodzie, etanolu i 1-oktanolu obliczone na podstawie równania Apelblata w $T=310,2$ K.	80
Wykres 61. Widma absorbancji dla roztworów cynoksacyny w: ($\Delta\Delta\Delta$) 0,2 M wodorotlenku sodu; ($\times\times\times$); 0,2 M kwasie chlorowodorowym; ($\circ\circ\circ$) buforze w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K....	81
Wykres 62. Widma absorbancji dla roztworów cyprofloksacyny w: ($\Delta\Delta\Delta$) 0,2 M wodorotlenku sodu; ($\times\times\times$); 0,2 M kwasie chlorowodorowym; ($\circ\circ\circ$) buforze w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K....	81
Wykres 63. Widma absorbancji dla roztworów flumechiny w: ($\Delta\Delta\Delta$) 0,2 M wodorotlenku sodu; ($\times\times\times$); 0,2 M kwasie chlorowodorowym; ($\circ\circ\circ$) buforze w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.	81

Wykres 64. Widma absorbancji dla roztworów chlorowodoru lomefloksacyny w: ($\Delta\Delta\Delta$) 0,2 M wodorotlenku sodu; ($\times\times\times$); 0,2 M kwasie chlorowodorowym; ($\circ\circ\circ$) buforze w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K.....	82
Wykres 65. Widma absorbancji dla roztworów norfloksacyny w: ($\Delta\Delta\Delta$) 0,2 M wodorotlenku sodu; ($\times\times\times$); 0,2 M kwasie chlorowodorowym; ($\circ\circ\circ$) buforze w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K....	82
Wykres 66. Widma absorbancji dla roztworów ofloksacyny w: ($\Delta\Delta\Delta$) 0,2 M wodorotlenku sodu; ($\times\times\times$); 0,2 M kwasie chlorowodorowym; ($\circ\circ\circ$) buforze w $T=298,2$ K i $T=310,2$ K....	82
Wykres 67. Dyfraktogramy faz kubicznych zawierających pochodne sparfloksacyny.....	84
Wykres 68. Reprezentatywne woltamperogramy różnicowe (DP) zarejestrowane na elektrodzie z węgla szklanego (GCE) dla faz kubicznych modyfikowanych pochodnymi HSPAR. Amplituda impulsu: $\Delta E = 50$ mV, czas impulsu: $t_p = 50$ ms.....	86
Wykres 69. Natężenie prądu w funkcji czasu uwalniania substancji z faz kubicznych.....	86
Wykres 70. Normalizowane natężenie prądu rejestrowane podczas uwalniania substancji z LCP.....	87
Wykres 71. Żywotność linii komórkowej <i>Vero</i> po inkubacji przez 24 h z badanymi związkami w zakresie stężeń $3,125 - 200 \mu\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	89
Wykres 72. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku N6Br.	101
Wykres 73. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku N6Br.	102
Wykres 74. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku N10Br.	104
Wykres 75. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku N10Br.	105
Wykres 76. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku N6OHBr.	107
Wykres 77. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku N6OHBr.	108
Wykres 78. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku N10OHBr.	110
Wykres 79. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku N10OHBr.	111
Wykres 80. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku N6NAL.	113
Wykres 81. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku N6NAL.	114
Wykres 82. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku N10NAL.	116
Wykres 83. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku N10NAL.	117
Wykres 84. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku N6OHNAL.	119
Wykres 85. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku N6OHNAL.	120
Wykres 86. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku N10OHNAL.	122
Wykres 87. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku N10OHNAL.	123
Wykres 88. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku N6SPAR.	125
Wykres 89. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku N6SPAR.	126

Wykres 90. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku N10SPAR.	128
Wykres 91. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku N10SPAR.	129
Wykres 92. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku N6OHSPAR.	131
Wykres 93. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku N6OHSPAR.	132
Wykres 94. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku N10OHSPAR.	134
Wykres 95. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku N10OHSPAR.	135
Wykres 96. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku NaNAL.	137
Wykres 97. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku NaNAL.	138
Wykres 98. Widmo ^1H NMR otrzymane dla związku NaSPAR.	140
Wykres 99. Widmo ^{13}C NMR otrzymane dla związku NaSPAR.	141
Wykres 100. Krzywa kalibracji dla układu {kwas benzoesowy (1) + woda (2)} przy długości fali $\lambda=228$ nm w $T=298,2$ K.	143
Wykres 101. Eksperymentalne punkty wyznaczone dla równowagi fazowej w układzie dwuskładnikowym dla {kwas benzoesowy (1) + woda (2)} porównane z danymi literaturowymi: (●) wyniki otrzymane metodą dynamiczno-wizualną, (●) wyniki otrzymane metodą spektrofotometryczną, (□, ◇, △) dane literaturowe.....	145
Wykres 102. Zestawienie opisu równowagi fazowej równaniem w oparciu o teorię stężenia lokalnego oraz równaniem Apelblata dla równowagi {cynoksacyna (1) + etanol (2)}, gdzie: (●) punkty eksperymentalne, (○) opis równaniem Apelblata, (×) opis równaniem Wilsona.....	172
Wykres 103. Zestawienie opisu równowag fazowych równaniami w oparciu o teorię stężenia lokalnego oraz równaniem Apelblata dla równowag {flumechina (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: (●) punkty eksperymentalne, (○) opis równaniem Apelblata, (×) opis równaniem Wilsona w etanolu, oraz NRTL w 1-oktanolu. Na zielono zaznaczono punkty w etanolu, na czerwono w 1-oktanolu.	173
Wykres 104. Zestawienie opisu równowag fazowych równaniami w oparciu o teorię stężenia lokalnego oraz równaniem Apelblata dla równowag {kwas nalidyksowy (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: (●) punkty eksperymentalne, (○) opis równaniem Apelblata, (×) opis równaniem Wilsona w etanolu oraz 1-oktanolu. Na zielono zaznaczono punkty w etanolu, na czerwono w 1-oktanolu.....	174
Wykres 105. Zestawienie opisu równowagi fazowej równaniem w oparciu o teorię stężenia lokalnego oraz równaniem Apelblata dla równowagi {norfloksacyna (1) + 1-oktanol (2)}, gdzie: (●) punkty eksperymentalne, (○) opis równaniem Apelblata, (×) opis równaniem Wilsona.....	175

Wykres 106. Zestawienie opisu równowag fazowych równaniami w oparciu o teorię stężenia lokalnego oraz równaniem Apelblata dla równowag {ofloksacyna (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: (●) punkty eksperymentalne, (○) opis równaniem Apelblata, (×) opis równaniem Wilsona w wodzie oraz NRTL w etanolu i 1-oktanolu. Na niebiesko zaznaczono punkty w wodzie, na zielono w etanolu, na czerwono w 1-oktanolu.....	176
Wykres 107. Zestawienie opisu równowag fazowych równaniami w oparciu o teorię stężenia lokalnego oraz równaniem Apelblata dla równowag {sparfloksacyna (1) + rozpuszczalnik (2)}, gdzie: (●) punkty eksperymentalne, (○) opis równaniem Apelblata, (×) opis równaniem Wilsona w etanolu oraz 1-oktanolu. Na zielono zaznaczono punkty w etanolu, na czerwono w 1-oktanolu.....	178
Wykres 108. Zestawienie danych eksperymentalnych i obliczeniowych dla równowagi fazowej {cyprofloksacyna (1) + woda (2)} w układzie dwuskładnikowym uzyskane w pracy oraz zestawienie z danymi literaturowymi: (●) punkt doświadczalny w niniejszej pracy, (○) punkt obliczony za pomocą równania Apelblata, (□, ◇) literaturowe dane doświadczalne odpowiednio na podstawie prac naukowych [131] (oszacowane na podstawie wykresu kolumnowego) oraz [132], [133].	179
Wykres 109. Zestawienie danych eksperymentalnych i obliczeniowych dla równowagi fazowej {cyprofloksacyna (1) + etanol (2)} w układzie dwuskładnikowym uzyskane w pracy oraz zestawienie z danymi literaturowymi: (●) punkt doświadczalny w niniejszej pracy, (○) punkt obliczony za pomocą równania Apelblata, (□, ◇) literaturowe dane doświadczalne odpowiednio na podstawie prac naukowych [133], [134].	180
Wykres 110. Zestawienie danych eksperymentalnych i obliczeniowych dla równowagi fazowej {cyprofloksacyna (1) + 1-oktanol (2)} w układzie dwuskładnikowym uzyskane w pracy oraz zestawienie z danymi literaturowymi: (●) punkt doświadczalny w niniejszej pracy, (○) punkt obliczony za pomocą równania Apelblata, (□) literaturowe dane doświadczalne odpowiednio na podstawie pracy naukowej [135].	181
Wykres 111. Zestawienie danych eksperymentalnych i obliczeniowych dla równowagi fazowej {norfloksacyna (1) + woda (2)} w układzie dwuskładnikowym uzyskane w pracy oraz zestawienie z danymi literaturowymi: (●) punkt doświadczalny w niniejszej pracy, (○) punkt obliczony za pomocą równania Apelblata, (□) literaturowe dane doświadczalne odpowiednio na podstawie pracy naukowej [132].	182
Wykres 112. Zestawienie danych eksperymentalnych i obliczeniowych dla równowagi fazowej {norfloksacyna (1) + 1-oktanol (2)} w układzie dwuskładnikowym uzyskane w pracy oraz zestawienie z danymi literaturowymi: (●) punkt doświadczalny w niniejszej pracy, (○) punkt	

obliczony za pomocą równania Apelblata, ($\square$) literaturowe dane doświadczalne odpowiednio na podstawie prac naukowych [135].	183
Wykres 113. Zestawienie danych eksperymentalnych i obliczeniowych dla równowagi fazowej {ofloksacyna (1) + woda (2)} w układzie dwuskładnikowym uzyskane w pracy oraz zestawienie z danymi literaturowymi: ($\bullet$) punkt doświadczalny w niniejszej pracy, ($\circ$) punkt obliczony za pomocą równania Apelblata, ($\square$, $\diamond$) literaturowe dane doświadczalne odpowiednio na podstawie prac naukowych [132], [136].	184
Wykres 114. Zestawienie danych eksperymentalnych i obliczeniowych dla równowagi fazowej {ofloksacyna (1) + 1-oktanol (2)} w układzie dwuskładnikowym uzyskane w pracy oraz zestawienie z danymi literaturowymi: ($\bullet$) punkt doświadczalny w niniejszej pracy, ($\circ$) punkt obliczony za pomocą równania Apelblata, ($\square$) literaturowe dane doświadczalne odpowiednio na podstawie prac naukowych [135].	185