

# Módszerek fejlesztése vízben rosszul oldódó vegyületek fizikai-kémiai paramétereinek ( $pK_a$ , $\log P$ ) meghatározására a gyógyszerkutatás korai fázisában

Doktori tézisek

*Völgyi Gergely*

Semmelweis Egyetem  
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Takácsné Dr. Novák Krisztina egyetemi tanár, D. Sc.  
Hivatalos bírálók: Dr. Szökő Éva egyetemi docens, D. Sc.  
Dr. Keserű György Miklós egyetemi tanár, D. Sc.  
Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Klebovich Imre egyetemi tanár, D. Sc.  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Perjési Pál egyetemi docens, C. Sc.  
Dr. Józán Miklós egyetemi docens, Ph. D.

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Intézet  
Budapest, 2007.

# 1 Bevezetés

A szerkezet-hatás összefüggések első felismerései óta a gyógyszerkémikusok számára az újonnan szintetizált vegyületek fizikai-kémiai tulajdonságainak jellemzése mindig is hasznos információval szolgált a várható biológiai hatás és farmakokinetikai paraméterek előrejelzésére. A gyógyszerkutatásban a 90-es években bekövetkezett stratégiaváltás azonban teljesen új alapokra helyezte a fizikai-kémiai jellemzés kérdését.

Az új technológiák, mint a kombinatorikus kémia, a nagy áteresztőképességű (biológiai aktivitást jelző) szűrő módszerek (*high throughput screening*), az új gyógyszer-támadáspontokat feltáró genomika és proteomika térnyerésével az aktív vegyületek megtalálásának lehetősége ugrásszerűen megnövekedett. Ezzel szinte egyidőben megfogalmazódott az igény a gyógyszerre fejleszthetőség egy minél korábbi fázisban való megítélésére. A felmérések alapján ismertté vált ugyanis, hogy a gyógyszerkutatás későbbi fázisaiban kihulló molekulákat kb. 30 %-ban a nem megfelelő farmakokinetikai tulajdonságok miatt veszítik el. A fejlesztésre való kiválasztás eszközeként a biohasznosíthatóságot, a várható ADME tulajdonságokat meghatározó fizikai-kémiai paraméterek látszottak a legjobb lehetőségnek. Az új gyógyszerkutatási stratégia tehát egyforma hangsúlyt fektet a biológiai aktivitás megtalálására és optimalizálására, valamint a gyógyszer-szerű tulajdonságok fejlesztésére.

A gyógyszerkutatás korai fázisában igen nagyszámú (több százezer, esetleg néhány millió) vegyület fizikai-kémiai szempontból történő vizsgálata új igényeket fogalmazott meg az alkalmazható módszerekkel szemben is. Előtérbe kerültek a nagy áteresztőképességű, gyors, nagyon kis anyagigényű, automatizált technikák.

A nagyszámú vegyület vizsgálata mellett viszont egyre nagyobb problémát okoz, hogy az elmúlt 10 évben a kutatásba került vegyületek egyre lipofilebbekké, vízben egyre rosszabbul oldódókká váltak, ami újabb kihívást jelentett a módszerfejlesztők számára.

Ennek következtében a korábban alkalmazott eljárások nem, vagy csak korlátozottan használhatók, ezért minden olyan módszer, amely lehetővé teszi nagyszámú vegyület HT fizikai-kémiai jellemzését, komoly hasznot jelent a felfedező gyógyszerkutatásban a biológiailag aktív, de várhatóan rossz orális alkalmazhatóságú molekulák korai kiszűrése révén.

A megbízható oldhatósági, lipofilitási, ionizációs, permeabilitási adatok birtokában lehetővé válik a hatékonyan talált vegyületek közül a gyógyszerre fejleszthetők korai kiválasztása. Ezzel az új szemlélettel, vagyis a hatás és a gyógyszer-szerű tulajdonságok párhuzamos fejlesztésével csökkenthető a később kieső vegyületek száma, ezáltal a fejlesztés költsége, és növelhető a gyógyszerkutatás eredményessége, több új gyógyszermolekula sikeres bevezetésével.

## 2 Célkitűzések

### 2.1 Módszerfejlesztés vízben rosszul oldódó vegyületek disszociációs állandóinak ( $pK_a$ ) meghatározására

Vízben nem oldódó vegyületek disszociációs állandóinak meghatározására a leggyakrabban alkalmazott módszer az oldószerkeletben történő mérés. Ilyenkor egy kétkomponensű (valamely alkalmas szerves oldószer + víz) oldószerkeletben történik a látszólagos savi disszociációs állandó meghatározása. A gyakorlati tapasztalatok azonban azt mutatják, hogy nem minden vegyület oldódik olyan oldószerkeletben, amely csak egyetlen szerves oldószer komponenset tartalmaz.

Doktori munkám fő célkitűzései ezért a következők voltak:

- (1) Olyan multikomponensű szerves oldószerrendszer megtalálása, amely a lehető legnagyobb számú gyógyszermolekula oldására képes, vízzel elegyedik és lehetővé teszi a reprodukálható  $pK_a$  mérést.
- (2) A kiválasztásra kerülő oldószerkelet fizikai-kémiai jellemzése (sűrűségének és relatív permittivitásának meghatározása).
- (3) A szolvatáció elméleti számításokkal történő tanulmányozása.
- (4) Összefüggések keresése az elegyben mért látszólagos  $p_sK_a$  érték és a vizes  $pK_a$  érték között.
- (5) A kidolgozott eljárás validálása.

Kiemelendő célunk volt még, hogy egy olyan szerves oldószer/víz elegyet találjunk, amely alkalmas lehet vízben nem oldódó vegyületek nagy áteresztőképességű, egyetlen pontból történő  $pK_a$  becslésére, amely komoly előnyt jelentene a korai gyógyszerkutatás számára.

### 2.2 Standardizált fordított fázisú vékonyréteg-kromatográfiás $\log P$ meghatározási módszer kidolgozása

A fordított fázisú vékonyréteg-kromatográfiás eljárások széleskörben elterjedtek gyógyszervegyületek lipofilitásának jellemzésére. Felhasználásuk főként akkor indokolt, ha valamilyen okból a direkt  $\log P$  meghatározási módszerek (pl: rázótolcséres technika, kétfázisú potenciometriás titrálás) nem alkalmazhatók. Előnyeként említhető, hogy rövid idő alatt egyszerre nagyobb számú vegyület vizsgálatára is alkalmas, így automatizálva akár a korai gyógyszerkutatásban is szerephez juthat gyógyszer-jelölt molekulák lipofilitásának becslésében. Egy vékonyréteg-kromatográfiás rendszer akkor szolgáltat megbízható  $\log P$  adatokat a vizsgálni kívánt vegyületekről, ha az alkalmazott kromatográfiás rendszer optimalizált, valamint a kalibrációhoz használt vegyületek szerkezete és tulajdonságai közel állnak a vizsgált vegyületekéhez. Problémát jelent azonban, hogy a korai gyógyszerkutatásban nem állnak rendelkezésre rokon szerkezetű kalibráló sorok.

Doktori munkám másik fő célja egy olyan vékonyréteg-kromatográfiás  $\log P$  meghatározási módszer kidolgozása volt, amely általános kalibrációs egyenesen alapszik, és automatizálva alkalmas lehet semleges, más módszerrel nem mérhető vegyületek  $\log P$  értékeinek gyors és kielégítő pontosságú becslésére a gyógyszerkutatás korai fázisában.

### 3 Módszerek

#### 3.1 Gyógyszervegyületek oldékonysági vizsgálata

A gyógyszervegyületek oldékonyságát háromféle oldószerrendszerben vizsgáltuk: (I.) MDM/víz oldószerrendszerben, mely szerves oldószerként metanolt (MeOH), 1,4-dioxánt és acetonitrilt (MeCN) tartalmaz, (II.) iPD/víz oldószerrendszerben, mely 2-propanolt (izoppropanol) és 1,4-dioxánt tartalmaz, végül (III) MD/víz oldószerrendszerben, melynek szerves oldószer komponense a metanol és az 1,4-dioxán. A 3 oldószerrendszeren belül szisztematikusan változtattuk a szerves oldószerek arányát és az összes szerves oldószer tartalmát (20-50 %).

#### 3.2 A sűrűség meghatározása

Az MDM/víz elegyek sűrűségeinek meghatározásához 25,00 ml térfogatú piknométert (Blaubrand) használtunk. A mérést a VII. Magyar Gyógyszerkönyben is szereplő előirat szerint végeztük.

#### 3.3 A relatív permittivitás meghatározása

Az MDM/víz elegyek relatív permittivitásainak meghatározását OH-301 Universal dielektrométerrel (Radelkis) végeztük. A relatív permittivitás meghatározását a gyakorlatban legtöbbször kapacitásmérésre vezetik vissza. A víz relatív permittivitás értékének ismeretében ( $\epsilon_{\text{víz}} = 78,3$ ) és a mért kapacitásértékek segítségével az MDM/víz elegyek relatív permittivitás értékei a következő egyenlettel kiszámíthatók:

$$\epsilon_{MDM} = (\epsilon_{\text{víz}} - 1) \frac{C_{MDM} - C_0}{C_{\text{víz}} - C_0} + 1$$

#### 3.4 Potenciometriás $pK_a$ meghatározás

A vegyületek disszociációs állandóinak meghatározását GLpKa automata  $pK_a$  és  $\log P$  analizátorral (Sirius Analytical Instruments Ltd. UK) végeztük. A titrálásokhoz kombinált üvegelektrodot használtunk. A potenciometriás titrálásokat pH 1,8 és 12,2 tartományban, konstans ionerősség ( $I = 0,15 \text{ M}$ ) és hőmérséklet ( $t = 25,0 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) mellett végeztük. A szén-dioxid gáz kizárására a

titrálóedényekre nitrogén gázt vezettünk. A kiértékeléseket RefinementPro™ 2.2 szoftver (Sirius Analytical Instruments Ltd. UK) segítségével végeztük.

Az elektród hitelesítése vizes közegben és MDM/víz elegyben is az ún. négy paraméteres kalibráló eljárással (Four Plus™ módszer) történt.

Bázisok és amfoter molekulák esetén a vizes közegben végzett titrálások során a minta 0,5-1 mM koncentrációjú vizes oldatának 10 ml-ét 0,5 M koncentrációjú sósav mérőoldattal pH 1,8-ra állítottuk, és ezt az oldatot titráltuk pH 12,2-ig 0,5 M koncentrációjú kálium-hidroxid mérőoldattal. Savak esetén a titrálás iránya ennek az ellenkezője volt.

A vegyületek látszólagos savi disszociációs állandóit ( $p_sK_a$ ) MDM/víz elegyekben a vizes közegben végzett titrálásoknál leírtak szerint határoztuk meg, azzal a különbséggel, hogy a minták oldata 15-56 m/m% MDM-et is tartalmazott. Minden mintát legalább négy különböző szerves oldószertartalmú MDM/víz elegyben mértünk.

A vizes közegre vonatkozó  $pK_a$  értékeket extrapolációval kaptuk. 3 különböző extrapolációs eljárást próbáltunk ki. Az első az ún. hagyományos módszer, amely során a mért  $p_sK_a$  értékeket ábrázoljuk az oldat tömegszázalékban kifejezett szerves oldószertartalmának ( $R_{m/m\%}$ ) függvényében.

$$p_sK_a = a R_{m/m\%} + b$$

A második extrapolációs eljárás a  $p_sK_a$  érték és az oldószerrel relatív permittivitása közötti lineáris kapcsolaton alapszik ( $\epsilon$  extrapoláció):

$$p_sK_a = \frac{a}{\epsilon} + b$$

A harmadik módszer az ún. Yasuda-Shedlovsky extrapoláció, amely az előző extrapolációs eljárás módosított változata:

$$p_sK_a + \log[H_2O] = \frac{a}{\epsilon} + b$$

ahol a  $\log[H_2O]$  a víz mólkonzentrációja az adott oldószerrel.

### 3.5 Spektrofotometriás $pK_a$ meghatározás (UV/pH titrálás)

Az UV/pH titrálásokat mind vizes közegben, mind pedig MDM/víz elegyben GLpKa automata  $pK_a$  és  $\log P$  meghatározó készülékhez kapcsolt D-PAS spektrofotométerrel (Sirius Analytical Instruments Ltd. UK) végeztük. A titrálásokat 15 ml-es térfogatban, pH 1,8 – 12,2 tartományban, konstans ionerősség ( $I = 0,15 \text{ M KCl}$ ) és hőmérséklet ( $t = 25,0 \pm 0,5 \text{ °C}$ ) mellett végeztük, a titrálóedénybe pedig nitrogén gázt vezettünk. A minták spektrumait 200 és 700 nm közötti hullámhossztartományban rögzítettük. A minták koncentrációja az UV/pH titrálások során a vegyület fajlagos abszorpciós koefficiensének függvényében 5-100  $\mu\text{M}$  között változott. A  $pK_a$  és  $p_sK_a$  értékeket a RefinementPro™ 2.2 program segítségével számítottuk.

### 3.6 Hagományos rázótolcséres $\log P$ meghatározás

A kalibráló vegyületek pontos oktanol/víz rendszerre vonatkozó megoszlási hányadosát hagyományos rázótolcséres módszerrel határoztuk meg  $25,0 \pm 0,1$  °C hőmérsékleten. A mérés előtt a megosztó fázisokat egymással telítettük. A mintákat vizes Britton-Robinson pufferoldatban oldottuk fel (a törzsoldatok koncentrációja 1-6 mg/100 ml volt), és a törzsoldat alikvot részéhez n-oktanol adtunk. A megosztó fázisok intenzív érintkeztetését 1 órás rázatással, (Lauda M20S rázó gép) biztosítottuk. A fázisarány, a vizsgált vegyület várható  $\log P$  értékének függvényében, 5 ml/10 ml és 0,1 ml/50 ml (n-oktanol/víz) között változott. A fázisok szétválasztását centrifugálással végeztük (10 perc, 2000 fordulat/perc). A vegyületek koncentrációját a kiindulási és a megoszlás utáni vizes fázisban spektrofotometriás módszerrel határoztuk meg (Jasco V-550 UV/Vis spektrofotométer).

### 3.7 Fordított fázisú vékonyréteg-kromatográfiás $\log P$ meghatározás

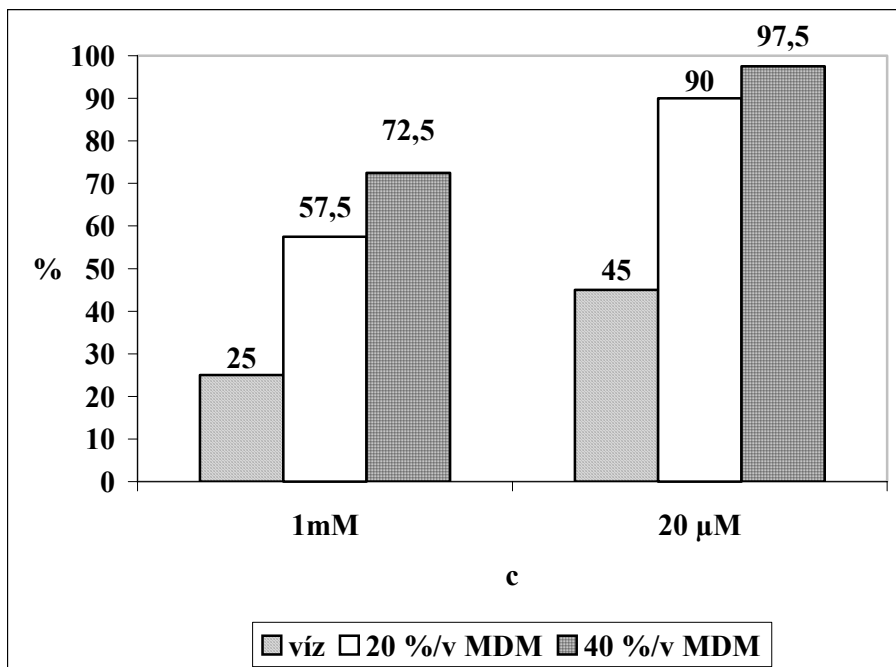
A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokat Kieselgél 60 F<sub>254</sub> szilanizált (Merck) és RP-8 F<sub>254S</sub> (Merck) állófázisokon végeztük. Az alkalmazott mozgófázisok metanol + víz, etanol + víz, 1-propanol + víz, 2-propanol + víz, acetonitril + víz, aceton + víz, vagy 1,4-dioxán + víz különböző arányú elegyei voltak. A vegyületek spektrális tulajdonságaitól függően a minták 0,5, vagy 1 m/v%-os oldataiból 0,5, illetve 1  $\mu$ l-t vittünk fel az előkezelt rétegre. A kifejlesztést a kifejlesztőszer gőzeivel telített Camag kamrában végeztük. A foltokat UV-fényben, 254 nm-en vizuálisan, illetve denzitométer (CS-9301 PC Scanning Densitometer, Shimadzu) segítségével 200 és 254 nm-en is értékeltük.

## 4 Eredmények, következtetések

### 4.1 Módszerfejlesztés vízben rosszul oldódó vegyületek disszociációs állandóinak ( $pK_a$ ) meghatározására

Oldékonysági vizsgálatunk alapján kiválasztásra került egy olyan szerves oldószerrendszer (MDM oldószerkeverék: metanol/1,4-dioxán/acetonitril egyenlő térfogatarányú elegye), amely a lehető legnagyobb számú gyógyszermolekula oldására képes, vízzel elegyedek és alkalmas reprodukálható  $pK_a$  mérésre. Az oldékonysági vizsgálatokhoz 40 különböző szerkezetű gyógyszervegyületet választottunk, melyek főként vízben rosszul oldódó anyagok voltak, azonban az oldószerkeverék „univerzális” jellegének igazolása céljából tartalmazott néhány poláros vegyületet is. E 40 molekula mindössze 25 %-a (10/40) oldódik vízben, a teljes 2 és 12 közötti pH tartományban, 1 mM-os koncentrációban (1. ábra). Ez az arány 20 V/V% MDM/víz elegyben 57,5 % (23/40), míg 40 V/V% MDM/víz elegyben már 72,5 % (29/40). 20  $\mu$ M-os koncentrációban is jelentős

oldékonyság növekedést tapasztaltunk. A 40 minta közül 20  $\mu\text{M}$ -os koncentrációban 20 V%V% MDM/víz elegyben kétszer több vegyület oldódott, mint vízben (36/40 illetve 18/40). Fontos még kiemelni, hogy 50 V/V% MDM/víz elegyben az összes kiválasztott vegyület oldódott 20  $\mu\text{M}$ -os koncentrációban.



1. ábra Gyógyszervegyületek oldékonyságának növelése MDM/víz elegyek alkalmazásával.

Meghatároztuk az MDM/víz elegyek sűrűség és relatív permittivitás értékeit, melyek a  $pK_a$  számításához szükséges fizikai-kémiai paraméterek.

A MDM/víz elegyben történő szolvatációt egy hipotetikus, „lecsupaszított” fluorokinolon molekulán vizsgáltuk, mely poláris és apoláris résszel is rendelkezik, és megtalálható benne néhány, a gyógyszervegyületek körében gyakran előforduló funkciós csoport is. Monte Carlo szimulációval tanulmányoztuk a 20 és 40 V/V% MDM/víz elegyben az egyes oldószerkomponensek közötti, valamint az egyes oldószerkomponensek és a modellvegyület között fellépő kölcsönhatásokat. Az elméleti számítások alapján az 1,4-dioxán bizonyult a legfontosabb szerves oldószerkomponensnek.

Validáltuk az új oldószerrendszerben történő  $pK_a$  mérést. Az MDM/víz oldószerrendszer alkalmazásának előnyeit az alábbi pontokban foglaltam össze:

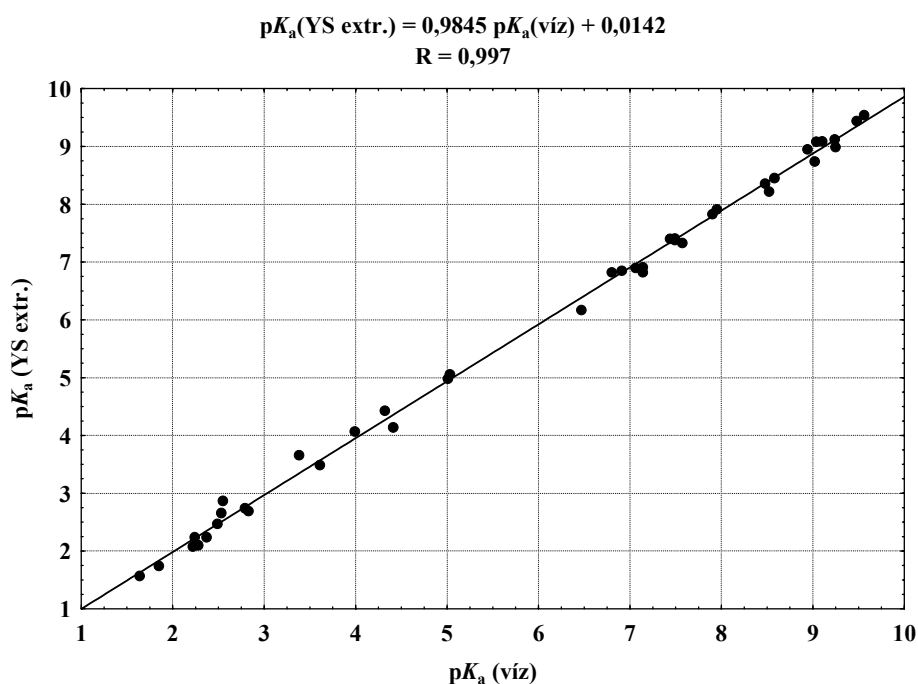
1. Az MDM/víz elegy használatával lényegesen javítani lehet a vízben rosszul oldódó vegyületek oldékonyságát, ezáltal  $p_s K_a$  meghatározásuk során alacsonyabb szerves oldószer tartalomnál lehet mérni, így elkerülhető a távoli extrapoláció, és pontosabb vizes  $pK_a$  érték nyerhető. Ezt támasztja alá az 1. táblázat is, mely öt vegyület esetén azt a legalacsonyabb szerves oldószer

koncentrációt mutatja MDM/víz és metanol/víz elegyben, melyben a  $p_sK_a$  mérés anyagkiválás nélkül elvégezhető.

Vegyület	Metanoltartalom (m/m%)	MDM-tartalom (m/m%)
Difenoxilát HCl	44	38
Haloperidol	40	34
Hidroklorotiazid	23	16
Klórpromazin HCl	34	16
Szertralin HCl	43	26

1. táblázat A legalacsonyabb szerves oldószer koncentráció  $p_sK_a$  meghatározásához.

- 50 modellvegyület (savak, bázisok és amfoter molekulák)  $p_sK_a$  értékeit határoztuk meg 15-56 m/m% MDM/víz elegyekben potenciometriás illetve spektrofotometriás módszerrel, amely során azt tapasztaltuk, hogy az MDM/víz elegyekben mért  $p_sK_a$  értékek nem térnek el lényegesen a vizes  $pK_a$  értékektől
- Az MDM/víz elegyekben mért, Yasuda-Shedlovsky extrapolációval kapott  $pK_a$  értékek jó egyezést mutattak a vizes  $pK_a$  értékekkel ( $\Delta pK_a = 0,13$ ) (2. ábra).



2. ábra Összefüggés az MDM/víz elegyben mért, Yasuda-Shedlovsky extrapolációval kapott  $pK_a$  értékek és a vízben mért  $pK_a$  értékek között.

- A Yasuda-Shedlovsky egyenes linearitását 55 m/m% MDM tartalomig ( $\epsilon \sim 48$ ) validáltuk.



5. Bebizonyítottuk, hogy a 20 V/V% MDM/víz elegy alkalmas egyetlen pontból történő  $pK_a$  becslésre, ehhez általános kalibráló egyenleteket is szolgáltatunk. 25 savi és 34 bázikus funkciós csoport vizsgálata során az alábbi általános kalibráló egyeneseket állítottuk fel:

$$\text{Savakra: } pK_{a(\text{vizes})} = 1,016 p_s K_{a(20\% \text{ MDM})} - 0,382$$

$$\text{Bázisokra: } pK_{a(\text{vizes})} = 0,992 p_s K_{a(20\% \text{ MDM})} + 0,256$$

Ezáltal lehetőség nyílik vízben rosszul oldódó vegyületek gyors és kielégítő pontosságú  $pK_a$  mérésére a gyógyszerkutatók korai fázisában.

## 4.2 Standardizált fordított fázisú vékonyréteg-kromatográfiás $\log P$ meghatározási módszer kidolgozása

Két optimalizált kromatográfiás rendszerből álló (VRK/ $\log P_{0-3}$  rendszer és VRK/ $\log P_{3-6}$  rendszer) fordított fázisú vékonyréteg-kromatográfiás módszert teszteltünk eltérő kémiai szerkezettel rendelkező semleges molekulák (esetleg gyenge savak vagy bázisok) lipofilitásának becslésére. A kromatográfiás rendszerek optimalizálásához kétféle állófázist és hét mozgófázis rendszert teszteltünk. A legjobb  $\log P$ - $R_M$  korrelációkat az RP-diC<sub>1</sub> szilanizált szilikagél réteg és az aceton/víz rendszer alkalmazásával kaptuk. Mindkét rendszerben általános kalibráló egyenletet állítottunk fel különböző szerkezetű kalibráló vegyületek segítségével.

### *VRK/ $\log P_{0-3}$ rendszer*

A 0 és 3 közötti  $\log P$  értékkel rendelkező gyógyszer-jelölt molekulák lipofilitásának becslésére azt a kromatográfiás rendszert találtuk optimálisnak, amelyben a kifejlesztőszer aceton/víz 45 + 55 térfogatarányú elegye. A hét kalibráló anyag pedig a következő: koffein, paracetamol, acetanilid, hidrokortizon, propifenazon, nitrazepám, és diazepám.

### *VRK/ $\log P_{3-6}$ rendszer*

A 3 és 6 közötti  $\log P$  értékű vegyületek lipofilitásának közelítő becslésére pedig az a kromatográfiás rendszer az optimális, amelyben az eluens aceton/víz 60 + 40 térfogatarányú elegyből áll. A kalibráló sor itt öt vegyületet tartalmaz, a diazepámot, a benzofenont, a bifenilt, a szimvasztatint és a tolnaftátot. A diazepám összekötő láncszemként mindkét kromatográfiás rendszer kalibráló sorában szerepel.

A kifejlesztett kromatográfiás rendszerek általános alkalmazhatóságát 20 random módon választott, eltérő kémiai szerkezetű vegyülettel vizsgáltuk. A mért  $\log P_{VRK}$  értékek megfelelő egyezést mutattak az irodalmi  $\log P$  értékekkel ( $\Delta \log P = 0,27$ ).

Az ismeretlen lipofilitású vegyületek  $\log P_{\text{VRK}}$  értékeinek meghatározására a következő előíratot javasoljuk:

(1) prediktált  $\log P$  érték alapján az ismeretlen lipofilitású vegyülethez kiválasztjuk a megfelelő VRK/ $\log P$  rendszert,

(2) majd a vegyületeket a megfelelő kalibráló sorral együtt futtatjuk 45 vagy 60 V/V% aceton/víz rendszerben,

(3) ezután 3 párhuzamos kifejlesztésből meghatározzuk a vegyületek  $R_M$  értékeit,

(4) végül az azonos kísérletben felállított megfelelő kalibráló egyenlet segítségével megkapjuk vegyületek  $\log P_{\text{VRK}}$  értékeit.

A módszer előnye, hogy egyetlen lemezen akár 15-20 vegyület is vizsgálható egyszerre, ezáltal automatizálva alkalmas alternatív módszer lehet gyógyszer-jelölt molekulák gyors és elfogadható pontosságú lipofilitásának becslésére a korai gyógyszerkutatásban.

## 5 Saját publikációk jegyzéke

### Az értekezés alapját képező közlemények

1. **Völgyi G.**, Ruiz R., Box K., Comer J., Bosch E., Takács-Novák K. Potentiometric and spectrophotometric  $pK_a$  determination of water-insoluble compounds: validation study in a new cosolvent system. *Anal. Chim. Acta* **2007**, 583, 418-428. IF: 2,894
2. Box K.J., **Völgyi G.**, Ruiz R., Comer J.E., Takács-Novák K., Bosch E., Ráfols C., Rosés M. Physicochemical properties of a new multicomponent cosolvent system for the  $pK_a$  determination of poorly soluble pharmaceutical compounds. *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90, 1538-1553. IF:1,550
3. **Völgyi G.**, Deák K., Vámos J., Valkó K., Takács-Novák K. Study on  $\log P$  determination of structurally diverse neutral compounds by RPTLC method. *JPC-J. Planar Chromatogr.-Modern TLC* (közlésre benyújtva)
4. Nagy P.I., **Völgyi G.**, Box K., Takács-Novák K. Computer modeling for the solution structure of a prototype polar organic molecule in pure and multi-component solvents. *Phys. Chem. Chem. Phys.* (közlésre előkészítve)

### Az értekezés témaköréhez kapcsolódó közlemény

1. Nagy P.I., **Völgyi G.**, Takács-Novák K. Monte Carlo structure simulations for aqueous 1,4-dioxane solutions. *J. Phys. Chem. B* (közlésre elfogadva) IF: 4,115

### Egyéb publikációk

1. **Völgyi G.**, Takácsné Novák K. Alkalimetria alkohol/víz elegyben potenciometriás végpontjelzéssel. Kritikai észrevételek az Európai Gyógyszerkönyv új módszeréhez. *Acta Pharm. Hung.* **2003**, 73, 179-183.
2. Takács-Novák K., **Völgyi G.** Alkalimetry in alcohol-water mixtures with potentiometric end-point detection. Critical remarks on a newer method of European Pharmacopoeia. *Anal. Chim. Acta* **2004**, 507, 275-280. IF: 2,558
3. Nagy P.I., **Völgyi G.**, Takács-Novák K. Tautomeric and conformational equilibria of tyramine and dopamine in aqueous solution. *Mol. Phys.* **2005**, 103, 1589-1601. IF: 1,351
4. Takácsné Novák K., **Völgyi G.** A fizikai-kémiai jellemzés helye és módszerei a gyógyszerkutatásban. *Magy. Kém. Foly.* **2005**, 111, 169-176.

5. Box K.J., **Völgyi G.**, Baka E., Stuart M., Takács-Novák K., Comer J.E.A. Equilibrium versus kinetic measurements of aqueous solubility, and the ability of compounds to supersaturate in solution – a validation study. *J. Pharm. Sci.* **2006**, *95*, 1298-1307. IF: 2,228
6. Sinkó B., **Völgyi G.**, Horváth P., Takácsné Novák K. Magisztrális gyógyszerkészítmények minőségellenőrzésének aktuális kérdései II. Paracetamol tartalmú készítmények tartalmi meghatározási lehetőségei. *Acta Pharm. Hung.* **2006**, *76*, 173-180.
7. Kóczián K., **Völgyi G.**, Kökösi J., Noszál B. Site-specific acid-base properties of tenoxicam. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 1681-1690. IF: 1,550

### **Idézhető absztrakt**

1. **Völgyi G.**, Vámos J., Takács-Novák K.: A new RP-TLC method for log*P* determination of neutral compounds. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2007**, *32*, Supplement 1. 25-26.

### **Előadások**

1. **Völgyi G.:** Az Európai Gyógyszerkönyv analitikai újdonságai. Egy régi metodika új köntösben. *Dr. Mozsonyi Sándor Alapítvány Tudományos előadójelentése, 2004. április 16. Budapest*
2. **Völgyi G.**, Takácsné Novák K.: Alkalimetria alkohol-víz elegyben. Egy régi metodika új köntösben. *XXXII. Gyógyszeranalitikai Továbbképző Kollokvium, 2004. április 26-28. Hévíz*
3. **Völgyi G.**, Baka E.: Bázikus karakterű gyógyszervegyületek disszociációs állandóinak meghatározása egy új szerves oldószerkelet/víz rendszerben. *Fiatal Analitikusok 20. előadói napja, 2005. november 9. Budapest*
4. **Völgyi G.:** Módszerfejlesztés vízben rosszul oldódó vegyületek disszociációs állandóinak meghatározásához. *PhD Tudományos Napok, 2006. április 13-14. Budapest*
5. **Völgyi G.**, Takácsné Novák K.: MDM-elegy: egy új oldószerrendszer p*K*<sub>a</sub> érték meghatározására. *Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium '06, 2006. szeptember 18-19. Eger*

## Posztterek

1. **Völgyi G.**, Takácsné Novák K.: Optimális oldószerkeleg kiválasztása vízben nem oldódó vegyületek  $pK_a$  méréséhez. *Analitikai Vegyészkonferencia, 2004. június 30.-július 2. Balatonföldvár*
2. **Völgyi G.**, Takács-Novák K.:  $pK_a$  determination of bases in MDM-mixtures with GlpKa. *The Fifth Sirius User Meeting: Molecules, Membranes & Measurements, 2005. április 14-15. Barcelona*
3. **Völgyi G.**, Takács-Novák K.: Validation of  $pK_a$  determination in MDM-mixture. *1<sup>st</sup> BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences, 2005. szeptember 26-28. Siófok*
4. **Völgyi G.**, Takács-Novák K.: Validation of  $pK_a$  determination in MDM-mixture. *Pharmacy: Smart Molecules for Therapy, 2005. október 12-14. Budapest*
5. **Völgyi G.**, Takács-Novák K.:  $pK_a$  determination of bases in MDM-mixtures with GlpKa. *Kisfaludy Lajos Alapítvány előadóülése, 2006. február 27. Budapest*
6. **Völgyi G.**, Box K., Takács-Novák K.: Determination of dissociation constants of bases in a new solvent system. *When Poor Solubility Becomes an Issue: From Early Stage to Proof of Principles, EUFEPS konferencia, 2006. április 26-27. Verona*
7. **Völgyi G.**, Box K., Nagy P.I., Takácsné Novák K.: Módszerfejlesztés vízben rosszul oldódó vegyületek disszociációs állandóinak meghatározásához. *Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIII., 2006. május 25-27. Budapest*
8. **Völgyi G.**, Box K., Takács-Novák K.: Determination of dissociation constants of bases in a new solvent system. *Kisfaludy Lajos Alapítvány előadóülése, 2007. február 19. Budapest*
9. Kóczián K., **Völgyi G.**, Kökösi J., Noszál B.: Site-specific protonation study on tenoxicam using a novel deductive approach. *5<sup>th</sup> Joint Meeting on Medicinal Chemistry, 2007. június 17-21. Portoroz*
10. **Völgyi G.**, Vámos J., Takács-Novák K.: A new RP-TLC method for  $\log P$  determination of neutral compounds. *2<sup>nd</sup> BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences, 2007. szeptember 13-15. Tartu*