

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TEJA KITAK

**DOLOČANJE TOPNOSTNIH PARAMETROV ZA IBUPROFEN IN  
LIZINIJEV IBUPROFENAT**

**DETERMINATION OF SOLUBILITY PARAMETERS OF IBUPROFEN AND  
IBUPROFEN LYSINATE**

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2013

Diplomsko naložbo sem opravljala na Katedri za farmacevtsko tehnologijo Fakultete za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Stanka Srčiča, mag. farm. in somentorstvom dr. Aleksandre Dumičić, mag. farm. Spektroskopske meritve, meritve inverzne plinske kromatografije ter druga merjenja so bila opravljena na Fakulteti za farmacijo.

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem se mentorju, prof. dr. Stanku Srčiču, mag. farm., za nasvete in strokovno pomoč pri izdelavi diplomske naloge.

Prav tako se zahvaljujem somentorici, dr. Aleksandri Dumičić, mag. farm., iz podjetja Zentiva, Praga, ki je član skupine Sanofi, da mi je omogočila vpogled v delovanje Oddelka za razvoj formulacij.

Iskreno se zahvaljujem izr. prof. dr. Odonu Planinšku, mag. farm., za pripravljenost in pomoč pri izvedbi inverzne plinske kromatografije.

Najlepša hvala asist. Roku Šibancu, mag. farm., za pomoč pri obdelavi podatkov v programu Wolfram Mathematica.

Zahvala gre tudi tehničnim sodelavkam Katedre za farmacevtsko tehnologijo za pomoč pri laboratorijskemu delu.

## **IZJAVA**

Izjavljam, da sem diplomsko naložbo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Stanka Srčiča, mag. farm. in somentorstvom dr. Aleksandre Dumičić, mag. farm.

Ljubljana, 2013

Teja Kitak, l.r.

Predsednik diplomske komisije: izr. prof. dr. Aleš Obreza, mag. farm.  
Član diplomske komisije: asist. dr. Janja Zupan, mag. farm.

## KAZALO VSEBINE

<b>POVZETEK.....</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>IV</b>
<b>KLJUČNE BESEDE .....</b>	<b>V</b>
<b>SEZNAM OKRAJŠAV.....</b>	<b>V</b>
<b>1       UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1     Topnostni parameter .....	1
1.1.1   Hansen-ovi topnostni parametri .....	2
1.1.1.1   Disperzijski topnostni parameter, $\delta_d$ .....	2
1.1.1.2   Polarni topnostni parameter, $\delta_p$ .....	3
1.1.1.3   Topnostni parameter vodikove vezi, $\delta_h$ .....	4
1.2     Uporaba topnostnega parametra .....	4
1.3     Metode določanja topnostnih parametrov.....	8
1.3.1   Računsko določanje .....	8
1.3.1.1   Metoda prispevkov funkcionalnih skupin.....	8
1.3.2   Eksperimentalno določanje .....	9
1.4     Trdne disperzije .....	10
<b>2       NAMEN DELA .....</b>	<b>13</b>
<b>3       MATERIALI IN METODE.....</b>	<b>14</b>
3.1     Materiali.....	14
3.2     Metode .....	17
3.2.1   Računske metode .....	17
3.2.1.1   Metoda po Hansen in Beerbower-ju (1971) .....	17
3.2.1.2   Metoda po Fedors-u (1974) .....	17
3.2.1.3   Metoda po Hoftyzer in Van Krevelen-u (1976) .....	17
3.2.1.4   Metoda po Hoy-u (1985, 1989) .....	18
3.2.1.5   Metoda po Stefanis in Panayiotou (2008) .....	19
3.2.1.6   Metoda po Just in Breitkreutz-u (2013) .....	20
3.2.2   Eksperimentalne metode .....	20
3.2.2.1   Razširjena in podaljšana Hansen-ova metoda .....	20
3.2.2.2   Inverzna plinska kromatografija (IGC) .....	22

<b>4</b>	<b>EKSPERIMENTALNO DELO.....</b>	<b>25</b>
4.1	Razširjena Hansen-ova metoda (EHA) .....	25
4.1.1	Določanje topnosti .....	25
4.1.2	Določanje gostote nasičene raztopine .....	27
4.2	Inverzna plinska kromatografija (IGC) .....	27
4.2.1	Meritev na IGC.....	27
4.2.2	Gostota.....	28
4.3	Določanje topnosti ibuprofena in lizinijevega ibuprofenata v polimerih .....	29
<b>5</b>	<b>REZULTATI IN RAZPRAVA.....</b>	<b>30</b>
5.1	Računske metode.....	30
5.1.1	Ibuprofen.....	30
5.1.2	Pomožne snovi in polimeri.....	31
5.2	Eksperimentalne metode .....	36
5.2.1	Razširjena Hansen-ova metoda (EHA) .....	36
5.2.2	Inverzna plinska kromatografija (IGC) .....	45
5.3	Ocena topnosti ibuprofena in lizinijevega ibuprofenata v polimerih in pomožnih snoveh .....	47
5.3.1	Trodimenzionalna obravnavna topnostnih parametrov.....	48
5.3.2	Dvodimenzionalna obravnavna topnostnih parametrov .....	50
5.3.3	Enodimenzionalna obravnavna topnostnih parametrov .....	52
5.4	Rezultat topnosti ibuprofena in lizinijevega ibuprofenata v izbranih polimerih .	54
<b>6</b>	<b>SKLEP .....</b>	<b>56</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURA.....</b>	<b>58</b>

## POVZETEK

Trenutno je v generični industriji v porastu uporaba disperzij, izdelanih s taljenjem (metoda talin), pri katerih je ključno poznavanje topnosti ter interakcij učinkovine v izbranih polimerih in pomožnih snoveh. V okviru diplomske naloge smo topnost učinkovine v izbranih snoveh ocenjevali na podlagi topnostnih parametrov.

Topnostne parametre snovi smo določali računsko in eksperimentalno. Računsko smo z metodami prispevkov funkcionalnih skupin določili vrednosti za učinkovino ibuprofen in pomožne snovi, sicer primerne za uporabo pri metodah talin. Dobljene rezultate smo uporabili za nadaljnjo obravnavo topnosti. Eksperimentalno smo določali topnostne parametre linizijevemu ibuprofenatu, saj izračuna z metodami prispevkov funkcionalnih skupin ni mogoče izvesti za soli.

V okviru diplomske naloge smo razširjeno Hansen-ovo metodo uporabili za izračun topnostnih parametrov kompleksnejših soli, kot je lizinijev ibuprofenat in z metodo inverzne plinske kromatografije določili topnostne parametre soli učinkovine še eksperimentalno. Vrednost skupnega topnostnega parametra se med metodama ni bistveno razlikovala. V primeru razširjene Hansen-ove metode je skupni topnostni parameter znašal  $\delta_t = 31,15 \text{ MPa}^{0,5}$ , pri inverzni plinski kromatografiji pa  $\delta_t = 35,17 \text{ MPa}^{0,5}$ . Razlike so bile le pri vrednostih delnih topnostnih parametrov. Odstopanje, ki ga je bilo moč opaziti v primeru polarnega topnostnega parametra in topnostnega parametra vodikove vezi, je vplivalo na napoved topnosti v izbranih pomožnih snoveh. Z bolj izbrano selekcijo topil, v primeru obeh metod, bi lahko dobili še bolj podobne rezultate.

Z neposrednim preverjanjem topnosti ibuprofena in linizijevega ibuprofenata v treh polimerih smo potrdili izračune topnostnih parametrov in njihovo uporabnost pri napovedovanju ocene topnosti. Na podlagi tega ocenjujemo metodo topnostnih parametrov kot uporabno, vendar zaradi zahtevnosti nekaterih izračunov kompleksno in zamudno.

## ABSTRACT

In recent years there has been a growing interest in formulating solid dispersions, which applications include solubility enhancement, sustained drug release and taste masking, by using hot melt methods. However, only few solid dispersions have been developed into commercial products due to the various limitations of these systems, of which the most notable is a problem of drug-carrier (im)miscibility. Within this Diploma Thesis we focused on solubility parameters as a tool for predicting the solubility and miscibility of a model drug in certain carriers.

In this work solubility parameters were determined in two different ways: solely by using calculating methods, in further text referred as group contribution methods, and by experimental approach. Via group contribution methods we were able to determine solubility parameters for a drug ibuprofen and several excipients, typically used in hot melt process. However, we were not able to do so in the case of ibuprofen lysinate, as values for salts in group contribution methods are still not defined.

For the first time, Hansen's extended approach was used for computational evaluating of solubility parameters of a complex salts, like ibuprofen lysinate in our case. Additionally, inverse gas chromatography (IGC) was applied for the first time in order to obtain values of solubility parameters of a salt. The results have shown a good correlation between both methods for estimating total solubility parameter as the values did not differ significantly. The value of total solubility parameter, determined by extended Hansen's approach, was  $\delta_t = 31,15 \text{ MPa}^{0,5}$  and in the case of IGC  $\delta_t = 35,17 \text{ MPa}^{0,5}$ . However, the values of partial solubility parameters did differ from each other. The greatest deviation was among polar and hydrogen bonding solubility parameter, which resulted as a difference in prediction of solubility in selected excipients. More comparable results could be obtained if selection of the solvents, used in experimental determination, would be more specifically chosen.

The aim of this work was also to verify, whether the obtained results for solubility, based on solubility parameters, could be confirmed experimentally. Three polymers were chosen for direct determination of solubility of our two drugs, ibuprofen and ibuprofen lysinate. We were able to confirm the use of solubility parameters as predictors of solubility and miscibility, however, it has been realised that the experimental approach is rather complex and time consuming. Anyway, it is useful tool during the research and development phase of a new drug.

## KLJUČNE BESEDE

Hansen-ovi topnostni parametri, razširjena Hansen-ova metoda, metoda inverzne plinske kromatografije, ibuprofen, lizinijev ibuprofenat

## SEZNAM OKRAJŠAV

- ATC: ang. »Anatomical Therapeutic Chemical classification system«; anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikacijski sistem
- BCS: ang: »The Biopharmaceutics Classification System«; biofarmacevtska klasifikacija zdravil
- CED: ang. »Cohesive Energy Density«; kohezivna energijska gostota
- COX: ang. »cyclooxygenase«; encim ciklooksigenaza
- DSC: ang. »Differential Scanning Calorimetry«; diferenčna dinamična kalorimetrija
- DTA: ang. »Differential Thermal Analysis«; diferenčna termična analiza
- EHA: ang. »Extended Hansen's Approach«; razširjena Hansen-ova metoda
- FDA: ang. »Food and Drug Administration«;
- FTIR: ang. »Fourier Transform Infrared Spectroscopy«; infrardeča spektroskopija s Fourijerjevo transformacijo
- GCM: ang. »Group Contribution Method«; metoda prispevkov funkcionalnih skupin
- HSM: ang. »Hot-Stage Microscopy«; »hot-stage« mikroskopija
- IC: ang. »isothermal microcalorimetry«; izotermična mikrokalorimetrija
- IGC: ang. »Inverse Gas Chromatography«; inverzna plinska kromatografija
- IUPAC: ang: »International Union of Pure and Applied Chemistry«; mednarodno združenje za čisto in uporabno kemijo
- MALDI: ang. »Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization«; ionizacija v nosilcu z lasersko desorpcijo
- NSAID: ang. »Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs«; nesteroidna protivnetna učinkovina
- PEG: ang. »polyethylene glycol«; polietilen glikol
- RED: ang. »Relative Energy Difference«;
- SEM: ang. »Scanning Electron Microscope «; vrstični elektronski mikroskop

ssNMR: ang. »Solid State Nuclear Magnetic Resonance«; »solid state« jedrska magnetna resonanca

THF: tetrahidrofuran

XRPD: ang. »X-Ray Powder Diffraction«; rentgenska praškovna difrakcija

$\delta_d$ : disperzijski topnostni parameter

$\delta_h$ : topnostni parameter vodikove vezi

$\delta_p$ : polarni topnostni parameter

$\delta_t$ : skupni topnostni parameter

## 1 UVOD

### 1.1 TOPNOSTNI PARAMETER

Začetki razvoja pomena topnognega parametra segajo v leto 1916, ko je Hildebrand postavil teorijo, da je stopnja topnosti topljenca v seriji danih topil opredeljena z notranjim tlakom le-teh. Kasneje, leta 1931, je teorijo dopolnil Scatchard, z vključitvijo pojma kohezivna energijska gostota (ang. »cohesive energy density«, CED) (1).

Kohezivna energija snovi je energija, ki je potrebna, da med seboj ločimo osnovne komponente snovi, kot so npr. atomi, molekule, ter predstavlja neposredno merilo privlačnosti. Je neto učinek vseh medsebojnih atomskih in molekulskih interakcij, vključno z van der Waals-ovimi interakcijami, elektrostatičnimi interakcijami, kovalentnimi, ionskimi ter vodikovimi vezmi (2). CED je definirana kot izparilna energija topila,  $E_v$ , na enoto volumna,  $V_m$  (enačba 1). Izparilna energija tekočin z nizko molekulsko maso je tesno povezana z entalpijo in jo lahko izračunamo po enačbi 2, kjer  $\Delta H_v$  predstavlja izparilno entalpijo topila, R splošno plinsko konstanto in T absolutno temperaturo (1). Ker se pri izparevanju tekočin porušijo medmolekulske kohezivne sile, lahko namesto uporabe termina izparilna energija, govorimo o skupni kohezivni energiji za dano tekočino,  $E_{coh}$  (3).

$$\text{Enačba 1} \quad CED = \frac{\Delta E_v}{V_m}$$

$$\text{Enačba 2} \quad \Delta E_v = \Delta H_v - RT$$

Nekaj let kasneje je Hildebrand podal celovito obravnavo opisanega koncepta in postavil temelje topnognega parametra. Termin topnostni parameter se je tako v literaturi prvič pojavil leta 1950, ko sta ga uporabila Hildebrand in Scott (4,5). Hildebrand-ov topnostni parameter,  $\delta_t$ , je definiran kot kvadratni koren CED in podaja numerično oceno stopnje interakcije med izbranimi snovmi (enačba 3).

$$\text{Enačba 3} \quad \delta_t = (CED)^{1/2} = \left( \frac{\Delta E_v}{V_m} \right)^{0,5}$$

Prvotno se je kot enota za topnostni parameter uporabljala enota  $(\text{cal}/\text{cm}^3)^{0,5}$ , ki jo zaradi vsesplošne razširjenosti med raziskovalci nekateri uporabljajo še danes (6). Po mednarodnem sistemu enot SI (skrajšano ime za fransko besedno zvezo »La Système

International D'unités») pa se vse bolj uveljavlja enota MPa<sup>0,5</sup>. Enoto (cal/cm<sup>3</sup>)<sup>0,5</sup> enostavno pretvorimo v MPa<sup>0,5</sup> s pomočjo množenja s faktorjem 2,0455 (1,3,6).

Hildebrand-ov koncept topnognega parametra zajema predvsem interakcije med nepolarnimi molekulami, ki medsebojno delujejo preko disperzijskih sil. Ta koncept se je zato v preteklosti primarno uporabljal le v namen določanja in izbire enostavnih zmesi tekočin, kjer prevladujejo nepolarne sile (2). Kmalu pa so se pojavile težnje po uporabi topnognega parametra tudi v bolj kompleksnih sistemih, saj je kohezivna energija za mnoge tekočine in amorfne polimere, ki se široko uporabljajo v industriji, odvisna tudi od interakcij med polarnimi skupinami ter od vodikovih vezi. Sledile so številne aproksimacije ter razširitve omenjenega koncepta. Najbolj se je uveljavil t.i. Hansen-ov pristop, objavljen leta 1967 (7–9).

### 1.1.1 HANSEN-OVI TOPNOSTNI PARAMETRI

Osnova Hansen-ovih topnostnih parametrov je ideja o razdelitvi skupne kohezivne energije snovi, E<sub>coh</sub>, na komponentne, ki izhajajo iz disperzijskih sil, E<sub>d</sub>, permanentnih dipol-dipol interakcij, E<sub>p</sub>, in vodikovih vezi, E<sub>h</sub> (enačba 4) (3).

$$\text{Enačba 4} \quad E_{coh} = E_d + E_p + E_h$$

Če zgornjo enačbo delimo z molarnim volumnom, V<sub>m</sub>, ter kvadriramo, dobimo, da je kvadrat Hildebrand-ovega topnognega parametra, δ<sub>t</sub>, enak seštevku kvadratov Hansen-ovih komponent (enačba 5) (3). δ<sub>d</sub>, δ<sub>p</sub> in δ<sub>h</sub> so označke za t.i. Hansen-ove topnostne parametre in predstavljajo tri glavne tipe interakcij v organski materiji.

$$\text{Enačba 5} \quad \delta_t^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2$$

#### 1.1.1.1 Disperzijski topnostni parameter, δ<sub>d</sub>

Osnovni gradniki molekul so atomi. Atome sestavljajo elektroni, ki se gibljejo okrog atomskega jedra in ustvarjajo elektronsko ovojnico. Gibanje elektronov okrog atomskega jedra je statistično neenakomerno, zato obstaja velika verjetnost, da elektronski oblak ni krogelno simetričen. Neenakomerno gibanje elektronov povzroči nastanek začasnega električnega dipola, le-ta pa v sosednjih molekulah inducira nove električne dipole, ki

nato vstopajo v medsebojne interakcije. Gre za privlačne medmolekulske sile, ki nastanejo zaradi induciranih dipolov. Tovrstne interakcije imenujemo London-ove disperzijske interakcije in veljajo za univerzalne interakcije (3).

V primeru nasičenih ogljikovodikov so edine kohezijske sile disperzijske sile in je zato energija izparevanja,  $E_v$ , enaka disperzijski kohezivni energiji,  $E_d$ . Le-ta predstavlja osnovo za izračun disperzijskega topnostnega parametra,  $\delta_d$ , po postopku, ki sta ga razvila Blanks in Prausnitz (10). Hansen je dodatno poudaril pomembnost nekaterih parametrov, ki vplivajo na velikost disperzijskega topnostnega parametra in pri katerih so potrebne korekcije. Ena izmed teh lastnosti je velikost atoma. Referenčno vrednost pri izračunih predstavlja ogljikov atom v ogljikovodikih. V primeru, da je atom večji od omenjene reference, kot so npr. klorov, žveplov ali bromov atom, se za določevanje  $\delta_d$  uporablja ustrezni korekcijski faktor. Prav tako pa se  $\delta_d$  spreminja glede na to, ali je molekula alifatska, aliciklična ali aromatska (3).

### ***1.1.1.2 Polarni topnostni parameter, $\delta_p$***

Molekulo lahko označimo kot polarno, v kolikor ima permanentni dipol. Permanentni dipol nastane zaradi razlike v elektronegativnosti med atomi v molekuli. Molekule s permanentnimi dipoli med seboj interagirajo, kar imenujemo Keesom-ove interakcije ali permanentni dipol-permanentni dipol interakcije. Le-te predstavljajo drugi tip kohezivne energije, imenovane polarna kohezivna energija,  $E_p$  (3). Blank in Prausnitz (10) sta bila prva, ki sta skušala določiti polarno kohezivno energijo,  $E_p$ . Pri izračunih polarnega prispevka sta upoštevala tudi prispevek vodikove vezi, kar pa ne sovpada s trenutnim kontekstom polarnega topnostnega parametra,  $\delta_p$ . Idejo sta nato izpopolnila Hansen in Beerbower (11), njun pristop pa se uporablja še danes. Osnovo za izračun polarnega topnostnega parametra,  $\delta_p$ , predstavlja polarni parameter, dipolni moment. V kolikor dipolnega momenta za določeno snov ni moč najti v standardnih referenčnih tabelah, kot je npr. McClellan-ova tabela (12), ga je potrebno oceniti s pomočjo dosegljivih podatkov za neko podobno snov, s pomočjo metode prispevkov funkcionalnih skupin ali z odštevanjem  $E_d$  in  $E_h$  od skupne kohezivne energije,  $E_{coh}$  (3).

### 1.1.1.3 Topnostni parameter vodikove vezi, $\delta_h$

Osnova tretjega tipa kohezivne energije,  $E_h$ , je vodikova vez. Kadar je vodikov atom kovalentno vezan na močno elektronegativen atom, ima afiniteto do drugega elektronegativnega atoma. Tovrstna elektrostatična privlačnost je poseben primer asociacije med dipoloma in jo imenujemo vodikova vez (13). Kohezivni prispevek vodikove vezi,  $E_h$ , so v preteklosti dobili z odštevanjem disperzijske,  $E_d$ , in polarne,  $E_p$ , kohezivne energije od skupne kohezivne energije,  $E_{coh}$ . Ta postopek se še vedno uporablja v primerih, ko so za izračun dostopni dovolj zanesljivi podatki. V nasprotnem primeru se uporabljajo metode prispevkov funkcionalnih skupin (3).

V nekaterih podatkih iz literature (14–18) lahko zasledimo razdelitev Hansen-ovega topnostnega parametra vodikove vezi,  $\delta_h$ , na kislinski in bazični prispevek,  $\delta_a$  in  $\delta_b$  (19) (enačba 6). Takšnemu pristopu pravimo model štirih parametrov.

Enačba 6                  
$$\delta_h^2 = 2\delta_a\delta_b$$

## 1.2 UPORABA TOPNOSTNEGA PARAMETRA

Primarna ideja topnostnega parametra je slonela na uporabi le-tega pri določevanju interakcij med snovmi. Z uporabo Hildebrand-ovega topnostnega parametra lahko interakcije opišemo le približno, saj z njim posplošimo dogajanje med snovmi; z razvojem Hansen-ovih topnostnih parametrov pa zadovoljimo težnji po poznavanju kompleksnejših sistemov in interakcij v teh sistemih. V farmacevtski industriji najpogosteje preučujejo interakcije, ki so povezane s topnostjo. Skaarup in Hansen (3) sta na podlagi topnostnih parametrov razvila enačbo za t.i. razdaljo med topljencem in topilom, Ra, ki nam poda informacijo o topnosti (enačba 7)

Enačba 7                  
$$Ra^2 = 4(\delta_{d1} - \delta_{d2})^2 + (\delta_{p1} - \delta_{p2})^2 + (\delta_{h1} - \delta_{h2})^2$$

Po Hansen-u predstavljajo topnostni parametri center krogle, z radijem Ro. Ra predstavlja maksimalno sprejemljivo razdaljo, da se pojavi ugodna interakcija. Tako so dobra topila v območju krogle, slaba topila pa izven. Odstopanja se lahko pojavijo na mejnih območjih, prav tako pa lahko nekatera topila dobro topijo dani topljenec, čeprav je njihova razdalja od centra večja kot Ro. Takšna odstopanja so značilna v primerih, ko med topilom in

topljencem nastopajo specifične interakcije. Razmerje med Ra in Ro predstavlja parameter RED (ang. »Relative Energy Difference«) (enačba 8):

$$\text{Enačba 8} \quad \text{RED} = \frac{Ra}{Ro}$$

Dobra topila imajo RED vrednost pod 1, slaba pa vrednost RED nad 1 (3,20).

Kmalu po Hansen-ovi teoriji topnostnih parametrov ter uvedbi parametra RED, so se pojavile težnje po določanju topnosti ne le med topili, temveč tudi med topilom in polimerom, topilom in učinkovino ter med polimerom in učinkovino. V ta namen so se razvili številni pristopi, ki temeljijo na postavki, da se bodo snovi s podobnimi topnostnimi parametri najverjetneje mešale med seboj, »like dissolves like«. Van Krevelen in Hoflyzer sta mešanje med dvema komponentama prikazala z uporabo parametra  $\Delta\bar{\delta}$  (enačba 9) (1):

$$\text{Enačba 9} \quad \Delta\bar{\delta} = \left[ (\delta_{d2} - \delta_{d1})^2 + (\delta_{p2} - \delta_{p1})^2 + (\delta_{h2} - \delta_{h1})^2 \right]^{0,5}$$

Za  $\Delta\bar{\delta}$  so določili mejno vrednost, pri kateri je velika verjetnost, da se komponenti mešata. Le-ta znaša  $\Delta\bar{\delta} \leq 5 \text{ MPa}^{0,5}$  (1,21). To pravilo je primarno veljalo za raztopine s konstantno koncentracijo polimera kot topljenca (1,21,22), novejše študije pa dokazujejo uporabnost parametra  $\Delta\bar{\delta}$  pri določanju stopnje mešanja učinkovine z različnimi pomožnimi snovmi (23).

Bagley je v svojem članku (24) predstavil teorijo o termodinamski podobnosti med  $\delta_d$  in  $\delta_p$ , ter uvedel nov, volumsko odvisen topnostni parameter,  $\delta_v$ :

$$\text{Enačba 10} \quad \delta_v = (\delta_d^2 + \delta_p^2)^{0,5}$$

Graf  $\delta_v$  v odvisnosti od  $\delta_h$  se imenuje Bagley-ev diagram. Razdaljo  $R_{a(v)}$  v Bagley-evem diagramu, ki določa mešanje med dvema komponentama, lahko izrazimo z enačbo 11:

$$\text{Enačba 11} \quad R_{a(v)} = [4(\delta_{v2} - \delta_{v1})^2 + (\delta_{h2} - \delta_{h1})^2]^{0,5}$$

Bagley-ev diagram se je izkazal še posebej uporaben v primeru določanja mešanja polimerov s topili (1), obstajajo pa tudi študije, kjer so določali mešanje med učinkovino, pomožno snovjo ali polimerom in ocenili vrednost parametra  $R_{a(v)}$  v območju  $R_{a(v)} \leq 5,6 \text{ MPa}^{0,5}$  (23,25).

Najpogosteje uporabljen pristop za določanje mešanja med dvema komponentama pa je Greenhalgh-ov. Greenhalgh et al. (26) so uporabili razliko v totalnih topnostnih

parametrih,  $\delta_t$ , in na ta način določili mešanje med učinkovino in pomožno snovjo (enačba 12).

Enačba 12                   $\Delta\delta_t = |\delta_{t2} - \delta_{t1}|$

Prikazali so rezultate številnih kombinacij učinkovine in pomožnih snovi ter dokazali trend mešanja pri  $\Delta\delta_t < 7 \text{ MPa}^{0.5}$ . Prav tako so ocenili razliko topnostnih parametrov, nad katero do mešanja najverjetneje ne pride,  $\Delta\delta_t > 10 \text{ MPa}^{0.5}$  (26). Številne študije so potrdile Greenhalgh-ov pristop (23,25,27–30), kljub temu pa nekatere študije opozarjajo na pomanjkljivosti primerjave le skupnega topnognega parametra (31,32).

Znanje o CED snovi je nepogrešljiv podatek, ko želimo oceniti, kako se bo snov obnašala pri različnih zunanjih pogojih in stresnih situacijah, kot je npr. med procesom izdelave ali pa med transportom. V farmacevtski industriji je zato naraščal interes poznavanja termodinamike topnosti manjših molekul v večjih polimernih sistemih. Kot posledica potrebe po uporabi informacij o CED, so se pri izdelavi farmacevtskih oblik, vse bolj začeli uveljavljati topnostni parametri. Hancock et al. (2) so leta 1997 v članku predstavili pregled uporabe topnostnih parametrov v farmacevtski industriji. V preglednici I so zbrani primeri uporabe iz omenjenega članka ter dodani primeri iz aktualne literature.

#### **Preglednica I: Primeri uporabe topnostnih parametrov v farmacevtski industriji**

Uporaba	Vir
<i>Uporaba topnostnih parametrov pri predvidevanju fizično-kemijskih lastnosti neznane snovi</i>	
○ Korelacija med $T_m, T_g$ in $\delta_t$	(33–35)
○ Korelacija med dielektrično konstanto in $\delta_t$	(36)
○ Linearna odvisnost med Young-ovim prožnostnim modulom snovi ter CED	(37)
○ Odvisnost med natezno trdnostjo snovi ter $\delta_t$	(38,39)
○ S pomočjo topnostnih parametrov celuloznega acetata različnih stopenj substitucij so določili topnostne parametre za celulozo	(40)
○ S podobno ekstrapolacijo so določili tudi topnostne parametre alkoholov	(36)
○ Korelacija med kritično micelarno koncentracijo (CMC) in $\delta_t$	(41)
○ Korelacija med QSPR in $\delta_t$	(42,43)
○ Izbira topil v kromatografiji	(44,45)

*Uporaba topnostnih parametrov pri določanju vpliva procesnih stresov na lastnosti snovi*

○ Sprememba v $\delta_t$ in delnih topnostnih parametrih po mletju ali liofilizaciji	(46,47)
○ Sprememba topnostnih parametrov snovi pri povišanju procesne temperature	(48)

*Uporaba topnostnih parametrov pri oceni interakcij in kompatibilnosti med snovmi*

○ Predvidevanje adhezivnih in kohezivnih interakcij na površju snovi s pomočjo topnostnih parametrov	(49–51)
○ Uporaba topnostnih parametrov pri direktnem stiskanju tablet	(52)
○ Izbera plastifikatorja za uporabo v polimerni filmski oblogi	(53)
○ Optimalna izbera pomožnih snovi, kot so plastifikatorji, pigmenti, sredstva za motnenje, razna polnila	(27)
○ Načrtovanje bio-adhezivnih polimerov	(54,55)
○ Interakcije v polimernih ogrodjih farmacevtskih oblik za nadzorovano sproščanje	(35,56,57)
○ Izbera polimerov pri mokri granulaciji in filmskem oblaganju	(58–60)
○ Predvidevanje permeabilnosti učinkovine	(35,56,61)
○ Oblikovanje transdermalnih pripravkov	(62)
○ Sproščanje učinkovine iz HPMC gelov	(63)
○ Izbera ustreznega lipida za tvorbo lipidnih nanodelcev	(64)
○ Formulacija mikrosfer	(20,65)
○ Uporaba topnostnih parametrov pri izdelavi kokristalov	(23)
○ Uporaba topnostnih parametrov pri izbiri pomožnih snovi za izdelavo obližev	(66)
○ Izdelava trdnih disperzij slabo topnih učinkovin z metodo taljenja	(67,68,29)

## 1.3 METODE DOLOČANJA TOPNOSTNIH PARAMETROV

### 1.3.1 RAČUNSKO DOLOČANJE

#### 1.3.1.1 Metoda prispevkov funkcionalnih skupin

Za izračun topnostnega parametra z uporabo metode prispevkov funkcionalnih skupin (ang. »group contribution method«, GCM) obstajajo številni pristopi: Hansen in Beerbower (11), Fedors (69), Hoftyzer in Van Krevelen (1), Hoy (70), Stefanis in Panayiotou (71), Just in Breitkreutz (72). Osnova vseh pristopov temelji na aditivnostni teoriji. Po tej teoriji je CED posamezne molekule seštevek prispevkov posameznih funkcionalnih skupin molekule (73). Prednost metod prispevkov funkcionalnih skupin je v tem, da lahko na enostaven in hiter način ocenimo prispevek disperznih in polarnih interakcij ter prispevek vodikove vezi za polimere, pomožne snovi in tudi za učinkovine. Celokupni topnostni parameter nato izračunamo preko enačbe 5 (74). Z uporabo opisane metode se izognemo bolj zapletenim in časovno obremenjujočim eksperimentalnim metodam določitve. Številne navedbe iz literature dokazujejo verodostojnost metode prispevkov funkcionalnih skupin za izračun topnostnih parametrov polimerov in pomožnih snovi (1,3,23,25,26,30,67,73).

Kljub temu, da je metoda prispevkov funkcionalnih skupin ena izmed najenostavnnejših in najhitrejših metod za določanje topnostnih parametrov snovi, pa obstajajo številne omejitve. Glavni omejitvi sta odsotnost podatkov topnostnega parametra za Lewis-ove kisline,  $\delta_a$ , in Lewis-ove baze,  $\delta_b$ , ter dejstvo, da se topnostnih parametrov soli, s pomočjo omenjenih metod, ne da določiti (75).

V farmacevtski generični industriji je npr. izjemen izziv, kako se izogniti originatorskemu patentu in oblikovati nov proces ter regulatorno in tržno sprejemljiv izdelek. Trenutno je v generični industriji v porastu uporaba metod talin, pri katerih je ključno poznavanje topnosti ter interakcij učinkovine v izbranih polimerih in pomožnih snoveh. Vsako leto se na listi novih učinkovin, odobrenih s strani FDA (ang. »Food and Drug Administration«), pojavi vsaj 10% učinkovin v obliki soli (76). Dejstvo, da za soli ne moremo uporabiti metode prispevkov funkcionalnih skupin, ki bi nam olajšala poznavanje topnosti in interakcij v polimerih, zahteva uporabo eksperimentalnih metod.

### 1.3.2 EKSPERIMENTALNO DOLOČANJE

V literaturi lahko zasledimo številne eksperimentalne metode za določitev skupnega topnostnega parametra,  $\delta_t$ , za topila in polimere ter le nekaj metod za določitev pozameznih prispevkov topnostnega parametra. Razdelitev skupnega topnostnega parametra v posamezne prispevke nam omogoča večji vpogled na interakcije med snovmi, vendar so te korelacije slabo raziskane. Še posebej omejeni smo, ko želimo določiti delne topnostne parametre farmakološko aktivnim snovem, saj večino metod, ki jih uporabljamo v primeru topil ali polimerov, ne moremo aplicirati na molekule učinkovin (77). Preglednica II prikazuje eksperimentalne metode, s katerimi so uspešno določili topnostne parametre izbranih snovi.

**Preglednica II: Eksperimentalne metode določitve topnostnih parametrov snovi**

Snov	Metoda	Vir
Topila	<i>Indirektno določanje izparilne entalpije</i> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Clausis-Clapeyron-ova enačbe</li><li>○ s pomočjo podatka o vrelišču topila</li></ul>	(78) (79)
Polimeri	<i>Korelacijske metode</i> <ul style="list-style-type: none"><li>○ dipolni moment</li><li>○ refrakcijski indeks</li><li>○ parameter vodikove vezi</li><li>○ dielektrična konstanta</li><li>○ Flory-Huggins-ov interakcijski parameter</li></ul> <i>Indirektne metode</i> <ul style="list-style-type: none"><li>○ metoda topnosti</li><li>○ osmozni tlak</li><li>○ nabrekanje polimerov</li><li>○ turbidimetrična titracija</li><li>○ specifični volumen</li><li>○ intrinzična viskoznost</li><li>○ IGC</li><li>○ MALDI</li></ul>	(80) (80,81) (82) (83) (84)  (85) (69) (85–87) (88,89) (90) (91–93) (94,95) (96)

Učinkovine	<i>Indirektne metode</i> <ul style="list-style-type: none"><li>○ metoda topnosti</li><li>○ IGC</li></ul>	(16–18,77,97–99) (100,101)
------------	--	-------------------------------

Iz Preglednica I in Preglednica II lahko sklepamo, da se bo v prihodnje razvijalo vedno več metod za določevanje topnostnih parametrov učinkovin, saj gre trend v smeri določanja topnosti med učinkovino in polimeri.

## 1.4 TRDNE DISPERZIJE

Razvoj kombinatorne kemije in inovacij rešetanja visokih zmogljivosti, je povedel do odkritja mnogih kemijskih entitet, kot potencialnih zdravilnih učinkovin. Eden od razlogov, da entiteta nikoli ne pride na trg, je povezan s slabo topnostjo, nizko biološko uporabnostjo ter toksičnostjo. Skozi leta so se zato oblikovali številni pristopi, s katerimi rešujemo omenjeno problematiko. Eden izmed pristopov za izboljšanje topnosti slabo topnih učinkovin je tvorba trdnih disperzij.

Termin trdne disperzije se nanaša na disperzijo ene ali več aktivnih komponent v inertnem nosilcu, oziroma ogrodju, ki je v trdnem agregatnem stanju. Ogrodje je lahko kristalinično ali amorfno. Zdravilna učinkovina pa je v ogrodju molekularno dispergirana, v obliki amorfnih ali kristaliničnih delcev. Poleg tradicionalnih pristopov pridobivanja trdnih disperzij, kot je metoda razapljanja, obstajajo v farmacevtski industriji številni novodobni pristopi, kot so: metoda taljenja v hitrovrečih mešalkih, iztiskanje talin, neposredno polnjenje želatinskih kapsul s talinami, uporaba površinsko aktivnih snovi in tehnologija s superkritičnimi fluidi (102). Predlagali pa so tudi nov pristop na osnovi mikrovalov (103). Kljub temu so se v industriji najbolj uveljavile metode taljenja v hitrovrečih mešalkih, zvrtinčenih plasteh ter metoda iztiskanja talin. Pri omenjenih procesih priprave trdnih disperzij lahko nastanejo različne strukture, zato ločimo več tipov trdnih disperzij, ki so opisani v preglednici III. Z uporabo teh metod lahko pripravimo številne farmacevtske oblike, široko predstavljene na tržišču, kot so granule, pelete, tablete, implantanti, transmukozni in transdermalni sistemi (104).

Prednosti metod taljenja so hitrost, enostavnost uporabe, proces izdelave brez topil, kar je okoljevarstveno zavedno, kontinuiranost procesa ter možnost »scale-up-a« (27,30). Vse to

zmanjša stroške proizvodnje ter prihrani čas, k čemur vseskozi primarno teži farmacevtska industrija. Čeprav imajo metode taljenja za pripravo trdnih disperzij v industriji prednosti, pa se lahko soočimo z nekaterimi omejitvami. Številne omejitve so povezane s samim procesom izdelave farmacevtske oblike. Ker gre za metode, ki se izvajajo pri višjih temperaturah, je pomemben pogoj pri pripravi termostabilnost zdravilne učinkovine in ogrodja. Druge težave so lepljivost, slabe pretočne lastnosti in nestisljivost (102). Omejitve, s katerimi se soočimo že v predformulacijskih študijah, pa so povezane s kompatibilnostjo učinkovine ter pomožnih snovi. Ena izmed ključnih stvari, ki jih moramo upoštevati, ko imamo opraviti s trdnimi disperzijami, je poznavanje interakcij med komponentami, fizikalnega stanja ter kristaliničnost ali amorfnost učinkovine v polimerinem nosilcu. V številnih podatkih iz literature lahko zasledimo, da se z upoštevanjem interakcij izognemo nepričakovanim zapletom, ki so povezani s stabilnostjo, kinetiko sproščanja, topnostjo in s tem biološko uporabnostjo (25,26,73).

### Preglednica III: Klasifikacija trdnih disperzij (105)

	Tip trdne disperzije	Polimer	Učinkovina	Število faz
1	<i>Evtetična zmes</i>	Kristalinično stanje	Kristalinično stanje	2
2	<i>Amorfni precipitat v/na kristaliničnem nosilcu</i>	Kristalinično stanje	Amorfno stanje	2
3	<i>Trdna raztopina</i>	Kristalinično stanje	Molekularno dispergirana v polimeru	1
4	<i>Amorfna raztopina</i>	Amorfno stanje	Molekularno dispergirana v polimeru	1
5	<i>Amorfna suspenzija</i>	Amorfno stanje	Amorfno stanje	2
		Amorfno stanje	Kristalinično stanje	2

Kot je bilo omenjeno že v uvodu, lahko združljivost oz. topnost med učinkovino in polimerom teoretično ocenimo s poznavanjem topnostnih parametrov izbranih komponent. Vendar je za namen nedvoumne karakterizacije združljivosti in topnosti potrebna uporaba eksperimentalnih metod. Le-te lahko razdelimo v tri večje skupine: spektroskopske, termične in mikroskopske (106). Ponavadi se uporabljam kombinacije termičnih in

spektroskopskih metod, med katerimi je najpogostejsa uporaba diferenčne dinamične kalorimetrije (ang. »differential scanning calorimetry«, DSC) in rentgenske praškovne difrakcije (ang. »X-ray powder diffraction«, XRPD). Ker so metode taljenja termično intenzivni procesi, je uporaba DSC nepogrešljiva. Z njo lahko zaznamo različne fazne transformacije, kot so taljenje, mešanje, steklasti prehod in rekristalizacija, ter tako opredelimo kompatibilnost med učinkovino ter polimerom. XRPD nam posreduje podatke o kristaliničnosti učinkovine, iz česar lahko napovemo fizikalno stabilnost trdne disperzije.

#### Preglednica IV: Eksperimentalne metode določanja kompatibilnosti in interakcij

##### Metode

<i>Spektroskopske</i>	<i>Termične</i>	<i>Mikroskopske</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Rentgenska praškovana difrakcija (XRPD)</li><li>○ »Solid state« jedrska magnetna resonanca (ssNMR)</li><li>○ Ramanska spektroskopija</li><li>○ Infrardeča spektroskopija s Fourijerjevo transformacijo (FTIR)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Diferenčna dinamična kalorimetrija (DSC)</li><li>○ Diferenčna termična analiza (DTA)</li><li>○ Izotermična mikrokalorimetrija (IC)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ »Hot-stage« mikroskopija (HSM)</li><li>○ Vrstični elektronski mikroskop (SEM)</li></ul>

## 2 NAMEN DELA

Ideja o določevanju topnostnih parametrov za izbrano učinkovino se je porodila med predformulacijskimi študijami, ko smo želeli oceniti kompatibilnost oziroma mešanje med učinkovino in polimeri v trdni disperziji, pridobljeni z metodo talin. S poznavanjem kompatibilnosti oz. topnosti bi se lahko izognili težavam, ki nastanejo med samim procesom izdelave farmacevtske oblike, kot tudi pri izpostavljanju drugim stresnim situacijam.

Problematika, s katero se bomo soočili v okviru diplomskega dela, je predvidevanje topnosti oz. mešanja farmakološko aktivnih soli v polimerih oz. nevodnih topilih. Glavni namen dela je določitev topnostnih parametrov za lizinijev ibuprofenat z izračunom po Hansen-u ter eksperimentalna določitev z inverzno plinsko kromatografijo (IGC). Podatke bomo uporabili za oceno topnosti te zdravilne učinkovine v polimerih in pomožnih snoveh, ki se uporabljajo v procesih s talinami. Za določitev topnostnih parametrov polimerov in pomožnih snovi bomo uporabili šest različnih računskih metod, ki temeljijo na poznovanju strukture molekul, naslednjih avtorjev: Hansen in Beerbower, Fedors, Hoftyzer in Van Krevelen, Hoy, Stefanis in Panayiotou ter Just in Breitkreutz. Izračunali bomo razlike med topnostnimi parametri teh polimerov z dobljenimi topnostnimi parametri lizinijevega ibuprofenata. Oceno topnosti bomo predstavili s pomočjo trodimenzionalnega, dvodimenzionalnega in enodimenzionalnega modela. Prav tako bomo dobljene rezultate, tako topnostnih parametrov kot tudi samih topnosti lizinijevega ibuprofenata, primerjali z objavljenimi in izračunanimi topnostnimi parametri ibuprofena.

Podatkov o eksperimentalnem določanju topnostnih parametrov farmakološko aktivnih soli je v literaturi zelo malo, za kompleksne soli, kot je lizinijev ibuprofenat pa jih sploh ni. Naš namen bo, da opredelimo vpliv lizinijevega iona na molekulo ibuprofena in kritično primerjamo med seboj rezultate topnostnih parametrov lizinijevega ibuprofenata, dobljenih po obeh metodah.

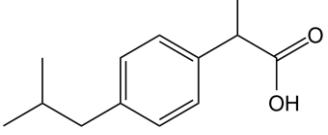
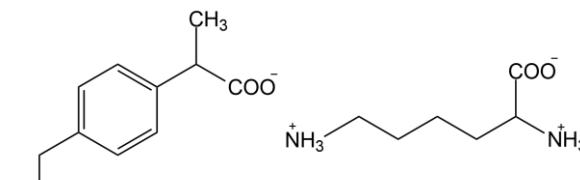
### 3 MATERIALI IN METODE

#### 3.1 MATERIALI

##### o Farmakološko aktivne snovi

Za namen raziskave smo uporabili učinkovini ibuprofen ter lizinijev ibuprofenat, v obliki belega kristaliničnega praška. Učinkovini je prijazno daroval Oddelek za razvoj formulacij generičnega podjetja Zentiva, Praga, ki je član skupine Sanofi.

**Preglednica V: Lastnosti ibuprofena in lizinijevega ibuprofenata (\* podatek smo pridobili z uporabo helijevega piknometra, \*\* podatek smo pridobili z uporabo DSC, \*\*\* podatek smo pridobili z metodo določanja topnosti)**

Ibuprofen	Lizinijev ibuprofenat
<i>Struktturna formula</i>	
	

*IUPAC*

(2RS)-2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanojska kislina	2,6-diamonijevheksanoat 2-(4-izobutilfenil)propanoat
---	--

*Farmakoterapevtska skupina in ATC klasifikacija*

Nesteroidna protivnetra in proti revmatična zdravila, derivati propionske kisline, M01AE01	nesteroidna protivnetra in proti revmatična zdravila, derivati propionske kisline, M01AE01
--	--

*Izgled*

Bel do skoraj bel kristalinični prašek ali brezbarvni kristali	Bel do skoraj bel kristalinični prašek
--	--

*Fizikalne lastnosti*

Gostota: $\rho = 1,1197 \text{ g/cm}^3$ *	Gostota: $\rho = 1,1863 \text{ g/cm}^3$ *
Temperatura taljenja: $T_m = 76^\circ\text{C}$	Temperatura taljenja: $T_m = 186^\circ\text{C}$ **
Topnost v vodi: 21 mg/mL (pri $T = 25^\circ\text{C}$ )	Topnost v vodi: 355 mg/mL (pri $T = 25^\circ\text{C}$ ) ***

### Kemijske lastnosti

Racionalna formula: C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	Racionalna formula: C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
Molekulsa masa: 206,29 g/mol	Molekulsa masa: 352,48 g/mol

### Razred BCS klasifikacije

II	I
----	---

Ibuprofen spada v skupino nesteroidnih protivnetnih učinkovin (ang. »non-steroidal anti-inflammatory drug«, NSAID) in je učinkovina z analgetičnim, protivnetnim in antipiretičnim delovanjem. Deluje tako, da reverzibilno zavira encim ciklooksigenazo (ang. »cyclooxygenase«, COX) in s tem blokira sintezo prostaglandinov. V primerjavi z ostalimi nesteroidnimi protivnetnimi učinkovinami bolj selektivno zavira izoencim COX-2, manj pa vpliva na sintezo izoencima COX-1, ki je odgovoren za fiziološko delovanje prostaglandinov. Izoencim COX-2 je inducibilen encim, prisoten v področjih vnetja in sodeluje pri tvorbi prostaglandinov v vnetnem okolju. Zaradi boljše selektivnosti ima ibuprofen boljšo oceno razmerja korist-tveganje ter manjšo pojavnost hudih neželenih gastrointestinalnih učinkov (107,108).

Čeprav ima ibuprofen ugoden farmakodinamičen profil, pa se v formulacijskih študijah srečujejo s problematiko slabe topnosti. Topnost je ena izmed najpomembnejših fizikalno-kemijskih lastnosti, njena določitev in načini kako jo spremeniti, če je le-to potrebno, pa so bistveni pri procesu razvijanja farmacevtskih oblik. Peroralno aplicirane učinkovine pogosto potrebujejo zadostno topnost v vodnem mediju, saj je le tako zagotovljena ustrezna biološka uporabnost. V farmacevtski industriji še vedno najpogosteje rešujejo problematiko slabe topnosti kislih ali bazičnih učinkovin s tvorbo soli (109).

Sol ibuprofena, lizinijev ibuprofenat, se v primerjavi z ibuprofenom razlikuje le v farmakokinetiki, ugoden farmakodinamičen profil pa ostaja nespremenjen. Oblika soli izboljša farmakokinetiko učinkovine, saj omogoča boljšo vodotopnost tako v nevtralnem kot pri nižjem pH. Glavna prednost lizinijevega ibuprofenata je tako hitrejša absorpcija iz tankega črevesja, kar pomeni hitrejši nastop učinka (110).

o **Topila**

Pri izvedbi metode EHA smo uporabili naslednja topila analizne kakovosti: 1,2-propandiol, 1-butanol, 1-propanol, abs. etanol, aceton, acetonitril, dietileter, diklorometan, dioksan, etilacetat, etilenglikol, formamid, heptan, metanol, ocetno kislino, THF ter destilirano vodo.

Pi izvedbi metode IGC smo uporabili naslednja topila: 1-butanol, aceton, acetonitril, etilacetat, heksan, kloroform, metan, nonan, oktan, THF in toluen.

o **Polimeri**

Za namen ocenjevanja topnosti učinkovin v izbranih polimerih smo uporabili Lutrol® micro 68, Lutrol® micro 127 ter Sigma-Aldrich® PEG 6000. Polimere je prijazno daroval Oddelek za razvoj formulacij generičnega podjetja Zentiva, Praga, ki je član skupine Sanofi.

o **Laboratorijska oprema**

Analitska tehntica: Mettler Toledo AG245

Helijev piknometer: AccuPyc 1330, Micromeritics

IGC oprema: SMS IGC, Agilent Technologies 6890N

Magnetno mešalo

Piknometer (za določanje gostote tekočin)

Rotavapor

UV-VIS spektrofotometer: HP (Hewlett Packard) 8453

o **Nomenklatura in risanje spojin**

Za risanje in poimenovanje ibuprofena in lizinijevega ibuprofenata smo uporabili računalniški program ChemBioDraw Ultra 12.0, proizvajalca CambridgeSoft.

## 3.2 METODE

### 3.2.1 RAČUNSKE METODE

#### 3.2.1.1 Metoda po Hansen in Beerbower-ju (1971)

Osnovna enačba (enačba 13) metode prispevkov funkcionalnih skupin po Hansen in Beerbower-ju je zasnovana na podlagi strukture molekule in jo sestavlja dva različna deskriptorja funkcionalnih skupin. Prvi temelji na podlagi UNIFAC skupin, to so t.i. skupine prvega reda, in predstavlja osnovno molekularno strukturo molekule. Drugi deskriptor funkcionalnih skupin, t.i. skupine drugega reda, pa temelji na konjugacijski teoriji (3).

Enačba 13                   $f(p) = \sum_i n_i F_i + \sum_j m_j S_j$

Kjer  $F_i$  predstavlja prispevek skupine prvega reda, tipa i, ki se pojavlja n-krat v molekuli.  $S_j$  pa je prispevek skupine drugega reda, tipa j, ki se v molekuli pojavi m-krat. Enačba za izračun skupnega topnostnega parametra,  $\delta_t$ , se glasi (3):

Enačba 14                   $\delta_t = (\sum_i n_i F_i + \sum_j m_j S_j + 75954,1)^{0,383837} - 56,14$

#### 3.2.1.2 Metoda po Fedors-u (1974)

Pri uporabi metode po Fedors-u moramo poznati vrednosti  $E_{coh}$  za posamezne funkcionalne skupine. Le-te pridobimo iz že obstoječih tabel (1) in jih nato vstavimo v enačbo 15:

Enačba 15                   $\delta = \sqrt{\frac{\sum E_{coh}}{V_m}}$

Veliko bolj kot izračun za  $\delta_t$ , je v uporabi Fedors-ov izračun prispevkov funkcionalnih skupin molarnega volumna molekul,  $V_m$ . Tabele vrednosti prispevkov za  $V_m$  se v veliki meri uporablajo pri metodi po Hoftyzer in Van Krevelen-u, kjer je ta podatek esencialen (1).

#### 3.2.1.3 Metoda po Hoftyzer in Van Krevelen-u (1976)

Metoda prispevkov funkcionalnih skupin po Hoftyzer in Van Krevelen-u je ena izmed najpogosteje uporabljenih metod, saj z njo lahko določimo vrednosti za Hansen-ove

topnostne parametre in tako natančneje opišemo interakcije. Iz enačb je razvidno, da z uporabo molarne atrakcijske konstante  $F$ , ni mogoče izračunati  $\delta_h$ , saj je energija vodikove vezi,  $E_{hi}$ , na enoto funkcionalne skupine približno konstantna, kot je predvidel že Hansen. Podatke za  $F_{di}$ ,  $F_{pi}$  in  $E_{hi}$  za številne funkcionalne skupine dobimo iz tabele (1).

**Preglednica VI: Enačbe 16, 17 in 18 za izračun Hansen-ovih topnostnih parametrov po metodi po Hoftyzer in Van Krevelen-u**

$\delta_d$	$\delta_p$	$\delta_h$
Enačba 16 $\delta_d = \frac{\sum F_{di}}{V}$	Enačba 17 $\delta_p = \sqrt{\frac{\sum F_{pi}^2}{V}}$	Enačba 18 $\delta_h = \sqrt{\frac{\sum E_{hi}}{V}}$

Polarni prispevek topnostnega parametra se še dodatno zniža, če sta v molekuli prisotni dve polarni funkcionalni skupini, ki sta simetrični ena na drugo. Po Hoftyzer in Van Krevelen-u se v tem primeru enačbo 17 pomnoži s faktorjem simetrije. Množenje za faktor 0,5 opravimo pri prisotni eni simetriji, za faktor 0,25 pri dveh simetrijah ter za faktor 0, ko je v molekuli prisotnih več simetrij.

### 3.2.1.4 Metoda po Hoy-u (1985, 1989)

Metoda po Hoy-u za izračun prav tako uporablja molarno atrakcijsko konstanto  $F$ , vendar se v mnogih primerih razlikuje od Hoftyzer in Van Krevelen-ove. Za izračun topnostnih parametrov je potrebno uporabiti sistem večih enačb, ki so predstavljene v preglednici VII.

**Preglednica VII: Enačbe za izračun Hansen-ovih topnostnih parametrov po metodi po Hoy-u**

Snovi z nizko molekulsko maso, topila	Amorfni polimeri
<i>Enačbe aditivnih molarnih funkcij</i>	
$F_t = \sum N_i F_{t,i}$	$F_t = \sum N_i F_{t,i}$
$F_p = \sum N_i F_{p,i}$	$F_p = \sum N_i F_{p,i}$
$V = \sum N_i V_i$	$V = \sum N_i V_i$
$\Delta_T = \sum N_i \Delta_{T,i}$	$\Delta_T^{(P)} = \sum N_i \Delta_{T,i}^{(P)}$

*Dodatne enačbe*

$\log \alpha = 3,39 \log \left( \frac{T_b}{T_{cr}} \right) - 0,1585 - \log V$ $\frac{T_b}{T_{cr}} = 0,567 + \Delta_T - (\Delta_T)^2$ (Lyderson-ova enačba)	$\alpha(P) = 777 \frac{\Delta_T^{(P)}}{V}$ $n = \frac{0,5}{\Delta_T^{(P)}}$
--	--

Izračun  $\delta_t$  ter delnih topnostnih parametrov  $\delta_d$ ,  $\delta_p$  in  $\delta_h$

$\delta_t = \frac{F_i + B}{V}$ , B= 277  $\delta_d = (\delta_t^2 - \delta_p^2 - \delta_h^2)^{1/2}$ $\delta_p = \delta_t \left( \frac{1}{\alpha} \frac{F_p}{F_t + B} \right)^{1/2}$ $\delta_h = \delta_t \left[ \frac{(\alpha-1)}{\alpha} \right]^{1/2}$	$\delta_t = \frac{(F_i + B)}{V}$ , B= 277  $\delta_d = (\delta_t^2 - \delta_p^2 - \delta_h^2)^{1/2}$ $\delta_p = \delta_t \left( \frac{1}{\alpha^{(P)}} \frac{F_p}{F_t + \frac{B}{n}} \right)^{1/2}$ $\delta_h = \delta_t \left[ \frac{\alpha^{(p)} - 1}{\alpha^{(p)}} \right]^{1/2}$
---	---

### 3.2.1.5 Metoda po Stefanis in Panayiotou (2008)

Metoda prispevkov funkcionalnih skupin po Stefanis in Panayiotou temelji na teoriji metode po Hansen in Beerbower-ju. Za določanje Hansen-ovih topnostnih parametrov prav tako uporabimo dva različna deskriptorja funkcionalnih skupin, t.i. skupine prvega reda in t.i. skupine drugega reda. Po navedbah avtorjev so za mnogo preiskovanih komponent skupine prvega reda zadostna informacija pri izračunu Hansen-ovih parametrov. Kljub temu pa uporaba skupin drugega reda daje tej metodi prednost pred drugimi, saj zagotavlja večjo natačnost (71). Razlika med novo metodo prispevkov funkcionalnih skupin in metodo po Hansen in Beerbower-ju je v tem, da lahko z novo metodo določimo vrednosti vsem topnostnim parametrom.

Enačba 19                   $\delta_d = (\sum_i N_i C_i + W \sum_j M_j D_j + 17,3231)$

Enačba 20                   $\delta_p = (\sum_i N_i C_i + W \sum_j M_j D_j + 7,3548)$

Enačba 21                   $\delta_h = (\sum_i N_i C_i + W \sum_j M_j D_j + 7,9793)$

Enačbi 20 in 21 sta uporabni le v primeru, ko sta Hansen-ova parametra  $\delta_p$  in  $\delta_h$  večja od 3 MPa<sup>0,5</sup>. V primeru, da sta navedena topnostna parametra manjša od 3 MPa<sup>0,5</sup>, pa se za izračun uporabljava enačbi 22 in 23 (71).

Enačba 22  $\delta_p = (\sum_i N_i C_i + W \sum_j M_j D_j + 2,7467)$

Enačba 23  $\delta_h = (\sum_i N_i C_i + W \sum_j M_j D_j + 1,3720)$

### 3.2.1.6 Metoda po Just in Breitkreutz-u (2013)

Metoda po Just in Breitkreutz-u je prva metoda, kjer so vrednosti prispevkov funkcionalnih skupin določali na osnovi učinkovin ter trdnih pomožnih snovi in ne na osnovi topil ter polimerov, kot v primeru ostalih metod. Zaradi tega so izračuni topnostnih parametrov z omenjeno metodo natančnejši in bolj primerljivi z eksperimentalno pridobljenimi podatki. Just in Breitkreutz sta v tabele prav tako vključila številne nove inkremente in posodobila vrednosti že obstoječih inkrementov. Enačbe za izračun topnostnih parametrov ostajajo enake, kot v primeru metode po Hoftyzer in Van Krevelen-u (preglednica VI) (72).

## 3.2.2 EKSPERIMENTALNE METODE

### 3.2.2.1 Razširjena in podaljšana Hansen-ova metoda

Zaradi vse večjega zanimanja in potrebe po poznavanju interakcij med učinkovino ter pomožnimi snovmi v procesu izdelave farmacevtskih oblik, se je pojavila težnja po določevanju kohezivnih lastnosti. Tako sta Beerbower et al (111) in Martin et al (14) razširila ter podaljšala primarno Hansen-ovo metodo (7) in s tem omogočila določitev topnostnih parametrov za trdne kristalinične učinkovine. Pri razširjeni in podaljšani Hansen-ovi metodi uporabljamo regresijske modele, ki povezujejo topnostne parametre topil in aktivnostne koeficiente učinkovine s topnostnimi parametri učinkovine (preglednica VIII).

#### Preglednica VIII: Enačbi 24 in 25 razširjene in podaljšane Hansen-ove metode

---

Razširjena Hansen-ova metoda

$\text{Enačba 24} \ln \frac{\alpha_2}{U} = C_0 + C_1 \delta_{1d}^2 + C_2 \delta_{1d} + C_3 \delta_{1p}^2 + C_4 \delta_{1p} + C_5 \delta_{1h}^2 + C_6 \delta_{1h}$
---

$\delta_{2d} = -\left(\frac{C_2}{2C_1}\right)$	$\delta_{2p} = -\left(\frac{C_4}{2C_3}\right)$	$\delta_{2h} = -\left(\frac{C_6}{2C_5}\right)$
--	--	--

### Podaljšana Hansen-ova metoda

Enačba 25 $\ln \frac{\alpha_2}{U} = C_0 + C_1 \delta_{1d}^2 + C_2 \delta_{1d} + C_3 \delta_{1p}^2 + C_4 \delta_{1p} + C_5 \delta_{1a} + C_6 \delta_{1b} + C_7 \delta_{1a} \delta_{1b}$			
$\delta_{2d} = -\left(\frac{C_2}{2C_1}\right)$	$\delta_{2p} = -\left(\frac{C_4}{2C_3}\right)$	$\delta_{2a} = -\left(\frac{C_6}{C_7}\right)$	$\delta_{2b} = -\left(\frac{C_5}{C_7}\right)$
$U = V_2 \frac{\phi_1^2}{RT}, \ln \alpha_2 = \ln \left( \frac{\chi_2^i}{\chi_2} \right), \ln \chi_2^i = \left( \frac{\Delta H_f}{RT} \right) \left( \frac{T-T_f}{TT_f} \right)$			

Števili 1 in 2 se nanašata na topilo in topljenec,  $C_{0-6}$  so koeficienti regresijske analize,  $\alpha_2$  pa je aktivnostni koeficient učinkovine v danem topilu. Aktivnostni koeficient,  $\alpha_2$ , je definiran kot razmerje med idealnim molskim deležem topnosti,  $\chi_2^i$ , ter eksperimentalnim molskim deležem topnosti,  $\chi_2$ .  $\Delta H_f$  predstavlja talilno entalpijo trdne snovi,  $T_f$  je temperatura taljenja in  $T$  je eksperimentalna temperatura.  $V_2$  je molarni volumen topljenca,  $\phi_1$  je volumska frakcija topila in  $R$  splošna plinska konstanta. Delne topnostne parametre nato izračunamo s pomočjo konstant regresijske analize,  $C_{0-6}$ .

Razlika med razširjeno in podaljšano Hansen-ovo metodo je v tem, da se pri podaljšani Hansen-ovi metodi prispevek vodikove vezi,  $\delta_h$ , razdeli na proton donorski,  $\delta_a$ , in proton akceptorski,  $\delta_b$ , del. Razlog za razdelitev je ta, da samo z uporabo  $\delta_h$  ne moremo opisati proton donorskih ali proton akceptorskih lastnosti kompleksnejših organskih molekul (97).

Razširjeno in podaljšano Hansen-ovo metodo je dopolnil Bustamante (112), ko je v svojem delu pokazal, da lahko delne topnostne parametre iskane snovi izračunamo z regresijo  $\ln \chi_2$  proti topnostnim parametrom uporabljenih topil. S tem je poenostavil Hansen-ov regresijski model.

$$\text{Enačba 26} \quad \ln \chi_2 = C_0 + C_1 \delta_{1d}^2 + C_2 \delta_{1d} + C_3 \delta_{1p}^2 + C_4 \delta_{1p} + C_5 \delta_{1h}^2 + C_6 \delta_{1h}$$

$$\text{Enačba 27} \quad \ln \chi_2 = C_0 + C_1 \delta_{1d}^2 + C_2 \delta_{1d} + C_3 \delta_{1p}^2 + C_4 \delta_{1p} + C_5 \delta_{1a} + C_6 \delta_{1b} + C_7 \delta_{1a} \delta_{1b}$$

Enačbe za izračun posameznih topnostnih parametrov iz regresijskih konstant ostajajo enake.

V nekaterih primerih je za ustrezni rezultat pri uporabi opisane metode potrebno uporabiti Flory-Huggins-ov korekcijski faktor,  $B$  (15). Le-ta naj bi korigiral neidealno entropijo mešanja, zaradi specifičnih interakcij med topilom in topljencem ter zaradi razlike v njunih molarni volumnih (16,97).

Enačba 28

$$B = \frac{[\ln \alpha_2 - \ln(\frac{V_2}{V_1}) - 1 + (\frac{V_2}{V_1})]}{U}$$

### 3.2.2.2 Inverzna plinska kromatografija (IGC)

Z razvojem vse bolj zapletenih tehnoloških postopkov in sofisticiranih farmacevtskih oblik se je pojavila težnja po uporabi novih metod za določevanje fizikalno kemijskih lastnosti trdnih farmacevtskih snovi in formulacij. Leta 1967 (113) se je tako razvila nova oblika plinske kromatografije, imenovana inverzna plinska kromatografija (ang. »inverse gas chromatography«, IGC). Metoda se od klasične plinske kromatografije razlikuje v tem, da se vzorec nahaja v kromatografski koloni, ki predstavlja stacionarno fazo, mobilna faza pa je inertni plin, kot sta dušik ali helij, s katero spiramo kolono. V tok inertnega plina se nato injicira parna faza organskih topil z znanimi lastnostmi. Na podlagi izmerjenih retencijskih časov topil lahko ovrednotimo interakcije med parami organskih topil in trdnim vzorcem (114), obseg interakcij pa odrazimo v specifičnem retencijskem volumnu,  $V_g$ , ki ga pretvorimo v Flory-Huggins-ov interakcijski parameter,  $\chi$ . Odnos med kromatografskimi podatki in termodinamskimi parametri opiše enačba 29 (115):

Enačba 29

$$\chi_{1,2}^{\infty} = \ln\left(\frac{273,15R}{p_1^0 V_g M_{r,1}}\right) - \frac{p_1^0}{RT} (B_{11} - V_1) + \ln\left(\frac{\rho_1}{\rho_2}\right) - \left(1 - \frac{V_1}{V_2}\right)$$

Števili 1 in 2 se nanašata na topilo in topljenec,  $M_{r,1}$ ,  $p_1^0$ ,  $B_{11}$ ,  $V_g$ ,  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $\rho_1$ ,  $\rho_2$  pa predstavljajo molekulsko maso, nasičen parni tlak, sekundarni virialni koeficient, specifični retencijski volumen, molarna volumena in gostoti topila ter topljenca.

Za člena  $\chi_{(1,2)i}^{\infty}$  in  $\delta_{1i}$ , velja linearna zveza:

Enačba 30

$$\frac{\delta_{1i}^2}{RT} - \frac{\chi_{(1,2)i}^{\infty}}{V_1} = \frac{2\delta_2}{RT} \delta_{1i} - \left(\frac{\delta_2^2}{RT} + \frac{\chi_s^{\infty}}{V_1}\right)$$

Kjer  $\frac{2\delta_2}{RT}$  predstavlja naklon premice in je sorazmeren s topnostnim parametrom preiskovane snovi,  $\delta_2$ . Na podlagi podane enačbe, lahko celokupni topnostni parameter,  $\delta_2$ , izračunamo tudi iz presečišča z absciso,  $\left(\frac{\delta_2^2}{RT} + \frac{\chi_s^{\infty}}{V_1}\right)$ .

Flory-Huggins-ov interakcijski parameter je parameter proste Gibbs-ove energije in ga zato lahko razdelimo na entropijski ter entalpijski del.

Enačba 31

$$\chi_{1,2}^{\infty} = \chi_s^{\infty} + \chi_H^{\infty}$$

$\chi_s^\infty$  ima vrednost od 0,2 do 0,4 (116),  $\chi_H^\infty$  pa lahko izračunamo na podlagi Hildebrand-Scatchard-ove teorije topnosti:

$$\text{Enačba 32} \quad \chi_H = \frac{V_1}{RT} (\delta_1 - \delta_2)^2$$

Z upoštevanjem  $\chi_H$  in preureditvijo enačbe 30, dobimo enačbo 33 (117,118), ki po navedbah avtorjev (119) poda zanesljivejši in teoretično utemeljen izračun za  $\delta_2$ , v primerjavi z enačbo 33.

$$\text{Enačba 33} \quad \frac{\delta_{1i}^2}{RT} - \frac{\chi_H^\infty}{V_i} = \frac{2\delta_2}{RT} \delta_{1i} - \frac{\delta_2^2}{RT}$$

Z metodo IGC je mogoče določiti tudi posamezne prispevke topnostnega parametra. Avtorja Voelkel in Janas (120) sta nadgradila že znan Price-ov postopek (121) za izračun Hansen-ovih topnostnih parametrov in s tem pomembno prispevala k uporabnosti IGC metode (100,119,122,123). Za izračun delnih topnostnih parametrov, organska topila z zanimimi lastnostmi, ki služijo določanju retencijskih časov, razdelimo v tri skupine, ki predstavljajo različne intermolekularne interakcije: disperzijske, polarne in vodikovo vez. Z uporabo enačbe 30 ali enačbe 33, dobimo v grafu linearno zvezo za vsako skupino topil, posamezne topnostne parametre pa nato izračunamo iz naklona premice (120):

$$\text{Enačba 34} \quad \delta_d = \frac{m_{n\text{-alkani}} RT}{2}$$

$$\text{Enačba 35} \quad \delta_p = \frac{(m_1 - m_{n\text{-alkani}}) RT}{2}$$

$$\text{Enačba 36} \quad \delta_h = \frac{(m_2 - m_{n\text{-alkani}}) RT}{2}$$

Kjer  $m_{n\text{-alkani}}$  predstavlja vrednost naklona za skupino n-alkanov,  $m_1$  predstavlja vrednost naklona za skupino polarnih topil, ki ne tvorijo vodikovih vezi (aromatski ogljikovodiki, ketoni, 1-nitropropan, acetonitril, 1,2-dikloroetan) ter  $m_2$  vrednost naklona za skupino topil, ki lahko tvorijo vodikove vezi (alkoholi, piridin, 1,2-dioksan) (100,119,122,123). Pri uporabi zgoraj opisanih enačb je ključnega pomena pravilna izbira topil. V primeru skupine topil z disperzijskimi interakcijami je izbira enostavna, saj n-alkani izkazujejo le ta tip interakcije. Problemi se pojavitijo pri izbiri topil iz drugih dveh skupin, saj kriteriji niso vedno natančno opredeljeni. Na splošno lahko ostala topila interagirajo tako preko polarnih interakcij kot preko vodikove vezi. Za klasifikacijo topil se tako pogosto uporablja kirterij razmerje med  $\delta_h$  in  $\delta_p$ . Višje kot je razmerje  $\frac{\delta_p}{\delta_h}$ , bolj primerno je topilo za uvrstitev v

skupino polarnih topil. Analogno velja za razmerje  $\frac{\delta_h}{\delta_p}$  in uvrstitev v skupino topil, ki lahko tvorijo vodikove vezi (122).

## 4 EKSPERIMENTALNO DELO

### 4.1 RAZŠIRJENA HANSEN-OVA METODA (EHA)

#### 4.1.1 DOLOČANJE TOPNOSTI

V 50 mL erlenmajerico z obrusom smo natehtali presežek učinkovine lizinijev ibuprofenat in mu dodali 25 mL topila. V zaprti erlenmajericici smo suspenzijo pustili mešati na magnetnem mešalu približno 48 ur, pri  $T=25^{\circ}\text{C}$ , da smo dosegli ravnotežno topnost. Ko se je ustvarilo ravnotežje, smo suspenzijo filtrirali skozi PTFE filter (za vsa topila, razen destilirano vodo) ali RC filter (namenjen vodnim pripravkov), s porami velikosti 0,45  $\mu\text{m}$ . Na ta način smo dobili nasičeno raztopino učinkovine v izbranem topilu. 2 mL nasičene raztopine smo odpipetirali v tri različne bučke, namenjene rotavapiranju, ter rotavapirali do suhega. Rotavapiranje je bilo mogoče izvesti pri raztopinah naslednjih topil: 1-butanol, 1-propanol, abs. etanol, aceton, acetonitril, diklorometan, dioksan, etilacetat, heptan, metanol in tetrahidrofuran. V primeru raztopine z dietiletrom, ki je izredno hlapen, smo 2 mL filtrata odparili v digestoriju s pomočjo fena. Suhim preostankom smo dodali 5-10 mL destrilirane vode in izmerili absorbanco pri 273 nm. Umeritvena krivulja za določanje topnosti v zgoraj naštetih topilih je bila narejena za raztopino lizinijevega ibuprofenata v destilirani vodi. Pri topilih 1,2-propandiol, etilenglikol, formamid in ocetna kislina, pa je bilo potrebno narediti umeritvene krivulje za vsako topilo posebej, saj le-ta niso hlapna.

Preglednica IX: Rezultati določanja topnosti lizinijevega ibuprofenata v izbranih topilih

Topilo	Meritev	A (nm)	C (mg/mL)	Povprečje topnosti $\bar{C}$ (mg/mL)
<i>Metanol</i>	1	0,90508	23,803	23,8263
	2	0,90769	23,898	
	3	0,90306	23,778	
<i>Izopropanol</i>	1	0,044168	0,232575	0,2118
	2	0,039375	0,207335	
	3	0,037101	0,19536	
<i>Etilenglikol</i>	1	0,51419	269,63	264,6217
	2	0,50234	263,415	
	3	0,4974	260,82	
<i>1,2-propandiol</i>	2	0,32355	177,555	180,7550

	3	0,34279	188,115	
	4	0,32179	176,595	
<i>THF</i>	1	0,16049	0,8451	0,8380
	2	0,1598	0,84145	
	3	0,15713	0,8274	
<i>I-butanol</i>	1	0,11434	0,6021	0,5436
	2	0,087354	0,45998	
	4	0,10798	0,5686	
<i>I-propanol</i>	1	0,089907	0,47342	0,5121
	2	0,10501	0,55295	
	3	0,096812	0,5098	
<i>Etanol</i>	1	0,16674	0,878	0,9007
	2	0,17988	0,94715	
	3	0,16654	0,87695	
<i>Diklorometan</i>	1	0,046846	0,246675	0,2553
	2	0,060019	0,31604	
	3	0,038596	0,203235	
<i>Heptan</i>	1	0,097966	0,257925	0,2623
	3	0,10636	0,28005	
	4	0,094497	0,248795	
<i>Etilacetat</i>	1	0,09274	0,24417	0,2219
	2	0,090626	0,238605	
	3	0,06951	0,18301	
<i>Dietileter</i>	1	0,020126	0,05299	0,0539
	2	0,019485	0,0513	
	3	0,021806	0,0574125	
<i>Dioksan</i>	1	0,068195	0,1795475	0,2147
	2	0,073943	0,19468	
	3	0,1025	0,269875	
<i>Aceton</i>	1	1,093	11,511	11,2510
	2	1,1313	11,914	
	3	0,09807	10,328	
<i>Ocetna kislina</i>	1	0,23718	219,18	251,5917
	2	0,28527	263,62	
	3	0,29272	270,51	
	4	0,24214	223,76	
	5	0,28447	262,88	
	6	0,29174	269,6	

<i>Formamid</i>	1	0,56311	80,804	85,3625
	2	0,59558	85,463	
	3	0,61855	88,76	
	4	0,57262	82,168	
	5	0,60185	86,363	
	6	0,61756	88,617	
<i>Voda</i>	1	0,67139	353,53	354,5867
	2	0,67288	354,32	
	3	0,68077	358,47	
	4	0,66555	350,46	
	5	0,67375	354,78	
	6	0,67601	355,96	

#### 4.1.2 DOLOČANJE GOSTOTE NASIČENE RAZTOPINE

Stehtan piknometer smo napolnili z nasičeno raztopino lizinijevega ibuprofenata do oznake, ga obrisali in stehtali. Piknometer smo izpraznili, očistili in napolnili z destilirano vodo do oznake ter ponovno stehtali. Postopek smo ponovili za vsa topila, izbrana za uporabo v razširjeni Hansen-ovi metodi. Poskus smo izvajali pri T=25 °C.

Enačba 37       $\rho_{tekočine} = \rho_{vode} \frac{m_1 - m}{m_2 - m}$

## 4.2 INVERZNA PLINSKA KROMATOGRAFIJA (IGC)

### 4.2.1 MERITEV NA IGC

Za izvedbo meritev z inverzno plinskim kromatografom smo uporabili naslednje pogoje: kot nosilni plin smo uporabili helij, s pretokom 5 mL/min; masa stacionarne faze, vzorca lizinijevega ibuprofenata, je znašala 0,820 g; meritve smo izvedli pri štirih različnih temperaturah: 303,15, 313,15, 323,15 ter 333,15 K; za mobilno fazo pa smo uporabili trinajst različnih topil. Topila smo izbrali na podlagi zmožnosti tvorbe različnih intermolekularnih interakcij in jih razvrstili v tri skupine. V prvo skupino spadajo topila, ki tvorijo le disperzijske vezi, n-alkani. V drugo skupino smo uvrstili topila, v katerih prevladujejo lastnosti polarnih interakcij, to so aceton, acetonitril in toluen. V zadnji skupini pa so topila s prevladujočo zmožnostjo tvorbe vodikovih vezi tetrahidrofuran, etilacetat, kloroform in 1-butanol.

**Preglednica X: Retencijski časi izbranih topil**

Topilo	Retencijski čas $t_R$ (min)			
	303,15 K	313,15 K	323,15 K	333,15 K
$p_{(inlet)} = 48 \text{ kPa}$				
1 <i>Metan</i>	1,1655	1,1115	1,085	1,0505
2 <i>Heksan</i>	1,577	1,3585	1,2555	1,192
3 <i>Heptan</i>	2,253	1,7815	1,512	1,342
4 <i>Oktan</i>	4,0825	2,8425	2,055	1,667
5 <i>Nonan</i>	9,1745	5,251	3,369	2,3915
6 <i>THF</i>	1,606	1,435	1,355	1,228
7 <i>Etilacetat</i>	1,719	1,473	1,341	1,225
8 <i>Aceton</i>	1,536	1,301	1,194	1,168
9 <i>Kloroform</i>	1,754	1,98	1,347	1,239
10 <i>1-butanol</i>	12,598	6,28	4,481	2,242
11 <i>Acetonitril</i>	1,602	1,445	1,364	1,317
12 <i>Toluen</i>	2,555	1,98	1,645	1,43

#### 4.2.2 GOSTOTA

Pri postopku določanja topnostnih parameterov z metodo IGC je poleg gostote topilpotrebno pridobiti podatke o gostoti uporabljene snovi. V našem primeru je ta snov lizinijev ibuprofenat, kateremu smo z uporabo helijevega piknometra določili pravo gostoto. Atomi helija zaradi ustrezne velikosti prodirajo v vse pore snovi in zato lahko določimo pravi volumen merjenca. Prava gostota je torej gostota, ki izključuje vse intrapartikularne ter interpartikularne prostore.

#### **4.3 DOLOČANJE TOPNOSTI IBUPROFENA IN LIZINIJEVEGA IBUPROFENATA V POLIMERIH**

Vizualna ocena topnosti učinkovine v polimerih je ena izmed najenostavnnejših, vendar ena izmed najmanj zanesljivih metod. Za ta preizkus smo izbrali tri polimere z nizkimi temperaturami tališča, ki se najpogosteje uporabljajo pri izdelavi farmacevtskih oblik z metodami talin. V 100 mL steklene čaše smo natehtali znano količino polimera in jih nato segrevali nad vodno kopeljo do temperature tališča. Ob spremembi polimera iz praškaste oblike v viskozno tekočino, smo dodali naraščajoče količine ibuprofena ali lizinijevega ibuprofenata. Opazovali smo prisotnost delcev v talini zmesi ter staljeno zmes primerjali s talino samega polimera.

## 5 REZULTATI IN RAZPRAVA

### 5.1 RAČUNSKE METODE

#### 5.1.1 IBUPROFEN

Z uporabo metod po Hansen in Beerbower-ju in Fedors-u ter Hoy-u, smo neposredno izračunali vrednosti skupnega topnognega parametra za ibuprofen. Z uporabo metod po Hoftyzer in Van Krevelen-u, Stefanis in Panayiotou ter Just in Breitkreutz-u pa smo dobili vrednosti delnih topnostnih parametrov, iz katerih smo z uporabo enačbe 5 nato izračunali skupni topnotni parameter. Primer metode po Hoftyzer in Van Krevelen-u za izračun topnostnih parametrov ibuprofena je predstavljen v preglednici XI.

**Preglednica XI: Primer izračuna topnostnih parametrov ibuprofena po metodi prispevkov funkcionalnih skupin po Hoftyzer in Van Krevelen-u**

Funkcionalna skupina	Pogostost funkiconalne skupine	$F_{di}$ (MJ/m <sup>3</sup> ) <sup>0,5</sup> *mol <sup>-1</sup>	$F_{pi}^2$ (MJ/m <sup>3</sup> ) <sup>0,5</sup> *mol <sup>-1</sup>	$E_{hi}$ (J/mol)	$V_m$ (cm <sup>3</sup> /mol)
-CH <sub>3</sub>	3	420*3	0	0	33,5*3
>CH-	2	80*2	0	0	-1,0*2
-CH <sub>2</sub> -	1	270	0	0	16,1
fenilen (p)	1	1270	110 <sup>2</sup>	0	52,4
-COOH	1	530	420 <sup>2</sup>	10000	28,5
Seštevek	-	3490	188500	10000	195,5
Izračun in rezultat		$\delta_d = \frac{\sum F_{di}}{V_m}$		$\delta_d = 17,85$	
		$\delta_p = \sqrt{\frac{\sum F_{pi}^2}{V_m}}$		$\delta_p = 2,22$	
		$\delta_h = \sqrt{\frac{\sum E_{hi}}{V_m}}$		$\delta_h = 7,15$	
		$\delta_t^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2$		$\delta_t = 19,36$	

Vrednosti topnostnih parametrov, ki smo jih izračunali na podlagi šestih različnih metod prispevkov funkcionalnih skupin, so zbrane v preglednici XII. Opazimo lahko, da se vrednost skupnega topnognega parametra med metodami bistveno ne razlikuje.

Najmanjšega dobimo v primeru uporabe metode po Just in Breitkreutz-u in znaša  $\delta_t =$

19,20 MPa<sup>0,5</sup>, največjega pa pri uporabi metode po Fedors-u,  $\delta_t = 20,91 \text{ MPa}^{0,5}$ .

Prav tako se vrednosti delnih topnostnih parametrov ibuprofena med metodami bistveno ne razlikujejo. Najvišjo vrednost disperznega topnognega parametra dobimo v primeru uporabe metode po Hoftzyer in Van Krevelen-u,  $\delta_d = 17,85 \text{ MPa}^{0,5}$ , najnižjo pri uporabi metode po Just in Breitkreutz-u,  $\delta_d = 16,59 \text{ MPa}^{0,5}$ . Ravno obratno je v primeru polarnega topnognega parametra in parametra vodikove vezi, kjer pri metodi po Hoftzyer in Van Krevelen-u dobimo najnižje vrednosti,  $\delta_p = 2,22 \text{ MPa}^{0,5}$  in  $\delta_h = 7,15 \text{ MPa}^{0,5}$ , pri metodi po Just in Breitkreutz-u pa najvišje,  $\delta_p = 4,27 \text{ MPa}^{0,5}$  in  $\delta_h = 8,67 \text{ MPa}^{0,5}$ .

Pri nadaljnji obravnavi topnostnih parametrov smo kot vrednost skupnega topnognega parametra za ibuprofen uporabili mediano vrednosti vseh šestih računskih metod. Prav tako smo mediano izračunali za vrednosti delnih topnostnih parametrov.

**Preglednica XII: Rezultati izračunov topnostnih parametrov po metodah prispevkov funkcionalnih skupin za ibuprofen**

*Metoda*

Hansen in Beerbower	Fedors	Hoftzyer in Van Krevelen	Hoy	Stefanis in Panayiotou	Just in Breitkreutz	Mediana $\delta_t (\text{MPa}^{0,5})$
$\delta_t = 19,89$	$\delta_t = 20,91$	$\delta_t = 19,36$ $\delta_d = 17,85$ $\delta_p = 2,22$ $\delta_h = 7,15$	$\delta_t = 19,71$	$\delta_t = 19,7$ $\delta_d = 17,56$ $\delta_p = 3,22$ $\delta_h = 8,31$	$\delta_t = 19,20$ $\delta_d = 16,59$ $\delta_p = 4,27$ $\delta_h = 8,67$	$\delta_t = 19,71$

### 5.1.2 POMOŽNE SNOVI IN POLIMERI

Topnostne parametre pomožnih snovi in polimerov smo izračunali z uporabo istih metod kot v primeru ibuprofena. Preglednica XIII prikazuje postopek izračuna topnostnih parametrov za polivinilpirolidon po metodi po Hoftzyer in Van Krevelen-u.

**Preglednica XIII: Primer izračuna topnostnih parametrov polivinilpirolidona po metodi prispevkov funkcionalnih skupin po Hoftzyer in Van Krevelen-u**

Funkcionalna skupina	Pogostost funkiconalne skupine	$F_{di}$ (MJ/m <sup>3</sup> ) <sup>0.5</sup> *mol <sup>-1</sup>	$F_{pi}^2$ (MJ/m <sup>3</sup> ) <sup>0.5</sup> *mol <sup>-1</sup>	$E_{hi}$ (J/mol)	$V_m$ (cm <sup>3</sup> /mol)
-CH <sub>2</sub> -	4	270*4	0	0	16,1*4
>CH-	1	80	0	0	-1,0
-N<	1	20	800 <sup>2</sup>	5000	-9,0
>C=O	1	290	770 <sup>2</sup>	2000	10,8
ring (5)	1	190	-	-	16,0
Seštevek	-	1660	1232900	7000	81,2
Izračun in rezultat		$\delta_d = \frac{\sum F_{di}}{V_m}$		$\delta_d = 20,44$	
		$\delta_p = \sqrt{\frac{\sum F_{pi}^2}{V_m}}$		$\delta_p = 13,67$	
		$\delta_h = \sqrt{\frac{\sum E_{hi}}{V_m}}$		$\delta_h = 9,28$	
		$\delta_t^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2$		$\delta_t = 26,28$	

V preglednici XIV so zbrani rezultati izračunov topnostnih parametrov po vseh šestih metodah prispevkov funkcionalnih skupin za vse izbrane pomožne snovi in polimere. Iz rezultatov lahko vidimo, da se skupni topnostni parameter tudi za pomožne snovi in polimere med metodami bistveno ne spreminja.. Najvišja vrednost skupnega topnostnega parametra je, v osmih od dvanajstih primerov, izračunana pri uporabi metode po Hoftzyer in Van Krevelen-u, najnižja vrednost pa je bila največkrat, v šestih od dvanajstih primerov, izračunana pri uporabi metode po Breitkreutz-u.

Rezultati delnih topnostnih parametrov se med seboj razlikujejo, opazimo lahko različne tende. V primeru disperznega topnostnega parametra je trend podoben kot v primeru skupnega topnostnega parametra. Le-ta se ne spreminja signifikantno med metodami, najvišje vrednosti dosežemo z uporabo metode po Hoftzyer in Van Krevelen-u, v 91,7 %, ter najnižje vrednosti z uporabo metode po Just in Breitkreutz-u, v vseh primerih izračuna. V primeru polarnega topnostnega parametra dobimo v večini primerov najvišje vrednosti pri uporabi metode po Just in Breitkreutz-u, najnižje pa pri uporabi metode po Hoftzyer in Van Krevelen-u. Ravno obratne rezultate dobimo za izračun topnostnega parametra vodikove vezi. Razlog odstopanj je v tem, da različne metode, različno ovrednotijo iste

inkrementi. Tako ima npr. po metodi prispevkov funkcionalnih skupin po Hoftyzer in Van Krevelen-u inkrement -O- nižjo vrednost za polarni prispevek,  $F_{pi}$ , v primerjavi s prispevkom vodikove vezi,  $E_{hi}$ , medtem ko ima isti inkrement pri metodi po Breitkreutz-u višjo vrednost  $F_{pi}$  ter nižjo vrednost  $E_{hi}$ .

Pri nadaljnji obravnavi topnostnih parametrov smo kot vrednost skupnega topnostnega parametra za polimere in pomožne snovi, uporabili mediano vrednosti vseh šestih metod. V primeru delnih topnostnih parametrov povprečevanje rezultatov za posamezni topnostni parameter ni bilo smiselno, saj eden od treh rezultatov vedno bistveno odstopa. Zaradi tega smo se odločili, da pri nadaljnji obravnavi topnostnih parametrov upoštevamo vse izračune za delne topnostne parametre.

**Preglednica XIV: Rezultati izračunov topnostnih parametrov po metodah prispevkov funkcionalnih skupin za polimere in pomožne snovi**

Pomožna snov	Metoda	Topnostni parametri							
		Hansen in Beerbower	Fedors	Hoftyzer in Van Krevelen	Hoy	Stefanis in Panayiotou	Just in Breitkreutz	Mediana	$\delta_t$ (MPa <sup>0,5</sup> )
Kopovidon (kopolimer 1-vinil-2-pirolidona in vinil acetata)	$\delta_t = 19,01$	$\delta_t = 22,89$	$\delta_t = 24,37$ $\delta_d = 19,23$ $\delta_p = 11,15$ $\delta_h = 9,67$	$\delta_t = 20,25$	$\delta_t = 22,39$ $\delta_d = 18,18$ $\delta_p = 10,15$ $\delta_h = 7,82$	$\delta_t = 21,24$ $\delta_d = 15,45$ $\delta_p = 8,61$ $\delta_h = 11,42$	$\delta_t = 21,82$		
Povidon K30 (polivinilpirolidon)	$\delta_t = 18,96$	$\delta_t = 23,75$	$\delta_t = 26,28$ $\delta_d = 20,44$ $\delta_p = 13,67$ $\delta_h = 9,28$	$\delta_t = 20,05$	$\delta_t = 23,60$ $\delta_d = 19,05$ $\delta_p = 12,09$ $\delta_h = 6,86$	$\delta_t = 21,75$ $\delta_d = 16,67$ $\delta_p = 9,85$ $\delta_h = 9,9$	$\delta_t = 22,68$		
PEG 6000 (polietilen glikol)	$\delta_t = 18,38$	$\delta_t = 19,17$	$\delta_t = 22,86$ $\delta_d = 17,78$ $\delta_p = 11,1$ $\delta_h = 9,13$	$\delta_t = 21,44$	$\delta_t = 20,45$ $\delta_d = 17,33$ $\delta_p = 7,93$ $\delta_h = 7,42$	$\delta_t = 17,76$ $\delta_d = 13,6$ $\delta_p = 11,09$ $\delta_h = 2,75$	$\delta_t = 19,81$		
Eudragit® E PO (kopolimer butil metakrilata, 2-	$\delta_t = 17,34$	$\delta_t = 19,59$	$\delta_t = 19,70$	$\delta_t = 18,28$	$\delta_t = 23,51$	$\delta_t = 16,04$	$\delta_t = 19,00$		

dimetilaminoetyl metakrilata in metil metakrilata; 1:2:1)			$\delta_d = 17,35$ $\delta_p = 3,06$ $\delta_h = 8,81$		$\delta_d = 16,90$ $\delta_p = 15,45$ $\delta_h = 5,31$	$\delta_d = 12,19$ $\delta_p = 1,89$ $\delta_h = 10,26$	
Eudragit® S100 (kopolimer metakrilne kisline in metil metakrilata; 1:2)	$\delta_t = 20,02$	$\delta_t = 21,86$	$\delta_t = 21,1$  $\delta_d = 18,01$ $\delta_p = 3,64$ $\delta_h = 10,38$	$\delta_t = 19,29$	$\delta_t = 22,37$  $\delta_d = 16,31$ $\delta_p = 12,3$ $\delta_h = 9,11$	$\delta_t = 18,63$  $\delta_d = 12,18$ $\delta_p = 4,54$ $\delta_h = 13,34$	$\delta_t = 20,56$
Poloksamer 188 (blok kopolimer polietilen glikola in propilen glikola; 3:1)	$\delta_t = 18,30$	$\delta_t = 18,81$	$\delta_t = 22,10$  $\delta_d = 17,49$ $\delta_p = 10,23$ $\delta_h = 8,74$	$\delta_t = 20,9$	$\delta_t = 20,33$  $\delta_d = 17,30$ $\delta_p = 7,72$ $\delta_h = 7,37$	$\delta_t = 17,31$  $\delta_d = 13,66$ $\delta_p = 10,24$ $\delta_h = 2,64$	$\delta_t = 19,57$
Poloksamer 407 (blok kopolimer polietilen glikola in propilen glikola; 2:1)	$\delta_t = 18,26$	$\delta_t = 18,64$	$\delta_t = 21,75$  $\delta_d = 17,36$ $\delta_p = 9,85$ $\delta_h = 8,57$	$\delta_t = 20,66$	$\delta_t = 20,28$  $\delta_d = 17,29$ $\delta_p = 7,63$ $\delta_h = 7,35$	$\delta_t = 17,12$  $\delta_d = 13,68$ $\delta_p = 9,89$ $\delta_h = 2,58$	$\delta_t = 19,46$
Metilceluloza (DS=1)	$\delta_t = 27,05$	$\delta_t = 29,78$	$\delta_t = 32,29$  $\delta_d = 20,73$ $\delta_p = 10,26$ $\delta_h = 22,54$	$\delta_t = 27,23$	$\delta_t = 24,82$  $\delta_d = 18,38$ $\delta_p = 7,15$ $\delta_h = 14,82$	$\delta_t = 27,45$  $\delta_d = 17,91$ $\delta_p = 17,74$ $\delta_h = 10,66$	$\delta_t = 27,34$
Etilceluloza (DS=3)	$\delta_t = 15,86$	$\delta_t = 18,79$	$\delta_t = 20,18$  $\delta_d = 17,59$ $\delta_p = 4,59$ $\delta_h = 8,77$	$\delta_t = 20,1$	$\delta_t = 19,58$  $\delta_d = 17,79$ $\delta_p = 6,44$ $\delta_h = 5,05$	$\delta_t = 21,42$  $\delta_d = 16,09$ $\delta_p = 14,05$ $\delta_h = 1,61$	$\delta_t = 19,84$
Ksilitol	$\delta_t = 36,86$	$\delta_t = 40,60$	$\delta_t = 41,53$  $\delta_d = 20,75$ $\delta_p = 12,68$ $\delta_h = 33,67$	$\delta_t = 36,60$	$\delta_t = 30,56$  $\delta_d = 18,62$ $\delta_p = 11,87$ $\delta_h = 21,13$	$\delta_t = 31,3$  $\delta_d = 16,07$ $\delta_p = 21,15$ $\delta_h = 16,54$	$\delta_t = 36,73$
Saharoza	$\delta_t = 35,81$	$\delta_t = 39,95$	$\delta_t = 40,38$  $\delta_d = 21,76$ $\delta_p = 9,87$ $\delta_h = 32,55$	$\delta_t = 33,53$	$\delta_t = 40,83$  $\delta_d = 21,35$ $\delta_p = 18,44$ $\delta_h = 29,51$	$\delta_t = 31,15$  $\delta_d = 18,55$ $\delta_p = 19,63$ $\delta_h = 15,53$	$\delta_t = 37,88$
Laktoza	$\delta_t = 34,07$	$\delta_t = 38,86$	$\delta_t = 40,46$	$\delta_t = 31,48$	$\delta_t = 37,45$	$\delta_t = 38,94$	$\delta_t = 38,16$

			$\delta_d = 22,62$ $\delta_p = 9,63$ $\delta_h = 32,14$		$\delta_d = 21,78$ $\delta_p = 19,71$ $\delta_h = 23,14$	$\delta_d = 20,07$ $\delta_p = 27,90$ $\delta_h = 18,30$	
--	--	--	---	--	--	--	--

Kot je že omenjeno v uvodu, topnostnih parametrov linizijevega ibuprofenata z računskimi metodami ni moč določiti, zato smo se v tem primeru poslužili eksperimentalnih metod.

## 5.2 EKSPERIMENTALNE METODE

Eksperimentalne metode določanja topnostnih parametrov nam podajo zanesljivejše informacije v primerjavi z računskimi. Poslužujemo se jih v primeru, ko nam računske metode ne zagotavljajo dovolj velike mere kredibilnosti, ali ko se z računskimi metodami ne da izračunati vrednosti topnostnih parametrov.

Za določene snovi, kot so polimeri in pomožne snovi, naj bi računske metode zagotavljale dovolj visok nivo zanesljivosti, ki je bil eksperimentalno preverjen v mnogih literarnih virih, kot je že omenjeno v uvodu. V tej diplomski nalogi zato topnostnih parametrov polimerov in pomožnih snovi nismo določali eksperimentalno. Prav tako nismo eksperimentalno določali topnostnih parametrov ibuprofena, saj lahko vrednosti le-teh najdemo v literaturi.

### 5.2.1 RAZŠIRJENA HANSEN-OVA METODA (EHA)

Razširjeno Hansen-ovo metodo za določitev topnostnih parametrov ibuprofena ter njegove soli, natrijevega ibuprofenata, literatura že navaja (18). Eksperimentalne vrednosti  $\ln\chi_2$  omenjene študije smo privzeli in jih uporabili za nadaljno obravnavo topnostnih parametrov. Vseeno pa metoda EHA še ni bila uporabljena v primeru kompleksnejših soli. V okviru diplomske naloge smo zato s pomočjo te metode skušali pridobiti informacije o topnostnih parametrih za sol lizinijev ibuprofenat. V preglednici XVI so zbrane eksperimentalne topnosti vseh treh učinkovin.

**Preglednica XV: Topnostni parametri topil (podatki iz Hansen-ove knjige topnostnih parametrov (3)), ki smo jih uporabili v eksperimentalnem delu metode EHA**

Topilo	Topnostni parameter ( $MPa^{0.5}$ )			
	$\delta_d$	$\delta_p$	$\delta_h$	$\delta_t$
Metanol	15,1	12,3	22,3	29,61
Etanol	15,8	8,8	19,4	26,52
I-propanol	16	6,8	17,4	24,60
I-butanol	16	5,7	15,8	23,20
Dietileter	14,5	2,9	5,1	15,64
Diklorometan	18,2	6,3	6,1	20,20

<i>Formamid</i>	17,2	26,2	19	36,65
<i>Dioksan</i>	19	1,8	7,4	20,47
<i>Tetrahidrofuran</i>	16,8	5,7	8	23,20
<i>Etilenglikol</i>	17	11	26	32,95
<i>1,2-propandiol</i>	16,8	9,4	23,3	30,22
<i>Aceton</i>	15,5	10,4	7	19,94
<i>Voda</i>	15,5	16	42,3	47,81

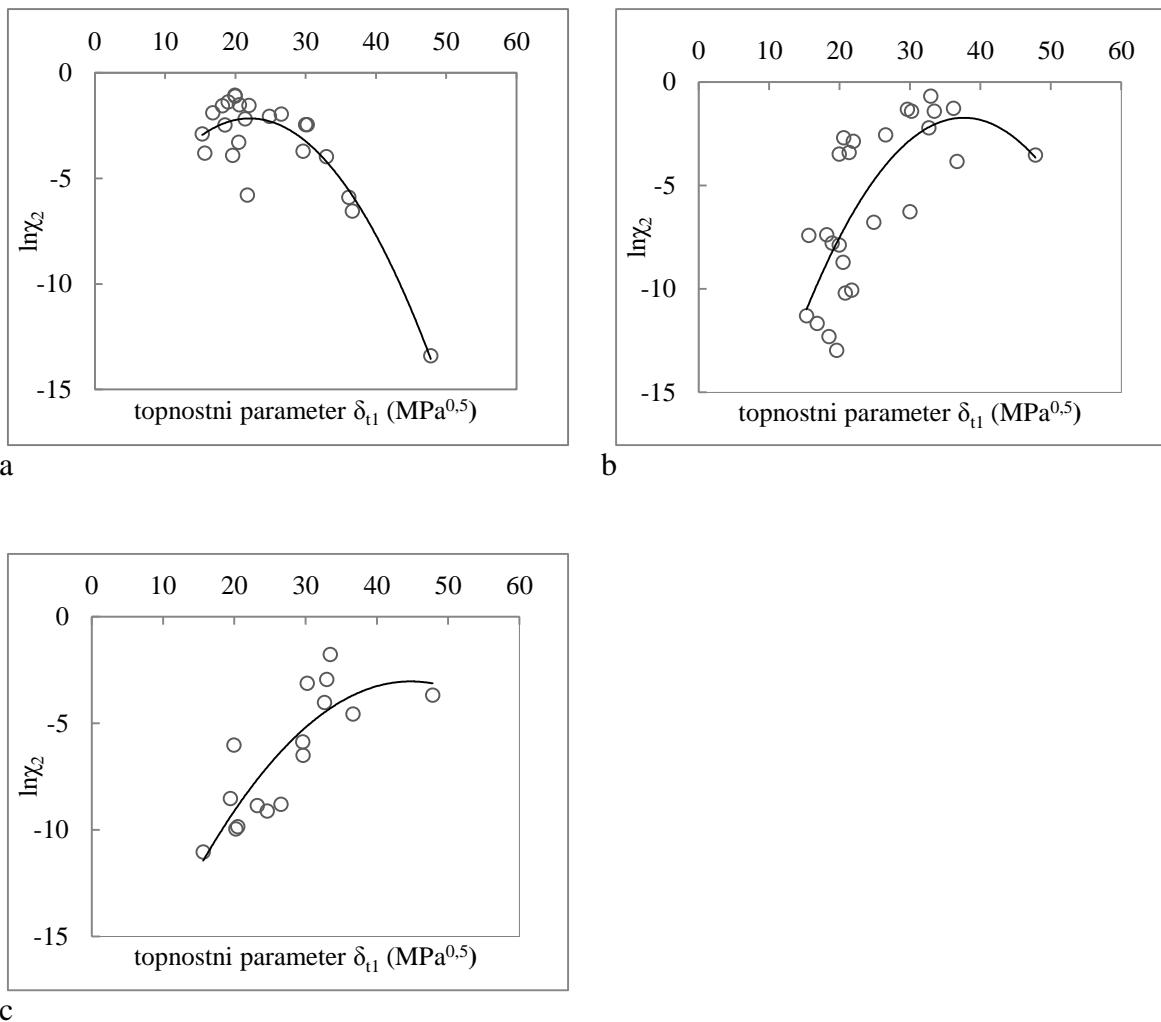
**Preglednica XVI: Eksperimentalno določene topnosti,  $\ln\chi_2$ , za ibuprofen in natrijev ibuprofenat (podatki so privzeti iz (18)) ter lizinijev ibuprofenat**

<i>Topilo</i>	<i>Ibuprofen</i>	<i>Natrijev</i>	<i>Lizinijev</i>
		<i>ibuprofenat</i>	<i>ibuprofenat</i>
$\delta_t (MPa^{0,5})$		$\ln\chi_2$	
<i>Etanol</i>	26,52	-1,9503	-2,5573
<i>Kloroform</i>	18,95	-1,3712	-7,7910
<i>Metanol</i>	29,61	-3,7017	-1,3116
<i>Benzen</i>	18,51	-2,4684	-12,3017
<i>Dioksan</i>	20,47	-3,2918	-8,7174
<i>Ocetna kislina</i>	21,37	-2,1746	-3,3999
<i>1-pentanol</i>	21,93	-1,5436	-2,8702
<i>1-butanol</i>	23,20	/	/
<i>1-propanol</i>	24,60	/	/
<i>Cikloheksan</i>	16,80	-1,8834	-11,6705
<i>1,2-propandiol</i>	30,22	-2,4547	-1,4146
<i>Formamid</i>	36,65	-6,5485	-3,8359
<i>Etilenglikol</i>	32,95	-3,9612	-0,6762
<i>Glicerol</i>	36,16	-5,8932	-1,2651
<i>Etilacetat</i>	18,15	-1,0942	-7,3852
<i>Propionska kislina</i>	19,95	-1,5611	-3,4886
<i>1-oktanol</i>	20,56	-1,5134	-2,7018
<i>Heptan</i>	15,30	-2,8827	-11,2964
<i>Klorobenzen</i>	19,58	-3,9057	-12,9644
<i>Dietileter</i>	15,64	-3,8065	-7,4103
<i>Aceton</i>	19,94	-1,0474	-7,8829
<i>Acetofenon</i>	21,72	-5,7807	-10,0583
<i>N,N-dimetilformamid</i>	24,86	-2,058	-6,7721
<i>Diklorometan</i>	20,20	/	/
			-9,9672

Dietileter	15,64	/	/	-11,039
Voda	47,81	-13,398	-3,5326	-3,6882
N-metilformamid	29,98	/	-6,2656	/
1,4-butandiol	33,44	/	-1,4053	/
1,3-propandiol	32,65	/	-2,2121	/
Etilendiklorid	20,80	-2,4549	-10,1933	/
Tetrahidrofuran	23,20	/	/	-8,5397

Slika 1 prikazuje tri različne grafe eksperimentalno pridobljenih vrednosti  $\ln\gamma_2$  za posamezno učinkovino od skupnega topnognega parametra,  $\delta_t$ , uporabljenih topil. Skupni topnostni parameter nam služi kot merilo polarnosti in iz grafov lahko kvalitativno ocenimo maksimalno topnost posamezne učinkovine v uporabljenih topilih.

Pri izvedbi metode EHA je pomemben izbor topil. Pomembno je, da izberemo dovolj veliko število topil, ki predstavljajo lastnosti delnih topnostnih parametrov. Iz posameznih grafov na sliki 1 lahko vidimo, da je območje maksimalne topnosti ibuprofena in natrijevega ibuprofenata veliko bolj definirano, kot v primeru lizinijevega ibuprofenata. Razlog za to je dejstvo, da smo v primeru lizinijevega ibuprofenata uporabili nekoliko manj topil. Vseeno pa nam izbor topil omogoča dobro ocenitev območja maksimalne topnosti tudi v primeru lizinijevega ibuprofenata. Ker pri obravnavi topnostnih parametrov upoštevamo teorijo »like dissolves like«, lahko sklepamo, da je topnostni parameter naše snovi nekje v območju maksimalne topnosti. V primeru ibuprofena lahko to območje definiramo med 18 in 28 MPa<sup>0,5</sup>, v primeru natrijevega ibuprofenata med 30 in 45 MPa<sup>0,5</sup> ter v primeru lizinijevega ibuprofenata podobno med 30 in 45 MPa<sup>0,5</sup>.



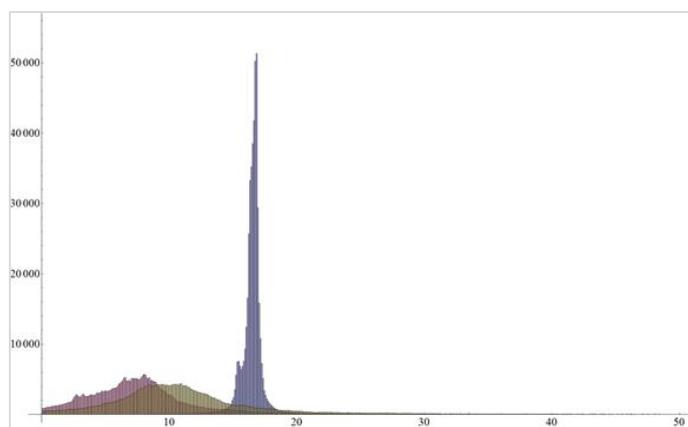
**Slika 1:** Slika prikazuje odvisnost eksperimentalne vrednosti  $\ln\chi_2$  od skupnega topnostnega parametra topil  $\delta_t$  za učinkovino (a) ibuprofen, (b) natrijev ibuprofenat ter (c) lizinijev ibuprofenat.

Pri razširjeni Hansen-ovi metodi za izračun topnostnih parametrov uporabljamo regresijske modele, ki so opisani med metodami. Z navadno linearno regresijo, v primeru uporabe topnosti v vseh topilih za dano učinkovino, ni bilo možno pridobiti izračuna topnostnih parametrov učinkovine. V literaturi so se zaradi tega poslužili robustne regresije, s pomočjo uporabe statističnega programa NCSS 97, do katerega pa mi nismo imeli dostopa. Imeli smo dostop do programa R, v katerem smo lahko izvedli več vrst robustne regresije in ugotovili, da se rezultati med seboj signifikantno razlikujejo. Zaradi tega smo se odločili za povsem drug pristop k obdelavi podatkov o topnosti in topnostnih parametrov.

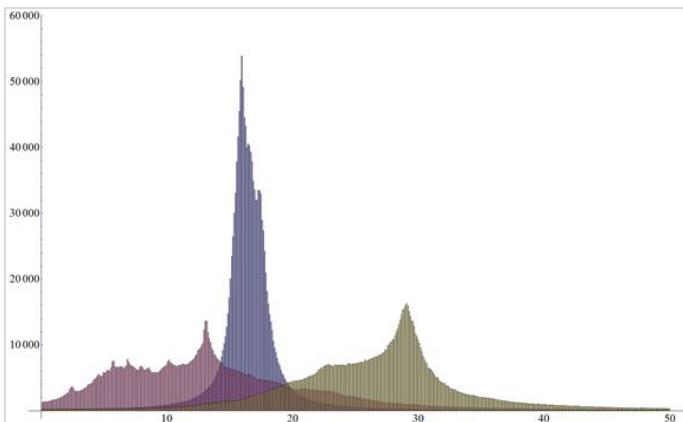
V programu Wolfram Mathematica smo topnostne parametre izračunali z navadno linearno regresijo in sicer za vse možne kombinacije osmih topil med vsemi

preizkušenimi topili za dano snov. Kot že omenjeno na začetku poglavja, so bile te snovi ibuprofen in natrijev ibuprofenat, za katera smo podatke o topnostih pridobili iz literature, ter lizinijev ibuprofenat, učinkovina, ki smo jo preučevali v okviru naše diplomske naloge. Uporaba navadne linearne regresije in kombinacij osmih topil, nam ne poda vedno smiselnega rezultata. Kot nesmiseln rezultat smo upoštevali negativne vrednosti topnostnih parametrov. V preglednici XVII so prikazani podatki o številu kombinacij, ki jih je računalniški program obdelal za vsako posamezno snov, ter podatki o številu neuspehlh kombinacij. Neuspele kombinacije so tiste kombinacije, katerih rezultat osmih topil je bil nesmiseln.

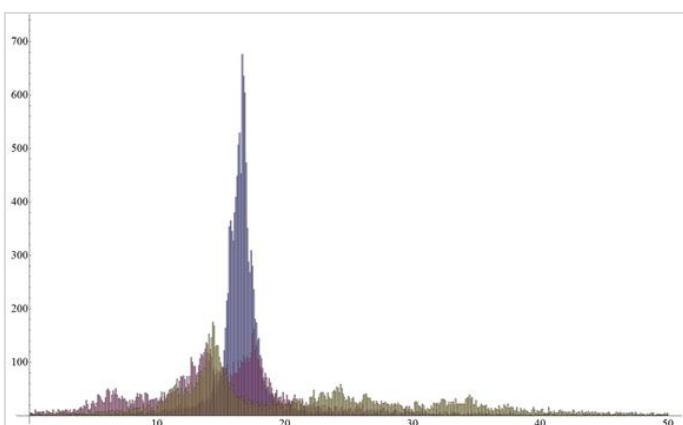
Po izračunu vseh topnostnih parametrov za vse možne kombinacije, smo izračunali mediano delnih topnostnih parametrov za vsako snov. Rezultate topnostnih parametrov, pridobljenih s pomočjo metode EHA, prikazuje preglednica XVII. Poleg tega smo iz dobljenih rezultatov vseh delnih topnostnih parametrov za dano snov narisali tudi histogram. Histogrami vseh treh učinkovin so predstavljeni na sliki 2. S pomočjo le-teh smo odčitali najpogostejo vrednost posameznih topnostnih parametrov in jo primerjali z izračunanimi medianami delnih topnostnih parametrov.



a



b



c

**Slika 2:** Slika prikazuje histograme najpogostejših vrednosti delnih topnostnih parametrov za (a) ibuprofen, (b) natrijev ibuprofenat ter (c) lizinijev ibuprofenat; modra barva predstavlja vrednosti delnega topnostnega parametra  $\delta_d$ , rdeča barva  $\delta_p$  in zelena barva  $\delta_h$ .

Tudi na histogramih lahko opazimo, da izbira topil vpliva na rezultat. V primeru lizinijevega ibuprofenata so, zaradi manjšega števila topil, podatki v histogramu bolj raztreseni, kot v primeru histograma ibuprofena ali natrijevega ibuprofenata. Širša kot je distribucija, manj zanesljiv je odčitek na histogramu.

Histogrami na sliki 2 pa nam služijo tudi za primerjavo topnostnih parametrov med ibuprofenom in njegovimi solmi. Moder vrh disperzijskega topnostnega parametra se ne spreminja bistveno med oblikami učinkovine. Poleg tega so vrednosti  $\delta_d$  na histogramih zgoščene, kar pomeni večjo zanesljivost ocene disperzijskega topnostnega parametra. Pri primerjavi histogramov pa lahko opazimo, da pride v primeru soli do premika vrednosti

topnostnih parametrov  $\delta_p$  in  $\delta_h$ , k višjim vrednostim. Premiki so v skladu s povečevanjem hidrofilnosti molekule ibuprofena ob uvedbi natrijevega in lizinijevega iona.

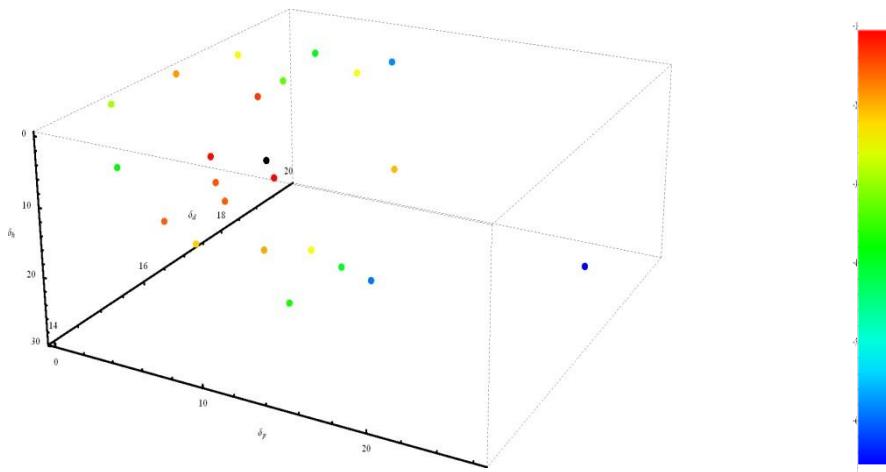
**Preglednica XVII: Vrednosti topnostnih parametrov za ibuprofen, natrijev ibuprofenat ter lizinijev ibuprofenat, dobljenih z uporabo razširjene Hansen-ove metode**

Učinkovina	Topnostni parameter (MPa <sup>0,5</sup> )					Parametri analize		
	$\delta_t$	$\delta_d$	$\delta_p$	$\delta_h$	Št. topil	Št. kombinacij	Št. neuspelih kombinacij	R <sup>2</sup>
<i>Ibuprofen</i>	20,56	16,60	6,91	9,97	23	490314	109416	0,9964
<i>Natrijev ibuprofenat</i>	34,12	16,38	12,52	27,19	26	1562275	220884	0,9964
<i>Lizinijev ibuprofenat</i>	31,15	16,97	22,75	12,83	16	12870	1573	0,7594

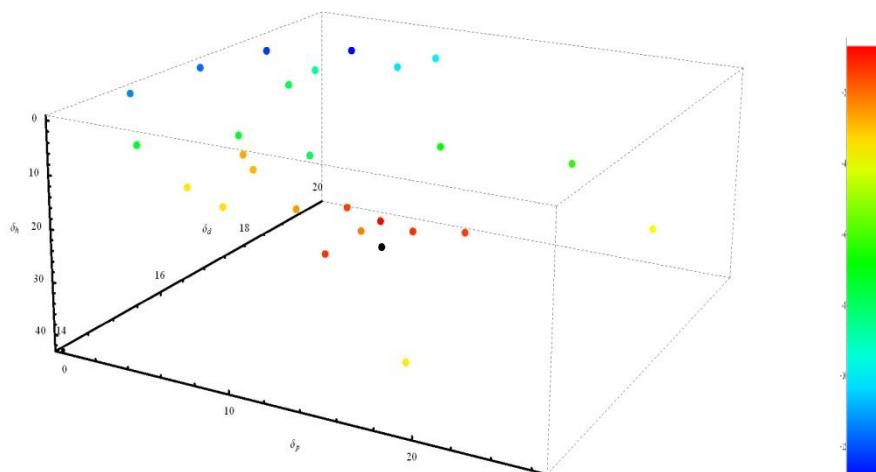
Topnost vseh treh učinkovin, glede na topnostne parametre, lahko predstavimo tudi v trodimenzionalnem prostoru, kot prikazuje slika 3. Barva v trodimenzionalnem prostoru pomeni topnost preiskovane snovi v topilu. Najvišjo topnost ima preiskovana snov v topilih obarvanih rdeče, najnižjo pa v topilih, obarvanih modro. Celotna barvna skala je prikazana na desni strani. Pozicija topil in preiskovane snovi v trodimenzionalnem prostoru temelji na delnih topnostnih parametrih. Delni topnostni parametri topil so privzeti iz preglednice XV, preiskovanih snovi pa iz preglednice XVII.

Iz trodimenzionalne predstavitve lahko predvidimo pozicijo preiskovane snovi, kar smo pokazali v vseh treh predstavljenih primerih. Naša snov se nahaja v bližini rdeče obarvanih točk in daleč od modrih točk. Tako smo lahko vizualno ocenili, kakšna je vrednost delnih topnostnih parametrov preiskovanih snovi in jih primerjali z izračuni. V primeru lizinijevega ibuprofenata je bila ta primerjava najmanj natančna, saj zaradi manjšega števila topil ne dobimo povsem značilne distribucije. V primeru uporabe večjega števila topil, kot je v primeru ibuprofena in natrijevega ibuprofenata, pa lahko ilustrativno opazimo značilno distribucijo, ki je struktura krogelnih plasti oz. spominja na strukturo »čebule«. Središče krogov je preiskovana snov, kjer je plast obarvana rdeče. Večji kot je polmer kroga, bolj modro je obarvana plast.

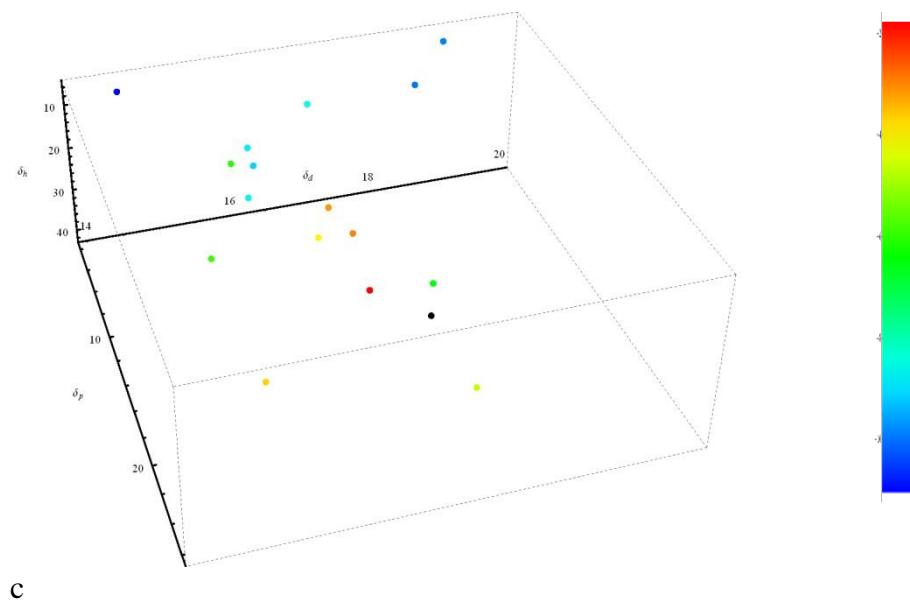
Prostorski prikaz topnosti preiskovane snovi v različnih topilih pripomore tudi k analizi interakcij. Ilustrativno lahko opredelimo topila, ki odstopajo od barvne sheme, največkrat zaradi tvorbe specifičnih interakcij s preiskovano snovjo.



a



b



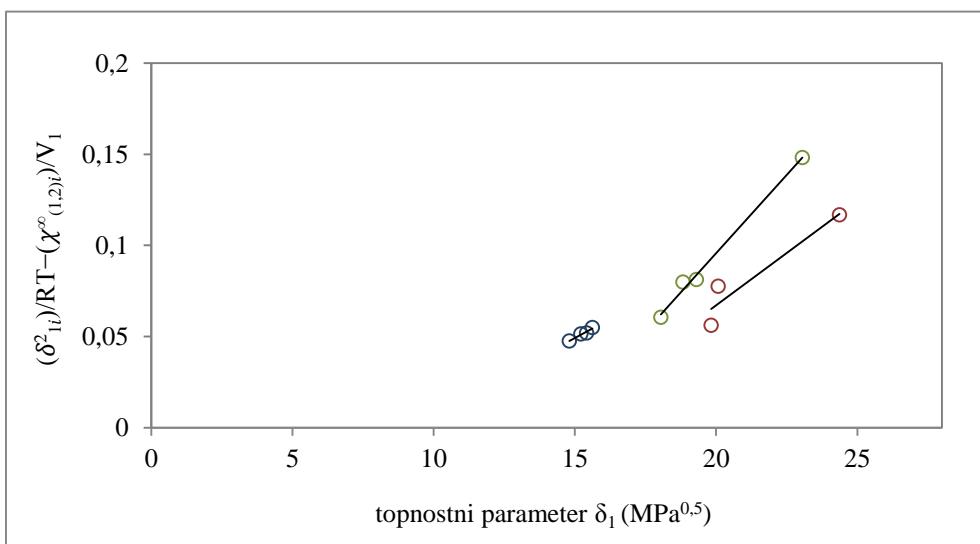
C

**Slika 3: Prostorski prikaz topnosti v topilih za (a) ibuprofen, (b) natrijev ibuprofenat ter (c) lizinijev ibuprofenat; pozicija predstavlja posamezne topnostne parametre za izbrano topilo, barva točke pa topnost v tem topilu; celotna barvna skala je prikazana na desni.**

### 5.2.2 INVERZNA PLINSKA KROMATOGRAFIJA (IGC)

Inverzna plinska kromatografija velja za eno izmed najbolj zanesljivih metod določanja topnostnih parametrov. Kot zasledimo v literaturi, so uspešno določili topnostne parametre številnim pomožnim snovem in manjšemu številu učinkovin, nismo pa našli študije, kjer bi z metodo IGC poskušali določiti topnostne parametre farmakološko aktivnim solem. Naša naloga je torej bila, da preverimo možnost uporabe metode inverzne plinske kromatografije za določanje topnostnih parametrov soli učinkovin.

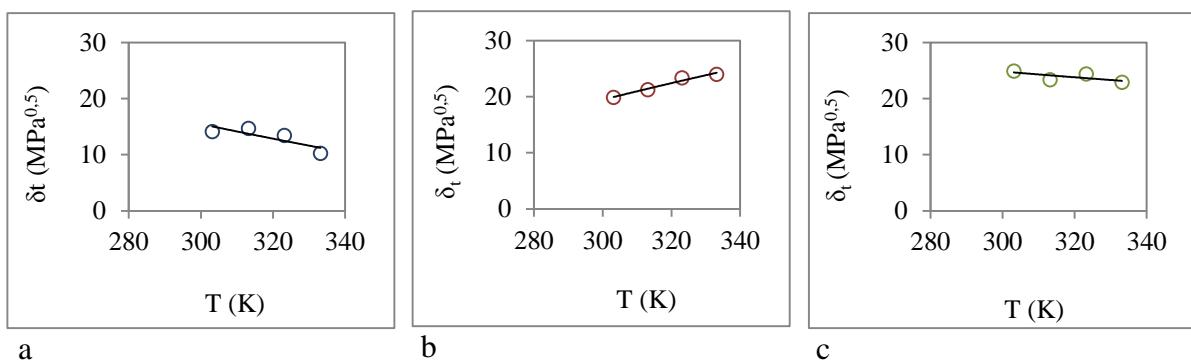
Kot je že omenjeno v uvodu, lahko topnostni parameter izbrane snovi izračunamo s pomočjo Enačba 30 po dveh pristopih: z naklonom premice ali s presečiščem premice z absciso. Omenjena pristopa izračuna topnostnih parametrov veljata v primeru, ko lahko iz podatkov narišemo v grafu eno premico. Takrat sta prispevka polarnega topnostnega parametra in parametra vodikove vezi majhna. Že iz same strukture molekule lizinijevega ibuprofenata lahko sklepamo, da bosta prispevka polarnega topnostnega parametra in topnostnega parametra vodikove vezi velika. To se je izkazalo tudi v praksi, saj rezultatov ni bilo moč predstaviti z eno samo premico. Zaradi nezmožnosti takšne predstavitve, smo za vsako skupino topil posebej določili svojo premico. Topila smo razdelili v tri skupine, kot je opisano v poglavju 4.2.1, in dobili tri različne premice, kot prikazuje slika 4.



Slika 4: Graf odvisnosti skupnega topostnega parametra topil,  $\delta_t$ , od  $(\delta_1^2)/RT - (\chi_{(1,2)i})/V_1$ , pri  $T = 303,15\text{K}$ .

Graf na sliki 4, ki prikazuje odvisnosti skupnega topostnega parametra,  $\delta_t$ , od leve strani Enačba 30,  $(\delta_1^2)/RT - (\chi_{(1,2)i})/V_1$ , je prikaz rezultatov pri  $T_{\text{kolone}} = 303,15 \text{ K}$ . Prva skupina

topil, kamor smo uvrstili n-alkane, nam predstavlja prispevek disperzjskega topnostnega parametra in je v grafu označena z modro barvo. Druga skupina topil je skupina s prevladujočim prispevkom polarnega topnostnega parametra in je v grafu obarvana rdeče. Tretja skupina topil, kamor spadajo topila s prevladujočim prispevkom topnostnega parametra vodikove vezi, pa je na grafu obarvana zeleno. Glede na to, da imajo premice predstavljene v grafu različne naklone, smo se odločili, da za izračun topnostnih parametrov lizinijevega ibuprofenata izberemo pristop presečišča z absciso. Presečišče smo določili za vsako premico posebej. Delne topnostne parametre smo izračunali za vse temperature, pri katerih smo izvajali metodo inverzne plinske kromatografije. Zbrane rezultate smo ekstrapolirali in s pomočjo ekstrapolacije določili delne topnostne parametre lizinijevega ibuprofenata pri temperaturi  $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Ekstrapolacija podatkov je prikazana na sliki 5, končni rezultati pa so zbrani v preglednici XVIII.



Slika 5: Ekstrapolacija delnih topnostnih parametrov v odvisnosti od temperature; (a) disperzni topnostni parameter, (b) polarni topnostni parameter, (c) parameter vodikove vezi.

Preglednica XVIII: Topnostni parametri ibuprofena (privzeti iz (101)) ter lizinijevega ibuprofenata, dobljeni z metodo IGC

Snov	Topnostni parametri			
	$\delta_d$	$\delta_p$	$\delta_h$	$\delta_t$
Ibuprofen	12,90	6,30	12,30	18,90
Lizinijev ibuprofenat	15,74	19,18	24,92	35,17

### 5.3 OCENA TOPNOSTI IBUPROFENA IN LIZINIJEVEGA IBUPROFENATA V POLIMERIH IN POMOŽNIH SNOVEH

Glavni namen določanja topnostnih parametrov ibuprofena in lizinijevega ibuprofenata v okviru te naloge je določanje topnosti omenjenih učinkovin v polimerih in pomožnih snoveh. Rezultate vseh metod, tako računskih kot eksperimentalnih, smo povzeli v Preglednica XIX za ibuprofen ter Preglednica XX za lizinijev ibuprofenat. Za nadaljno obravnavo topnostnih parametrov smo v primeru ibuprofena upoštevali mediano računskih metod, saj računske in eksperimentalne metode med seboj ne dajejo signifikantno različnih rezultatov. V primeru lizinijevega ibuprofenata pa smo upoštevali tako rezultat razširjene Hansen-ove metode kot rezultat inverzne plinske kromatografije, saj nas je zanimala primerjava obuhvatov določanja topnostnih parametrov.

**Preglednica XIX: Vrednosti topnostnih parametrov ibuprofena, glede na računske in eksperimentalne določitve**

Snov	Metoda	Topnostni parametri ( $MPa^{0,5}$ )			
		$\delta_d$	$\delta_p$	$\delta_h$	$\delta_t$
<i>Ibuprofen</i>	<i>Računska</i>				
	○ Mediana računskih metod	17,56	3,22	8,31	19,71
	<i>Eksperimentalna</i>				
	○ Razširjena Hansen-ova metoda	16,60	6,91	9,97	20,56
	○ Inverzna plinska kromatografija	12,90	6,30	12,30	18,90

**Preglednica XX: Vrednosti topnostnih parametrov lizinijevega ibuprofenata, glede na eksperimentalne določitve**

Snov	Metoda	Topnostni parametri ( $MPa^{0,5}$ )			
		$\delta_d$	$\delta_p$	$\delta_h$	$\delta_t$
<i>Lizinijev ibuprofenat</i>	<i>Eksperimentalna</i>				
	○ Razširjena Hansen-ova metoda	16,97	22,75	12,83	31,15
	○ Inverzna plinska kromatografija	15,74	19,18	24,92	35,17

### 5.3.1 TRODIMENZIONALNA OBRAVNAVA TOPNOSTNIH PARAMETROV

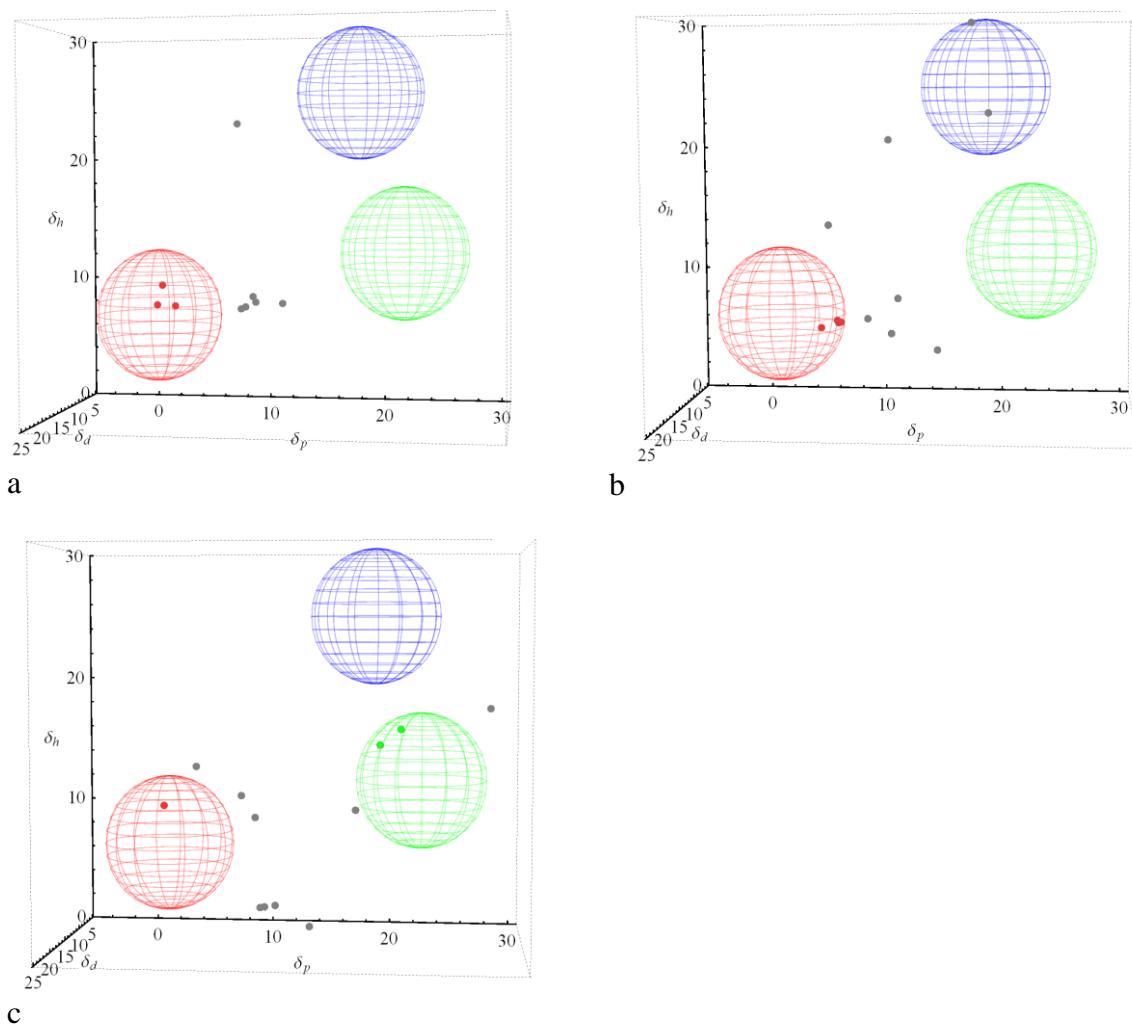
Za trodimenzionalno predstavitev topnostnih parametrov smo uporabili pristop avtorjev Hoftyzer in Van Krevelen. Z Enačba 9 smo opisali lego preiskovanih snovi in določili razdalje med njimi. V kolikor je razdalja med preiskovano učinkovino in polimerom ali pomožno snovjo manjša od  $5 \text{ MPa}^{0.5}$ , le-to, po navedbah avtorjev, nakazuje na morebitno topnost.

Slika 6 prikazuje tri trodimenzionalne prostore, v katere smo glede na vrednosti delnih topnostnih parametrov umestili preiskovani učinkovini, polimere in pomožne snovi. Trodimenzionalni prostori se med seboj razlikujejo po umestitvi polimerov in pomožnih snovi. Le-ti so razvrščeni glede na uporabljeni računski metodo določanja topnostnih parametrov: po Hoftyzer in Van Krevelen-u, Stefanis in Panayiotou ter po Just in Breitkreutz-u. Polimeri in pomožne snovi so na sliki 6 označeni v obliki sivih točk, učinkovini pa sta v obliki krogel s polmerom  $5 \text{ MPa}^{0.5}$ . Krogla prikazuje območje topnosti za preiskovano učinkovino. Rdeča krogla predstavlja ibuprofen, zelena krogla lizinijev ibuprofenat, katerega vrednosti so bile pridobljene s pomočjo metode EHA ter modra krogla lizinijev ibuprofenat, katerega vrednosti so bile pridobljene s pomočjo metode IGC. V kolikor je razdalja med pomožno snovjo in preiskovano učinkovino znašala  $\leq 5 \text{ MPa}^{0.5}$ , je le-to v trodimenzionalnem prostoru specifično obarvano.

V primeru ibuprofena opazimo, da je ne glede na vrednosti topnostnih parametrov polimerov in pomožnih snovi, vsaj ena izmed snovi vedno znotraj območja topnosti, precej pa se jih nahaja tudi v neposredni bližini. Pri uporabi računske metode po Stefanis in Panayiotou, dobimo največ polimerov in pomožnih snovi, katerih razdalja znaša  $\leq 5 \text{ MPa}^{0.5}$  in se nahajajo v območju krogle. Polimeri in pomožne snovi, v katerih lahko pričakujemo topnost ibuprofena, so: PEG 6000, Poloksamer 188, Poloksamer 407 ter etilceluloza. Na splošno lahko na podlagi izračunov razdalj opazimo, da različne metode ocenjujejo topnost ibuprofena v različnih polimerih in pomožnih snoveh. Tako na primer pri uporabi metode po Hoftyzer in Van Krevelen-u, ocenjujemo topnost v Eudragit E PO, Eudragit S 100 in etilcelulozi, v primeru uporabe metode po Just in Breitkreutz-u je potencialna topnost ibuprofena omejena le na Eudragit E PO.

Poziciji krogel lizinijevega ibuprofenata v trodimenzionalnem prostoru sta različni, zato lahko pričakujemo, da bodo predvidene topnosti v polimerih in pomožnih snoveh prav tako različne. V primeru krogle lizinijevega ibuprofenata, ki je obarvana modro, se glede

na topnostne parametre nobena pomožna snov ne približa dovolj, da bi lahko opredelili topnost. Neposredni bližini krogle se v primeru uporabe metode po Stefanis in Panayiotou približata le laktoza in saharoza V primeru krogle lizinijevega iburpofenata, ki je obarvana zeleno, pa lahko opazimo, da se pri uporabi metode po Just in Breitkreutz-u razdalje med učinkovino in pomožnimi snovmi zmanjšajo. Tako lahko napovemo topnost v ksilitolu in saharozi, v neposredni bližini pa se nahaja tudi metilceluloza.



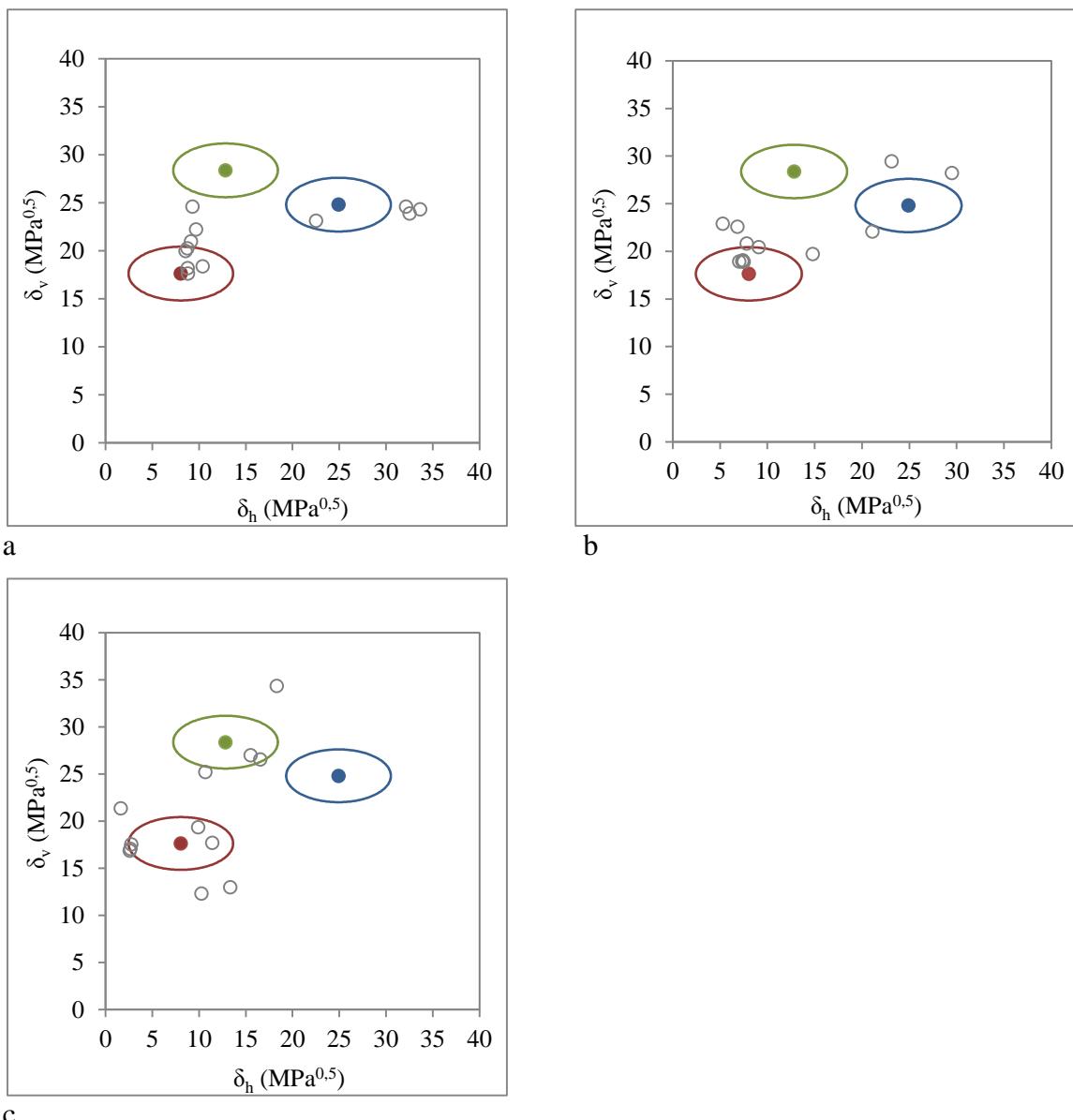
**Slika 6:** Trodimenzionalna predstavitev razdalj po avtorjih Van Krevelen in Hoftyzer; (a) vrednosti topnostnih parametrov polimerov in pomožnih snovi po Hoftyzer in Van Krevelen-u; (b) po Stefanis in Panayiotou; (c) po Just in Breitkreutz-u; rdeče pike predstavljajo snovi katerih razdalja z ibuprofenom je manjša od  $5 \text{ MPa}^{0,5}$ , zelene pike pa snovi katerih razdalja z lizinijevim ibuprofenatom, določenim po metodi EHA, je manjša od  $5 \text{ MPa}^{0,5}$ .

### 5.3.2 DVODIMENZIONALNA OBRAVNAVA TOPNOSTNIH PARAMETROV

Topnost preiskovanih učinkovin v izbranih polimerih in pomožnih snoveh smo v diplomski nalogi predstavili tudi z uporabo Bagley-evega diagrama. Osnova Bagley-evega diagrama je dvodimensionalen opis topnostnih parametrov, njegov namen pa je določanje topnosti med preiskovanimi snovmi. Glede na Enačba 11, dobimo pri grafični predstavitevi obliko elipse. Center elipse predstavlja preiskovano učinkovino, območje elipse z radijem  $5,6 \text{ MPa}^{0,5}$  pa predstavlja območje topnosti. Slika 7 predstavlja tri Bagleyeve dijagrame, ki se med seboj razlikujejo glede na uporabljeni računski metodo za izračun delnih topnostnih parametrov polimerov in pomožnih snovi. Polimeri in pomožne snovi so v Bagley-evem diagramu označeni kot sivi krogi. Ibuprofen je v obliki rdeče elipse, zelena elipsa predstavlja lizinijev ibuprofenat, katerega vrednosti so bile dobljene s pomočjo metode EHA, modra elipsa predstavlja lizinijev ibuprofenat, katerega vrednosti so bile dobljene s pomočjo metode IGC.

Na sliki 7 lahko vidimo, da se v primeru ibuprofena v vseh treh diagramih v območju elipse nahaja precejšnje število polimerov in pomožnih snovi. Le-to nakazuje na potencialno dobro topnost učinkovine v teh snoveh. Vsi trije Bagley-ovi dijagrami ocenjujejo topnost ibuprofena v polimeru Poloksamer 188 in Poloksamer 407. Poleg tega dva od treh diagramov ocenjujeta topnost še v etilcelulozi, Eudragit S 100 ter PEG 6000.

V primeru lizinijevega ibuprofenata lahko opazimo, da sta elipsi, ki predstavljata učinkovino, na različnih pozicijah, zaradi različnih vrednosti topnostnih parametrov. V primeru modre elipse, se pri metodi po Hoftyzer in Van Krevelen-u v območju topnosti pojavi le metilceluloza. Po metodi po Stefanis in Panayiotou se v neposredni bližini modre elipse nahaja tudi ksilitol. V primeru zelene elipse pa razdaljo s polimeri in pomožnimi snovmi, manjšo od  $5,6 \text{ MPa}^{0,5}$ , izračunamo samo pri uporabi metode po Just in Breitkreutz-u. V tem primeru lahko napovemo topnost lizinijevega ibuprofenata v ksilitolu, saharozu ter metilcelulozi.

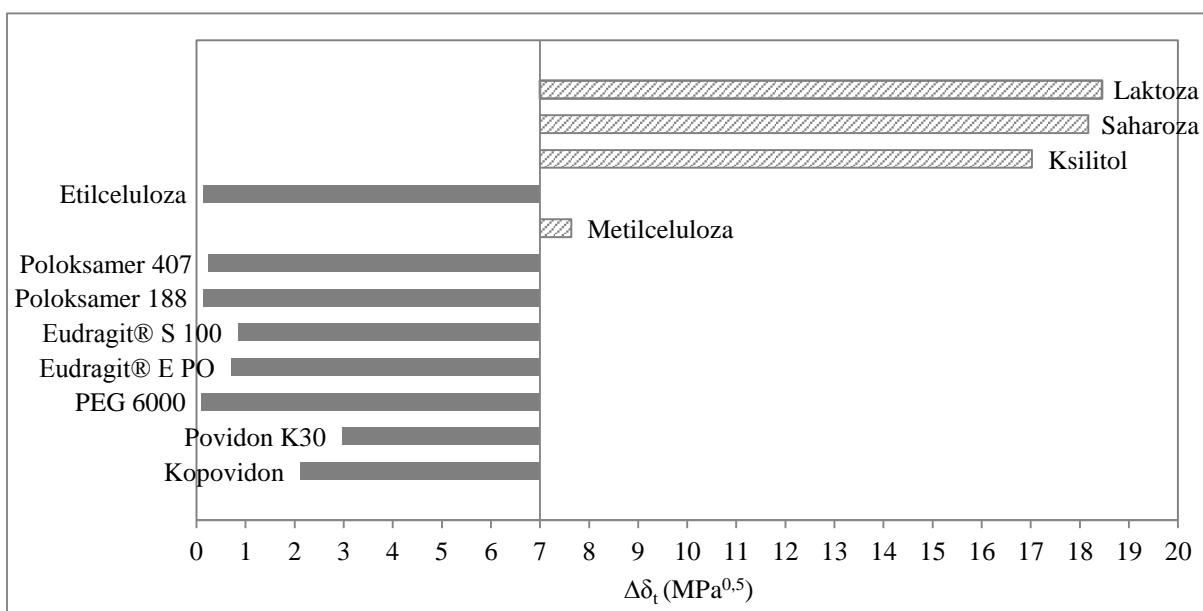


Slika 7: Bagley-ev diagram; vrednosti topnostnih parametrov polimerov in pomožnih snovi po (a) Hoftyzer in Van Krevelen-u, (b) Stefanis in Panayiotou in (c) Breitkreutz-u.

### 5.3.3 ENODIMENZIONALNA OBRAVNAVA TOPNOSTNIH PARAMETROV

Korelacije med topnostnimi parametri učinkovine in polimeri oz. pomožnimi snovmi lahko prikažemo tudi enodimenzionalno. Za enodimenzionalno obravnavo smo uporabili Enačba 12, po avtorju Greenhalgh-u, čigar pristop je eden izmed najpogostejših in njenostavnejših pristopov določevanja topnosti učinkovine. Enodimenzionalen pristop upošteva le razliko skupnih topnostnih parametrov, ki za opredelitev topnosti ne sme biti večja od  $7 \text{ MPa}^{0.5}$ .

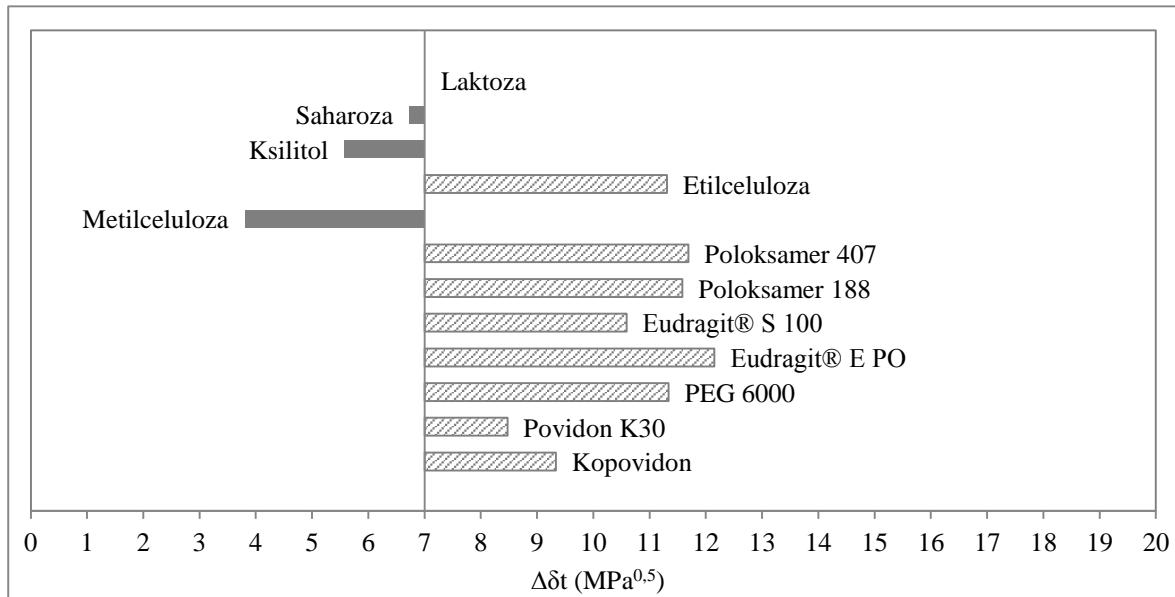
Slika 8 prikazuje vrstični diagram absolutne razlike med topnostnimi parametri ibuprofena in izbranih polimerov ter pomožnih snovi, z mejo pri  $7 \text{ MPa}^{0.5}$ . Glede na enodimenzionalen pristop po Greenhalgh-u, lahko ocenujemo topnost ibuprofena v večini izbranih snovi, razen v lakozi, saharozu, ksilitolu ter metilcelulozi.



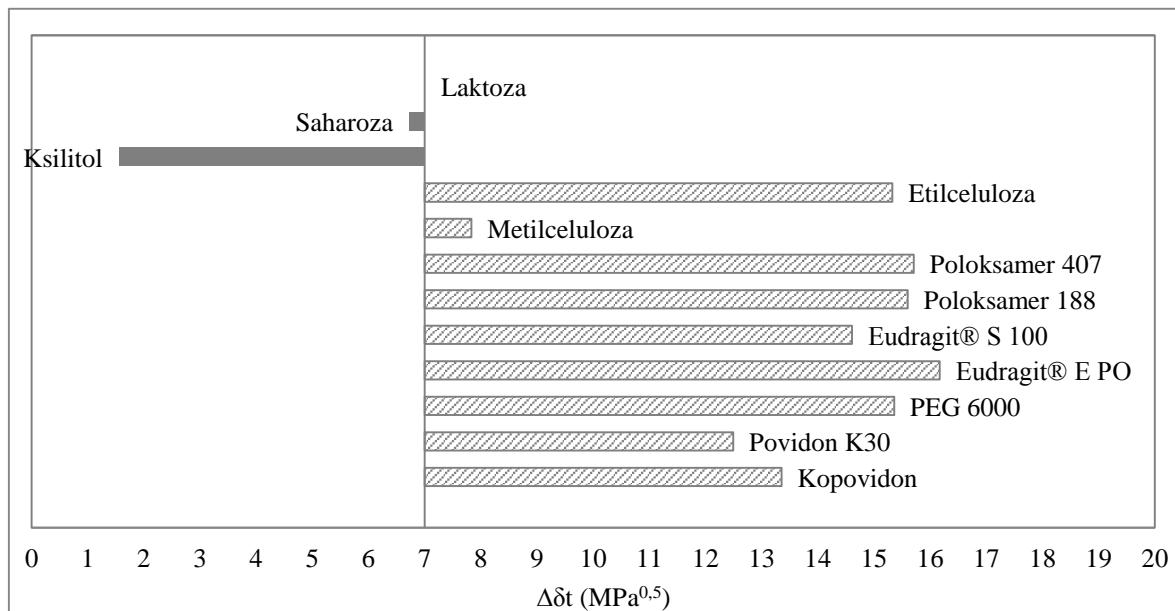
Slika 8: Vrstični diagram metode po Greenhalgh-u za ibuprofen

Oceno topnosti lizinijevega ibuprofenata v izbranih pomožnih snoveh prikazujeta Slika 9/Slika 10. Če primerjamo obe sliki, opazimo, da se okrog zgornje meje topnosti,  $7 \text{ MPa}^{0.5}$ , gibajo iste pomožne snovi. Le-te so lakoza, saharozu, ksilitol in metilceluloza. Enodimenzionalna metoda predvidevanja topnosti po Greenhalgh-u nam torej poda primerljive rezultate med metodama EHA in IGC za lizinijev ibuprofenat. V primeru, ko smo za določevanje topnostnega parametra uporabili metodo EHA, Slika 9, je najmanjša

razlika v skupnem topnostnem parametru,  $\Delta\delta_t$ , izračunana za metilcelulozo. Le ta znaša  $\Delta\delta_t = 3,81 \text{ MPa}^{0.5}$ . V primeru metode IGC, Slika 10, pa je najmanjša razlika  $\Delta\delta_t$  izračunana za pomožno snov ksilitol in znaša  $\Delta\delta_t = 1,56 \text{ MPa}^{0.5}$ .



Slika 9: Vrstični diagram metode po Greenhalgh-u za lizinijev ibuprofenat, katerega topnostni parameter je bil določen s pomočjo razširjene Hansen-ove metode



Slika 10: Vrstični diagram metode po Greenhalgh-u za lizinijev ibuprofenat, katerega topnostni parameter je bil določen s pomočjo metode IGC

## 5.4 REZULTAT TOPNOSTI IBUPROFENA IN LIZINIJEVEGA IBUPROFENATA V IZBRANIH POLIMERIH

Namen ocenjevanja topnosti ibuprofena in lizinijevega ibuprofenata v polimerih in pomožnih snoveh, glede na topnostne parametre, je optimalno oblikovanje farmacevtske oblike. V tem diplomskem delu smo se osredotočili na farmacevtske oblike, ki jih lahko pridobimo s pomočjo metod z izdelavo talin. Zaradi specifičnih procesnih pogojev pri izvajanju metod s talinami, je izbira polimerov in pomožnih snovi rahlo omejena. Najpogosteje se uporablajo polimeri z nizkimi temperaturami tališča. Glede na rezultate primerjav med topnostnimi parametri učinkovin in polimerov, smo se odločili, da za preizkus topnosti uporabimo polimere, v katerih smo največkrat ocenili topnost naših učinkovin in imajo nizke temperature tališča.

Rezultati vseh treh metod ocenjevanja topnosti so napovedali topnost ibuprofena v sledečih polimerih: Poloksamer 188, Poloksamer 407 in PEG 6000, medtem ko je bila topnost lizinijevega ibuprofenata v omenjenih polimerih, glede na rezultate primerjav topnostnih parametrov, izključena. V Preglednica XXI so prikazani rezultati topnosti ibuprofena in lizinijevega ibuprofenata v izbranih polimerih. Topnost smo ocenjevali vizualno.

**Preglednica XXI: Vizualna ocena topnosti ibuprofena in lizinijevega ibuprofenata v polimerih**

Učinkovina	Polimer		
	Poloksamer 188	Poloksamer 407	PEG 6000
<i>Ibuprofen</i>			
0%	Viskozna, skoraj prozorna tekočina, prisotni mehurčki	Viskozna, skoraj prozorna tekočina, prisotni mehurčki	Zelo tekoča, prozorna talina
5%	Ni vidnih sprememb	Ni vidnih sprememb	Ni vidnih sprememb
20%	Ni vidnih sprememb	Ni vidnih sprememb	Ni vidnih sprememb
40%	Ni vidnih sprememb	Ni vidnih sprememb	Ni vidnih sprememb
50%	Ni vidnih sprememb	Ni vidnih sprememb	Ni vidnih sprememb
<i>Lizinijev ibuprofenat</i>			
0%	Viskozna, skoraj prozorna tekočina, prisotni mehurčki	Viskozna, skoraj prozorna tekočina, prisotni mehurčki	Zelo tekoča, prozorna talina

5%	Posamezni delci niso vidni, sprememba v belo obarvano viskozno tekočino	Vidni manjši posamezni delci, sprememba v belo obarvano viskozno tekočino	Vidni posamezni delci, sprememba v belo obarvano tekočo talino
20%	Posamezni delci niso vidni, belo obarvana viskozna tekočina	Vidni posamezni delci, sicer precej homogeno obarvana bela viskozna tekočina	Vidni posamezni delci, belo obarvanje, poveča se viskoznost
40%	Vidni neraztopljeni delci, intenzivno belo obarvanje, povečana viskoznost	Intenzivno belo obarvanje, močno povečana viskoznost, spominja na pasto	Intenzivno belo obarvanje, povečana viskoznost, spominja na pasto
50%	/	/	/

## 6 SKLEP

V okviru eksperimentalnega dela diplomske naloge smo določali topnostne parametre lizinijevemu ibuprofenatu in v ta namen uporabili dve eksperimentalni metodi: razširjeno Hansen-ovo metodo in metodo inverzne plinske kromatografije. Primarno smo se osredotočili v potrjevanje, ali je z eksperimentalnim postopkom mogoče določiti topnostne parametre izbrane soli, saj po do sedaj dostopnih podatkih le-to še ni bilo raziskano. V literaturi namreč ni moč najti podatkov o vrednostih topnostnih parametrov kompleksnejših soli, kot je v našem primeru sol lizinijev ibuprofenat. Sekundarni namen pa je bila kritična ocena rezultatov obeh metod.

Pri razširjeni Hansen-ovi metodi smo topnostne parametre lizinijevega ibuprofenata določali na podlagi topnosti v različnih topilih. Ugotovili smo, da je za dosego zanesljivih rezultatov potrebno uporabiti večje število topil, kar časovno podaljša pridobitev vrednosti topnostnega parametra. Poleg tega smo se soočili s problematiko ustreznega izračuna topnostnih parametrov. Vsekakor bi še natančneje lahko opredelili vrednosti, v kolikor bi uporabili večje število topil, katerih topnostni parametri bi bili široko distribuirani.

V okviru te naloge smo topnostne parametre lizinijevega ibuprofenata določili še z metodo inverzne plinske kromatografije. V primerjavi z razširjeno Hansen-ovo metodo, je metoda inverzne plinske kromatografije enostavnejša in časovno ugodnejša. Zaradi kompleksne narave strukture izbrane soli so bili prispevki polarnega topnostnega parametra in topnostnega parametra vodikove vezi večji v primerjavi z ibuprofenom. Rezultatov nismo mogli primerjati z nobenimi že obstoječimi rezultati, saj do sedaj vrednosti topnostnih parametrov soli še niso bile določene z metodo inverzne plinske kromatografije.

Vrednost skupnega topnostnega parametra se med metodama ni bistveno razlikovala. Razlikovali so se prispevki delnih topnostnih parametrov. Največje odstopanje je bilo mogoče opaziti v primeru polarnega topnostnega parametra in topnostnega parametra vodikove vezi. Razširjena Hansen-ova metoda je ocenila višji prispevek polarnega topnostnega parametra, medtem ko je metoda inverzne plinske kromatografije ocenila višji prispevek topnostnega parametra vodikove vezi. Sklepamo lahko, da bi z bolj izbrano selekcijo topil v primeru obeh metod, dobili bolj primerljive rezultate.

Z računskim določanjem topnostnih parametrov smo potrdili primernost uporabe metod prispevkov funkcionalnih skupin. Za učinkovino ibuprofen se rezultati vrednosti skupnih

topnostnih parametrov, določenih po vseh šestih metodah, in delnih topnostnih parametrov, določenih po treh metodah, med seboj niso signifikantno razlikovali. Prav tako so bili med seboj primerljivi rezultati skupnih topnostnih parametrov za izbrane pomožne snovi. Opazili pa smo, da se vrednosti delnih topnostnih parametrov pri določenih pomožnih snoveh niso popolnoma ujemale. Največkrat so odstopale vrednosti polarnega topnostnega parametra in topnostnega parametra vodikove vezi. Glavni razlog odstopanja je v tem, da različne metode prispevkov funkcionalnih skupin različno ovrednotijo iste inkremente.

Vrednosti topnostnih parametrov ibuprofena, dobljenih s pomočjo razširjene Hansen-ove metode in metode inverzne plinske kromatografije, smo privzeli iz že obstoječih študij in jih primerjali z izračuni po metodah prispevkov funkcionalnih skupin. Rezultati računskih metod so bili v dobrem soglasju z eksperimentalnimi rezultati. Z uvedbo lizinijevega iona na molekulo ibuprofena signifikantno spremenimo lastnosti molekule, kar se odrazi tudi na vrednostnih topnostnih parametrov. Še zlasti se spremenita polarni prispevek in prispevek vodikove vezi, katerih vrednosti se povečata. Posledično se poveča tudi vrednost skupnega topnostnega parametra. Topnost lizinijevega ibuprofenata v topilih in pomožnih snoveh je tako pričakovano drugačna od topnosti ibuprofena, kar smo eksperimentalno tudi potrdili.

Kljub temu, da se veliko učinkovin nahaja v obliki soli in da je primarni cilj farmacevtske industrije izdelava čim bolj optimalne formulacije, je določevanje topnostnih parametrov soli še vedno v začetku. Ideja o enostavnem izračunu topnostnih parametrov po metodi prispevkov funkcionalnih skupin zaenkrat obsega le izračune enostavnejših molekul, ki niso v obliki soli. V teh primerih so izračuni dobra, hitra in zanesljiva rešitev določanja topnosti učinkovine v pomožnih snoveh. V kolikor pa imamo opravka s solmi, je določanje topnostnih parametrov omejeno le na eksperimentalne metode, npr. IGC in EHA. Zaradi kompleksne narave obnašanja soli v prisotnosti topil, je interpretacija eksperimentalno pridobljenih rezultatov zahtevna, poleg tega zaenkrat še ne obstajajo modeli, po katerih bi se lahko orientirali. Časovna pogojenost in zahtevnost izračunov topnostnih parametrov poraja vprašanje o smiselnosti uporabe eksperimentalnih metod. Vsekakor pa je eksperimentalno delo del razvoja in raziskav, ki bodo navsezadnje pripeljale do predvidene ocene topnosti v izbranih topilih in zanesljivih modelov za izračun topnostnih parametrov soli.

## 7 LITERATURA

1. Krevelen DW van, Nijenhuis K te. Properties of Polymers: Their Correlation with Chemical Structure; their Numerical Estimation and Prediction from Additive Group Contributions. Elsevier; 2009: 189-221
2. Hancock BC, York P, Rowe RC. The use of solubility parameters in pharmaceutical dosage form design. *Int J Pharm.* 1997 Mar 14;148(1):1–21.
3. Hansen CM. Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook, Second Edition. CRC Press; 2007.
4. Hildebrand JH, Scott RL. The solubility of nonelectrolytes. Reinhold Pub. Corp.; 1950.
5. Hildebrand JH, Scott RL. Regular solutions. Prentice-Hall; 1962.
6. Hansen CM. 50 Years with solubility parameters—past and future. *Prog Org Coatings.* 2004 Oct;51(1):77–84.
7. Hansen CM. The Three Dimensional Solubility Parameter - Key to Paint Component Affinities I. - Solvents, Plasticizers, Polymers, and Resins. *J Paint Techn.* 1967;39(505):104–17.
8. Hansen CM. The Three Dimensional Solubility Parameter - Key to Paint Component Affinities II. - Dyes, Emulsifiers, Mutual Solubility and Compatibility, and Pigments. *J Paint Techn.* 1967;39(511):511–4.
9. Hansen CM. The Universality of the Solubility Parameter. *Prod RD.* 1969 Mar 1;8(1):2–11.
10. Blanks RF, Prausnitz JM. Thermodynamics of Polymer Solubility in Polar and Nonpolar Systems. *Ind Eng Chem Fundam.* 1964 Feb 1;3(1):1–8.
11. Standen A, Kirk RE, Othmer DF, Hansen CM, Beerbower A. Solubility parameters, in Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 2nd Completely Rev. Ed: Suppl. Vol., Adamantane to Units. New York: Interscience; 1971.
12. McClellan AL. Tables of Experimental Dipole Moments. W. H. Freeman; 1963.
13. Tišler M. Organska kemija. Državna založba Slovenije; 1991.
14. Martin A, Wu PL, Beerbower A. Expanded solubility parameter approach. II: p-Hydroxybenzoic acid and methyl p-hydroxybenzoate in individual solvents. *J Pharm Sci.* 1984 Feb;73(2):188–94.
15. Barton AFM. CRC Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters. Taylor & Francis; 1991.
16. Verheyen S, Augustijns P, Kinget R, Van den Mooter G. Determination of partial solubility parameters of five benzodiazepines in individual solvents. *Int J Pharm.* 2001 Oct 9;228(1-2):199–207.
17. Subrahmanyam CVS, Prakash KR, Rao PG. Estimation of the solubility parameter of trimethoprim by current methods. *Pharm Acta Helv.* 1996 Aug;71(3):175–83.
18. Bustamante P, Pena MA, Barra J. The modified extended Hansen method to determine partial solubility parameters of drugs containing a single hydrogen

- bonding group and their sodium derivatives: benzoic acid/Na and ibuprofen/Na. *Int J Pharm.* 2000 Jan 20;194(1):117–24.
- 19. Karger BL, Snyder LR, Eon C. An expanded solubility parameter treatment for classification and use of chromatographic solvents and adsorbents : Parameters for dispersion, dipole and hydrogen bonding interactions. *J Chromatogr A.* 1976 Sep 29;125(1):71–88.
  - 20. Vay K, Scheler S, Friess W. Application of Hansen solubility parameters for understanding and prediction of drug distribution in microspheres. *Int J Pharm.* 2011 Sep 15;416(1):202–9.
  - 21. Güner A. The algorithmic calculations of solubility parameter for the determination of interactions in dextran/certain polar solvent systems. *Eur Polym J.* 2004 Jul;40(7):1587–94.
  - 22. Swarbrick J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*: Stat-Zeta. Informa Healthcare; 2007.
  - 23. Mohammad MA, Alhalaweh A, Velaga SP. Hansen solubility parameter as a tool to predict cocrystal formation. *Int J Pharm.* 2011 Apr 4;407(1–2):63–71.
  - 24. Bagley EB, Nelson TP, Scigliano JM. Three-dimensional solubility parameters and their relationship to internal pressure measurements in polar and hydrogen bonding solvents. *J Paint Technol.* 1971 Apr;43(555):35–42.
  - 25. Albers J. *Hot-melt extrusion with poorly soluble drugs*. Cuvillier; 2008.
  - 26. Greenhalgh DJ, Williams AC, Timmins P, York P. Solubility parameters as predictors of miscibility in solid dispersions. *J Pharm Sci.* 1999 Nov;88(11):1182–90.
  - 27. Ghebremeskel AN, Vemavarapu C, Lodaya M. Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: Selection of polymer–surfactant combinations using solubility parameters and testing the processability. *Int J Pharm.* 2007 Jan 10;328(2):119–29.
  - 28. Suzuki H, Sunada H. Influence of water-soluble polymers on the dissolution of nifedipine solid dispersions with combined carriers. *Chem Pharm Bull Tokyo.* 1998 Mar;46(3):482–7.
  - 29. He H, Yang R, Tang X. In vitro and in vivo evaluation of fenofibrate solid dispersion prepared by hot-melt extrusion. *Drug Dev Ind Pharm.* 2010 Jun;36(6):681–7.
  - 30. Chokshi RJ, Sandhu HK, Iyer RM, Shah NH, Malick AW, Zia H. Characterization of physico-mechanical properties of indomethacin and polymers to assess their suitability for hot-melt extrusion processs as a means to manufacture solid dispersion/solution. *J Pharm Sci.* 2005 Nov;94(11):2463–74.
  - 31. Nair R, Nyamweya N, Gönen S, Martínez-Miranda LJ, Hoag SW. Influence of various drugs on the glass transition temperature of poly(vinylpyrrolidone): a thermodynamic and spectroscopic investigation. *Int J Pharm.* 2001 Aug 28;225(1–2):83–96.

32. Zheng X, Yang R, Tang X, Zheng L. Part I: characterization of solid dispersions of nimodipine prepared by hot-melt extrusion. *Drug Dev Ind Pharm.* 2007 Jul;33(7):791–802.
33. Tobolsky AV. Properties and structure of polymers. Wiley; 1960.
34. Lee L-H. Relationships between surface wettability and glass temperatures of high polymers. *J Appl Polym Sci.* 1968;12(4):719–30.
35. Michaels AS, Wong PSL, Prather R, Gale RM. A thermodynamic method of predicting the transport of steroids in polymer matrices. *AIChE J.* 1975;21(6):1073–80.
36. Paruta AN, Sciarrone BJ, Lordi NG. Correlation between solubility parameters and dielectric constants. *J Pharm Sci.* 1962;51(7):704–5.
37. Willbourn AH. Molecular design of polymers. *Polymer.* 1976 Nov;17(11):965–76.
38. Roberts RJ, Rowe RC, York P. The relationship between the fracture properties, tensile strength and critical stress intensity factor of organic solids and their molecular structure. *Int J Pharm.* 1995 Oct 17;125(1):157–62.
39. York P. Crystal Engineering and Particle Design for the Powder Compaction Process. *Drug Dev Ind Pharm.* 1992 Jan;18(6-7):677–721.
40. Bochek AM, Petropavlovsky GA. Cellulose solubility parameters. *Cellul Chem Technol.* 1993;(27):587–96.
41. Samaha MW, Naggar VF. Micellar properties of non-ionic surfactants in relation to their solubility parameters. *Int J Pharm.* 1988 Mar;42(1–3):1–9.
42. Járvás G, Quillet C, Dallos A. Estimation of Hansen solubility parameters using multivariate nonlinear QSPR modeling with COSMO screening charge density moments. *Fluid Phase Equilibria.* 2011 Oct 15;309(1):8–14.
43. Tantishaiyakul V, Worakul N, Wongpoowarak W. Prediction of solubility parameters using partial least square regression. *Int J Pharm.* 2006 Nov 15;325(1–2):8–14.
44. Bakalyar SR, McIlwrick R, Roggendorf E. Solvent selectivity in reversed-phase high-pressure liquid chromatography. *J Chromatogr A.* 1977 Nov 11;142:353–65.
45. Karger BL, Snyder LR, Eon C. Expanded solubility parameter treatment for classification and use of chromatographic solvents and adsorbents. *Anal Chem.* 1978 Dec 1;50(14):2126–36.
46. Nakai Y, Yamamoto K, Oguchi T, Yonemochi E, Maeda S, Egawa H. Determination of Solubility Parameters for Solid Medicinals and Excipients. *J Pharmacobiodyn.* 1989 Feb;12(2).
47. Egawa H, Maeda S, Yonemochi E, Oguchi T, Yamamoto K, Nakai Y. Solubility Parameter and Dissolution Behavior of Cefalexin Powders with Different Crystallinity. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1992 Mar;40(3):819–20.
48. Maeda S, Nakai Y, Yonemochi E, Oguchi T, Yamamoto K. Determination of partial solubility parameters of lactoses and its application to solubility evaluation. *Yakugaku Zasshi.* 1995 Mar;115(3):234–40.

49. Rowe RC. Interaction of lubricants with microcrystalline cellulose and anhydrous lactose — a solubility parameter approach. *Int J Pharm.* 1988 Feb;41(3):223–6.
50. Rowe RC. Interactions in the ternary powder system microcrystalline cellulose, magnesium stearate and colloidal silica —a solubility parameter approach. *Int J Pharm.* 1988 Aug;45(3):259–61.
51. Rowe RC. Adhesion of film coatings to tablet surfaces —a theoretical approach based on solubility parameters. *Int J Pharm.* 1988 Feb;41(3):219–22.
52. Luangtana-Anan M, Fell JT. Bonding mechanisms in tabletting. *Int J Pharm.* 1990 May 21;60(3):197–202.
53. Sakellariou P, Rowe RC. Interactions in cellulose derivative films for oral drug delivery. *Prog Polym Sci.* 1995;20(5):889–942.
54. Kaelble DH, Moacanin J. A surface energy analysis of bioadhesion. *Polymer.* 1977 May;18(5):475–82.
55. Lehr C-M, Boddé HE, Bouwstra JA, Junginger HE. A surface energy analysis of mucoadhesion II. Prediction of mucoadhesive performance by spreading coefficients. *Eur J Pharm Sci.* 1993 Mar;1(1):19–30.
56. Khalil SA, Martin AN. Drug transport through model membranes and its correlation with solubility parameters. *J Pharm Sci.* 1967;56(10):1225–33.
57. Most CF. Co-permeant enhancement of drug transmission rates through silicone rubber. *J Biomed Mater Res.* 1972;6(2):3–14.
58. Kent DJ, Rowe RC. Solubility studies on ethyl cellulose used in film coating. *J Pharm Pharmacol.* 1978;30(1):808–10.
59. Rowe RC. Interactions in powders and granules — a reappraisal. *Int J Pharm.* 1992 Feb 1;79(1–3):257–61.
60. Johnson BA, Zografi G. Adhesion of hydroxypropyl cellulose films to low energy solid substrates. *J Pharm Sci.* 1986 Jun;75(6):529–33.
61. LaPack MA, Tou JC, McGuffin VL, Enke CG. The correlation of membrane permselectivity with Hildebrand solubility parameters. *J Membr Sci.* 1994 Feb 9;86(3):263–80.
62. Squillante E, Needham T, Zia H. Solubility and in vitro transdermal permeation of nifedipine. *Int J Pharm.* 1997 Dec 15;159(2):171–80.
63. Bustamante P, Navarro-Lupión J, Peña MA, Escalera B. Hildebrand solubility parameter to predict drug release from hydroxypropyl methylcellulose gels. *Int J Pharm.* 2011 Jul 29;414(1–2):125–30.
64. Jensen LB, Magnusson E, Gunnarsson L, Vermehren C, Nielsen HM, Petersson K. Corticosteroid solubility and lipid polarity control release from solid lipid nanoparticles. *Int J Pharm.* 2010 May 5;390(1):53–60.
65. Fini A, Cavallari C, Ospitali F, Gonzalez-Rodriguez ML. Theophylline-loaded compritol microspheres prepared by ultrasound-assisted atomization. *J Pharm Sci.* 2011 Feb;100(2):743–57.

66. Minghetti P, Cilurzo F, Casiraghi A, Montanari L. Application of viscometry and solubility parameters in miconazole patches development. *Int J Pharm.* 1999 Nov 10;190(1):91–101.
67. Forster A, Hempenstall J, Tucker I, Rades T. Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis. *Int J Pharm.* 2001 Sep 11;226(1–2):147–61.
68. Tantishaiyakul V, Kaewnopparat N, Ingkatawornwong S. Properties of solid dispersions of piroxicam in polyvinylpyrrolidone. *Int J Pharm.* 1999 Apr 30;181(2):143–51.
69. Fedors RF. A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids. *Polym Eng Sci.* 1974;14(2):147–54.
70. Hoy KL, Union Carbide Corporation, Solvents and Coatings Materials Division, Research and Development Department. The Hoy tables of solubility parameters. South Charleston, W. Va.: Union Carbide Corp., Solvents & Coatings Materials, Research & Development Dept.; 1985.
71. Stefanis E, Panayiotou C. Prediction of Hansen Solubility Parameters with a New Group-Contribution Method. *Int J Thermophys.* 2008 Apr 1;29(2):568–85.
72. Just S, Sievert F, Thommes M, Breitkreutz J. Improved group contribution parameter set for the application of solubility parameters to melt extrusion. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. [cited 2013 Nov 3]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641113001525>
73. Liu J, Xiao Y, Allen C. Polymer-drug compatibility: a guide to the development of delivery systems for the anticancer agent, ellipticine. *J Pharm Sci.* 2004 Jan;93(1):132–43.
74. Ravindra R, Krovvidi KR, Khan AA. Solubility parameter of chitin and chitosan. *Carbohydr Polym.* 1998 Jul;36(2–3):121–7.
75. Barra J, Peña MA, Bustamante P. Proposition of group molar constants for sodium to calculate the partial solubility parameters of sodium salts using the van Krevelen group contribution method. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 2000 Apr;10(2):153–61.
76. New Drug and Biological Product Approvals [Internet]. Am. Soc. Heal.-Syst. Pharmacists. Available from: <http://www.ashp.org/menu/News/PharmacyNews>
77. Babu PRS, Subrahmanyam CVS, Thimmasetty J, Manavalan R, Valliappan K. Extended Hansen's solubility approach: meloxicam in individual solvents. *Pak J Pharm Sci.* 2007 Oct;20(4):311–6.
78. Sunwoo C, Eisen H. Solubility parameter of selected sulfonamides. *J Pharm Sci.* 1971;60(2):238–44.
79. Vaughan CD. Using solubility parameters in cosmetic formulation. *J Soc Cosmet Chem.* 1985;(36):319–33.
80. Koenhen DM, Smolders CA. The determination of solubility parameters of solvents and polymers by means of correlations with other physical quantities. *J Appl Polym Sci.* 1975;19(4):1163–79.

81. Mandel M, Varkevisser FA, Bloys van Treslong CJ. The measurement of the specific refractive index increment of polyelectrolytes in aqueous salt solutions with the Chromatix KMX-16 differential refractometer. *Macromolecules*. 1982 Mar 1;15(2):675–6.
82. Standen A, Kirk RE, Othmer DF, Hansen CM, Beerbower A. “Solubility Parameters” v Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 2nd Completely Rev. Ed: Suppl. Vol., Adamantane to Units. Interscience; 1971.
83. Darby JR, Touchette NW, Sears K. Dielectric constants of plasticizers as predictors of compatibility with polyvinyl chloride. *Polym Eng Sci*. 1967;7(4):295–309.
84. Shultz AR, Flory PJ. Polymer chain dimensions in mixed-solvent media. *J Polym Sci*. 1955;15(79):231–42.
85. Gee G. Interaction between rubber and liquid. IV. Factors governing the absorption of oil by rubber. *Trans Inst Rubber Ind*. 1943;18(32):266–81.
86. Huglin MB, Pass DJ. Cohesive energy density of polytetrahydrofuran. *J Appl Polym Sci*. 1968;12(3):473–85.
87. Elif Hamurcu E, Baysal BM. Solubility parameter of a poly(dimethylsiloxane) network. *J Polym Sci Part B Polym Phys*. 1994;32(3):591–4.
88. Suh KW, Clarke DH. Cohesive energy densities of polymers from turbidimetric titrations. *J Polym Sci [A1]*. 1967;5(7):1671–81.
89. Marco C, Bello A, Fatou JG, Garza J. Solubility parameter of poly(1,3-dioxepane). *Makromol Chem*. 1986;187(1):177–85.
90. Liron Z, Cohen S. Densitometric determination of the solubility parameter and molal volume of compounds of medicinal relevance. *J Pharm Sci*. 1983 May;72(5):499–504.
91. Errede LA. Polymer swelling. 5. Correlation of relative swelling of poly(styrene-co-divinylbenzene) with the Hildebrand solubility parameter of the swelling liquid. *Macromolecules*. 1986 Jun 1;19(6):1522–5.
92. Flory PJ. Principles of Polymer Chemistry. Cornell University Press; 1953.
93. Stockmayer WH, Fixman M. On the estimation of unperturbed dimensions from intrinsic viscosities. *J Polym Sci Part C Polym Symp*. 1963;1(1):137–41.
94. DiPaola-Baranyi G. Estimation of polymer solubility parameters by inverse gas chromatography. *Macromolecules*. 1982 Mar 1;15(2):622–4.
95. Ashworth AJ, Price GJ. Comparison of static with gas-chromatographic interaction parameters and estimation of the solubility parameter for poly(dimethylsiloxane). *Macromolecules*. 1986 Feb 1;19(2):362–3.
96. Sperling LH. Introduction to Physical Polymer Science. Wiley; 2001.
97. Subrahmanyam CV, Suresh S. Solubility behaviour of haloperidol in individual solvents determination of partial solubility parameters. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Für Pharm Verfahrenstechnik EV*. 1999 May;47(3):289–94.
98. Bustamante P, Peña MA, Barra J. Partial solubility parameters of piroxicam and niflumic acid. *Int J Pharm*. 1998 Nov 15;174(1–2):141–50.

99. Thimmasetty J, Subrahmanyam CVS, Vishwanath BA, Babu PS. Solubility Parameter Estimation of Celecoxib by Current Methods. *Asian J Res Chem.* 2009;2(2):188–95.
100. Voelkel A, Kopczyński T. Inverse gas chromatography in the examination of organic compounds: Polarity and solubility parameters of isoquinoline derivatives. *J Chromatogr A.* 1998 Feb 6;795(2):349–57.
101. Voelkel A, Adamska K, Strzemiecka B, Batko K. Determination of Hansen solubility parameters of solid materials by inverse gas-solid chromatography. *Acta Chromatogr.* 2008 Mar 1;20(1):1–14.
102. Planinšek O. Nekatere metode za povečanje topnosti in hitrosti raztopljanja v vodi težko topnih učinkovin 2. del. *Farm Vestn.* 2002;53:117–27.
103. Moneghini M, Bellich B, Baxa P, Princivalle F. Microwave generated solid dispersions containing Ibuprofen. *Int J Pharm.* 2008 Sep 1;361(1-2):125–30.
104. Repka MA, Battu SK, Upadhye SB, Thumma S, Crowley MM, Zhang F, et al. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part II. *Drug Dev Ind Pharm.* 2007 Oct;33(10):1043–57.
105. Dhirendra K, Lewis S, Udupa N, Atin K. Solid dispersions: a review. *Pak J Pharm Sci.* 2009 Apr;22(2):234–46.
106. Shah S, Maddineni S, Lu J, Repka MA. Melt extrusion with poorly soluble drugs. *Int J Pharm.* 2013 Aug 30;453(1):233–52.
107. Williams DA, Foye WO, Lemke TL. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
108. Ibuprofen [Internet]. Wikipedia Free Encycl. 2013 [cited 2013 Oct 4]. Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Ibuprofen>
109. Serajuddin ATM. Salt formation to improve drug solubility. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007 Jul 30;59(7):603–16.
110. Racemic Ibuprofen Lysinate (RIBL) [Internet]. Pharma Ingrediants BASF. [cited 2013 Nov 3]. Available from: [http://www.pharma-ingrediants.bASF.com/Statements/Technical%20Informations/EN/Pharma%20Solutions/EMP%20050401e\\_Racemic%20Ibuprofen%20Lysinate%20\(RIBL\).pdf](http://www.pharma-ingrediants.bASF.com/Statements/Technical%20Informations/EN/Pharma%20Solutions/EMP%20050401e_Racemic%20Ibuprofen%20Lysinate%20(RIBL).pdf)
111. Beerbower A, Wu PL, Martin A. Expanded solubility parameter approach. I: Naphthalene and benzoic acid in individual solvents. *J Pharm Sci.* 1984 Feb;73(2):179–88.
112. Bustamante P, Escalera B, Martin A, Selles E. A modification of the extended Hildebrand approach to predict the solubility of structurally related drugs in solvent mixtures. *J Pharm Pharmacol.* 1993 Apr;45(4):253–7.
113. Kiselev AV, ĪAshin II. *Gas-adsorption chromatography*. Plenum Press; 1969.
114. Shyamala M, Pragati Ranjan S, Sharma JVC. Pharmaceutical Applications of Inverse Gas Chromatography. *Int J Pharma Sci.* 2013;(2):201–4.
115. Voelkel A, Milczewska K, Jęczalik J. Characterization of the interactions in polymer/silica systems by inverse gas chromatography. *Macromol Symp.* 2001;169(1):45–55.

116. Bristow GM, Watson WF. Cohesive energy densities of polymers. Part 1.— Cohesive energy densities of rubbers by swelling measurements. *Trans Faraday Soc.* 1958 Jan 1;54(0):1731–41.
117. DiPaola-Baranyi G, Guillet JE. Estimation of Polymer Solubility Parameters by Gas Chromatography. *Macromolecules.* 1978 Jan 1;11(1):228–35.
118. Ito K, Guillet JE. Estimation of Solubility Parameters for Some Olefin Polymers and Copolymers by Inverse Gas Chromatography. *Macromolecules.* 1979 Nov 1;12(6):1163–7.
119. Adamska K, Voelkel A, Héberger K. Selection of solubility parameters for characterization of pharmaceutical excipients. *J Chromatogr A.* 2007 Nov 9;1171(1-2):90–7.
120. Voelkel A, Janas J. Solubility parameters of broad and narrow distributed oxyethylates of fatty alcohols. *J Chromatogr A.* 1993 Aug 13;645(1):141–51.
121. Price GJ, Lloyd DR, Ward TC, Schreiber HP. Calculation of Solubility Parameters by Inverse Gas Chromatography. *Am Chem Soc.* 1989;48.
122. Adamska K, Bellinghausen R, Voelkel A. New procedure for the determination of Hansen solubility parameters by means of inverse gas chromatography. *J Chromatogr A.* 2008 Jun 27;1195(1–2):146–9.
123. Adamska K, Voelkel A. Inverse gas chromatographic determination of solubility parameters of excipients. *Int J Pharm.* 2005 Nov 4;304(1–2):11–7.