محاسبه محلوليت داروها در مخلوط هاي هيدروالكلي با استفاده از تئوري نظم متحرك

ابوالقاسم جويبان[۱] ، محمد برزگر جلالي [۲] ، علي نخودچي [۳]، فرناز جباري بر[٤]، جلال حنايي[۵]

تاريخ پذيرش: ۸۳/۵/۱۲

Title: Calculation of Drug Solubility in Hydro-Alcoholic Mixtures Using Mobile Order Theory.

Authors: Jouyban A.[1], Barzegar-Jalali M[2], Nokhodchi A.[3] Jabbaribar F.[4], Hanaee J.[5]

Abstract: Theory of mobile order for explaining the solubility phenomenon was reviewed and the equations for representation of solubility data in mono-solvent and binary solvent systems were discussed. The accuracy of the mobile order (MO) was evaluated using eleven solubility data sets in water-ethanol mixtures and was compared with that of the combined nearly ideal binary solvent / Redlich-Kister (CNIBS/R-K) equation. The mean and standard deviations of the models were 2.70 ± 1.44 and 1.31 ± 0.19, respectively for MO and CNIBS/R-K and the mean difference was statistically significant. This suggested that MO is not capable of calculating solute solubility more accurate than models based on classical thermodynamics and further studies is required to establish MO accuracy.

Key words: Solubility; Cosolvency; Mobile order theory; Hydro-alcoholic mixtures; Prediction.

۱- دانشیار مرکز تحقیقات کاربردي داروئي ، دانشگاه علوم پزشکی تبریز.
۲-- استاد دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز .
۳- دانشیار دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز .
۴- رزیدنت داروسازي، مرکز تحقیقات کاربردي داروئي، دانشگاه علوم پزشكي تبريز.
۵- دانشیار دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز .

1- Associate Professor, Drug Applied Research Center,Tabriz University of Medical Sciences.
2- Professor, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences.
3- Assosiate Professor, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences
4-PhD student, Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences.
5- Assosiate Professor, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences

چكيده

مباني تئوري نظم متحرك در تبيين پديده محلوليت مواد مرور و معادله محاسبه محلوليت در حلالهاي منفرد و مخلوط دو حلالي ارائه شده است. دقت اين معادله بـا اسـتفاده از يـازده سـري داده محلوليـت مواد در مخلوط آب- اتانول مطالعه و يافته هاي حاصـل بـا نتـايج بدسـت آمـده از مـدل تلفيـق يافتـه حلالهاي دو تائي نزديك به ايده آل ردليخ-كيستر مقايسه گرديده است. ميانگين و انحراف معيـار تـرم خطا براي معادله تئوري نظم متحرك ۱/۴۴ ± ۲/۷۰ بدست آمد در حاليكه مقـدار متنـاظر بـراي مـدل شاهد ۰/۱۹ ± ۱/۳۱ ميباشد. اختلاف ميانگين ها از نظر آماري معني دار بـوده و نشـانگر پـائين بـودن دقت تئوري نظم متحرك در مقايسه با مدلهاي مبتني بر ترموديناميك كلاسـيك اسـت. بررسـي هـاي بيشتر جهت تعميم نتايج براي محلوليت ساير داروها در مخلوط دو تـائي آب و كمـك حلالهـاي ديگـر پيشنهاد ميشود.

گل واژه گان: محلوليت، كوسولوانسي، تئوري نظم متحرك، مخلوط هيدروالكلي، پيش بيني.

مقدمه

مكانيسم انحلال و امكان پيش بينـي ميـزان محلوليـت مواد از مـوارد پيچيـده در مطالعـات شـيمي- فيزيكـي بوده و تا بحال حل نشده باقي مانده است. پـيش بينـي رفتار محلول و بالاخص ميزان محلوليت يـك مـاده در آن، پارامتر مهمي براي كاربردهاي شيميائي و داروئي مواد ميباشد. مطالعات متعددي در اين خصوص انجـام شده و مدل هاي بسياري ارائه گرديـده اسـت (۷-۱). اساس استدلالي معادلات تئوريك پيش بيني محلوليت مواد برگرفته از قـوانين گازهـا بـوده و ايـن در حـالي است كه تحرك ملكول ها در فاز گازي و مائي متفاوت از هم ميباشند. ترموديناميك نظم متحرك در مايعات توسط هوسكن و همكاران تبيين شده و بر مبناي ايـن اختلاف اساسي مابين حالت هاي گازي و مـائي اسـتوار است (۸).

ملكول هاي مايعـات بطـور مـداوم در حركـت بـوده و تغييـرات هميشـگي در برخـورد مـابين گـروه هـاي ملكولي وجـود دارد. بـا فـرض برخوردهـاي تصـادفي، مدت زمان تماس گروه ها متناسب با كسر حجمي فاز مائي است كه آن گروه ها اشغال ميكنند. با وجود اين، برهم كنش هاي ترجيحي[1] منجر به تماس طولاني تـر برخـي گـروه هـاي ملكـولي (خصوصـا واجـد پيونـد هيدروژني) با همديگر ميشوند (۹). اين تماس هاي بـا مدت طولاني بيانگر كاهشي در بي نظمي ملكولي بـوده و با مايعات واجد بند هيـدروژني بـا درجـات بـالائي از نظم و شايد نوعي ساختار ملكولي مطابقت دارد. گروه هاي باند شده بـه همـان حالـت بـاقي نمانـده بلكـه بـا همديگر حركت ميكنند تا زمـاني كـه مجـددا شكسـته شوند ، طول عمر اتصال ايـن گـروه هـاي بـانـد شـده از $۱۰^{-۱۱}$ تا $۱۰^{-۵}$ ثانيه متفاوت است (۹). تئوري نظـم متحرك يك زمينه اساسي براي ترموديناميك مايعات را ارائه ميدهد كـه بـر اسـاس حركـت و كسـر زمـاني مبتنــي ميباشــد. در حــالي كــه محاســبات مرســوم ترموديناميك بر مبناي شكل گيـري هـاي[2] اسـتاتيك مي باشد. هم چنين در اين تئوري، غلظت هاي تعادلي بر اساس فراكسيون هاي زماني تبيـين شـده اسـت در

1- Preferential interactions
2- Configurations

حالي كه در روش هاي مرسوم، فراكسيون هاي مولي يا غلظت مورد استفاده قرار ميگيرد(۸). بسط كمي اين تئوري منجر به معادلاتي ميشود كه بيانگر اثرات حلال - حلال ، حل شونده - حل شونده و حلال- حل شونده در تعادلهاي جامد- مايع ميباشند و بر اين اساس معادله عمومي محلوليت مواد جامد يا مايع و كاربرد آن در حلال هاي خالص ارائه گرديده است (۱۰ و ۱۱).

اختلاط كمك حلال مناسب يكي از رايج ترين روش هاي افزايش محلوليت مواد در آب بوده و مدلهاي متعددي جهت محاسبه ميزان محلوليت در مخلوط هاي دو و سه حلالي ارائه شده و اين معادلات از نظر ماهيت، تئوريك و يا تجربي ميباشند (۷-۱). در مطالعه اخير برزگر جلالي و جوببان فراملكي نشان داده اند كه همگي اين معادلات از نظر رياضي معادل و قابل تبديل به شكل معادله عمومي كوسولوانسي ميباشند (٦). به عنوان يك مدل جديد، تئوري نظم متحرك توسط روله و كسلرينق (۹) براي تبيين ميزان محلوليت هيدروكربن هاي جامد در مخلوط دو تائي حلال هاي غير قطبي و توسط وان دن موتر و همكارانش (۸) براي تبيين محلوليت تمازپام در مخلوط آب - پلي اتيلن گليكول ۶۰۰۰ بكار گرفته شده است. بمنظور نشان دادن كارآئي مدل تئوري نظم متحرك در تبيين داده هاي محلوليت داروها در مخلوط آب - اتانول ، داده هاي تجربي از منابع علمي (۱۹-۱۲) جمع آوري و دفت مدل فوق الذكر محاسبه و با مدل هاي مشابه مبتني بر معادلات برگرفته از ترموديناميك مرسوم مقايسه ميشود.

بخش نظري

بر اساس ترموديناميك نظم متحرك، تعادل ها بر مبناي فراكسيون هاي زماني (بجاي فراكسيون هاي مولي يا غلظت) بيان ميشوند. هر يك از ملكول هاي مايع در هر قسمتي از محلول مي تواند واقع شود و اين حركت مداوم تابع برهم كنش متقابل مابين ملكول هاست كه داراي انرژي يا زمان دوام[3] متفاوتي ميباشند. برهم كنش هاي اختصاصي داراي انرژي بالا و زمان تماس طولاني تر بوده و از عمده ترين برهم كنش هاي اختصاصي، بند هيدروژني ميباشد. همه ملكول هاي مايعات در حال حركت دائمي بوده و اين بدان معني است كه در طول عمر بند هيدروژني، اتم هيدروژن مورد نظر مجبور به تبعيت از اتم اكسيژن مجاور در حركت تصادفي درون مايع ميباشد. بر اين اساس به دليل استحكام بندهاي هيدروژني و زمان دوام طولاني تر، بندهاي هيدروژني و ديگر برهم كنش هاي اختصاصي منجر به ظهور حركت هاي مشترك ما بين گروه هاي متعلق به ملكول ها ميشوند. اين امر بيان كننده نوعي نظم در مايعات ميشود كه در جامدات وجود نداشته و به نظم متحرك موسوم است (۱۰و ۱۱).

معادله كلي براي پيش بيني ميزان محلوليت با استفاده از تئوري نظم متحرك بصورت زير ميباشد :

$$\log \phi_B = A + B + F + O + OH + D \quad (1)$$

در اين معادله ϕ_B كسر حجمي ماده حل شونده ، A ترم مايع شدن با مقدار منفي و مرتبط با نقطه ذوب ماده حل شونده ، B عموما مثبت بوده و بيانگر تاثير اختلاف حجم هاي مولي حلال و حل شونده بر روي آنتروپي اختلاط ، F ترم آب گريزي يا الكل گريزي با مقادير منفي و بيانگر اثرات منفي بندهاي هيدروژني حلال- حلال ، O ترم منفي بيانگر بندهاي هيدروژني يك جايگاه دهنده الكتروني حل شونده با جايگاه بند هيدروژني حلال، OH ترم بيانگر بندهاي

3- life time

هيدروژني جايگـاه هـاي دهنـده بنـد هيـدروژني حـل شونده ميباشند. در صورتي كه ماده حـل شـونده نيـز داراي جايگاه هاي دهنده بند هيدروژني باشد اين امر موجب تشكيل بندهاي هيـدروژني حـل شـونده- حـل شونده شده و براي محلوليت نـامطلوب ميباشـد (تـرم منفي). از طرف ديگر جايگاه هـاي دهنـده هيـدروژني حل شونده با جايگاه هاي دهنده الكتروني حل شـونده بـر هـم كـنش داده و بـه دليـل تشـكيل بنـدهاي هيـدروژني حـل شـونده- حـلال موجـب افـزايش محلوليت ميشود (تـرم مثبـت). تـرم D منفـي بـوده و بيانگر برهم كنش هاي غيـر اختصاصـي ميباشـد. ايـن ترم ها تبيين كننده اثـرات نسـبت $\frac{G}{RT}$ پديـده هـاي مختلف دخيل در انحلال ميباشند. در حالي كه تمـامي ترم هـاي تئـوري نظـم متحـرك يعنـي A ، B و غيـره مساوي صفر باشند ،مقدار $\log\phi_B$ مسـاوي صـفر و ϕ_B مساوي يك خواهد بود و اين بدان معني است كه حـل شونده به هر نسبتي با حلال قابل اختلاط ميباشد.

بر اسـاس مطالعـات قبلـي انجـام شـده توسـط رولـو و همكارانش (۱۰ و ۱۱)، ترم هاي معادله محلوليت يك دارو بـر اسـاس تئـوري نظـم متحـرك بصـورت زيـر تعريف ميشوند:

$$A = \frac{-\Delta H_{melt}}{R}\left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{melt}}\right) \quad (2)$$

در ايـن معادلـه ΔH_{melt} آنتـالپي ذوب و T_{melt} دمـاي ذوب دارو ميباشد.

$$B = 0.5\left[\phi_S\left(\frac{V_B}{V_S} - 1\right) + \ln\left(\left(1 - \phi_S\right) + \phi_S\frac{V_B}{V_S}\right)\right] \quad (3)$$

در اين معادله V_B و V_S حجمهاي مولي حل شـونده و حلال و ϕ_S كسر حجمي حلال ميباشد.

$$F = -r_S \frac{V_B}{V_S}\phi_S \quad (4)$$

در اين معادله r_S بـراي الكـل هـاي منـو هيدروكسـيله يك و براي آب معادل دو ميباشد.

$$O = \ln\left(1 + \frac{K_{O1}}{V_S}\right) + \ln\left(1 + \frac{K_{O2}}{V_S}\right) \quad (5)$$

در ايـن معادلـه K_{O1} و K_{O2} ثابـت هـاي دو جايگـاه الكترون دهنده ماده حل شونده به جايگاه هيـدروژني ملكول حلال ميباشند.

$$OH = -\ln\left(1 + \frac{K_{BB}}{V_B}\right) + \ln\left(1 + \frac{K_{Bho}}{V_S}\right) \quad (6)$$

K_{BB} ثابـت تجمـع خودبخـودي دارو در حالـت مـايع ميباشد. K_{BhO} ثابـت پايـداري بنـد هيـدروژني مـابين گروه هيدروكسيل دارو و جايگاه هاي الكترون دهنده حلال ميباشد.

$$D = \frac{V_B}{RT}\left(\delta_B' - \delta_S'\right)^2 \phi_S^2 \quad (7)$$

اين معادله بيان گر برهم كنش هـاي غيـر اختصاصـي ديسپرسيون و دوقطبي-دوقطبـي و در غيـاب بنـدهاي هيدروژني اختصاصي حـل شـونده - حـلال بـوده و بـر اساس معادله كلاسيك هيلدبرانـد - اسـكات چـارد بـا انـدك تغييـر در تـرم پـارامتر محلوليـت تبيـين شـده است.

حال اگر مخلوط دو حلالي آب و كمك حلال را در نظر بگيريم مقدار كسر حجمي حلال بر اساس كسر حجمي (f_w و f_c) يا مولي آب و كمك حلال (m_w و m_c) توسط روابط زير محاسبه ميشوند:

$$\frac{1}{V_S} = \frac{f_c}{V_c} + \frac{f_w}{V_w} \qquad (8)$$

يا

$$V_S = m_c V_c + m_w V_w \qquad (9)$$

براي مخلوط دوحلالي، ترم مايع شدن A بدون تغيير باقي ميماند. از آنجائي كه آنتالپي ذوب براي برخي از داروها گزارش نشده است لذا ترم A را بعنوان يك ترم ثابت براي معادله نظم متحرك در اين مطالعه در نظر خواهيم گرفت. ترم B از تلفيق معادلات ۳ و ۹ و بفرم معادله ۱۰ محاسبه ميشود:

$$B = \frac{1}{2}\phi_S\left[V_B\left(\frac{f_c}{V_c}+\frac{f_w}{V_w}\right)-1\right]+\frac{1}{2}\ln\left[\phi_B+\phi_S V_B\left(\frac{f_c}{V_c}+\frac{f_w}{V_w}\right)\right] (10)$$

مقدار r_S ترم F معادله نظم متحرك را با در نظر گرفتن ميانگين سهمي آب و الكل در مخلوط و بر اساس رابطه زير محاسبه ميكنيم:

$$r_S = 2 f_w + n_{OH} f_c \qquad (11)$$

در اين معادله n_{OH} معادل تعداد عوامل هيدروكسيل الكل ميباشد.
وقتي مقادير معادل ترمهاي مختلف معادله نظم متحرك را در يك معادله جمع كرده و مقادير ثابت معادله را با ترم هاي J نشان دهيم ، خواهيم داشت:

$$\ln\phi_B = J_0 + \frac{1}{2}\phi_S\left[\frac{V_B}{V_S}-1\right]+\frac{1}{2}\ln\left[\phi_B+\phi_S\frac{V_B}{V_S}\right]-\left[\phi_S\left(2f_w+n_{OH}f_c\right)\frac{V_B}{V_S}\right]+\ln\left(1+\frac{J_1}{V_S}\right)$$
$$+\ln\left(1+\frac{J_2}{V_S}\right)-\ln\left(1+\frac{J_3}{V_B}\right)+\ln\left(1+\frac{J_4}{V_S}\right)+\frac{\phi_S^2 V_B}{RT}\left(\delta'_B-\delta'_S\right)^2 \qquad (12)$$

با توجه به وجود ثابت هاي رياضي معادله كه به روش جايگذاري محاسبه ميشوند تبديل جزء حجمي به جزء مولي امكانپذير بوده و علي رغم تغيير اعداد مربوط به ثابت هاي معادله در سرنوشت نهائي معادله بي تاثير ميباشد. مقدار كسر حجمي حلال با توجه به محلوليت اندك ماده حل شونده يك و براي ماده حل شونده صفر فرض شده است. در مطالعه منتشر شده (۲۰) بجاي ترم ثابت J_0 و $\ln\left(1+\frac{J_3}{V_B}\right)$ مقادير محلوليت ايده آل در مخلوط دو حلالي را جايگزين نموده اند:

$$\ln X_m = f_c \ln X_c + f_w \ln X_w + \frac{1}{2}\left[\frac{V_B}{V_S}-1\right] + \frac{1}{2}\ln\left[\frac{V_B}{V_S}\right] - \left[\left(2f_w + f_c\right)\frac{V_B}{V_S}\right] + \frac{V_B}{RT}\left(\delta'_B - \delta'_S\right)^2 - \ln\left(1+\frac{J_1}{V_S}\right) + 2\ln\left(1+\frac{J_2}{V_S}\right) \quad (13)$$

در ايـن معادلـه X_c و X_w ميـزان محلوليـت دارو در كمـك حـلال و آب خـالص ميباشـد. مقـادير پـارامتر محلوليت تغيير يافته براي آب و اتـانول معلـوم بـوده ولي براي مواد حل شونده مورد نظـر در ايـن بررسـي گزارش نشده اسـت. مقـدار پـارامتر محلوليـت تغييـر يافته براي مخلوط آب - اتـانول نيـز بـا لحـاظ نمـودن ميانگين سهمي اين حلال ها محاسبه ميشود. بـا انتقـال ترم هاي معلوم بطرف چپ تساوي و حذف تـرم هـاي يكسان خواهيم داشت:

$$\ln X_m - f_c \ln X_c - f_w \ln X_w - \frac{1}{2}\left[\frac{V_B}{V_S}-1\right] - \frac{1}{2}\ln\left[\frac{V_B}{V_S}\right] + \left[\left(2f_w + f_c\right)\frac{V_B}{V_S}\right] = \frac{V_B}{RT}\left(\delta'_B - \left(17.81 f_c + 20.50 f_w\right)\right)^2 - \ln\left(1+\frac{J_1}{V_S}\right) + 2\ln\left(1+\frac{J_2}{V_S}\right) \quad (14)$$

مقادير ثابت پارامتر محلوليت تغييـر يافتـه داروهـا از برازش داده ها با استفاده از معادله ١٤ حاصل شـده و براي J_1 نيز مقادير ثابت ١ بدست مي آيد. بنـابر ايـن معادله ١٤ به منظور محاسبه محلوليت مواد در مخلوط آب - اتانول به صورت زير تغيير ميابد:

$$\ln X_m - f_c \ln X_c - f_w \ln X_w - \frac{1}{2}\left[\frac{V_B}{V_S}-1\right] - \frac{1}{2}\ln\left[\frac{V_B}{V_S}\right] + \left[\left(2f_w + f_c\right)\frac{V_B}{V_S}\right] - \frac{V_B}{RT}\left(\delta'_B - \left(17.81 f_c + 20.50 f_w\right)\right)^2 + \ln\left(1+\frac{1}{V_S}\right) = 2\ln\left(1+\frac{J}{V_S}\right) \quad (15)$$

اين مـعادلـه دو مقدار ثابت محلوليـت در آب (X_w) و اتانـول خالـص (X_c) و يك ترم ثابت J را دارا ميباشد. مقــاديـر عددي J بـه روش حـداقل مربعـات بدسـت مي آيد.

دقيق ترين معادله گزارش شده در منابع علمـي بـراي محاسبه ميزان محلوليت مـواد در مخلـوط حـلال هـاي دوتائي، معادله موسوم به CNIBS/R-K ميباشـد (۸) كه فرم كلي آن به صورت زير است :

$$\ln X_m = f_c \ln X_c + f_w \ln X_w + f_c f_w \sum_{i=0}^{2} W_i \left(f_c - f_w \right)^i \quad (16)$$

در اين معادله W_i ثابت مدل بوده و مقـادير i از صـفر تا دو متغيـر اسـت. بـه منظـور فـراهم آوردن شـرايط معادل در اين مطالعه i را مساوي صفر فرض كرده ايم كه در اين صورت اين معادله نيز داراي دو مقدار ثابت محلوليت در آب و اتانول خالص و يك ترم ثابـت W_0 بوده و قابل مقايسه با معادله ۱۵ خواهد بود.

مواد و روش ها

داده هـاي محلوليـت مـواد در مخلـوط آب - اتـانول از منـابع علمـي جمـع آوري و در فايـل هـاي كـامپيوتري ذخيـره گرديـد. برنامـه هـاي كـامپيوتري بـر مبنـاي معادلات ۱۵ و ۱٦ طراحي و براي آناليز داده هـا بكـار گرفته شد. به منظور مقايسه دقـت دو معادلـه شـاخص خطا بصورت زير محاسبه گرديد:

$$Error = \exp \left| \ln X_{m_{Calculated}} - \ln X_{m_{Observed}} \right| \quad (17)$$

نتايج

جـدول ۱ مشخـــصات داروهـاي مطالعـه شـده، تعـداد داده هاي تجربي در هر مجموعه داده، مقـادير پـارامتر محلوليت محاسبه شده براي مـواد حـل شـونده، مقـدار خطـا بـــراي معادلـــه نظـــم متحـــرك و CNIBS/R-K گزارش شده است.

جدول ۱. داده هاي محلوليت داروها در مخلوط آب - اتانول در دماي ۲۵ درجه سانتي گراد، منابع علمي مربوطه، تعداد داده هاي تجربي در هر ست و ترم خطا براي معادلات ۱۵ و ۱٦

شماره	نام دارو	تعداد داده هاي تجربي	پارامتر محلوليت تغيير يافته (هيلدبراند)	ترم خطا براي معادله ۱۵	ترم خطا براي معادله ۱۶	منبع داده ها
۱	آلانين	۷	۱۵/۵٦	۱/۷٤	۱/۵۱	۱۲
۲	كافئين	۱۱	۱۳/۳۷	۱/٦۵	۱/۳۵	۱۳
۳	فورسمايد	۱۳	۱۵/۲۳	۵/۰۹	۱/۵۸	۱۸
٤	گليسين	۷	۱٤/۳۹	۱/۷۸	۱/۵۸	۱۳
۵	اســــــيد ناليديكسيك	۱۳	۱۵/۰۸	۳/۹٦	۱/۲٤	۱۹
٦	اسيد نيفلوميك	۹	۱۵/٦۹	۳/۹٤	۱/۱۳	۱٤
۷	اسيد اكسولينيك	۱۱	۱٤/۸۷	۱/۵۲	۱/۱۷	۱۵
۸	پاراستامول	۱۳	۱۵/۱۰	۱/۸۰	۱/۱۸	۱٦
۹	سولفامتيازين	۱۱	۱٤/۸۲	٤/۸۷	۱/۱۳	۱۷
۱۰	سولفانيلاميد	۱۲	۱۵/۰٤	۱/٦۸	۱/۱۰	۱۷
۱۱	والين	۷	۱٤/۵۰	۱/٦۱	۱/٤۷	۱۳
			ميانگين كل	۲/۷۰ ± ۱/٤٤	۱/۳۱ ± ۰/۱۹	

حداقل مقدار خطاي معادله نظم متحرك براي محلوليت اسيد اكسولينيك (۱/۵۲) و حداكثر خطا براي فورسمايد (۵/۰۹) مشاهده شد. مقادير حداقل و حداكثر براي معادله CNIBS/R-K به ترتيب برابر ۱/۱۰ و ۱/۵۸ براي داده هاي سولفانيلاميد، اسيد اكسولينيك و فورسمايد مي باشند. ميانگين و انحراف معيار خطاي معادله نظم متحرك و CNIBS/R-K به ترتيب برابر ۰/٤۰ ± ۱/۵۰ و ۰/۰٦ ± ۱/۰۳ بوده و اختلاف ميانگين دو مدل با همديگر از نظر آماري معني دار ميباشد (آزمون تي استيودنت - ۰/۰۱ >p).

بحث و نتيجه گيري

با توجه به دقت پائين معادله نظم متحرك ، پيچيده بودن معادله و محاسبات مترتب بر آن و نيز مشخص نبودن ثابتهاي مربوط به پارامتر محلوليت تغيير يافته داروها و نيز توانمندي هاي بالاتر معادله CNIBS/R-K در محاسبه محلوليت داروها در مخلوط حلالها (۷)، محاسبه محلوليت داروهاي با ساختمان شيميائي مشابه (۲۱)، پيش بيني محلوليت با دقت خوب و بر اساس حداقل داده هاي تجربي (۱۸ و ۲۲)، نيز امكان پيش بيني محلوليت در حلال هاي سه تائي بر مبناي ثابت هاي حاصل از محلوليت در حلال هاي دو تائي (۲۳) و نيز توصيف اثر كاملئونيك در محلوليت (۲٤) بكارگيري معادله CNIBS/R-K براي موارد عملي پيشنهاد ميشود.

تشكر و قدرداني

هزينه هاي اجراي اين پژوهش توسط معاونت پژوهشي دانشگاه علوم پزشكي تبريز تأمين شده است كه بدين وسيله تشكر و قدرداني مي نمايد.

References:

1- Yalkowsky, S. H. and Roseman, T. J., Solubilization of Drugs by Cosolvents. In: Techniques of Solubilization of Drugs; Yalkowsky, S.H., Ed.; Dekker, New York, 1981, pp. 91-134.

2- Adjei, A.; Newburger, J.; Martin, A., 'Extended Hildebrand Approach: Solubility of Caffeine in Dioxane-Water Mixtures', J. Pharm. Sci. 1980, 69: 659-661.

3- Williams, N. A.; Amidon, G. L., 'Excess Free Energy Approach to the Estimation of Solubility in Mixed Solvent Systems I: Theory', J. Pharm. Sci. 1984, 73: 9-13.

4- Acree, W. E. Jr., 'Mathematical Representation of Thermodynamic Properties. Part 2. Derivation of the Combined Nearly Ideal Binary Solvent (NIBS)/ Redlich-Kister Mathematical Representation from a Two-

Body and Three-Body Interactional Mixing Model', Thermochim. Acta 1992, 198: 71-79.

5- Khossravi, D.; Connors, K. A., 'Solvent Effects on Chemical Processes: I. Solubility of Aromatic and Heterocyclic Compounds in Binary Aqueous-Organic Solvents', J. Pharm. Sci. 1992, 81: 371-379.

6- Barzegar-Jalali, M.; Jouyban-Gh., A., 'A General Model from Theoretical Cosolvency Models', Int. J. Pharm. 1997, 152: 246-250.

7- Jouyban-Gh., A.; Valaee, L.; Barzegar-Jalali, M.; Clark, B.J. and Acree, W.E. Jr., 'Comparison of Various Cosolvency Models for Calculating Solute Solubility in Water - Cosolvent Mixtures', Int. J. Pharm., 1999, 177: 93-101.

8- Van den Mooter, G.; Augustijns, P. and Kingest, R., 'Application of the Thermodynamics of Mobile Order and Disorder to Explain the Solubility of Temazepam in Aqueous Solutions of Polyethylene Glycol 6000', Int. J. Pharm., 1998, 164: 81-89.

9- Ruelle, P., Kesselring, U.W., 'Application of the Mobile Order Thermodynamics to Predict the Solubility of Solid Hydrocarbons in Pure Solvents and Non-Polar Binary Solvent Systems', J. Mol. Liq., 1995, 67, 81-94.

10- Ruelle, P.; Rey-Mermet, C.; Buchmann, M. and Ho, N.-T., 'A New Predictive Equation for the Solubility of Drugs Based on the Thermodynamics of Mobile Order', Pharm. Res., 1991, 8: 840-850.

11- Ruelle, P.; Sarraf, E.; Van den Berge, L.; Seghers, K.; Buchmann, M. and Kesselring, U.W., 'The Effect of Proton Acceptor Sites of the Solute on its Solubility in Proton Donor Solvents' , Pharm. Acta Helve., 1993, 68: 49-60.

12- Stephen H. and Stephen T., 'Solubilities of Inorganic and Organic Compounds', Vol. 2, 1964, New York, p. 1169.

13- Greenstein J.P. and Winitz M., 'Chemistry of Amino Acids', Vol. 1, 1961, New York, p. 547.

14- Bustamante, P.; Navarro, J.; Romero, S. and Escalera B., 'Thermodynamic Origin of the Solubility Profile of Drugs Showing One or Two Maxima Against the Polarity of Aqueous and Nonaqueous Mixtures: Niflumic Acid and Caffeine', J. Pharm. Sci., 2002 91: 874-883.

15- Jouyban-Gh. A.; Romero, S.; Bustamante, P. and Clark B.J., 'Multiple Solubility Maxima of Oxolinic Acid in Mixed Solvents and a New Extension of Hildebrand Solubility Approach', Chem. Pharm. Bull., 2000, 48: 175-178.

16- Romero, S.; Reillo, A.; Escalera, B. and Bustamante, P. 'The Behaviour of Paracetamol in Mixtures of Aprotic and Amphiprotic-Aprotic Solvents. Relationship of Solubility Curves to Specific and Nonspecific Interactions', Chem. Pharm. Bull., 1996, 44: 1061-1064.

17- Bustamante, P.; Ochoa, R.; Reillo, A. and Escalera, J.B. 'Chameleonic Effect of Sulfanilamide and Sulfamethazine in Solvent

Mixtures. Solubility Curves with Two Maxima', Chem. Pharm. Bull., 1994, 42: 1129-1133.

18- Jouyban-Gh., A.; Dastmalchi, S; Chan, H.K.; Hanaee, J.; Javanmard, A. and Barzegar-Jalali, M., 'Solubility Prediction for Furosemide in Water-Cosolvent Mixtures Using the Minimum Number of Experiments', Drug Develop. Ind. Pharm., 2001, 27: 577-583.

19- Jouyban, A.; Chan, H.K.; Romero, S.; Khoubnasabjafari, M. and Bustamante, P., 'Solubility Prediction in Water-Ethanol Mixtures Based on Excess Free Energy Approach Using Minimum Number of Experimental Data', Pharmazie, 2004, 59, 117-120.

20- Powell, J.R.; Fletcher, K.A.; Coym, K.S.; Acree, W.E. Jr.; Varanasi, V.G. and Campbell, S.W., 'Prediction of Anthracene Solubilities in Binary Alcohol + Alcohol Solvent Mixtures Using Alcohol-Specific Mobile Order Theory Stability Constants', Int. J. Thermophys., 1997, 18: 1495-1515.

21- Jouyban-Gh., A.; Barzegar-Jalali, M. and Acree, W.E. Jr., 'Solubility Correlation of Structurally Related Drugs in Binary Solvents Mixtures', Int. J. Pharm., 1998, 166: 205-209.

22- Jouyban, A.; Khoubnasabjafari, M.; Chan, H.K.; Clark, B.J. and Acree, Jr. W.E., 'Solubility Prediction of Anthracene in Mixed Solvents Using a Minimum Number of Experimental Data', Chem. Pharm. Bul., 2002, 50: 21-25.

23- Jouyban-Gh., A.; Clark, B.J. and Acree, W.E., Jr., 'Models to Predict Solubility in Ternary Solvents Based on Sub-Binary Experimental Data', Chem. Pharm. Bull., 2000, 48: 1866-1871.

24- Jouyban-Gh., A.; Clark, B.J. and Acree, W.E. Jr., 'Comparison of Models for Describing Multiple Peaks in Solubility Profiles', Int. J. Pharm., 1997, 167: 177-182.