

مدلی جدید برای پیش بینی حلالیت داروها در حلالهای دوتائی

دکتر محمد برزگر جلالی^{۱*}، دکتر ابوالقاسم جویبان قراملکی^۲،
دکتر جلال حنائی^۲ و دکتر محمد حسن چوخاچی زاده مقدم^۳

^۱ گروه فارماسیوتیکس و ^۲ گروه شیمی دارویی - دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز و ^۳ گروه بیوشیمی دانشگاه پیام نور اردبیل

خلاصه

یک مدل (معادله) جدید امپریکی هفت پارامتری جهت محاسبه و پیش بینی حلالیت داروها و مواد جامد در سیستم های متشکل از مخلوط دو حلال پیشنهاد شده است. با استفاده از داده های تجربی منتشر شده در مجلات علمی مختلف، میزان دقت و قدرت پیش بینی مدل پیشنهادی با شش مدل قبلی مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج نشان داد که این مدل در اکثر موارد از دقت و قدرت پیش بینی برتری برخوردار است. متغیرهای مورد نیاز این مدل عبارتند از: اجزاء حجمی دو حلال در مخلوط، حجم های مولی جسم حل شونده و حلالها و نیز پارامترهای حلالیت جسم حل شونده و حلالها. حجم های مولی و پارامترهای حلالیت بادر نظر گرفتن ساختمان ملکولی جسم حل شونده و حلالها به کمک جداول منتشره در منابع علمی به آسانی قابل محاسبه می باشد. تخمین پارامترها یا ضرایب متغیرهای مدل نیز با استفاده از روش کلاسیک رگرسیون چند متغیره و با بهره گیری از کامپیوترهای کوچک بسهولت امکان پذیر است.

مقدمه

حلالها) به دلایل سادگی روش، عوارض سمی کمتر کمک حلالها، صرفه جوئی در وقت، هزینه و نیروی انسانی و عدم نیاز به دستگاههای پیچیده و قدرت زیاد سولوبیلیزاسیون (افزایش حلالیت) بیشتر مورد توجه قرار می گیرد.

به لحاظ اهمیت کوسولوانسی در فرمولاسیون های دارویی، در سالهای اخیر تلاشهای زیادی در مورد بیان ریاضی این پدیده صورت گرفته است. از مهمترین فواید بیان ریاضی یا مدل بندی هر پدیده ای، از جمله کوسولوانسی، این است که با مشخص بودن پارامترهای مدل که با حداقل تعداد آزمایش بدست می آیند، به پژوهشگر قدرت پیش بینی می دهد. مثلاً در مورد کوسولوانسی با اندازه گیری حلالیت یک دارو

روشهای چندی برای افزایش حلالیت داروها وجود دارند که به کمک آنها داروهای نامحلول یا کم محلول در آب را می توان با غلظت های مطلوب حل و اشکال دارویی محلول از قبیل محلولهای خوراکی، تزریقی، چشمی و غیره را تهیه نمود. روشهای متداول عبارتند از:

استفاده از کمک حلالها (Cosolvency)،
تیدروتروپیسیم، تهیه مشتقات محلول، بهره گیری از مواد فعال سطحی (Micellization)، تشکیل کمپلکس محلول و به کار گیری پلیمر ف و اشکال جامد محلول (۱).

از میان روشهای شش گانه مذکور، طریقه کوسولوانسی (افزایش حلالیت بوسیله کمک

معادله ۴ محاسبه می شود (۳):

$$V_1 = \frac{X_A \cdot M_A + (1 - X_A) \cdot M_B}{\rho_1} \quad (4)$$

M_A و M_B وزن مولکولی حلال A و B جزء مولی کمک حلال در مخلوط و ρ_1 دانسیته محلول می باشد، و

$$\delta_1 = \frac{\phi_A \cdot \delta_A + \phi_B \cdot \delta_B}{\phi_1} \quad (5)$$

ϕ_A و ϕ_B جزء حجمی حلال A و B در

محلول، δ_A و δ_B پارامترهای حلالیت حلال A و B .

$$W = C_0 + C_1 \cdot \delta_1 + C_2 \cdot \delta_1^2 + C_3 \cdot \delta_1^3 + C_4 \cdot \delta_1^4 \quad (6)$$

برای محاسبه حلالیت دارو با استفاده از روش تعمیم

یافته هیلد برند معلوم بودن $V_1, V_2, \delta_1, \delta_2, \rho_1, T_m$ و ΔH_m ضرورت دارد.

ج- مدل آماری چند جمله ای (۴):

$$-\log X_m = \beta_1 f'_A + \beta_2 f'_B + \frac{\beta_3}{f'_A} + \frac{\beta_4}{f'_B} + \beta_5 f'_A f'_B \quad (7)$$

که $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5$ پارامترهای چند جمله ای بوده و f'_A و f'_B اجزاء حجمی اصلاح شده حلالهای A و B می باشد که با معادلات زیر محاسبه می شوند:

$$f'_A = 0.96 f_A + 0.02 \quad (8)$$

$$f'_B = 0.96 f_B + 0.02 \quad (9)$$

د- مدل مخلوط دو حلالی تقریباً ایده آل (۵):

$$\ln X_m = X_A^o \ln X_A + X_B^o \ln X_B + X_A^o X_B^o \sum_{i=0}^n S_i (X_A^o - X_B^o)^i \quad (10)$$

X_A^o و X_B^o غلظت حلالهای A و B در مخلوط بر حسب

جزء مولی و S_i پارامترهای مدل می باشند. ارزش n معمولاً بین ۱ تا ۳ است.

ه- مدل تغییر یافته ویلسون (۵):

$$\ln \left(\frac{a_A^{\text{solid}}}{X_A} \right) = 1 - \frac{X_B^o [1 - \ln(a_A^{\text{solid}}/X_B)]}{X_B^o + X_A^o \Lambda_{AB}^{\text{adj}}}$$

در حضور چند غلظت از کمک حلال می توان حلالیت دارو را در غلظت های دیگر کمک حلال پیش بینی کرد و با چنین پیش بینی می توان مناسبترین غلظت کمک حلال را برای فرمولاسیون دارو محاسبه نمود.

معادلاتی (مدلهائی) که در مورد پدیده

کوسولوانسی منتشر شده اند عبارتند از

الف- مدل لگاریتمی - خطی (۱):

$$\log \left(\frac{X_m}{X_B} \right) = \left(\frac{X_A}{X_B} \right) f_A \quad (1)$$

X_m حلالیت دارو در

مخلوط دو حلال A و B و X_B حلالیت دارو در حلال

A و B حلالیت دارو در حلال A (کمک حلال) و f_A جزء

حجمی حلال A در مخلوط می باشد. بموجب معادله

۱ نمودار لگاریتم خارج قسمت حلالیت در مخلوط دو

حلال به حلالیت در حلال B در برابر f_A یک خط

مستقیم با شیب $\left(\frac{X_A}{X_B} \right)$ خواهد بود و بدین لحاظ این مدل

بنام لگاریتمی - خطی نامیده می شود.

ب- مدل تعمیم یافته هیلدبرند (۲):

$$-\log X_m = \left(\frac{\Delta H_m}{R} \right) \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_m} \right) + \frac{V_2 \phi_1^2 (\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W)}{2.303RT} \quad (2)$$

ΔH_m گرمای ذوب مولی جسم حل شونده، R ثابت

گازها، T دمای مطلق آزمایش بر حسب درجه

کلوین، T_m نقطه ذوب جسم حل شونده بر حسب

درجه کلوین، V_2 حجم مولی داروی حل شونده، ϕ_1

جزء حجمی حلال در محلول، δ_1 و δ_2 پارامترهای

حلالیت حلال و جسم حل شونده و W انرژی برهم

کنش داروی حل شده و حلال می باشد. ϕ_1 ، δ_1 و W

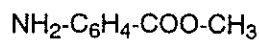
بوسیله معادلات ۳، ۵ و ۶ قابل محاسبه است (۳):

$$\phi_1 = \frac{V_1 (1 - X_m)}{V_1 (1 - X_m) + V_2 X_m} \quad (3)$$

که V_1 حجم مولی حلال در مخلوط دو حلال بوده و با

پارامتر حلالیت و حجم مولی داروها و حلالها از منابع علمی جمع آوری (۲۱-۱۰، ۳، ۵) و بصورت فایل‌های کامپیوتری ذخیره شده و با بهره‌گیری از نرم افزارهای مناسب مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

در مورد داروهائی که پارامتر حلالیت و حجم مولی آنها از منابع در دسترس نبود برای محاسبه از جداول منتشر شده استفاده گردید (۷، ۸). بعنوان مثال، برای محاسبه پارامتر حلالیت و حجم مولی متیل -p- آمینوبنزوات به روش زیر عمل شد:



ساختمان شیمیایی متیل پارا آمینوبنزوات

گروه	تعداد گروه	سهم هر گروه دانرژی کومزبون نام	سهم هر گروه در حجم مولی
-C6H4-	1	1x400	1x52.4
-NH2	1	1x3000	1x19.2
-COO-	1	1x43000	1x18
-CH3	1	1x1125	1x33.5
		$\Sigma = 16055$	$\Sigma = 123.1$

$$V_2 = 123.1 \text{ cm}^3/\text{mole}$$

$$\delta_2 = \left(\frac{16055}{123.1}\right)^{0.5} = 11.42 (\text{cal/cm}^3)^{0.5}$$

هیلد برنדיا

بخش تئوری

بر اساس مدل‌های منتشر شده قبلی میتوان فرض کرد که مقدار $\log X_m$ تابع متغیرهای زیر می باشد:

$$f_A \text{ و } f_B, \frac{1}{f_A}, \frac{1}{f_B}, \frac{f_A}{f_B}, (f_A - f_B), (f_A - f_B)^2, (f_A - f_B)^3, (f_A - f_B)^4$$

ارتباط بین $\log X_m$ و این متغیرها به روش رگرسیون چند متغیره بررسی و مدل‌های متعددی از لحاظ دقت و قدرت پیش بینی مورد ارزیابی قرار گرفت.

بررسی‌ها نشان داد وقتی دو متغیر $\left(\frac{\delta_1 - \delta_2}{\delta_1}\right)^3$ و $\left(\frac{V_1 - V_2}{V_1}\right)^3$ به معادله اضافه و متغیرهای بدون معنی آماری از مدل

$$-\frac{X_A^0 [1 - \ln(a_A^{\text{solid}}/X_A)]}{X_B^0 \cdot \Lambda^{\text{adj}}_{BA} + X_A^0} \quad (11)$$

پارامترهائی هستند که به روش حداقل مربعات محاسبه می شوند.

a_A^{solid} فعالیت ترمودینامیکی ماده حل شونده (حلالیت ایده ال) بوده و بوسیله معادله ۱۲ محاسبه می شود:

$$\ln a_A^{\text{solid}} = -\frac{\Delta H_m (T_m - T)}{R \cdot T \cdot T_m} \quad (12)$$

ΔH_m آنتالپی ذوب مولی می باشد.

و- مدل لگاریتمی مضاعف - لگاریتمی (۶):

$$\log\left[\log\left(\frac{X_m}{X_B}\right)\right] = \log\left[\log\left(\frac{X_{0.5}}{X_B}\right)\right] + B \cdot \log\left(\frac{f_A}{f_B}\right) \quad 0 < f_A \leq 0.5 \quad (13)$$

$$\log\left[\log\left(\frac{X_A}{X_m}\right)\right] = \log\left[\log\left(\frac{X_A}{X_{0.5}}\right)\right] + b \cdot \log\left(\frac{f_B}{f_{0.5}}\right) \quad 0 < f_B \leq 0.5 \quad (14)$$

$X_{0.5}$ حلالیت دارو در مخلوط وقتی که اجزاء حجمی دو حلال با هم برابر باشند.

معادلات ۱، ۱۳ و ۱۴ در مواردی صدق می کند که حلالیت دارو در حضور کمک حلالها با افزایش غلظت کمک حلال زیاد شده و ماکزیمومی در منحنی حلالیت در برابر جزء حجمی کمک حلال وجود نداشته باشد، در صورتیکه معادلات ۲، ۷، ۱۰ و ۱۱ برای موارد اخیر نیز صادق هستند.

باید توجه داشت مدل‌های مذکور فاقد مبنای تئوری و استدلالی قوی بوده و بیشتر جنبه امپریک یا نیمه امپریک دارند. در این مقاله، با در نظر گرفتن مدل‌های یاد شده و با به کارگیری پاره ای متغیرهای جدید یک مدل امپریکی هفت پارامتری ارائه و دقت و قدرت پیش بینی آن با مدل‌های مذکور مقایسه گردیده است.

داده های تجربی

داده های مربوط به حلالیت داروها در مخلوط دو تائی حلالهای مختلف،

حذف شوند، مدل کلی زیر حاصل می شود:

$$\log X_m = A_0 + \frac{A_1}{f_A} + \frac{A_2}{f_B} + A_3 (f_A - f_B)^2 + A_4 (f_A - f_B)^3 + A_5 \left(\frac{\delta_1 - \delta_2}{\delta_1} \right)^3 + A_6 \left(\frac{V_1 - V_2}{V_1} \right)^3 \quad (15)$$

f_A و f_B به ترتیب جزء حجمی حلال A و B در مخلوط، (به جای f_B ، f_A می توان جزء مولی را نیز جایگزین کرد)، f_A و f_B جزء های حجمی اصلاح شده، δ_1 و δ_2 پارامترهای حلالیت حلال و داروی حل شونده، V_1 و V_2 حجم مولی حلال و داروی حل شونده می باشند. V_1 و δ_1 مخلوط دو تایی حلالها از روابط زیر محاسبه می شوند:

$$V_1 = f_A \cdot V_A + f_B \cdot V_B \quad (16)$$

$$\delta_1 = f_A \cdot \delta_A + f_B \cdot \delta_B \quad (17)$$

مقادیر جزء های حجمی اصلاح شده f_A و f_B با استفاده از معادلات ۸ و ۹ محاسبه می شوند (۴).

انتخاب f به جای f بدین منظور صورت گرفته که حلالیت دارو در جزء حجمی مساوی صفر برای هر یک از حلالهای A و B نیز بتواند در معادله ۱۵ مورد استفاده قرار گیرد (۴). اگر به جای f از f استفاده شود بدیهی است که جملات دوم و سوم در سمت راست معادله ۱۵ برابر بی نهایت می گردد.

ضرایب A_0 تا A_6 ثابتهای آماری یا پارامترهای معادله میباشند که اصولاً تابع نوع حلال A و B و نیز نوع داروی حل شده می باشد.

بطوریکه دیده می شود معادله ۱۵ شکل یک معادله چند متغیره زیر را دارد:

$$Y = A_0 + A_1 X_1 + A_2 X_2 + \dots + A_n X_n \quad (18)$$

پارامترهای A_0 تا A_6 معادله ۱۵ به کمک روش آماری رگرسیون چند متغیره با جایگزین کردن متغیرهای تجربی تعیین شد. در مرحله بعد اولاً معنی دار بودن ارتباط بین تابع (Y) با متغیرهای X و ثانیاً معنی دار بودن تمام ضرایب X مورد ارزیابی قرار گرفت. میزان همبستگی آماری بین تابع و متغیرها با استفاده از ضریب همبستگی (r) محاسبه می شود. مجذور ضریب

همبستگی را اصطلاحاً "ضریب تعیین (Coefficient of Determination) می گویند که ارتباط مستقیمی با واریانس تابع دارد، بدین معنی که برای $r^2 = 0.95$ میتوان استدلال کرد که متغیرهای موجود در معادله چند متغیره قادرند ۹۵٪ واریانس تابع را توجیه و تفسیر کنند و ۵٪ بقیه واریانس تابع، ناشی از متغیرهایی است که در طراحی معادله مورد توجه قرار نگرفته اند (۹).

برای بررسی معنی دار بودن ضریب همبستگی (r) معادله چند متغیره از آزمون آماری F استفاده می شود:

$$F = \frac{\text{ضریب تعیین}}{K} \quad (19)$$

$$\frac{\text{ضریب عدم تعیین}}{N-K-1}$$

که ضریب عدم تعیین مساوی با جمله $(1-r^2)$ است. K تعداد متغیرهای معادله و N تعداد مشاهدات تجربی میباشد. F بحرانی با درجات آزادی K و $N-K-1$ و آلفای معین (حداکثر ۰/۰۵)، مندرج در جدول فیشر با F محاسبه شده مقایسه و در صورت بزرگتر بودن F معنی محاسبه شده از F بحرانی، ارتباط از نظر آماری معنی دار تلقی می شود (۹).

بمنظور بررسی معنی دار بودن ضرایب A_0 تا A_n از تست t استفاده می شود:

$$t = \frac{A_i}{(S.E.)_{A_i}} \quad (20)$$

$(S.E.)_{A_i}$ خطای معیار A_i میباشد.

t محاسبه شده بر اساس معادله ۲۰ با مقدار t بحرانی مندرج در جدول با درجه آزادی $N-K-1$ و آلفای معین مقایسه و در صورت بزرگتر بودن t از t بحرانی ضریب A_i معنی دار تلقی می شود. با توجه به معادله ۲۰، استنباط میشود که معنی دارا بودن ضریب را می توان با افزایش دادن تعداد مشاهدات تجربی (و کوچکتر نمودن خطای معیار A_i) بیشتر کرد.

پس از طراحی مدل معنی دار آماری (معادله ۱۵) و تعیین ضرایب A_0 تا A_6 مقادیر متغیرها در معادله جایگزین و $\log X_m$ محاسبه گردید. سپس از $\log X_m$ ها

خواهد بود. مجموع کل $\sum (\%D)^2$ برای ۳۵ سیستم بررسی شده برابر ۶۵۰۹ است که قدر مطلق میانگین درصد خطائی معادل ۱۹/۰ درصد برای هر داده نشان می دهد. ضریب همبستگی برای سیستمهای بررسی شده بین ۰/۹۹۷۲۲ تا ۱/۰۰۰۰۰ می باشد. مقادیر F محاسبه شده برای این ضرایب همبستگی همگی با $p < 0.01$ از نظر آماری معنی دار هستند.

جدول ۲ پارامترهای معادله جدید را برای هر یک از سیستم های مطالعه شده نشان می دهد. این پارامترها (ضرایب) نیز همگی با $p < 0.05$ معنی دار بوده و تنها ضریب A_5 در برخی از سیستمها فاقد معنی آماری است که در ستون مربوطه عددی برای آن داده نشده و تنها در این موارد ضریب A_5 تفاوت معنی داری با صفر ندارد.

با معلوم بودن این ضرایب و با در دست داشتن جزء حجمی حلال A می توان X_m را در مخلوط دو حلال محاسبه و پیش بینی کرد. بعنوان مثال بمنظور پیش بینی X_m برای متیل p-آمینو بنزوات در مخلوطی متشکل از ۹۰ درصد آب و ۱۰ درصد پروپیلین گلیکول و با توجه به ضرایب سیستم شماره ۹ به روش زیر عمل می شود:

$$f'_A = 0.1 \times 0.96 + 0.02, f'_A = 0.116$$

$$f'_B = 0.9 \times 0.96 + 0.02, f'_B = 0.884$$

$$(f_A - f_B)^2 = (0.1 - 0.9)^2 = 0.640$$

$$(f_A - f_B)^3 = (0.1 - 0.9)^3 = -0.512$$

$$\delta_1 = 0.9 \times 23.45 + 0.1 \times 14.78 = 22.583$$

$$\left(\frac{\delta_1 - \delta_2}{\delta_1}\right)^3 = \left(\frac{22.583 - 11.42}{22.583}\right)^3 = 0.121$$

$$V_1 = 0.9 \times 18.00 + 0.1 \times 73.60 = 23.56$$

$$\left(\frac{V_1 - V_2}{V_1}\right)^3 = \left(\frac{23.56 - 123.10}{23.56}\right)^3 = -75.417$$

$$\log X_m = -1.28455 - 0.01151/0.116 + 0.00051/0.884$$

$$- 0.02503 \times 0.640 - 0.05352 \times 0.51$$

$$- 21.56974 \times 0.121 + 0.00530 \times 75.417$$

آنتی لگاریتم گرفته و $(X_m)_{calc.}$ یعنی X_m محاسبه شده را بدست آورده و با توجه به $(X_m)_{obs.}$ یعنی X_m تجربی درصد خطا و نیز مجموع مربعات درصد خطا $\sum (\%D)^2$ بر اساس معادله ۲۱ محاسبه و در مورد قدرت پیش بینی مدل بحث شد:

$$\sum (\%D)^2 = \sum \left[\frac{100[(X_m)_{calc.} - (X_m)_{obs.}]^2}{(X_m)_{obs.}} \right] \quad (21)$$

برای داده های مربوط به کربازول شاخص ارزیابی دقت D' بوده و بوسیله معادله ۲۲ محاسبه و با مقادیر D' گزارش شده در مقاله اصلی (۵) مقایسه شد. علت محاسبه خطا بوسیله معادله ۲۲ در این مورد این است که در مقاله مربوطه بدین روش عمل شده است.

$$\%D' = \frac{100}{N} \left| \ln \left\{ \frac{(X_m)_{calc.}}{(X_m)_{obs.}} \right\} \right| \quad (22)$$

که نشانگر قدر مطلق می باشد.

نتیجه و بحث:

با استفاده از داده های تجربی موجود در منابع علمی مدل جدید پیشنهادی مورد ارزیابی قرار گرفت و نتایج حاصل از آن با مدل های قبلی مقایسه گردید. جدول ۱ حاوی اسامی سیستم های بررسی شده، ضریب همبستگی (r) ، مجموع مربعات درصد خطای مدل جدید (معادله ۱۵)، تعداد داده های هر سیستم (N) و شماره منبع (رفرنس) داده ها می باشد. بدیهی است هر چه $\sum (\%D)^2$ کمتر باشد دقت و قدرت پیش بینی مدل بیشتر است و بالعکس. کمترین $\sum (\%D)^2$ برای سیستم کربازول در مخلوط ایزواکتان - تتراهیدروپیران بوده و برابر با ۷۴/۰ و بیشترین $\sum (\%D)^2$ در سیستم سولف ایزومیدین در مخلوط آب - دیوکسان و مساوی ۱۵۲۶ می باشد. هرگاه ریشه دوم این دو عدد بر تعداد داده های تجربی تقسیم شود قدر مطلق میانگین درصد خطا برای هر داده بدست می آید که بترتیب ۰/۰۶ و ۱/۸۶ درصد برای ۲ سیستم مذکور

$\log X_m$ در مقابل f_A فاقد ماکزیمم باشد. جدول ۴ نتایج حاصل را نشان می دهد.

$$\log X_m = -3.63685, (X_m)_{\text{calc.}} = 0.0002307$$

$$(X_m)_{\text{obs.}} = 0.0002317, \text{ درصد خطا } -0.44\%$$

بطوریکه از جدول ۴ مشهود است، مدل جدید در ۸۵/۷ و ۴۸/۶ درصد از کل ۳۵ سیستم بررسی شده بر مدل‌های ۷ و ۱۰ برتری داشته و در ۱۰۰ و ۸۸ درصد از کل ۲۵ سیستم مطالعه شده بر مدل‌های ۱ و لگاریتمی مضاعف - لگاریتمی (معادلات ۱۴ و ۱۳) برتر است. $\sum (\%D)^2$ برای مدل‌های لگاریتمی - خطی و لگاریتمی مضاعف - لگاریتمی و برای ۲۵ سیستم که فاقد ماکزیموم بودند، بترتیب برابر ۱۳۱۷۳۶۰ و ۱۸۴۳۸۱ و میانگین قدر مطلق درصد خطا برای هر داده مساوی ۴/۰۴ و ۱/۵۲ درصد خواهد بود. لازم به ذکر است تعداد داده های این ۲۵ سیستم برابر ۲۸۴ می باشد.

$\sum (\%D)^2$ برای مدل‌های ۷، ۱۰ و ۱۵ بترتیب برابر ۱۹۲۵۵، ۹۱۹۹ و ۶۵۰۹ و میانگین قدر مطلق درصد خطا برای هر داده مساوی ۰/۳۲، ۰/۲۳ و ۰/۱۹ درصد است. مقایسه میانگین قدر مطلق درصد خطا در مدل‌های فوق برتری مدل جدید را در پیش بینی حلالیت داروها در مخلوط‌های دوتائی حلالها نشان میدهد. برای تعیین پارامترهای مدل جدید حداقل هفت اندازه گیری تجربی حلالیت در مخلوط دو حلال ضروری است در حالیکه برای مدل ۱ دو آزمایش مدل، ۲ حداقل ۵ آزمایش، مدل ۷ به تعداد ۵ تجربه، مدل ۱۰ بین ۴ تا ۷ (بسته بتوان بکار رفته) و مدل‌های ۱۳ و ۱۴ مجموعاً به تعداد ۵ اندازه گیری تجربی ضرورت دارد. در مورد مدل‌های ۲ و ۱۱ علاوه بر اندازه گیری حلالیت، تعیین گرمای ذوب مولی و نقطه ذوب جسم حل شونده الزامی است. اندازه گیری گرمای ذوب مولی مستلزم بکارگیری دستگاه ترمال آنالیز مثلاً "کالریمتر افتراقی (Differential Scanning Calorimeter, DSC) می باشد. مقایسه قدر مطلق میانگین درصد خطای هر داده برای مدل جدید با مدل

مدل پیشنهادی با نتایج منتشر شده که بوسیله مدل های ۱۰، ۲، ۱ و ۱۱ محاسبه شده از لحاظ دقت و قدرت پیش بینی مقایسه گردید. نتایج در جدول ۳ مندرج است.

بطوریکه جدول ۳ نشان می دهد در ۱۰۰ درصد موارد $\sum (\%D)^2$ برای مدل جدید کمتر از مدل ۱ و در ۸۷/۵ درصد موارد کمتر از مدل ۲ بوده، بعبارت دیگر مدل جدید دقیق تر از مدل‌های ۱ و ۲ است. تنها در سیستم شماره ۳۲، $\sum (\%D)^2$ برای مدل جدید بزرگتر از معادله ۲ است. مجموع کل $\sum (\%D)^2$ برای ۱۶ سیستم فوق برابر ۶۰۸۹ می باشد، در حالیکه مقدار مشابه برای مدل‌های ۱ و ۲ بترتیب ۱۵۶۹۸۷/۸۱ و ۱۲۶۶۲/۳۶ بوده و قدر مطلق میانگین درصد خطا برای هر یک از داده ها در مورد مدل‌های ۲، ۱ و ۱۵ بترتیب برابر ۴/۵، ۰/۹۲ و ۰/۳۷ درصد است.

مقایسه $\%D'$ ها حاکی است که در ۱۰۰٪ موارد، $\%D'$ مدل جدید کمتر از معادلات ۱۰ و ۱۱ می باشد. مجموع کل $\%D'$ برای ۱۵ سیستم بررسی شده برای معادلات ۱۵، ۱۰ و ۱۱ به ترتیب ۱۵/۰۲، ۳۸/۷۰ و ۲۹/۵۰ است. قدر مطلق میانگین $\%D'$ برای هر یک از سیستم ها بترتیب برابر ۱، ۲/۵۸ و ۱/۹۷ خواهد بود. چون برای سیستم های ۲۵-۲۳ و ۲۰ شاخص های خطا در منبع اصلی (۵) گزارش نشده بود، لذا در جدول ۳ منظور نگردید.

بر اساس داده های ۳۵ سیستم $\sum (\%D)^2$ برای مدل‌های ۱، ۷، ۱۰ (تا توان چهارم) و ۱۳ و ۱۴ محاسبه و از نظر دقت و قدرت پیش بینی با مدل جدید مقایسه گردید. بدیهی است مدل ۱ و ۱۳ در مواردی صدق می کند که حلالیت دارو با افزایش غلظت کمک حلال بیشتر شده و نمودار

۱۰ (هفت پارامتری) برتری مدل جدید را نشان می دهد. مزیت دیگر مدل ۱۵ در این است که بدلیل ماهیت امپریکی معادله به جای جزء مولی می توان غلظت دارو را بر حسب مولالیت، مولاریته و حتی بر حسب وزن در حجم نیز بکار برد. در صورت استفاده از غلظت بر حسب مولالیت، مولاریته و وزن در حجم، نیازی به اندازه گیری دانسیته محلول نخواهد بود که خود یک مزیت برای مدل پیشنهادی محسوب می شود. بدیهی است پارامترهای (ضرایب) معادله بستگی به واحد بکار رفته برای بیان غلظت دارو در سیستم خواهد داشت. یکی دیگر از مزایای مدل جدید این است که برای محاسبه پارامتر حلالیت و حجم مولی مخلوط دو حلال به جای روابط ۴ و ۵ که برای حل آنها نیاز به δ_1 و ρ_1 وجود دارد از روابط ساده تر ۱۶ و ۱۷ استفاده میشود.

جدول ۱: ضریب همبستگی و مجموع مربعات درصد خطای مدل جدید برای ۳۵ سیستم

S.N	Name of Drug and Solvent System	r	$\Sigma(\%D)$	N	Ref
1	SULFADIAZINE in WATER + DIMETHYLFORMAMIDE	.99995	175.13	14	10
2	TOLBUTAMIDE in HEXANE + ETHANOL	.99769	307.46	9	11
3	SULFISOMIDINE in DIOXANE + WATER	.99792	1526.13	21	12
4	SULFONAMIDE in DIOXANE + WATER	.99939	595.37	16	13
5	METHYL-p-HYDROXYBENZOATE in PROPYLENE GLYCOL+WATER	.99991	79.13	11	14
6	ETHYL-p-HYDROXYBENZOATE in PROPYLENE GLYCOL +WATER	.99974	317.33	11	14
7	PROPYL-p-HYDROXYBENZOATE in PROPYLENE GLYCOL+WATER	.99984	237.72	11	14
8	BUTYL-p-HYDROXYBENZOATE in PROPYLENE GLYCOL +WATER	.99990	226.44	11	14
9	METHYL-p-AMINOBENZOATE in PROPYLENE GLYCOL + WATER	.99992	55.60	11	14
10	ETHYL-p-AMINOBENZOATE in PROPYLENE GLYCOL + WATER	.99990	88.98	11	14
11	PROPYL-p-AMINOBENZOATE in PROPYLENE GLYCOL + WATER	.99985	205.06	11	14
12	BUTYL-p-AMINOBENZOATE in PROPYLENE GLYCOL + WATER	.99994	103.12	11	14
13	CARBAZOLE in n-HEXAN + DIBUTYL ETHER	.99988	29.10	11	15
14	CARBAZOLE in n-HEPTAN + DIBUTYL ETHER	.99995	10.52	11	15
15	CARBAZOLE in n-OCTANE + DIBUTYL ETHER	.99985	30.11	11	15
16	CARBAZOLE in CYCLOHEXANE + DIBUTYL ETHER	.99990	20.75	11	15
17	CARBAZOLE in METHYL-CYCLOHEXANE + DIBUTYL ETHER	.99998	3.67	11	15
18	CARBAZOLE in CYCLOOCTANE + DIBUTYL ETHER	.99994	8.29	11	15
19	CARBAZOLE in iso-OCTANE + DIBUTYL ETHER	.99993	19.25	11	15
20	CARBAZOLE in 1-Cl-HEXANE + DIBUTYL ETHER	.99870	14.85	11	16
21	CARBAZOLE in SQUALANE + DIBUTYL ETHER	.99980	18.68	13	17
22	CARBAZOLE in n-HEXADECANE + DIBUTYL ETHER	.99980	23.44	11	17
23	CARBAZOLE in 1-Cl-OCTANE + DIBUTYL ETHER	.99974	3.58	11	18
24	CARBAZOLE in 1-Cl-TETRADECANE + DIBUTYL ETHER	.99904	12.63	11	18
25	CARBAZOLE in Cl-CYCLOHEXANE + DIBUTYL ETHER	.99939	6.10	11	18
26	CARBAZOLE in n-HEXANE + TETRAHYDROPYRAN	.99997	14.20	10	5
27	CARBAZOLE in CYCLOHEXANE + TETRAHYDROPYRAN	.99999	4.76	11	5
28	CARBAZOLE in n-HEPTANE + TETRAHYDROPYRAN	.99984	108.54	11	5
29	CARBAZOLE in n-HEXANE + TETRAHYDROPYRAN	1.00000	.74	11	5
30	CARBAZOLE in t-BUTYLCYCLOHEXANE + TETRAHYDROPYRAN	.99996	21.00	11	5
31	CARBAZOLE in n-HEXADECANE + TETRAHYDROPYRAN	.99985	70.43	12	5
32	THEOBROMINE in DIOXANE + WATER	.99783	439.45	11	19
33	TESTOSTERONE in CHLOROFORM + CYCLOHEXANE	.99975	478.85	15	20
34	CAFFEINE in DIOXANE + WATER	.99877	193.45	16	21
35	THEOPHYLLINE in DIOXANE + WATER	.99722	1058.74	21	3
			$\Sigma=6509$		$\Sigma=422$

* شماره سیستم

جدول ۲: پارامترهای (ضرایب) مدل جدید برای ۳۵ سیستم

S.N	A ₀	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₅	A ₆
1	-2.33361	.00452	-0.00466	1.11703	.22680	-27.89580	0.00163
2	-2.17764	-.00590	-0.02060	-1.39767	.96353	-5.48774	-0.17651
3	-1.99792	.04867	-0.01824	.80785	-.90184	-18.80240	0.00421
4	-.82276	.02612	-0.01374	.34081	-.12749	-19.26286	0.01236
5	-1.17071	-.00253	0.00228	.52472	-.45143	-39.38840	0.00010
6	-1.28997	.01253	0.00433	.82310	-.77869	-37.44380	0.00600
7	-1.05683	-.01508	-0.00202	.40044	-.12520	-41.46304	-0.00344
8	-.35886	.01983	0.00156	1.51114	-1.71596	-48.06159	0.00571
9	-1.28455	-.01151	0.00051	-.02503	.05352	-21.56974	-0.00530
10	-.86721	-.00951	0.00192	.02865	-.12386	-24.68187	-0.00261
11	-.67375	-.00644	0.00116	.15204	-.11148	-27.29667	-0.00136
12	-.43482	-.01835	-0.00486	.08141	.22576	-31.32910	-0.00285
13	-1.30267	-.00207	0.00293	-.10804	-.62950	39.50777	317.88058
14	-2.86022	-.00255	0.00067	-.83528	-.06445	-	831.81091
15	-3.58799	-.003122	-0.00168	-.26768	.16897	-	857.55609
16	-3.65669	-.004433	0.00040	-.19074	-.00856	-63.57051	6.66598
17	-10.07869	-.002694	-0.00060	-.12862	-.15983	-328.95123	109.26750
18	-3.04669	-.005056	-0.00217	-.27964	.30059	-42.24686	-103.09360
19	-4.58871	-.004385	0.00004	-.30121	.10627	-	1447.14185
20	-2.16135	-.000065	-0.00065	-.19806	.23478	8.57055	122.77128
21	-3.00158	-.001645	-0.00002	-.00997	.08235	-	1.73457
22	-117.9761	-.001733	-0.00004	.00859	.02364	-	116.96762
23	.17412	.000022	-0.00047	-.15796	.06993	-	-1375.27026
24	-2.22301	.000773	0.00046	-.14228	.04617	-	-2.81205
25	-2.23106	-.000015	0.00023	-.05287	-.09245	-1.04766	23.04495
26	-.20178	-.01179	0.00082	-.23857	-.38033	45.06863	295.62622
27	-3.63434	-.00919	-0.00092	-.24269	-.01719	-106.58583	10.41502
28	-2.22703	-.00775	-0.00141	-1.19738	-.05471	-	1273.81067
29	-4.98408	-.01188	-0.00029	-.29824	.07088	-	2252.55054
30	1.68983	-.00879	-0.00097	-.20252	.16790	-	-1726.35925
31	-1.59321	-.00496	-0.00043	.06326	.20794	-	-11.88591
32	-3.12564	.04551	-.02416	.65474	-1.22758	-23.81696	.01925
33	-2.61352	-.00325	.00288	-1.57386	.06170	-	-.33758
34	-1.52452	.02230	-.02479	.40561	-.67355	-17.30694	.00606
35	-1.75730	.01525	-.04899	.70090	-1.02179	-30.39794	.00890

جدول ۳: مقایسه دقت و قدرت پیش بینی معادله ۱۵ و معادلات ۱، ۲، ۱۰ و ۱۱

S.N	Eq. 1	Eq. 2	Eq. 10	Eq. 11	Eq. 15
1	-	295.04*	-	-	175.13*
2	-	633.64	-	-	307.46
3	-	2415.65	-	-	1526.13
4	-	3153.56	-	-	595.37
5	8631.50	-	-	-	79.13
6	11785.34	-	-	-	317.33
7	28108.72	-	-	-	237.72
8	53646.67	-	-	-	226.44
9	3912.23	-	-	-	55.60
10	5943.79	-	-	-	88.98
11	16188.18	-	-	-	205.06
12	28771.38	-	-	-	103.12
13	-	-	(2.1)**	(2.6)**	(1.09)
14	-	-	(2.9)	(1.5)	(0.64)
15	-	-	(1.7)	(2.4)	(1.18)
16	-	-	(3.7)	(2.2)	(0.91)
17	-	-	(1.9)	(1.7)	(0.45)
18	-	-	(2.7)	(1.5)	(0.64)
19	-	-	(2.3)	(2.0)	(1.00)
21	-	-	(1.6)	(1.5)	(0.92)
22	-	-	(2.7)	(1.6)	(1.00)
26	-	-	(1.9)	(1.1)	(1.00)
27	-	-	(3.8)	(1.6)	(0.45)
28	-	-	(3.3)	(3.3)	(2.64)
29	-	-	(4.2)	(1.8)	(0.18)
30	-	-	(2.6)	(1.5)	(1.00)
31	-	-	(1.3)	(3.2)	(1.92)
32	-	84.49	-	-	439.45
33	-	1516.90	-	-	478.85
34	-	419.93	-	-	193.45
35	-	4143.15	-	-	1058.74
sum	=156987.81	12662.36	(30.70)	(29.50)	6088.55, (15.02)

$\Sigma(D\%)^2$ بر اساس داده های تجربی و تئوری منابع و با توجه به رابطه ۲۱ محاسبه شده است. اعداد داخل پارانتر $D\%$ و بدون پارانتر $\Sigma(D\%)^2$ می باشند.

** $(D\%)$ عیناً از منبع (۵) نقل شده است. علت بکارگیری $D\%$ بعنوان شاخص قدرت پیش بینی در مقدمه مقاله توضیح داده شده است.

*** $(D\%)$ بر اساس مقادیر پیش بینی شده و بر مبنای رابطه ۲۲ محاسبه شده اند.

جدول ۴: مقایسه دقت و قدرت پیش بینی، $\Sigma(D\%)^2$ برای معادلات مختلف

S.N	Eq. 1	Eq. 7	Eq. 10	Eq. 13 & 14	Eq. 15
1	3418.30	1190.95	108.19	129594.7	175.13
2	-	442.72	352.12	-	307.46
3	-	741.45	2908.75	-	1526.13
4	-	310.89	2196.00	-	595.37
5	8202.34	1393.52	48.49	87.13	79.13
6	11966.41	1672.66	361.47	531.77	317.33
7	27146.79	1751.28	124.26	229.47	237.72
8	68910.36	6090.84	162.55	211.74	226.44
9	3687.63	450.62	40.10	113.45	55.60
10	5724.63	787.34	67.26	95.62	88.98
11	12348.19	734.33	249.49	552.74	205.06
12	22657.35	653.11	23.32	544.89	103.12
13	26495.44	126.96	27.29	368.44	29.10
14	18786.41	52.61	1.69	263.14	10.52
15	16760.53	127.98	14.60	448.61	30.11
16	35741.73	122.10	90.28	637.89	20.75
17	28232.01	143.90	11.55	237.61	3.67
18	25109.97	85.29	40.72	139.62	8.29
19	22546.80	57.50	8.14	245.20	19.25
20	-	70.48	16.55	-	14.85
21	766.03	32.84	7.18	46.31	18.68
22	5047.97	33.51	23.95	71.10	23.44
23	-	19.71	230.89	-	3.58
24	-	16.11	151.36	-	12.63
25	-	42.96	916.79	-	6.10
26	128660.1	159.84	.59	341.99	14.20
27	91220.55	173.21	16.76	120.72	4.76
28	53312.40	418.00	118.66	736.92	108.54
29	55050.58	15.14	12.55	29.89	.74
30	44971.32	136.43	32.35	496.77	21.00
31	14367.91	169.28	15.23	333.81	70.43
32	-	88.54	11.52	-	439.45
33	586228.1	717.52	237.14	47861.15	478.85
34	-	82.94	136.08	-	193.45
35	-	142.14	434.77	-	1058.74
~	$\Sigma=1317360$	$\Sigma=19255$	$\Sigma=9199$	$\Sigma=184381$	$\Sigma=6509$

References

- 1- Yalkowsky, S.H., Roseman, J.T., in: Techniques of solubilization of drugs, Yalkowsky S.H., Ed., Marcel Dekker, New York, 1981, pp 91-134.
- 2- Martin, A.; Bustamante, P.; Chun, A.H.C., Physical pharmacy, Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, pp 212-250.
- 3- Martin, A.; Newburger, J.; Adjei, A., J.Pharm.Sci., 1980, 69, 487-491.
- 4- Ochsner, A.B.; Belloto, R.J.; Sokoloski, T.D., J.Pharm.Sci., 1985, 74, 132-135.
- 5- Acree Jr., W.E.; McCargar, J.W.; Zvaigzne, A.I.; Lih Teng, I., Phys.Chem.Liq., 1991, 23, 27-35.
- 6- Barzegar-Jalali, M.; Hanaee, J., Int.J.Pharm., 1994, 109, 291-295.
- 7- Hansen, c.; Beerbower a., in: Encyclopedia of chemical technology, Standen, A., Ed., John Wiley and sons, New York, 1971, Supplement volume, pp 889-910.
- 8- Fedors, R.F., Polym.Eng.Sci., 1974, 14, 147-154.
- 9- Armitage P., Statistical methods in medical research, Blackwell scientific publications, London, 1971, pp 302-348.
- 10- Martin, A.; Wu, P.L.; Adjei, A.; Lindstrom, R.E.; Elworthy P.H. J.Pharm.Sci., 1982, 71, 849-856.
- 11- Martin, A.; Miralles, M.J., J.Pharm.Sci., 1982, 71, 439-442.
- 12- Martin, A.; Wu P.L.; Velasquez, T., J.Pharm.Sci., 1985, 74, 277-282.
- 13- Reillo, A.; Escalera, B.; Selles, E., Pharmazie, 1993, 48, 904-907.
- 14- Rubino, J.T.; Obeng, E.K., J.Pharm.Sci., 1991, 80, 479-483.
- 15- McCargar, J.W.; Acree Jr., W.E., Phys.Chem.Liq., 1987, 17, 123-138.
- 16- Acree Jr., W.E.; McCargar, J.W., J.Pharm.Sci., 1987, 76, 575-579.
- 17- McCargar, J.W.; Acree Jr., W.E., J.Pharm.Sci., 1987, 76, 572-574.
- 18- McCargar, J.W.; Acree Jr., W.E., J. Solution Chem., 1989, 18, 151-158.
- 19- Martin, A.; Paruta, A.N.; Martin, A., J.Pharm.Sci., 1981, 70, 1115-1120.
- 20- Martin, A.; Wu, P.L.; Adjei, A.; Mehdizadeh, M.; James, K.C.; Metzler, C., J.Pharm.Sci., 1982, 71, 1334-1340.
- 21- Adjei, A.; Newburger, J.; Martin, A., J.Pharm.Sci., 1980, 69, 659-661.

Title : A novel model for prediction solubility in binary solvent system

Authors : M. Barzegar-Jalali ^{1*} , A. Jouyban-Gharamaleki ² , J. Hanaee ² and M.H. Chookhachizadeh-Moghaddam ³

Address: Divisions of ¹ Pharmaceutics and ² Pharmaceutical Chemistry , School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz and ³ Department of Biochemistry, University of Payamenur, Ardabil , Iran.

Abstract:

A new seven parameter model for calculating and predicting solid solubility in binary solvent systems has been presented as follows :

$$\log X_m = A_0 + \frac{A_1}{f'_A} + \frac{A_2}{f'_B} + A_3(f_A - f_B)^2 + A_4(f_A - f_B)^3 + A_5\left(\frac{\delta_1 - \delta_2}{\delta_1}\right)^3 + A_6\left(\frac{V_1 - V_2}{V_1}\right)^3$$

Where X_m is mole fraction solubility of solid, A_0 - A_6 denote the parameters or coefficients of the model, f_A and f_B are volume fractions of the solvents A and B in the absence of the solute in the mixture, δ_1 and δ_2 represent the solubility parameters of the solvent mixture and solute, V_1 and V_2 are molar volumes of the solvent mixture and solute, respectively. f'_A and f'_B are given by $f'_A = 0.96 f_A + 0.02$ and $f'_B = 0.96 f_B + 0.02$, V_1 is calculated by means of $V_1 = f_A \cdot V_A + f_B \cdot V_B$ in which V_A and V_B are molar volumes of the neat solvents A and B. Also, δ_1 is determined from : $\delta_1 = f_A \cdot \delta_A + f_B \cdot \delta_B$ where δ_A and δ_B represent the solubility parameters of the pure solvents.

All the values of δ and V can readily be calculated from the published group contribution tables available in literature. The coefficients of A_0 - A_6 can be easily estimated by means of a multiple regression analysis using an ordinary personal computer. The accuracy and prediction capability of the model were compared with those of six previous models i.e., log-linear, extended Hildebrand, polynomial statistical response mixture, nearly ideal binary solvent (NIBS), modified Wilson and double log-log, using data of 35 systems published in literature. The proposed model was superior to the mentioned models in most cases.