

# Raztopine, topnost in hitrost raztapljanja

Odon Planinšek

1

## Disperzni sistemi

Molekularni  
disperzni sistemi

Prava raztopina  
-tekoča  
-trdna

Koloidni  
disperzni sistemi

Koloidna  
raztopina

Koloidna disperzija

Grobodisperzni  
sistemi

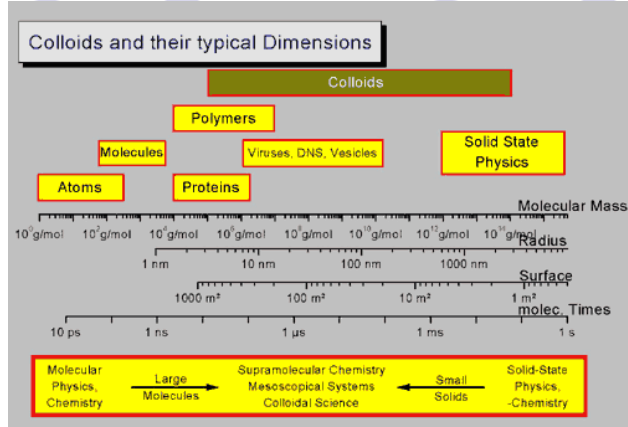
Suspenzije

Emulzije

Pene

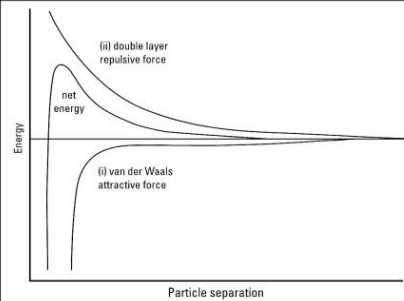
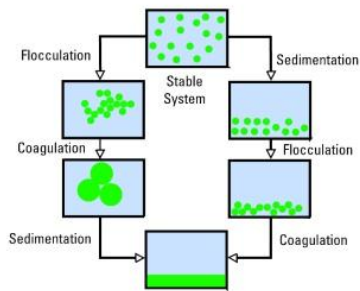
2

# Disperzni sistemi



3

# Disperzni sistemi



4

# RAZTOPINE

## Definicija in vrste raztopin

Raztopine so zmesi dveh ali več komponent, ki tvorijo eno fazo homogeno do molekulskega nivoja. Raztopine so molekularne disperzije topljenca v topilu.

Raztopino sestavljata topilo (ponavadi največji delež) in topljenec, ki ga raztopimo v topilu.

Ločimo:

Prave raztopine, (idealne, neidealne)

Koloidne raztopine



5

# RAZTOPINE

## Raztapljanje

Prehod molekul ali ionov iz trdne faze v raztopino imenujemo raztapljanje

-Nasičena raztopina

-Prenasičena raztopina



6

## PRENASIČENJE IN KRISTALIZACIJA

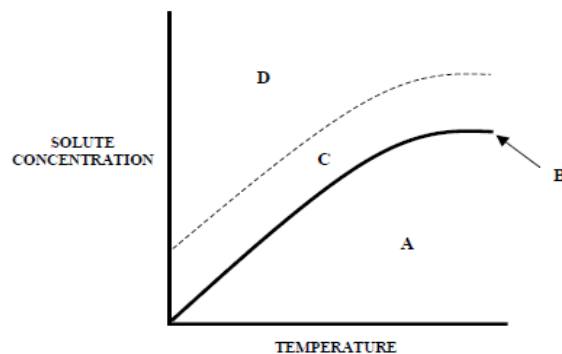
Kristalizacija je ločevalni proces, pri katerem pridobivamo oziroma ločujemo trdno snov na osnovi fazne spremembe tekoče-trdno v homogeni fazi (plin, kapljevina, trdna snov). Je najučinkovitejši postopek pridobivanja kemijsko čistih snovi, zato velikokrat predstavlja končno tehnološko stopnjo čiščenja trdnih snovi. Za sam proces kristalizacije je zelo pomembna koncentracija topljenca v raztopini. Raztopino, ki pri neki temperaturi vsebuje maksimalno množino snovi (topljenca), imenujemo nasičena raztopina. V nasičeni raztopini je kemijski potencial topljenca v ravnovesju s kemijskim potencialom ustrezne trdne faze. Z ohlajanjem nasičene raztopine ali z odparevanjem topila dobimo prenasučeno raztopino. Pri tem topljenec prehaja v trdno fazo in tvori kristale določenih velikosti in oblik. Razlika med kemijskim potencialom topljenca v prenasučeni raztopini ( $\mu_1$ ) in potencialom v nasičeni raztopini ( $\mu_{eq}$ ) je gonilna sila **nukleacije** in **rasti** kristalov.

$$\mu = (\mu_1 - \mu_{eq})$$

[http://en.wikipedia.org/wiki/Chemical\\_potential](http://en.wikipedia.org/wiki/Chemical_potential)

7

## Prenasičenje



Primer topnostnega diagrama za kristalizacijo spojine pri različnih temperaturah.

8

# Prenasičenje

Stanje prenasíčenja lahko dosežemo s povečevanjem koncentracije topljenca ali znižanjem topnosti topljenca.

Metode za povečanje koncentracije:

- odparevanje topila
- raztapljanje nestabilne trdne oblike (pretvorba amorfne oblike v kristalno, brezvodne v hidrat, bolj topnega polimorfa v manj topnega, soli v prosto kislino ali bazo)

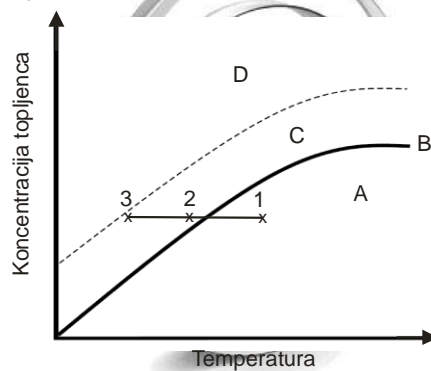
Metode za znižanje topnosti:

- sprememba temperature
- dodatek topila ali pomožnih snovi, ki znižajo topnost učinkovine (netopilo)
- sprememba pH
- dodatek ionov, ki prispevajo k znižanju topnosti topljenca (izsoljevanje)

9

# Nukleacija

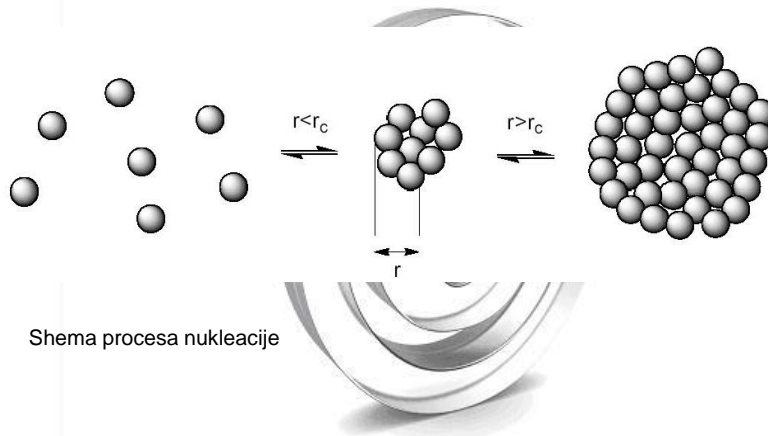
Razlog za obstoj prenasíčenega stanja je v energijski barieri, ki jo imenujemo aktivacijska prosta energija kalitve. To pomeni, da prenasíčenje raztopine do neke meje ne povzroči kristalizacije.



Slika 1: Primer topnostnega diagrama za kristalizacijo spojine pri različnih temperaturah.

10

# Nukleacija



11

# Nukleacija

Merjenje širine metastabilnega območja večinom izvajamo na dva načina. Pri prvi metodi raztopine hitrost ohlajamo do določene temperature in merimo čas potreben za nastanek kristalov. Ko postane ta čas kratek smo dosegli mejo metastabilnega območja. Pri drugi metodi raztopino ohlajamo z določeno hitrostjo in beležimo temperaturo pri kateri začnejo nastajati prvi kristali. Temperatura kjer se to zgodi je odvisna od hitrosti ohlajanja.

Podatki o metastabilnem območju pri določenih pogojih kot so sestava, hitrost ohlajanja in mešanje, so pomembni, saj želimo kristalizacijo izvajati stran od roba metastabilnega območja. Tako je merjenje širine metastabilnega območja pri ustreznih pogojih zelo pomembno in vredno časa za njegov izračun.

12

# Nukleacija in rast kristalov

Proces kristalizacije poteka v dveh fazah:

## 1. nukleacija ali nastanek kristalnih jeder

- Homogena tvorba jeder je posledica naključnih sprememb temperature in koncentracije v raztopini na molekularni ravni
- Heterogena tvorba jeder nastane ob dodajanju kristalnih semen, trdnih delcev ali nečistot.

Ob visoki temperaturi, hitrem ohlajanju, veliki hitrosti mešanja in majhni molekularni masi topljenca nastanejo številna majhna jedra, ki omogočajo rast majhnih igličastih in ploščatih kristalov. Pri počasnem ohlajanju nastane malo jeder iz katerih rastejo veliki kristali.

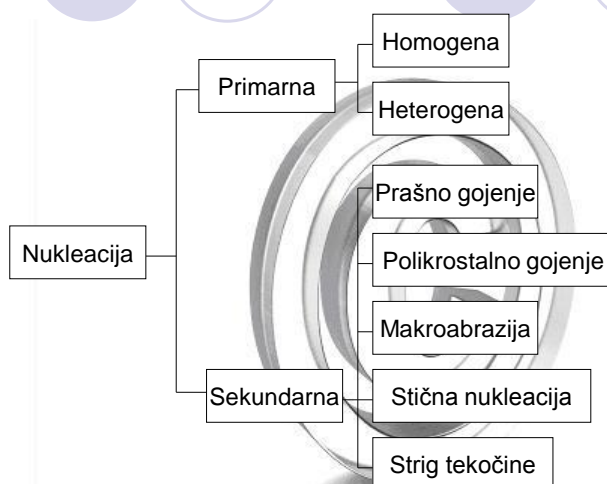
## 2. rast kristalov iz jeder

Stabilna kristalna jedra po nukleaciji rastejo v makroskopske kristale. Gonilna sila za rast kristalov je prenasajenje raztopine.

Nepoznavanje mehanizmov kristalizacije lahko privede do neželenih ali neznanih sprememb v morfologiji nastalih delcev, ki ogrožajo razvoj farmacevtske oblike.

13

# Nukleacija



Mehanizmi nukleacije kristalov

14

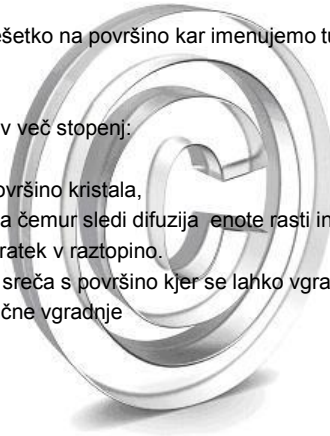
# Rast kristalov

Sestavljen je iz dveh glavnih korakov:

- masni transport iz raztopine na površino kristala z difuzijo, konvekcijo ali kombinacijo obeh mehanizmov,
- vgradnje snovi v kristalno rešetko na površino kar imenujemo tudi proces reakcije na površini.

Drugi korak lahko razdelimo v več stopenj:

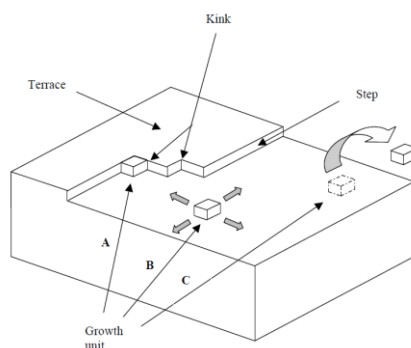
- adsorpcijo enote rasti na površino kristala,
- sprostitev dela molekul topila čemur sledi difuzija enote rasti in njena vgradnja v kristalno rešetko ali njen povratek v raztopino.
- v primeru, da se enota rasti sreča s površino kjer se lahko vgradi, izgubi solvatacijsko topilo preden pride do dokončne vgradnje



15

# Rast kristalov

Najpomembnejša lastnost kristalov za njihovo rast je obstoj tako imenovanih zank. To so področja na površini kristala, ki so sposobna uloviti enote rasti, ki prihajajo iz raztopine in jih integrirati na svojo površino. Pojav lahko opišemo z uporabo TLK (Terrace-Ledge-Kink, »terasa-polica-zanka«) modela rasti kristala kot je prikazano na sliki.



Slika : Shematična predstavitev modela rasti kristala

16



## Kristali

- Kristali so trdne snovi v katerih so atomi urejeni v periodično ponavljajočem se vzorcu, ki se rasteza v treh dimenzijah. Medtem ko so vsi kristali trdne snovi, vse trdne snovi niso kristali. Snovi, ki so urejene na kratkih razdaljah, na daljših pa ne, so nekristalinične oziroma amorfne. Mnoge snovi lahko odvisno od pogojev rasti tvorijo trdno snov, ki je kristalna ali amorfna. Prav tako lahko ob isti kemijski sestavi tvorijo različno urejene tridimenzionalne strukture zaradi različne razporeditve atomov. Poleg tega lahko mnoge snovi kljub isti ureditvi atomov v prostoru tvorijo delce različnih oblik oziroma morfologije. Takšne razlike opazujemo najpogosteje z elektronskim mikroskopom. Proučevanje prostorske ureditve atomov v delcih pa je bolj zahtevno. S tem področjem se ukvarja kristalografija. V nadaljevanju bomo obravnavali osnove kristalov, različne strukture, ki ji tvorijo predvsem organske molekule in njihov pomen v farmaciji.

17

## Simetrija kristalov in kristalni sistemi

Kadar spojina obstaja v več kot le eni kristalni obliki (polimorf ali solvat) ima vsaka od teh oblik drugačno tridimenzionalno razporeditev atomov. Posledično imajo različne kristalne oblike, različne fizikalno-kemijske lastnosti.

Mnoge geometrijske oblike, ki se pojavljajo v kristalih so do neke stopnje simetrične. Simetrijske elemente uporabljamo za klasifikacijo kristalov. Trije enostavni simetrijski elementi so:

- -simetrijska točka,
- -simetrijska os,
- -simetrijska ploskev.

18

# Simetrija kristalov in kristalni sistemi

Kocka ima en center simetrije, trinajst simetrijskih osi in devet ploskev simetrije (Slika).

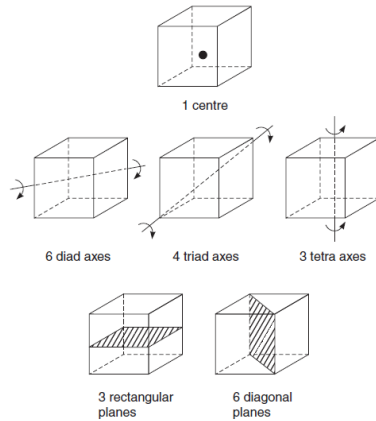


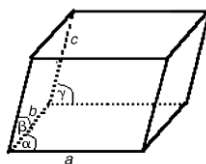
Figure 1.1 Symmetry in the cube

Slika: Simetrijski elementi kocke.

19

# Kristali

- Z geometrijskega gledišča (brez upoštevanja eksaktne prostorske razporeditve atomov), lahko vsak kristal opišemo z najmanjšo ponavljajočo se translacijsko enoto v treh dimenzijah imenovano osnovna celica. Opišemo jo lahko s tremi osmi (označenimi z  $a$ ,  $b$  in  $c$ ) in koti med njimi (označenimi z  $\alpha$ ,  $\beta$  in  $\gamma$ ) imenovanimi parametri celice. Razmerja med šestimi parametri celice določajo kateremu od sedmih kristalnih sistemov pripada določen kristal.



Slika: Primer osnovne celice

20

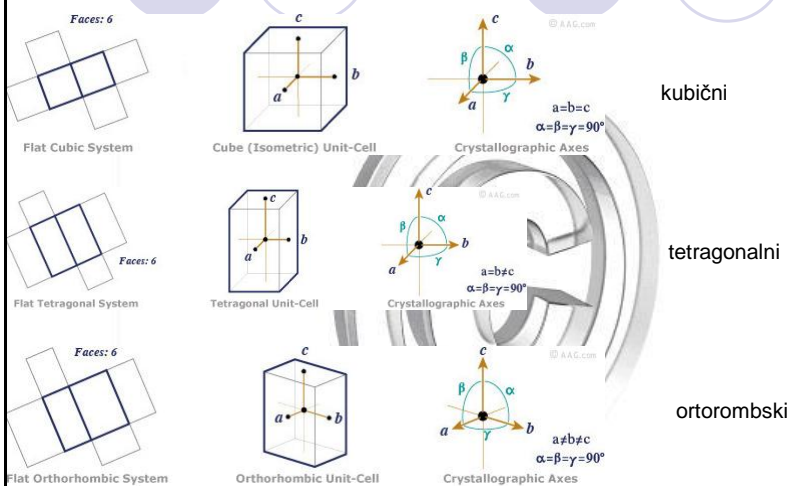
# Kristalni sistemi

Preglednica 1: Kristalni sistemi in parametri osnovne celice

Kristalni sistem	Razmerja med parametri kristalne celice
kubični	$a=b=c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Tetragonalni	$a=b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Ortorombski	$a \neq b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Rombohedralni ali trigonalni	$a \neq b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$
heksagonalni	$a \neq b \neq c$ $\alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$
Monoklinski	$a \neq b \neq c$ $\alpha = \gamma = 90^\circ, \beta \neq 90^\circ$
Triklinski	$a \neq b \neq c$ $\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$

21

# Kristalni sistemi



22

# Kristalni sistemi

**rombohedralni**

**heksagonalni**

**monoklinski**

**triklinski**

23

# Kristali

- Za identifikacijo kristalov in določitev kristalne strukture uporabljamo rentgensko difrakcijo. Atomi v kristalu so tridimenzionalno pravilno urejeni. Rentgenski žarki kot elektromagnetno valovanje imajo valovne dolžine podobnih velikosti, kot so razdalje med atomi v kristalu. Ko monokromatski žarek rentgenskega sevanja usmerimo v kristal v določeni smeri, pride do odboja. Odbiti žarki se v določenih smereh ojačajo (pride do interference), kar vodi v uklon. Razpored uklonskih maksimumov je odvisen od vrste atomov v kristalni rešetki in od njihove prostorske razporeditve. Razdaljo med ploskvami v kristalu  $d$  lahko izračunamo če poznamo valovno dolžino ( $\lambda$ ) rentgenskih žarkov in eksperimentalno določen Braggov kot  $\theta$  (kot med žarkom, ki prehaja skozi kristal in uklonjenim žarkom).

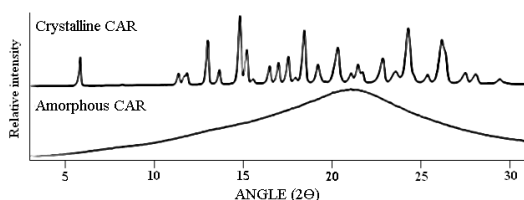
$$\lambda = 2d \sin \theta$$

24

$$\lambda = 2d \sin \theta$$

## Kristali

- Najbolj učinkovita metoda, ki jo lahko uporabimo za določanje kristalne strukture je tehnika vrtenja kristala. Pripraviti moramo kakovosten monokristal (z najmanjšo dimenzijo velikosti 0,1 mm), ki mu s to metodo lahko natančno določimo kristalno strukturo. Za merjenje uporabljamo monokromatsko svetlobo, kristal pa vrtimo relativno glede na vhodni žarek.
- Na področju farmacije pogosto uporabljamo rentgensko praškovo analizo. Za analizo uporabimo majhne delce praška. V tem primeru nam ni treba izdelati ustrezno velikih monokristalov. Metoda temelji na dejstvu, da so delci v vzorcu naključno porazdeljeni kar omogoča, da so za uklon vhodnega žarka prisotne vse ploskve v kristalu. Oblika difrakcijskega spektra je značilna za posamezno kristalno strukturo in omogoča kemijsko identifikacijo vzorca. Na isti način lahko iz difrakcijskega spektra sklepamo na amorfnost analiziranega vzorca. Pri identifikaciji spojine, ki smo jo analizirali z rentgensko praškovo analizo si lahko pomagamo z ustrezno bazo podatkov (Joint Committee on Powder Diffraction Standards 1990), ki hrani več desetisoč spektrov. Obstajajo tudi računalniški programi s pomočjo katerih lahko rešujemo kristalno strukturo vzorca, ki smo ga analizirali s praškovo analizo [41]. To je še posebej pomembno, kadar nam ne uspe izdelati monokristala.



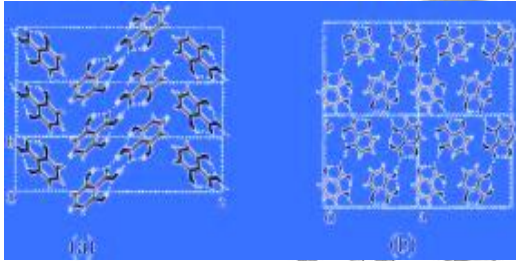
25

## Polimorfizem

Pojav, da lahko neka spojina tvori več kristalnih oblik imenujemo polimorfizem. Kadar različne kristale tvori kemijski element govorimo o alotropiji. Na nastanek različnih kristalnih oblik vplivajo pogoji kristalizacije kot so temperatura, tlak, prisotnost nečistot, hitrost rasti in drugi. Različne kristalne oblike imajo isto kemijsko sestavo in različne fizikalno-kemijske lastnosti. Lastnosti, ki se pri različnih kristalnih oblikah iste snovi lahko razlikujejo so: gostota, toplotna kapaciteta, tališče, toplotna prevodnost. Sprememba kristalne strukture povzroči tudi spremembo zunanje oblike kristala. To je pomemben parameter, ki ga moramo nadzirati pri kristalizaciji v industriji. Pogosto se zgodi, da kristalna oblika spojine v svoji strukturi vsebuje tudi molekule topila. Govorimo o solvatih oziroma o hidratih kadar je topilo voda. V primeru, da je v kristalni celici poleg spojine še topilo govorimo o pseudopolimorfizmu

26

## Allotropes



Allotrope:  
The purest form of a  
polymorphism because  
it contains only one  
element.

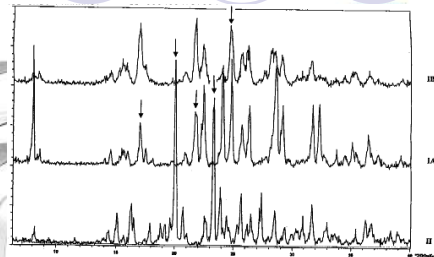
Diagram of the allotropes of carbon.

Carbon, sulfur, tin, and phosphorus exhibit  
allotropism.

27

## X-Ray Powder Diffraction

X-ray powder diffraction is the  
most commonly used  
technique to identify and  
distinguish between  
polymorphs.



The diffraction angle depends solely on the  
crystalline spacing and the peaks can be used to  
determine which polymorphs is present.

28

## Different Polymorphs

### May have different

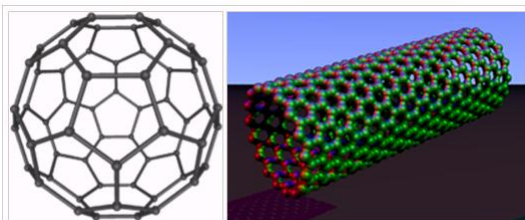
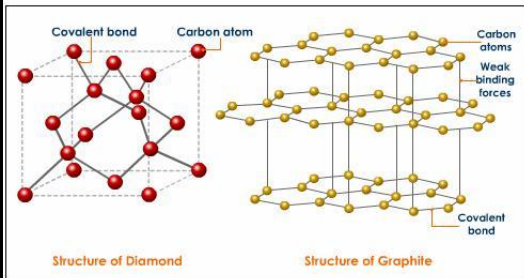
- Solubilities
- Rates of dissolution
- Melting points
- Heats of solution
- Spectra (IR, X-ray)
- Solid state (rheological) properties
  - e.g. bulk density, wettability, ease of milling, granulation, compression
  - All important in formulation

## Polymorphism

### Affected by

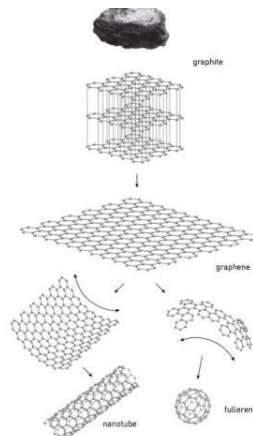
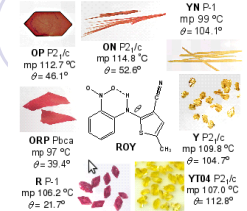
- Level of supersaturation
- Temperature
- Rate of cooling
- Rate of agitation
- Seeding
- Impurities
- Nature of solvent (polarity)

# Polimorfizem



Buckminsterfullerene  $C_{60}$  (left) and carbon nanotubes (right) are two examples of structures in the fullerene family.

Same molecule, different solids (polymorphs)



31

## RAZTOPINE

### Mehanizem raztapljanja

- 1-medfazna interakcija
- 2-migracija molekul topljenca

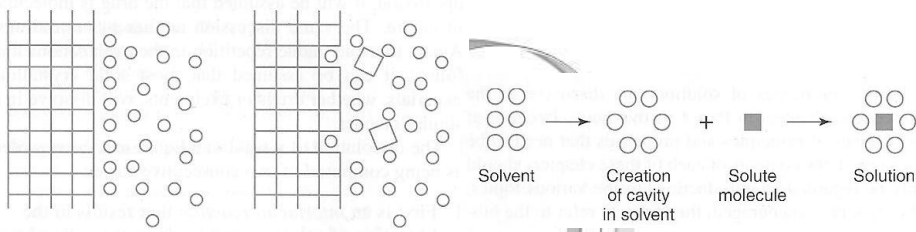


32



# RAZTOPINE

## Mehanizem raztapljanja



Shema zamenjave molekul kristala z molekulami topila

Nastanek votline v topilu kot mehanizem raztapljanja

33

# RAZTOPINE

## Mehanizem raztapljanja

Difuzija skozi mejni sloj.

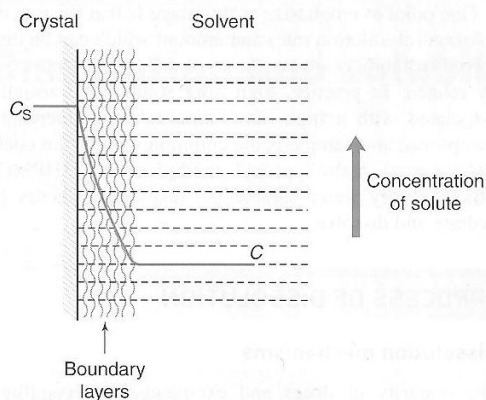


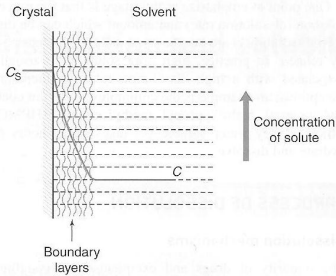
Diagram mejne površine in spreminjanje koncentracije v odvisnosti od razdalje od površine raztapljajočega se kristalnega delca

34

# RAZTOPINE

## Hitrost raztapljanja trdnih snovi v tekočinah

Fick-ov zakon opisuje hitrost difuzije:



$$\frac{dC}{dt} \propto \Delta C$$
$$\frac{dC}{dt} = k \Delta C$$
$$\frac{dC}{dt} = k(C_s - C)$$

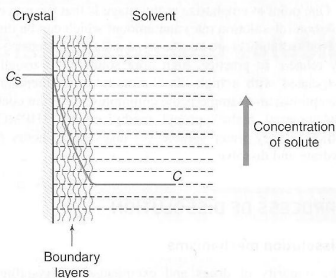
$C_s$ -topnost  
 $C$ -koncentracija  
 $t$ -čas  
 $K$ -konstanta  $-(s^{-1}$ -hitrostna konstanta raztapljanja)

35

# RAZTOPINE

## Hitrost raztapljanja trdnih snovi v tekočinah

Noyes Whitney (1897)



$$\frac{dm}{dt} = \frac{k_1 A \Delta C}{h}$$
$$\frac{dm}{dt} = \frac{k_1 A (C_s - C)}{h}$$

$C_s$ -topnost  
 $C$ -koncentracija  
 $t$ -čas  
 $k_1$ -difuzijski koeficient  
 $A$ -površina  
 $h$ -debelina difuznega sloja

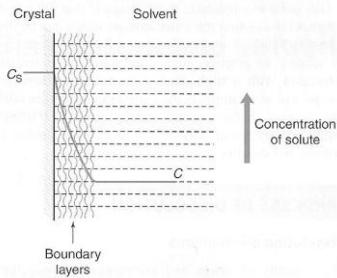
36

## RAZTOPINE

Hitrost raztapljanja trdnih snovi v tekočinah

“SINK, NESINK” pogoji

$$\frac{dm}{dt} = \frac{k_f A (C_s)}{h}$$



37

## RAZTOPINE

Dejavniki, ki vplivajo na hitrost raztapljanja

Parameter v Noyes-Whitneyevi enačbi	Se spreminja z
A-površina neraztopljenega topjenca	Velikostjo delcev, dispergiranostjo delcev v topilu, poroznostjo trdnih delcev.
$C_s$ -topnost topjenca v topilu	Temperaturo, lastnostjo topila, ki je povezana s kemijsko sestavo, kristalno obliko topjenca, prisotnostjo pomožnih snovi.
C-koncentracija topjenca v raztopini ob času t	Prostornino topila, kakršnikoli procesom, ki odstranjuje topjenec iz raztopine.
K-konstanta hitrosti raztapljanja	Debelino mejnega sloja, difuzijskega koeficienta topjenca v topilu.

38

## Definicija topnosti

- Topnost je največja količina topljenca, ki z dano prostornino topila tvori homogeno disperzijo pri določeni temperaturi. Odvisna je od kemijskih lastnosti topljenca in topila, ki določajo vzajemne interakcije.
- Farmakopejsko podajanje topnosti je opisno (naslenja preglednica)



39

## Topnost

Opis	Približni volumen topila v mililitrih na gram topljenca
Zelo lahko topen	Manj kot 1
Lahko topen	Od 1 do 10
Zmerno topen	Od 10 do 30
Težko topen	Od 100 do 1000
Zelo težko topen	Od 1000 do 10000
Skoraj netopen	Več kot 10000

40

## Izražanje koncentracije

- Koncentracija topjenec-raztopina
- Odstotki

$$\text{koncentracija v \%} = \frac{\text{masa topjenca}}{\text{prostornina raztopine}} \times 100$$

- Deli topjenca v delih topila
- Molarnost
- Molalnost
- Molski delež

$$\text{Molski delež } (x_1) = \frac{n_1}{n_1 + n_2}$$

$n_1, n_2$  - moli topjenca in moli topila

- Miliekvivalenti in normalne raztopine

$$1mEq = \frac{\text{masa iona v mg}}{\text{valenca}}$$

41

## SOLUBILIZACIJA

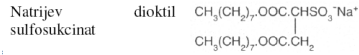
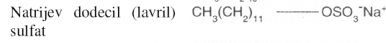
Ločiti moramo ožji in širši pomen izraza solubilizacija. Natančno pomeni solubilizacija pripravo termodinamsko stabilne izotropne raztopine v vodi težko topne spojine, v prisotnosti amfifilnih spojin pri ali nad njihovo kritično micelarno koncentracijo. Širše pomeni solubilizacija povečanje topnosti v vodi težko topnih spojin z uporabo sotopil, tvorbo kompleksov, uporabo PAS ali dodatkom hidrotropnih spojin.

42

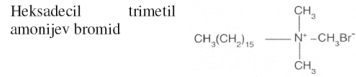
# POVRŠINSKO AKTIVNE SNOVI

Površinsko aktivna snov    hidrofobni del    hidrofilni del molekule

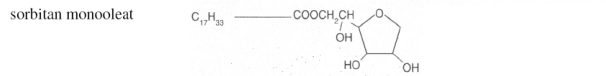
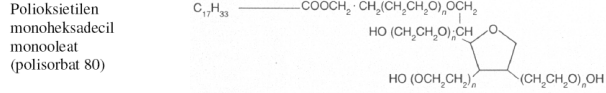
## Anionska



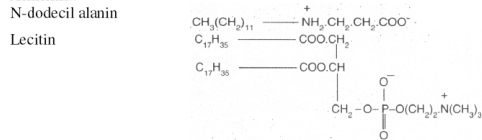
## Kationska



## Neonska



## Amfilina



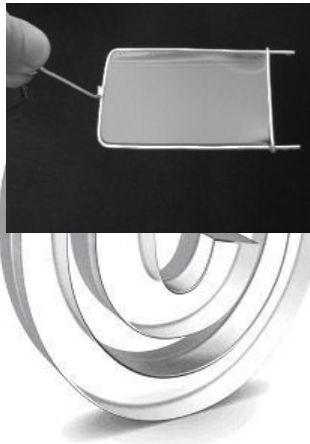
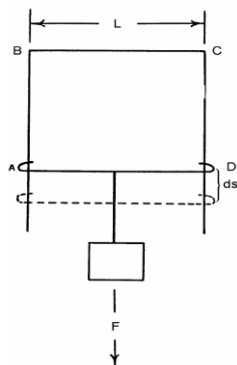
Hidrofilni del

Lipofilni del

Slika: Shematski prikaz molekule površinsko aktivne snovi

43

# POVRŠINSKA NAPETOST

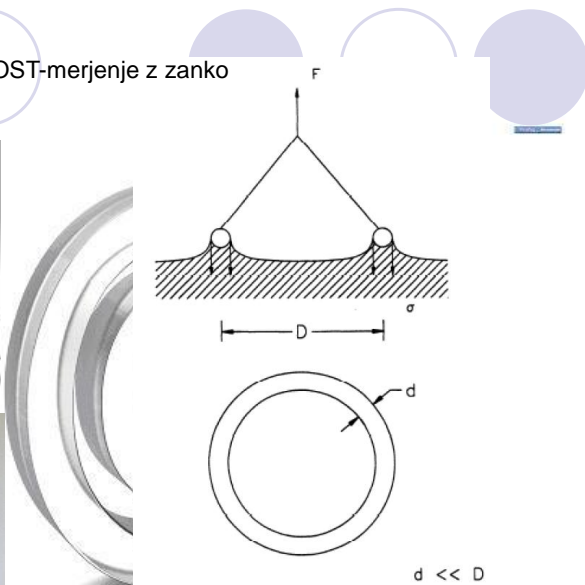
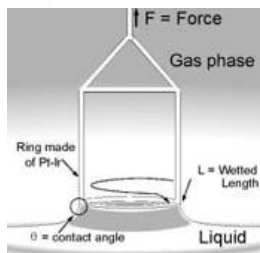


$$\gamma = \frac{\Delta W}{\Delta S}$$

$$\gamma = \frac{F_b}{2L}$$

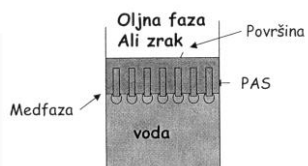
44

## POVRŠINSKA NAPETOST-merjenje z zanko

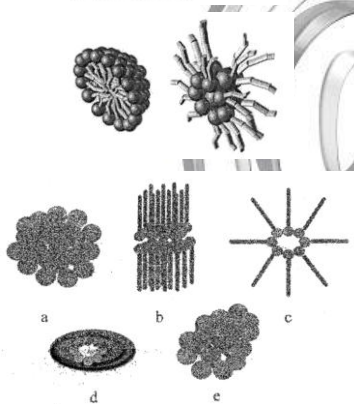


45

## POVRŠINSKO AKTIVNE SNOVI



Slika: Orientiranje molekul PAS na medfazi oziroma površini pri nizkih koncentracijah.

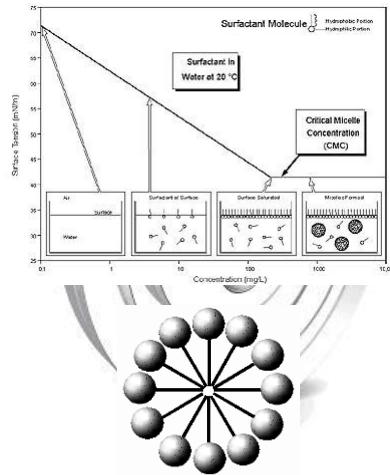


Slika: Primera zgradbe micela v vodi (levo) ali olju (desno).

Slika 10: Nekatere oblike micelov: a-sferična, b-lamelarna, c-inverzno sferična, d-ploščata elipsoidna, e-raztegnjena cilindrična.

46

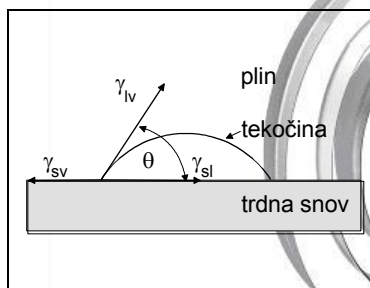
## DOLOČITEV KRITIČNE MICELNE KONCENTRACIJE



47

## SOLUBILIZACIJA S POVRŠINSKO AKTIVNIMI SNOVMI

PAS vplivajo na raztapljanje učinkovine z različnimi mehanizmi, med katerimi je pomembno izboljšanje močenja, ki lahko pripomore k večji hitrosti raztapljanja z ali brez vpliva na topnost.



Ravnovesje sil med tremi površinskimi napetostmi, ki jim je izpostavljena kapljica tekočine po nanosu na trdno površino

48



## SOLUBILIZACIJA S POVRŠINSKO AKTIVNIMI SNOVMI

PAS poleg izboljšanja močenja pri koncentracijah nad kritično micelarno koncentracijo solubilizirajo učinkovino v micelu in tako povečajo navidezno topnost.

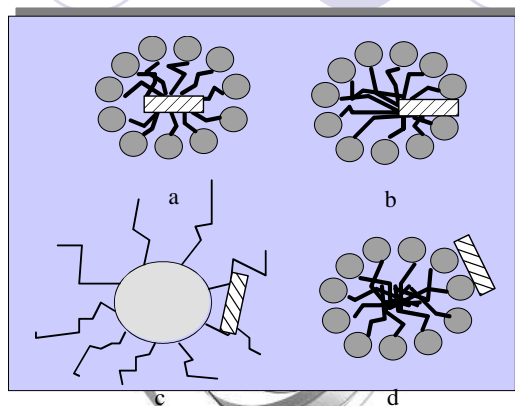
$$\frac{dm}{dt} = \frac{DA}{h}(c_s - c)$$

dm/dt-hitrost raztapljanja  
 A-površina  
 D-difuzijski koeficient  
 h-debelina difuzijske plasti  
 $c_s$ -ravnotežna topnost  
 c-koncentracija ob določenem času t



49

## SOLUBILIZACIJA S POVRŠINSKO AKTIVNIMI SNOVMI



Področja solubilizacije učinkovine v micelu: a - v sredici, b - v področju palisad (v sredici in skorji micela), c - v hidratiranem področju skorje, d - v primeru ionskih površinskih snovi je učinkovina združena z električnim dvoslojem.

50

## HIDROTROPNA SOLUBILIZACIJA

-Hidrotropne spojine je prvi opredelil Neuberg (1916) kot soli kovin z Organskimi kisljinami, ki v mnogo višjih koncentracijah kot PAS, zelo povečajo topnost v vodi težko topnih spojin in pri tem ne tvorijo micelov .  
-Saleh je leta 1985 predlagal definicijo hidrotropnih snovi, ki pravi, da so to spojine, ki pri določenih koncentracijah inducirajo agregacijo v obliki skladov. Na ta način znatno povečajo vodotopnost organskih snovi, ki se drugače v vodi težko raztapljajo. Sprva so med hidrotrope prištevali anionske spojine, danes pa vemo, da so te snovi lahko anionske, kationske ali neionske (natrijev benzoat, natrijev salicilat, natrijev gentizat, etanolamid, gentizinska kislina, lizin, urea, p-aminobenzoil klorid, prokainijev klorid, kinokainijev klorid, resorcinol, pirogalol).

51

## HIDROTROPNA SOLUBILIZACIJA

Za hidrotropne spojine je značilen pozitiven odklon od premice v diagramu odvisnosti topnosti v vodi težko topne spojine od koncentracije Dodanega hidrotropa (slika). Odklon od linearnosti pri višjih koncentracijah hidrotropa kaže, da lahko sodeluje pri povečani topnosti več mehanizmov (tvorba kompleksa in "salting in" učinek)

S (mg/L)

Topnost učinkovine (S) v raztopini hidrotropne spojine (C).

52

## HIDROTROPNA SOLUBILIZACIJA

merjena lastnost



visk

gost

spec

Odvisnost različnih lastnosti raztopine hidrotropa v odvisnosti od koncentracije (C).

53

## SOLUBILIZACIJA S KOMPLEKSIRANJEM

Kompleksiranje je interakcija dveh snovi, topjenca in liganda, ki tvorita koordinacijsko spojino (na nek atom ali ion so vezani ligandi) z znano stehiometrijo. Na področju povečevanja topnosti ločimo asociacijske in Inkluzijske komplekse.

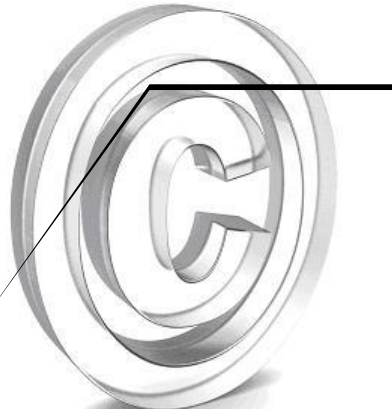
-Asociacijski kompleksi nastanejo s prekrivanjem planarnih delov aromatskih molekul.

-Inkluzijski kompleks nastane, ko se nepolarna molekula (učinkovina) ali njen nepolarni del vključi v nepolarno notranjost druge molekule. Na ta način se zmanjša stik med vodo in nepolarnim delom učinkovine.

54

## SOLUBILIZACIJA S KOMPLEKSIRANJEM

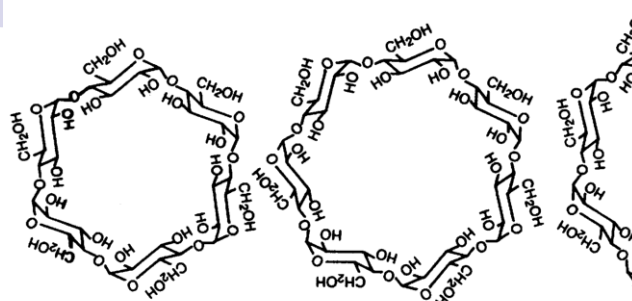
S (mg/L)



Solubilizacija učinkovine (S) v odvisnosti od koncentracije liganda.

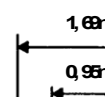
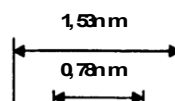
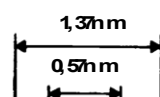
55

## SOLUBILIZACIJA S KOMPLEKSIRANJEM



$\alpha$ -CD

$\beta$ -CD



Struktura in dimenzije ciklodekstrinov .

56

## Trdne disperzije

Trdna disperzija je disperzija ene ali več aktivnih komponent v inertnem nosilcu, oziroma matriksu, ki je v trdnem agregatnem stanju. Nastanejo lahko naslednje strukture

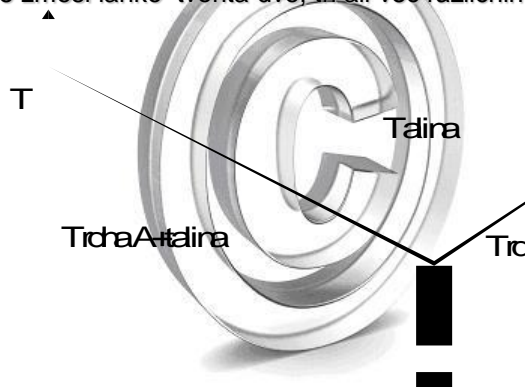
- enostavne evtektične zmesi,
- trdne raztopine,
- steklaste raztopine in steklaste suspenzije,
- amorfni precipitati v/n kristalnem nosilcu,
- kompleksne spojine,
- kombinacije zgoraj naštetih struktur.

57

## Trdne disperzije

### Evtektična zmes

Evtektična zmes (eutektos gr.-snov z nizko temperaturo tališča) je razmerje komponent, ki imajo v sistemu najnižjo temperaturo kristalizacije. Komponente se mešajo v tekoči fazi, v trdni fazi pa ne. Evtektične zmesi lahko tvorita dve, tri ali več različnih komponent



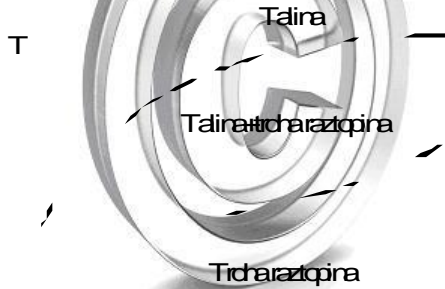
Fazni diagram evtektične zmesi (E-evtektična točka)

58

## Trdne disperzije

### Trdna raztopina

Sestavini trdne raztopine kristalizirata v obliki homogenega enofaznega sistema. Velikost delcev zdravilne učinkovine je v takšnem sistemu zmanjšana na molekularni nivo. Zato se iz takšne disperzije zdravilna učinkovina hitreje raztoplja, kot iz enostavne eutektične zmesi (7). Hitrost raztapljanja učinkovine določa hitrost raztapljanja pomožne snovi, ki tvori trdno raztopino. ▲

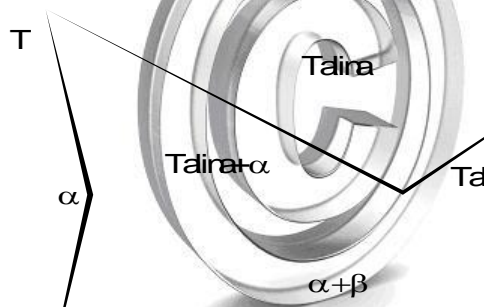


Fazni diagram dveh snovi (A in B), ki tvorita trdno raztopino v vseh razmerjih. <sup>59</sup>

## Trdne disperzije

### Trdna raztopina

Topnost ene komponente v drugi je pri trdnih raztopinah ponavadi omejena. Take primere najdemo predvsem pri obravnavi eutektičnih zmesi. Vsaka od komponent do neke meje izkazuje sposobnost raztapljanja druge komponente. ▲



Prisotnost trdnih raztopin v eutektični zmesi komponent A in B,  $\alpha$  in  $\beta$  sta področji tvorbe trdne raztopine.. <sup>60</sup>

## Trdne disperzije

Glede na velikost molekul komponent ločimo substitucijske in intersticijske trdne raztopine. Pri prvih so molekule topjenca v kristalni mreži zamenjane z molekulami topila (slika A). V tem primeru se velikosti molekul topjenca in topila naj ne bi razlikovali za več kot 15%. Kadar pa so te razlike večje (>59%), se lahko molekule topjenca vključijo v intersticijski prostor molekul topila (slika B).



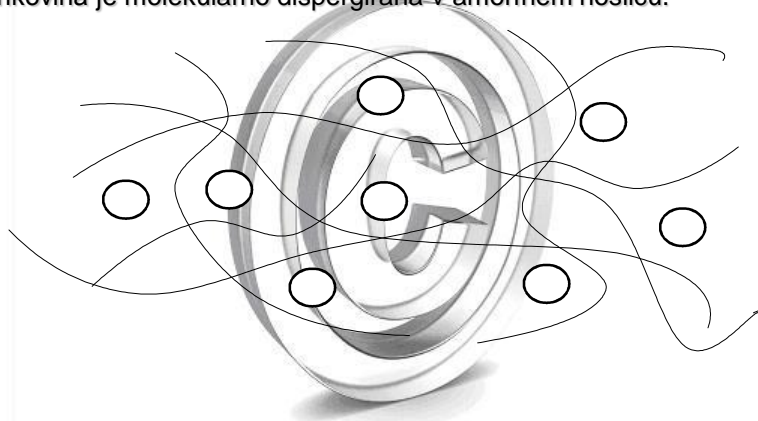
Prikaz substitucijske (A) in intersticijske trdne raztopine (B).

61

## Trdne disperzije

### Steklaste raztopine in steklaste suspenzije

Steklaste raztopine lahko opredelimo tudi kot amorfne trdne raztopine. Učinkovina je molekularno dispergirana v amornem nosilcu.



Schema amorfne trdne raztopine

62