

Софийски Университет “Св. Климент Охридски”

Факултет по Химия и Фармация

Катедра Фармацевтична и приложна органична химия

Захари Пенков Винаров

**Подобряване на разтворимостта на
хидрофобни лекарствени вещества чрез
солюбилизация в мицели на ПАВ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертация, представена за присъждане на образователната и
научна степен “Доктор”

Професионално направление 7.3 Фармация,
Технология на лекарствените форми и биофармация

София, 2020

Обобщена информация за дисертацията

- Дисертацията съдържа 77 страници, 33 фигури и илюстрации и 4 таблици.
- Цитирани са 110 литературни източника.
- Дисертацията се основава на 2 публикации, върху които са забелязани 39 цитата.
- Номерацията на главите, фигурите и таблиците в автореферата съответства на тази от дисертацията.

Съдържание

Глава 1. Увод	1
Глава 2. Използвани материали и методи	4
Глава 3. Солюбилизация на прогестерон	7
Глава 4. Солюбилизация на фенофибрат и даназол	14
Основни изводи от дисертацията	27
Приноси на дисертацията	27
Литература	28

Глава 1. Увод

За да може едно вещество да се резорбира в стомашно-чревния тракт (СЧТ), то трябва да е разтворимо в тази среда и в същото време – да може да преминава през мембраните на ентероцитите. Концепцията за ролята на разтворимостта и мембранната проницаемост на ЛВ в определянето на оралната бионаличност, е развита от т.нар. биофармацевтична класификационна система, предложена през 1995 г. от Amidon et al. [1]. Биофармацевтичната класификационна система разделя лекарствените вещества (ЛВ) на четири класа, в зависимост от тяхната разтворимост и чревна проницаемост. Чревната проницаемост е свързана със способността на молекулите на ЛВ да преминават през липофилните клетъчни мембрани на ентероцитите, което е необходимо условие за абсорбцията на ЛВ [2]. Веществата от клас I (висока разтворимост, висока проницаемост) обикновено се характеризират с висока орална бионаличност. За разлика от тях, ЛВ от клас IV (ниска разтворимост, ниска проницаемост) имат много ниска или силно варираща орална бионаличност.

Важната роля на разтворимостта и чревната проницаемост за оралната резорбция на ЛВ ги прави част от основните параметри използвани във физиологично-базираните фармакокинетични модели (physiologically-based pharmacokinetic models или PBPK models)[3–5]. Използването на точни стойности за разтворимостта на ЛВ и неговата солюбилизация в СЧТ е едно от необходимите условия за подобряване на способността на физиологично-базираните фармакокинетични модели да предсказват оралната бионаличност [6–8].

Трите изследвани в дисертацията ЛВ (прогестерон, даназол и фенофибрат) попадат в клас II на биофармацевтичната класификационна система [9,10]: ЛВ с ниска разтворимост и висока мембранна проницаемост. Макар ниската разтворимост на тези ЛВ да затруднява оралното им доставяне, технологията на лекарствените форми предлага възможни решения за преодоляването на този проблем, чрез разработването на технологии и подходи за повишаване на разтворимостта [11–13].

Разтворимостта е константа за дадена двойка вещество и разтворител (при постоянна температура). Солюбилизацията на ЛВ в разтвори на повърхностно-активни вещества (ПАВ) повишава *привидната* разтворимост на ЛВ: молекулите на ЛВ се включват в

колоидни агрегати (мицели), които са изотропно разпределени в разтвора [14–16]. Мицелите са самоорганизиращи се структури, които се образуват спонтанно в разтвори на амфибилни вещества след достигане на определена критична концентрация [17].

Експериментално е показано, че разтворимостта на хидрофобни ЛВ нараства с увеличаване на концентрацията на ПАВ в разтвора [18,19]. Движещата сила за солюбилизацията е разликата в стандартния химичен потенциал на молекула ЛВ, разтворена във вода, и такава, намираща се в структурата на мицела от ПАВ.

Солюбилизацията на ЛВ в мицеларни разтвори на ПАВ е широко изследвана област [61,71,73–84]. Ефектът на алкилсулфати, полисорбати, етоксилирани алкохоли, етоксилирани алкилови естери и алкилтриметиламониев бромиди върху разтворимостта на различни ЛВ е изследван от редица автори. В много от тези изследвания обаче се съобщават резултатите за измерената разтворимост на ЛВ в дадения разтвор на ПАВ или серия от ПАВ, без да се анализира връзката между химичната структура на ПАВ и солюбилизационния капацитет. Очевидна е също липсата на консенсус относно основните механизми, които водят до силните ефекти на главата и опашката на ПАВ върху солюбилизацията. Следователно, въпреки значителните усилия, насочени към изследването на солюбилизацията на ЛВ в разтвори на ПАВ, все още е налице липса на задълбочено разбиране на молекулните механизми и взаимодействия, които определят разтворимостта на ЛВ в мицеларни разтвори на ПАВ. Съответно, липсват и ясни критерии за подбор на ПАВ с цел повишаване на разтворимостта на това ЛВ.

Основната цел на дисертацията е да изясни как молекулната структура на ПАВ и ЛВ определят солюбилизационния капацитет на мицелите (съответно и разтворимостта на ЛВ) и да даде физикохимична интерпретация на наблюдаваните ефекти. За да бъде изпълнена тази цел, бяха дефинирани следните задачи:

(А) Да се проведе системно изследване на солюбилизацията на 3 хидрофобни ЛВ (прогестерон, даназол и фенофибрат) от широк набор от ПАВ.

(Б) Да се установят основните тенденции и зависимости в получените данни и да се дефинират възможни механизми и хипотези, които обясняват тези резултати.

(В) Да се проведат целеви експерименти за проверка на представените хипотези чрез използване на моделни хидрофобни вещества и/или подходящи допълнителни експериментални техники.

В Глава 2 от дисертацията са описани всички използвани материали и методи. С цел въвеждане на читателя в използвания изследователски подход, първо са представени резултатите за едно от изследваните ЛВ (прогестерон, Глава 3), а след това, използвайки аналогична структура на изложението, са представени резултатите за даназол и фенофибрат (Глава 4). В Глава 4 е включено и сравнение между данните, получени за прогестерон и тези, получени за даназол и фенофибрат. В края на автореферата са обобщени основните приноси на дисертацията, след което са представени публикациите по дисертацията, представяния на научни форуми и цитираната литература.

Глава 2. Използвани материали и методи

2.1. Материали

За изследване на връзката между химическата структура на ПАВ и солюбилизацията на ЛВ в мицелите бяха използвани три ЛВ, едно моделно хидрофобно вещество и общо 20 вида ПАВ. Изследваните ЛВ включват две вещества със стероидна структура, използвани в гинекологичната практика (женски полови хормони и аналози), прогестерон и даназол, едно ЛВ от групата на фибратите с ароматна структура (фенофибрат) и едно моделно хидрофобно вещество с много ниска полярност, аналог на стероидните полови хормони (андростан).

Изследвани бяха хомоложни редове (в границите от C_{10} до C_{18}) на ПАВ с различен заряд: нейонни (полисорбати; етоксилерани алкохоли), анионни (алкилсулфати) и катионни (триметиламониеви бромиди). Изследван беше също и ефектът на броя етиленоксидни звена в хидрофилната глава на етоксилерани алкилсулфати и алкохоли. Допълнителни представители на ПАВ, съдържащи ароматни пръстени или двойни връзки също бяха изследвани с цел установяване ефекта на тези специфични фрагменти от химическата им структура (напр. линеен алкил-бензен сулфонат, LAS). Въпреки, че част от изследваните ПАВ рядко намират приложение в технологията на лекарствените форми, те бяха включени в изследването с цел изясняване на основните тенденции и ефекти (напр. на заряда на ПАВ).

2.2. Определяне на солюбилизацията на ЛВ в мицеларни разтвори на ПАВ

Равновесната разтворимост на ЛВ и андростан в мицеларни разтвори на ПАВ беше измерена чрез високоефективна течна хроматография (ВЕТХ) или газова хроматография (ГХ), като за целта беше проведен следния експеримент: излишък от ЛВ или андростан беше добавен към 10 мл прясно приготвен разтвор на ПАВ, след което така получената суспензия на ЛВ или андростан беше разбърквана на електро-магнитна бъркалка за 24 часа при $T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$; след това, суспензията беше филтрувана през филтър NYLON с размер на порите 200 нм, за да се отделят всички неразтворени частици и така полученият бистър разтвор на ЛВ беше анализиран чрез ВЕТХ за определяне на концентрацията му. Концентрацията на андростан беше определена чрез екстракция с хлороформ и ГХ. Част от експериментите бяха проведени в присъствие на 600 mM NaCl в разтвора на ПАВ, с цел

изследване на ефекта на йонната сила. Излишъкът от ЛВ използван за приготвяне на суспензията винаги беше поне 1000 пъти по-висок от равновесната разтворимост на даденото вещество във вода: 10 мг/мл за прогестерон, 1.0 мг/мл за даназол, 1.5 мг/мл за фенофибрат, 1 мг/мл за андростан.

Проведени начални експерименти показаха, че разтворимостта на ЛВ зависи линейно от концентрацията на ПАВ и следователно, солубилизационния капацитет може да бъде изчислен чрез експерименти при единични концентрации на ПАВ. Съответно, по-голямата част от експериментите с фенофибрат и даназол бяха проведени при концентрация на ПАВ от 0.5 тг. %, а експериментите с прогестерон бяха проведени при концентрация на ПАВ от 40 мМ.

2.5. Изчисляване на солубилизационния капацитет на ПАВ

За изчисляване на солубилизационния капацитет на ПАВ беше използвано следното уравнение [19]:

$$\chi = \left(\frac{S_{tot} - S_w}{C_s - CMC} \right) \times 1000 \quad (18)$$

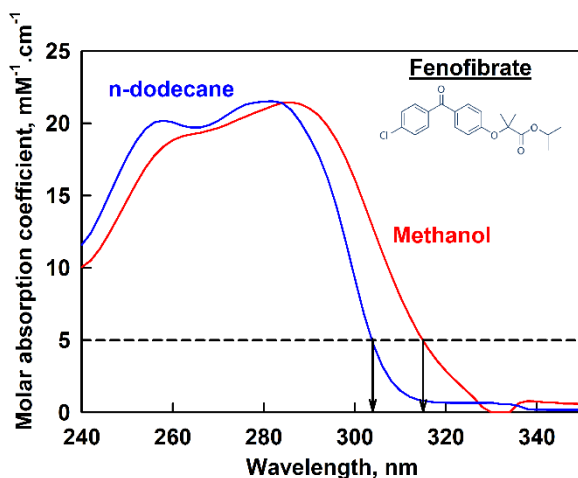
където S_{tot} е измерената разтворимост (мол/л) на ЛВ в разтвор на ПАВ, S_w е разтворимостта на ЛВ във вода, C_s е концентрацията на ПАВ и CMC е ККМ на дадения ПАВ. Наличието на неагрегирани, мономерни молекули ПАВ и на молекули ЛВ разтворени във водата (а не солубилизирани) е отчетено чрез изваждането на S_w от S_{tot} , и на CMC от C_s . Следователно, солубилизационният капацитет дава оценка единствено за броя молекули ЛВ, солубилизирани в мицелите на ПАВ.

2.6. Определяне на полярността на локуса на солубилизация на фенофибрат

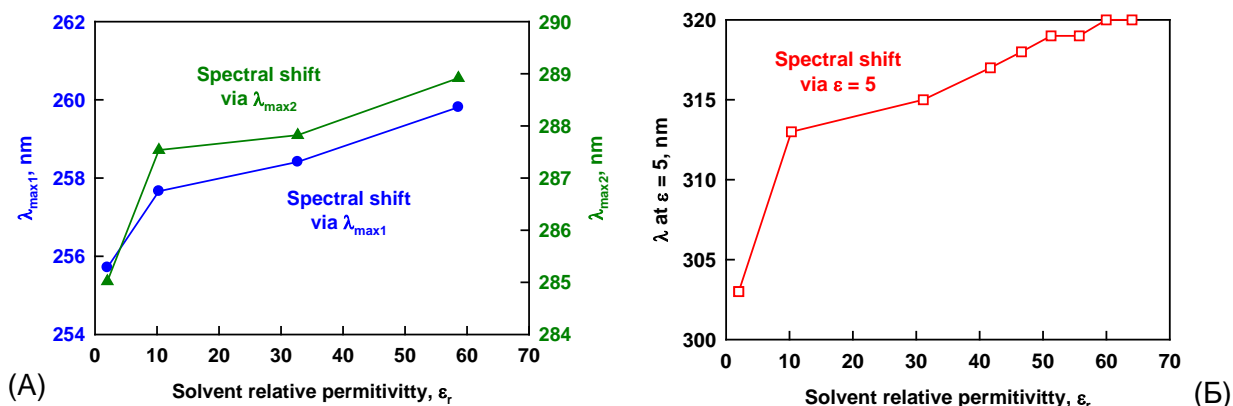
За определяне на полярността в околността на намиращата се в мицелите солубилизирана молекула ЛВ беше използван UV/Vis спектрофотометричен метод [22,32]. Методът се основава на отместването на абсорбционния максимум, λ_{max} , в спектъра на някои вещества в зависимост от полярността на средата, в която се намират. Установено беше, че единствено при фенофибрат се наблюдават значителни отмествания на λ_{max} , в зависимост от полярността на средата.

За да определим как позицията λ_{\max} зависи от полярността, спектърът на фенофибрат беше снет в серия от разтворители с нарастваща полярност: н-додекан, н-октанол, метанол и няколко смеси метанол:вода като най-полярната изследвана смес беше 30:70 (об./об.) метанол:вода. Тъй като спектърът на фенофибрат се характеризира с широки пикове и липса на остър максимум при λ_{\max} , за количествено охарактеризиране на отместването на спектъра беше използвано рамото между $\lambda = 300$ и 320 nm при моларен абсорбционен коефициент (отрез) от $\epsilon_{uv} = 5 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, виж Фигура 9. Този подход позволява по-голяма разделителна способност и чувствителност при определяне на ефекта на разтворителя върху спектъра на молекулата: разликата между най-неполярния и най-полярния разтворител е около 20 nm, в сравнение с около 4 nm при използване на λ_{\max} , виж Фигура 10.

Абсорбционните спектри бяха снети в областта от 200 до 400 nm на апарат Unicam 8625 UV/Vis. Всички разтвори на фенофибрат (както в разтворители, така и в мицеларни разтвори на ПАВ) бяха разредени в съответната среда, така че да бъде получена абсорбция от $1.0 \pm 0.2 \text{ AU}$ при λ_{\max} , с цел максимална точност и прецизност при определянето на отместването на спектъра.



Фигура 9. Абсорбционен спектър на фенофибрат в метанол (червена линия) и в н-додекан (синя линия). С увеличаване на полярността на разтворителя се наблюдава значително отместване на спектъра, което беше охарактеризирано количествено чрез определяне на дължината на вълната при абсорбция от $\epsilon = 5 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ в областта между 300 и 320 nm.



Фигура 10. (А) Позиция на абсорбционните максимуми ($\lambda_{\max 1}$ и $\lambda_{\max 2}$) на фенофибрат като функция на полярността на разтворителя и (Б) дължина на вълната при абсорбция от $\epsilon = 5$ $\text{mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ в областта между 300 и 320 нм на фенофибрат като функция на полярността на разтворителя.

Глава 3. Солюбилизация на прогестерон

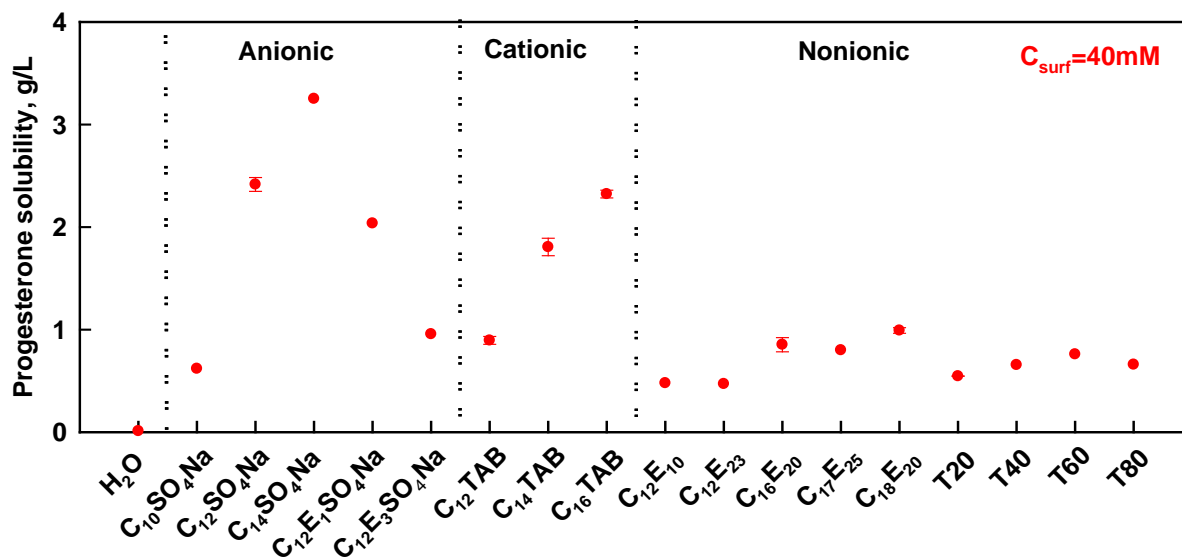
3.1. Увод и цел на изследването

В тази глава са представени резултатите от изследването на солюбилизацията на прогестерон в разтвори на ПАВ с различен заряд на хидрофилната глава (нейонни, анионни и катионни ПАВ) и различна дължина на хидрофобната опашка (от 10 до 18 въглеродни атома). Резултатите са интерпретирани от гледна точка молекулните механизми на наблюдаваните ефекти като са проведени допълнителни експерименти с моделното хидрофобно вещество андростан, с цел проверка на предложените хипотези. Основните заключения от тази част на дисертацията за обобщени в края на главата.

3.2. Експериментални резултати и дискусия

3.2.1. Ефект на ПАВ върху разтворимостта на прогестерон

Разтворимостта на прогестерон в мицеларни разтвори на ПАВ е показана на Фигура 12. Вижда се, че разтворимостта на ЛВ зависи много силно от химическа структура на ПАВ: измерените стойности са от 0.25 до 3.3 г/л (от 25 до 300 пъти по-високи от разтворимостта на прогестерон във вода).



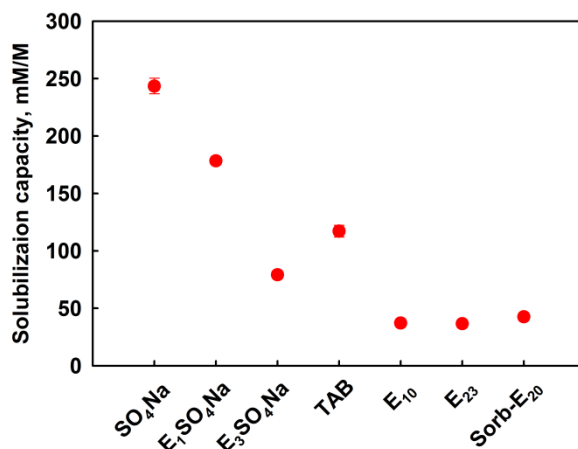
Фигура 12. Разтворимост на прогестерон като функция от вида на ПАВ. Експериментите са проведени при постоянна концентрация на ПАВ от 40 mM и $T = 37$ °C. Грешката може да е по-малка от символите.

3.2.2. Връзка между химичната структура на ПАВ и солубилизационния капацитет

С цел изследване на ефекта на двата основни структурни елемента на ПАВ (вид на хидрофилната глава и дължина на хидрофобната опашка) върху солубилизацията на прогестерон, беше изчислен солубилизационния капацитет на ПАВ посредством уравнение (18), описано в раздел 2.5.

За да определим ефекта от хидрофилната глава, сравнихме солубилизационния капацитет на ПАВ с една и съща дължина на хидрофобната опашка от 12 въглеродни атома, виж Фигура 13. Най-висок солубилизационен капацитет (около 250 mM/M) беше установен при наличието на сулфатна група (натриев додецил сулфат). Той обаче намалява драстично до около 40 mM/M при замяната на сулфатната група с незаредена полиетиленоксидна група от типа на E₁₀, E₂₃ или сорбитан-E₂₀ (Tween 20). Добавянето на 1 или 3 етиленоксидни групи между сулфатната глава и алкилната опашка също намалява силно солубилизационния капацитет. Положително заредената триметиламониева група (ТАВ) има междинни свойства: по-малък солубилизационен капацитет от сулфатната, но много по-висок в сравнение с всички изследвани нейонни групи. Увеличаването на броя на етиленоксидните звена в молекулата на нейонните етоксилрани алкохоли от 10 на 23

няма значителен ефект върху солубилизационния капацитет, който остава нисък (около 40 mM/M) и сходен с този на полиоксиетилен-сорбитановата група.



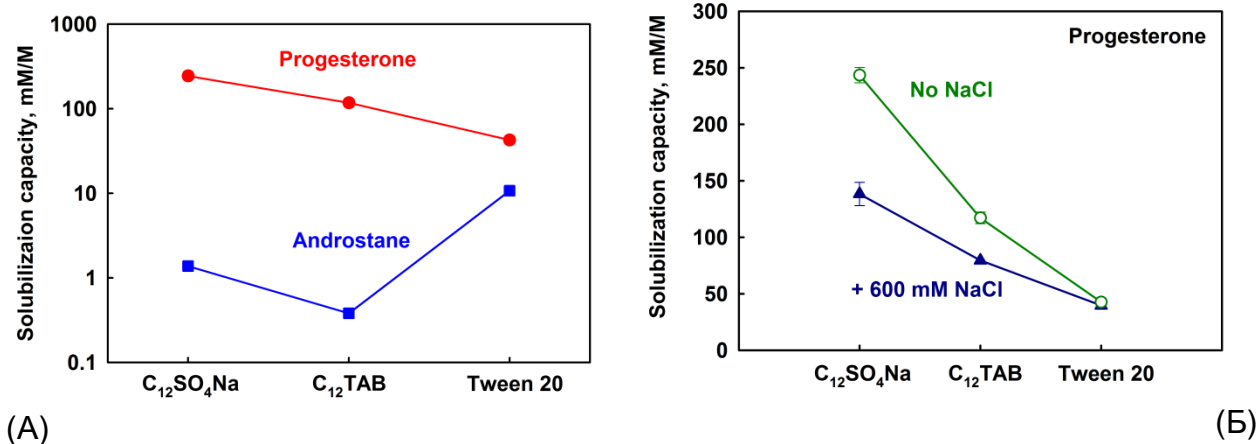
Фигура 13. Моларен солубилизационен капацитет за прогестерон като функция на хидрофилната глава на ПАВ с една и съща дължина на опашката от C-12. Грешката може да е по-малка от размера на символите ($n \geq 2$).

Големият ефект на хидрофилната глава на ПАВ върху солубилизацията на прогестерон показва ясно, че молекулите на ЛВ са солубилизирани в палисадния слой на мицелите на ПАВ. Ефекти от подобен мащаб не се очакват за молекули, които са солубилизирани в хидрофобно ядро на мицелите, където солубилизационния капацитет се определя най-вече от хидрофобни и дисперсионни взаимодействия между молекулите [33]. Освен това, от литературата е известно, че в хидрофобното ядро се солубилизират единствено молекули с много проста, алифатна структура [33–36], докато полярни молекули като прогестерон обикновено се намират в палисадния слой на мицелите [37–42].

За да добием допълнителна представа за средата, в която се намират солубилизираните молекули прогестерон и основните междумолекулни сили на взаимодействие, които определят солубилизационния капацитет, можем да направим по-подробен анализ на получените експериментални резултати. Най-висока солубилизация е измерена в мицели на заредени ПАВ, което предполага, че взаимодействията от електростатичен тип играят важна роля за този процес. Тъй като обаче молекулите на прогестерон не са заредени, взаимодействията най-вероятно са от типа йон-дипол. Това

обяснение предполага, че по-ниският солубилизационен капацитет на положително заредената триметиламониева група се дължи на по-ниската енергия на свързване (т.е. по-слаби йон-диполни взаимодействия) с молекулата на прогестерона. Това обяснение на наблюдаваните ефекти е подкрепено от литературни данни, показващи, че сулфатната група на ПАВ свързва молекулите вода чрез йон-диполни взаимодействия много по-силно отколкото триметиламониевата група на ПАВ [43].

С цел проверяване на горната хипотеза, бяха проведени експерименти с андростан: хидрофобна молекула с проста стероидна структура, наподобяваща тази на прогестерона, но без полярни атоми (O, N, S) и двойни връзки (C=C, C=O). В случай, че хипотезата за ролята на йон-диполните взаимодействия е вярна, то солубилизационният капацитет на мицелите на йонни ПАВ за андростан би трябвало да е нисък, поради много малкия му диполен момент и съответно – слабите йон-диполни взаимодействия със заредената глава на ПАВ. Резултатите за солубилизация на андростан в мицели на $C_{12}SO_4Na$, $C_{12}TAB$ и Tween 20 са представени на Фигура 15А.



Фигура 15. Солубилизационен капацитет на натриев додецил сулфат, додецил триметиламониев бромид и Tween 20 за (А) прогестерон (червени кръгове) и андростан (сини квадрати) и (Б) прогестерон в отсъствие на NaCl (празни зелени кръгове) и при висока йонна сила от 600 mM NaCl (пълни тъмни сини триъгълници). Грешката може да е по-малка от символите ($n \geq 2$).

Вижда се, че солубилизационния капацитет на йонните ПАВ за андростан е много по-нисък в сравнение с този за прогестерон. Следователно, може да се направи заключението, че йон-диполните взаимодействия между хидрофилната глава на ПАВ и прогестерон са ключовият фактор, определящ солубилизационния капацитет на мицелите за това ЛВ.

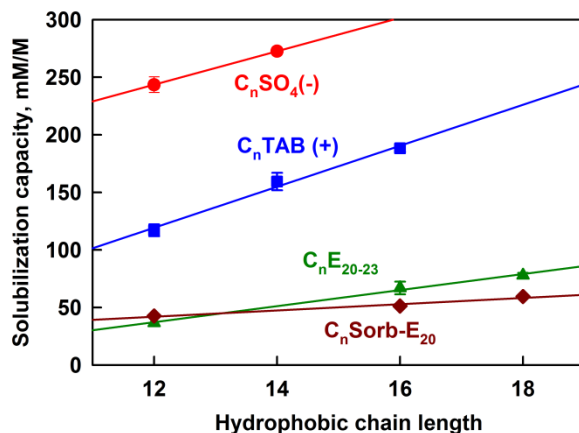
За допълнителна проверка на това заключение и за да бъде доизяснена ролята на заряда на ПАВ и електростатичните взаимодействия върху солубилизационния капацитет на мицелите за прогестерон, бяха проведени допълнителни експерименти при висока йонна сила от 600 mM, виж Фигура 15Б. Солубилизационният капацитет на заредените ПАВ намалява много силно при високата йонна сила, докато такъв ефект не се наблюдава за нейонните ПАВ. Ефектът върху заредените ПАВ може да бъде обяснен с екранирането на заряда на йонните ПАВ, което води до намаляване на силата на йон-диполните взаимодействия и съответно намалява солубилизационния капацитет на мицелите. Трябва да се отбележи, че промяната в броя на мицелите (т.е. разликата в ККМ) при промяната на йонната сила е отчетена при изчисляването на солубилизационния капацитет и не може сама по себе си да обясни наблюдаваните ефекти.

3.2.3 Ефект на дължината на хидрофобната опашка

Ефектът на дължината на хидрофобната опашка на ПАВ от групата на алкилсулфатите, триметиламониевите бромиди, етоксиглираните алкохоли и полисорбатите върху солубилизационния капацитет за прогестерон е показан на Фигура 16. Увеличаването на дължината на хидрофобната опашка води до линейно нарастване на солубилизационния капацитет за всички изследвани видове ПАВ. Ефектът е най-силно изразен (най-голям наклон на кривата) за йонните ПАВ, докато е много по-слаб за нейонните. Различният отрез, който имат кривите е свързан с ефекта на хидрофилната глава, който вече беше обсъден подробно в миналия раздел.

Ефектът на дължината на хидрофобната опашка върху солубилизацията на ЛВ е известен в литературата и обикновено се обяснява с намаляването на ККМ или с нарастването на обема на хидрофобното ядро на мицелите [33]. В представените по-горе резултати обаче, разликите в ККМ са отчетени директно в солубилизационния капацитет и следователно не могат да обяснят наблюдаваните ефекти. От друга страна, големият ефект

на вида на хидрофилната глава върху солубилизационния капацитет за прогестерон показва, че локусът на солубилизация на ЛВ най-вероятно в палисадния слой на мицелите, а не в хидрофобното им ядро. Следователно, повишаването на солубилизационния капацитет на мицелите с увеличаване на дължината на хидрофобната опашка най-вероятно се дължи на увеличаване на обема на палисадния слой на мицелите.



Фигура 16. Солубилизационен капацитет за прогестерон като функция на броя въглеродни атоми в хидрофобната опашка на ПАВ от групата на алкилсулфатите (червени кръгове), алкилтриметиламониев бромиди (сини квадрати), етоксилирани алкохоли (зелени триъгълници) и полисорбати (кафяви ромбове). Грешката може да е по-малка от символите ($n \geq 2$).

3.3. Заключение от Глава 3

Изследвана беше солубилизацията на прогестерон от 17 вида ПАВ с различни хидрофилни глави и дължини на хидрофобната опашка. Най-висок солубилизационен капацитет беше установен за йонните ПАВ, които увеличават разтворимостта на прогестерон до повече от 3 г/л, докато всички нейонни ПАВ имат много по-малък ефект (разтворимост на прогестерон от 0.5 до 1 г/л). Високата солубилизация на прогестерон в мицели на заредени ПАВ се дължи на йон-диполни взаимодействия. Увеличаването на дължината на хидрофобната опашка подобрява солубилизацията за всички изследвани ПАВ, независимо от типа и заряда на хидрофилната глава. От гледна точка на ефекта на хидрофилната глава, солубилизационния капацитет на ПАВ с дължина на опашката от 12 въглеродни атома намалява в следния ред: $SO_4^- > E_1SO_4^- > ^+N(CH_3)_3 > E_3SO_4^- > SorbEO_{20}$

= E_{10} = E_{23} . Всички получени резултати показват, че локусът на солубилизация на прогестерон е в палисадния слой на мицелите. Висок солубилизационен капацитет за прогестерон се наблюдава, когато електростатичните йон-диполни взаимодействия между полярните участъци на прогестерон и заредените глави на йонните ПАВ се комбинират с хидрофобните взаимодействия между хидрофобната част от молекулата на прогестерона и алкановата верига на ПАВ.

Глава 4. Солюбилизация на фенофибрат и даназол

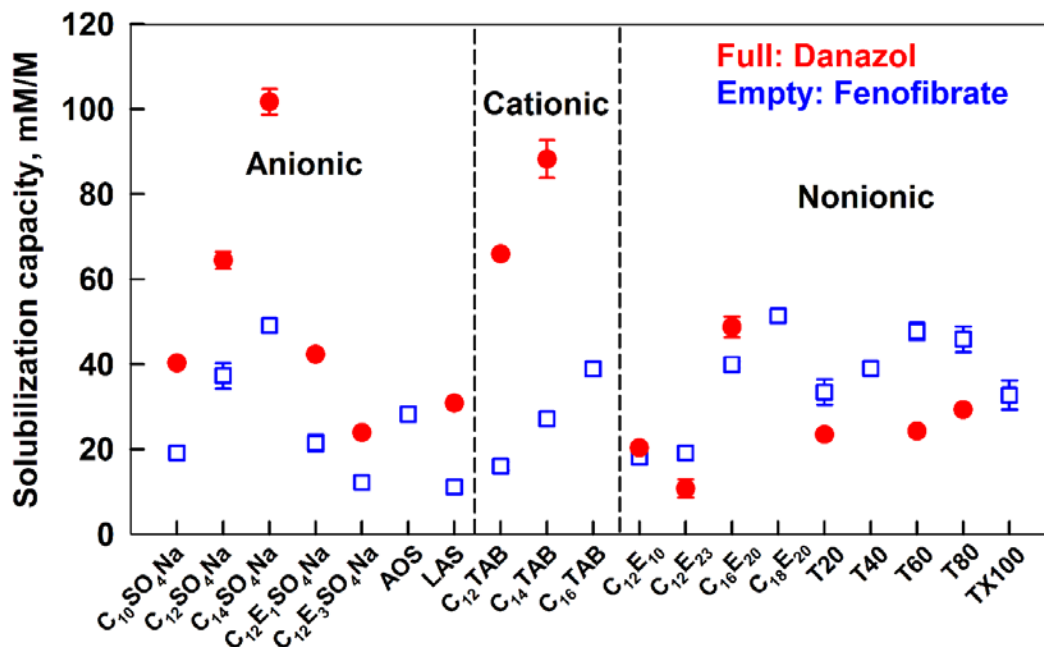
4.1. Увод и цел на изследването

В тази глава, изследването на солюбилизацията в мицеларни разтвори на ПАВ продължава с две ЛВ с различна структура: фенофибрат, съдържащ два ароматни пръстена и даназол, имащ стероидна структура, подобна на прогестерона, изследван в глава 3. При изследването е следван подход, аналогичен на този в глава 3: първо е определена разтворимостта на изследваните две ЛВ в разтвори на ПАВ с различен заряд на хидрофилната глава и дължина на хидрофобната опашка и на основата на получените резултати са интерпретирани основните тенденции и зависимости. След това, предложените хипотези и механизми са проверени чрез допълнителни експерименти: сравнение на солюбилизацията на даназол със слабо полярно вещество с аналогична структура (андростан) и определяне на локуса на солюбилизация на фенофибрат чрез UV-спектрометрия. Получените данни за фенофибрат и даназол са сравнение с тези за прогестерон. В края на главата са обобщени основните заключения от тази част на дисертацията.

4.2. Експериментални резултати

4.2.1. Солюбилизация на фенофибрат и даназол в разтвори на ПАВ

Солюбилизационният капацитет на мицелите на изследваните ПАВ е сравнен на Фигура 19. Наблюдават се две основни тенденции: (1) йонните ПАВ солюбилизират даназол много по-ефективно, отколкото фенофибрат и (2) нейонните ПАВ солюбилизират фенофибрат по-добре от даназол. Съответно, най-висок солюбилизационен капацитет за фенофибрат ($\chi_{\max} \approx 50$ mM/M) показват няколко нейонни ПАВ ($C_{18}E_{20}$, T60 и T80) и един анионен ($C_{14}SO_4Na$). За разлика от това, даназол се солюбилизира най-ефективно от йонните ПАВ $C_{14}SO_4Na$ и $C_{14}TAB$ и максималният солюбилизационен капацитет на мицелите ($\chi_{\max} = 90-100$ mM/M) е много по-висок от този за фенофибрата. Представените резултати показват ясно, че солюбилизационният капацитет зависи силно както от структурата на ЛВ, така и от вида на ПАВ, в съгласие с резултатите показани в Глава 3.



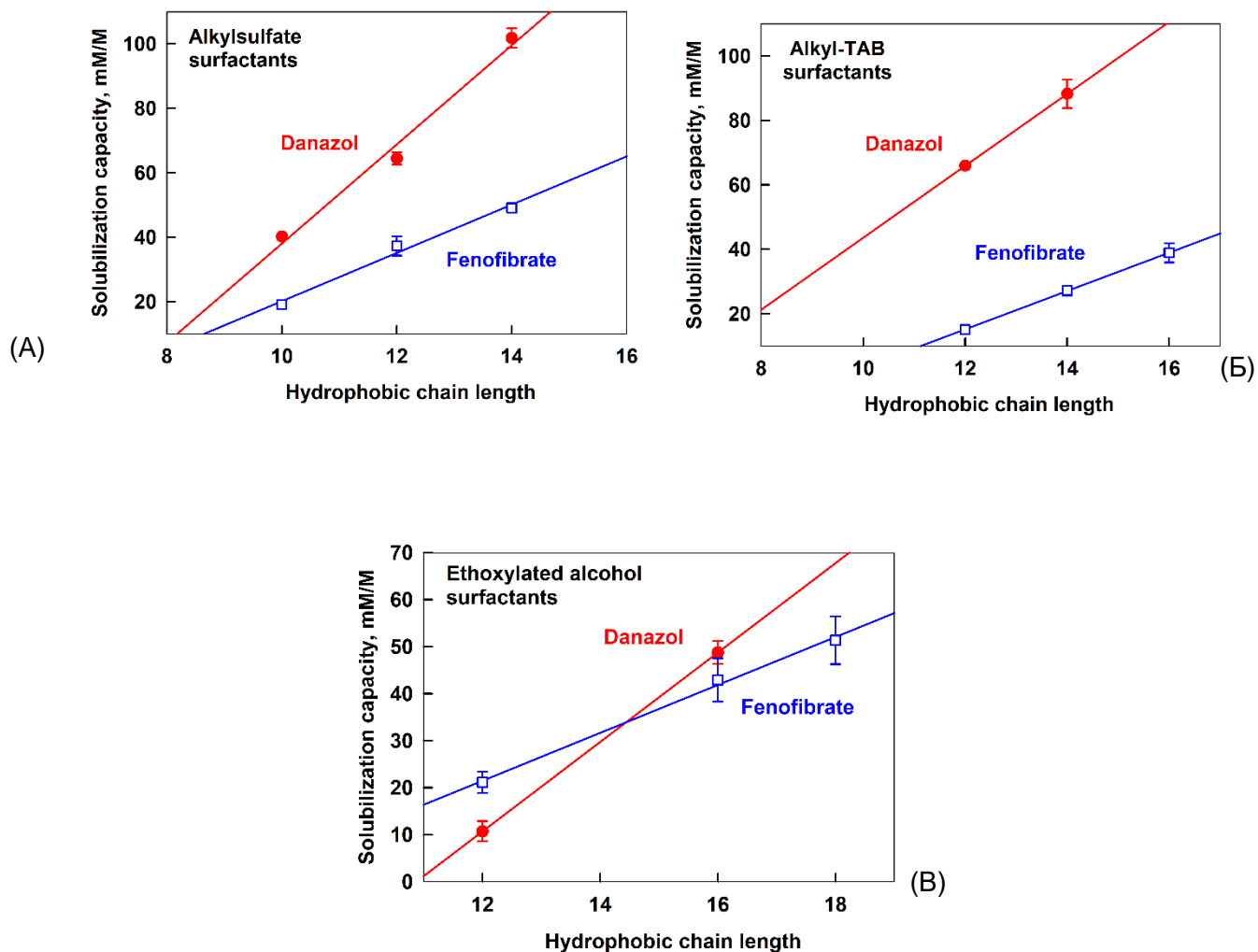
Фигура 19. Солюбилизационен капацитет за фенофибрат (празни сини квадрати) и даназол (пълни червени кръгове) като функция на вида на ПАВ. Съкращенията за различните ПАВ са дадени в Таблица 1. Грешката може да е по-малка от символите.

С цел анализиране на ефекта от дължината на хидрофобната опашка на ПАВ върху солюбилизацията, беше използван същия подход като в Глава 3 от дисертацията, а именно: солюбилизационният капацитет беше представен като функция на дължината на опашката на хомоложни редове от ПАВ с различни хидрофилни глави (Фигура 21).

За всяка от линиите на Фигура 21, дължината на хидрофобната опашка на ПАВ варира за една и съща хидрофилна глава: триметиламониево бромидна за катионните ПАВ, сулфатна за анионните и етиленоксидна за нейонните. Вижда се, че увеличаването на дължината на хидрофобната опашка води до линейно нарастване на солюбилизационния капацитет и за двете изследвани ЛВ за всички изследвани видове ПАВ, в съгласие с резултатите за прогестерон, представени в Глава 3.

Графиката ясно показва, че дължината на хидрофобната опашка има много по-голям ефект върху солюбилизационния капацитет за даназол, отколкото за фенофибрат, за всички изследвани видове ПАВ. Зависимостта на ефекта на хидрофобната опашка от

главата на ПАВ е една и съща за двете изследвани ЛВ като силата на ефекта намалява в реда $C_nSO_4Na > C_nTAB > C_nE_{20-23}$.

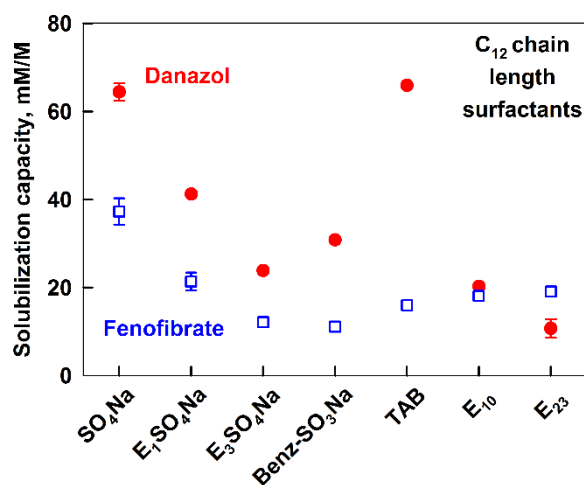


Фигура 21. Солюбилизационен капацитет за фенофибрат (празни сини квадрати) и даназол (пълни червени кръгове) като функция на броя въглеродни атоми в хидрофобната опашка на ПАВ от групата на (А) алкилсулфатите, (Б) триметиламониевите бромиди и (В) етоксиланите алкохоли (с около 20 етиленоксидни звена в хидрофилната глава). Резултатите са усреднени от поне 2 независими измервания. Грешката може да бъде по-малка от размера на символите.

Солюбилизационният капацитет на ПАВ с дължина на опашката от 12 въглеродни атома и различни хидрофилни глави е показан на Фигура 23. От графиката ясно се вижда, че даназол се солюбилизира много по-ефективно в мицелите на йонни ПАВ, в сравнение с

фенофибрат. За фенофибрат, солубилизационният капацитет намалява в реда $SO_4Na > E_1SO_4Na > E_{10} \approx E_{23} \approx TAB > E_3SO_4Na \approx benz-SO_3Na$. Следователно, най-добра солубилизация на фенофибрат се наблюдава за ПАВ със сулфатна група в хидрофилната глава. Добавянето на етиленоксидни звена между сулфатната група и алкилната верига намалява много силно солубилизационния капацитет: $\chi = 37$ и 12 mM/M за $C_{12}SO_4Na$ и $C_{12}E_3SO_4Na$, съответно. За разлика от това, увеличаването на етиленоксидните звена в молекулата на етоксиланите додеканолите от 10 на 23 няма значителен ефект върху солубилизационния капацитет на мицелите ($\chi = 18-19$ mM/M).

За даназол, солубилизационният капацитет на мицелите намалява в реда $SO_4Na \approx TAB > E_1SO_4Na > benz-SO_3Na > E_3SO_4Na \approx E_{10} > E_{23}$. Най-добра солубилизация се наблюдава за йонни ПАВ със сулфатна (отрицателно заредена) или триметиламониева (положително заредена) хидрофилна глава. В същото време, всички изследвани ПАВ с нейонна хидрофилна глава имат нисък солубилизационен капацитет. За разлика от фенофибрат, при даназола се забелязва зависимост от броя на етиленоксидните звена в молекулата на етоксиланите додеканолите: солубилизационния капацитет намалява от 20 на 11 mM/M с увеличаването на етоксидните звена от 10 на 23.



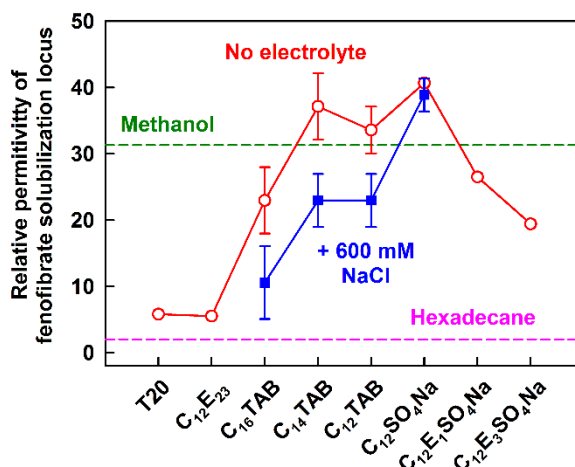
Фигура 23. Солубилизационен капацитет за фенофибрат (сини квадрати) и даназол (червени кръгове) като функция на вида на хидрофилната глава за ПАВ с дължина на хидрофобната опашка от 12 въглеродни атома. Грешката може да бъде по-малка от символите.

4.2.2. Определяне на полярността на локуса на солубилизация на фенофибрат в мицелите и корелация със солубилизационния капацитет

Относителната полярност в околността на ароматната част от солубилизираната в мицелите молекула на фенофибрат е представена на Фигура 26. Представените данни показват ясно, че полярността на локуса на солубилизация в мицелите на нейонни ПАВ ($\epsilon_r \approx 5.5$) е сравним с този на н-додекана ($\epsilon_r \approx 2.0$). За разлика от това, полярността на локуса на солубилизация в мицелите на йонни ПАВ в отсъствие на електролит е много по-голяма ($\epsilon_r \geq 19$) и достига стойности характерни за полярни разтворители като метанол и смеси метанол-вода. Увеличаването на дължината на опашката на ПАВ от групата на триметиламониевите бромиди от C-12 на C-14 няма ефект върху полярността на локуса на солубилизация, докато по-нататъшното увеличаване от C-14 на C-16 намалява полярността от 35 на 23.

Добавянето на етиленоксидни звена между сулфатната група и алифатната верига на натриевия додецил сулфат също намалява силно полярността на локуса на солубилизация: от $\epsilon_r = 41$ (без етиленоксидни звена) до $\epsilon_r = 19$ при добавяне на 3 етиленоксидни звена.

Добавянето на електролит (600 mM NaCl) намалява полярността на локуса на солубилизация на мицелите на ПАВ от групата на алкил триметиламониевите бромиди, докато такъв ефект не се наблюдава за мицелите на натриевия додецил сулфат.



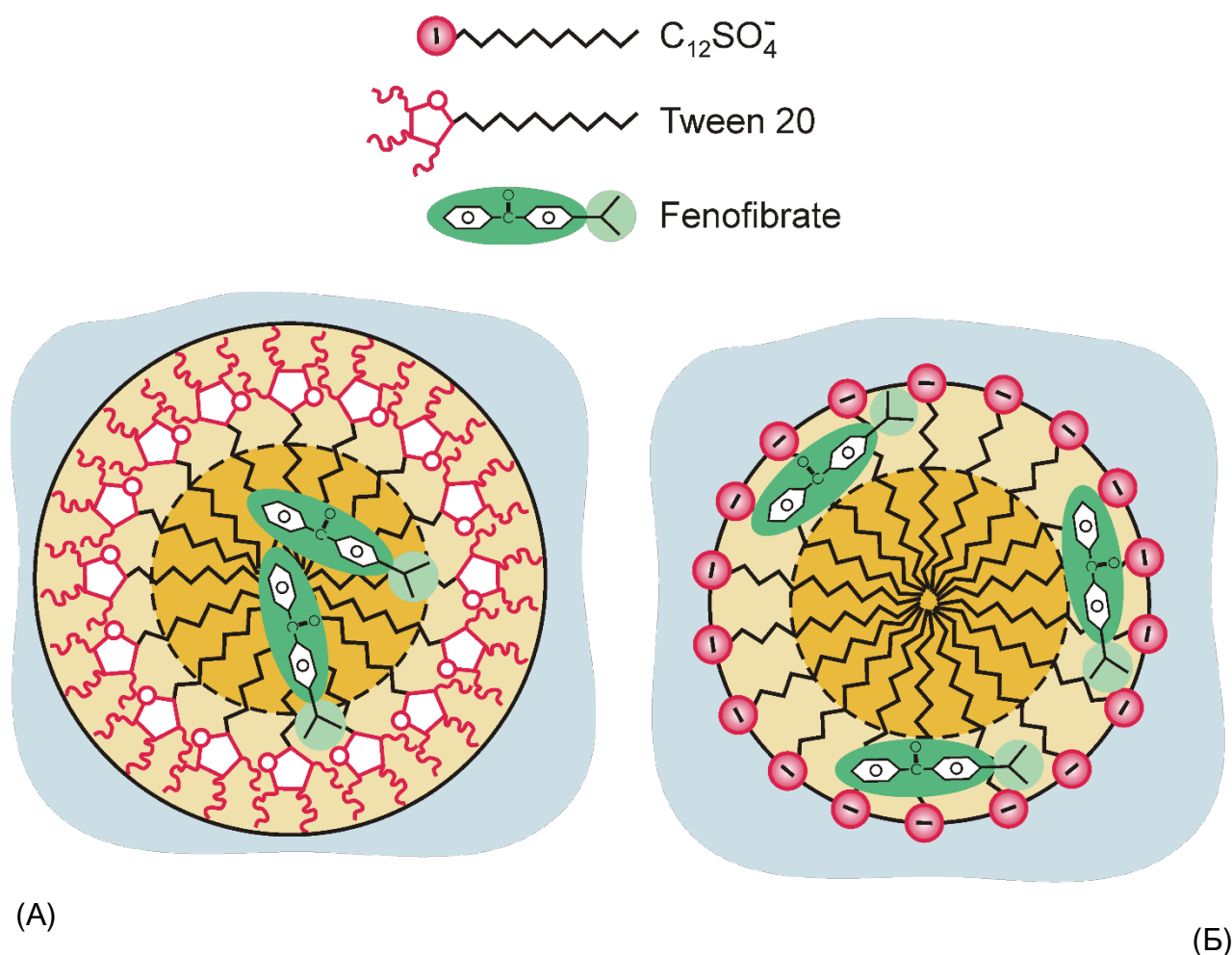
Фигура 26. Относителна диелектрична проницаемост на локуса на солубилизация на фенофибрат в мицели на различни ПАВ, определена чрез UV-абсорбционна спектроскопия и калибрация в серия от разтворители с различна полярност. Експериментите бяха

проведени без електролит (празни червени кръгове) и в присъствие на 600 mM NaCl (пълни сини квадрати).

4.3. Дискусия на получените резултати

4.3.1. Локус на солубилизация на фенофибрат в мицелите на ПАВ

Мястото, на което се намира солубилизираната молекула ЛВ в мицелите на ПАВ (*m. нар.* локус на солубилизация) е фактор, за който се очаква да има значително влияние върху солубилизационния капацитет на мицелите.



Фигура 28. Схематична илюстрация на локуса на солубилизация на фенофибрат: (А) в хидрофобното ядро на мицелите на нейонни ПАВ и (Б) в палисадния слой на мицелите на йонни ПАВ.

Получените експериментални резултати показват, че ароматната част от молекулата на фенофибрат се намира в среда с относителна полярност близка до тази на обикновените въглеводороди в мицелите на нейонни ПАВ (Tween 20 и $C_{12}E_{23}$). Следователно, фенофибрат се солубилизира в хидрофобното ядро на мицелите образувани от изследваните нейонни ПАВ, виж Фигура 28А за илюстрация. За разлика от това, много по-високата полярност в околността на солубилизирания фенофибрат, измерена в мицелите на йонни ПАВ в отсъствие на електролит свидетелства, че в този случай молекулата се намира в преходната област между хидрофобното ядро и повърхността на мицелата, или в т.нар палисиден слой, илюстриран на Фигура 28Б. Относно даназол – тъй като молекулата му е по-полярна от тази на фенофибрат, най-вероятно той също се солубилизира в палисидния слой на йонните ПАВ.

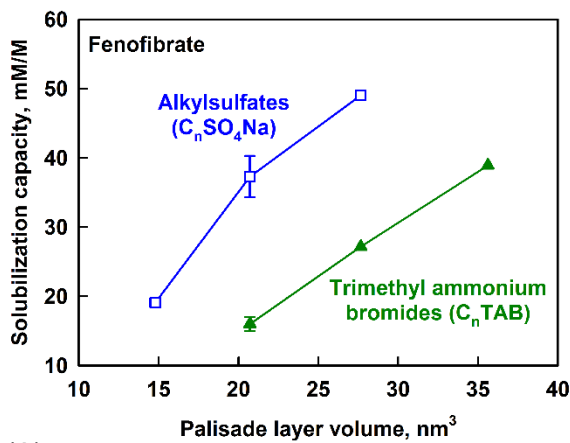
4.3.2. Ефект на хидрофобната опашка

Линейното нарастване на солубилизационния капацитет с увеличаване на дължината на хидрофобната опашка на ПАВ се наблюдава както за фенофибрат и даназол, така и за прогестерон (Глава 3). Ефектът не зависи от структурата на ПАВ и се наблюдава за нейонни (етоксилирани алкохоли, полисорбати), анионни (алкилсулфати) и катионни (алкил триметиламониеви бромиди) ПАВ.

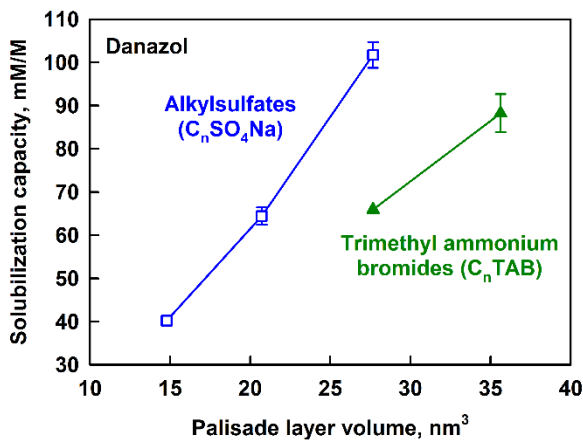
При разглеждане на ефекта на хидрофобната опашка на ПАВ трябва да се обърне внимание и нейната степен на наситеност (брой двойни връзки). Получените резултати обаче показват, че наличието на двойна връзка в хидрофобната опашка на полисорбатите не оказва значително влияние върху солубилизацията на даназол и фенофибрат, както се вижда от близките солубилизационни капацитети на Tween 60 и Tween 80.

Механизмът на нарастване на солубилизацията на неполярни или слабо полярни молекули при ПАВ с по-дълга хидрофобна верига е увеличаването на обема на хидрофобното ядро на мицелите, където се намират солубилизираните молекули [33,44]. Както беше показано в Глава 3, подобен механизъм може да обясни и ефекта за полярни молекули като изследваните в дисертацията, които се солубилизират в палисидния слой на мицелите на йонни ПАВ: увеличаването на дължината на хидрофобната опашка води до увеличаване на обема на палисидния слой и следователно, до увеличаването на мястото за солубилизиране на молекули. В съответствие с това твърдение, се наблюдава добра

корелация между обемът на палисадния слой и солубилизационния капацитет, виж Фигура 29.



(A)



(B)

Фигура 29. Солубилизационен капацитет за (А) фенофибрат и (Б) даназол като функция на обема на палисадния слой за ПАВ от групата на алкилсулфатите (празни сини квадрати) и алкилтриметиламониите бромиди (пълни зелени триъгълници). Грешката може да е по-малка от символите.

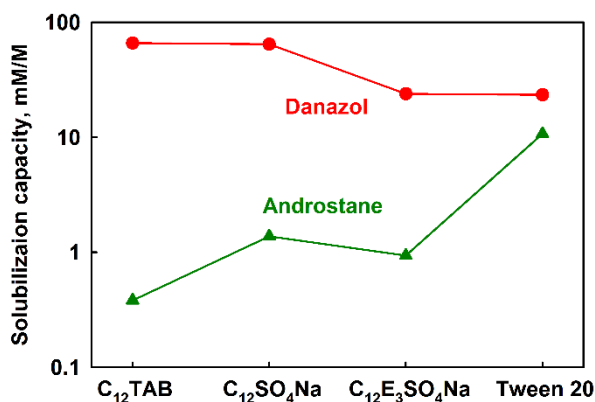
За изчисляване на обема беше прието, че дълбочината на проникване на молекулите вода в мицелата е постоянна величина (до първите 3 метиленови групи на ПАВ в мицелата [45,46]), докато приближението на Танфорд (виж дискусията в [17]) беше използвано за изчисляване на общата дължина на хидрофобната опашка на ПАВ. Следователно, нарастването на солубилизационния капацитет с увеличаване на дължината на хидрофобната опашка на ПАВ може да бъде обяснено с по-големия обем на палисадния слой на мицелите.

4.3.3. Ефект на хидрофилната глава

За проверка дали високата солубилизация на даназол в разтвори на йонни ПАВ се дължи на йон-диполни взаимодействия, беше използван същия подход като в Глава 3. Проведени бяха допълнителни експерименти със стероидно вещество, което за разлика от даназол не притежава полярни атоми (O, N, S) или ненаситени групи (C=C, C≡C) в своята структура и съответно се характеризира с много малък диполен момент. Ако йон-диполните взаимодействия са важни за солубилизацията, може да се очаква, че

солюбилизационният капацитет за андростан ще е много по-нисък от този за даназол, поради по-слабите йон-диполни взаимодействия между заредените глави на ПАВ и слабо полярния андростан. Резултатите от този експеримент са показани на Фигура 31.

Вижда се, че действително, солюбилизационният капацитет на йонните ПАВ за даназол е много по-висок от този за андростан, докато при нейонните ПАВ стойностите са близки. Следователно, може да се направи заключението, че йон-диполните взаимодействия между главата на йонните ПАВ и даназол са от ключово значение за солюбилизационния капацитет. Това заключение се подкрепя още и от факта, че солюбилизацията на даназол намалява значително при екраниране на електростатичните взаимодействия (експерименти при висока йонна сила).

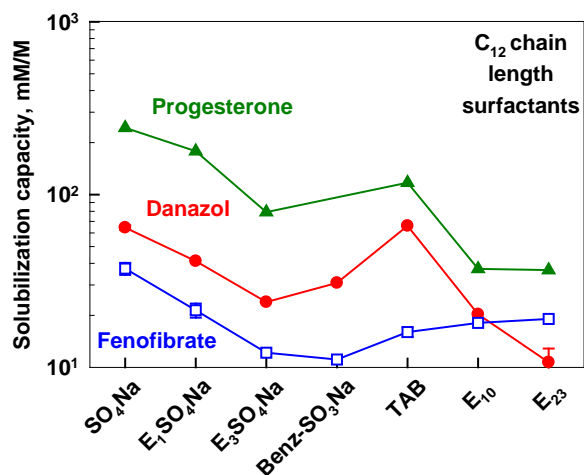


Фигура 31. Солюбилизационен капацитет за даназол (червени кръгове) и андростан (зелени триъгълници) като функция от вида на ПАВ.

4.3.4. Сравнение между прогестерон, даназол и фенофибрат

В глава 3 беше изследвана солюбилизацията на стероидното ЛВ прогестерон и бяха изяснени ефектите на химична структура на ПАВ върху солюбилизационния капацитет на мицелите. В настоящата глава беше представено аналогично изследване върху даназол и фенофибрат. Интересно би било да се сравнят резултатите, получени за трите изследвани ЛВ, още повече, че даназол и прогестерон са ЛВ със стероидна структура. Това сравнение е представено в следващите няколко абзаца като с цел улесняване на интерпретацията са сравнени резултатите за ефекта на хидрофилната глава и на хидрофобната опашка, които обхващат преобладаващата част от изследваните ПАВ.

На фигура 32 е показан солубилизационния капацитет на ПАВ с дължина на опашката от 12 въглеродни атома и различни хидрофилни глави за прогестерон, даназол и фенофибрат.



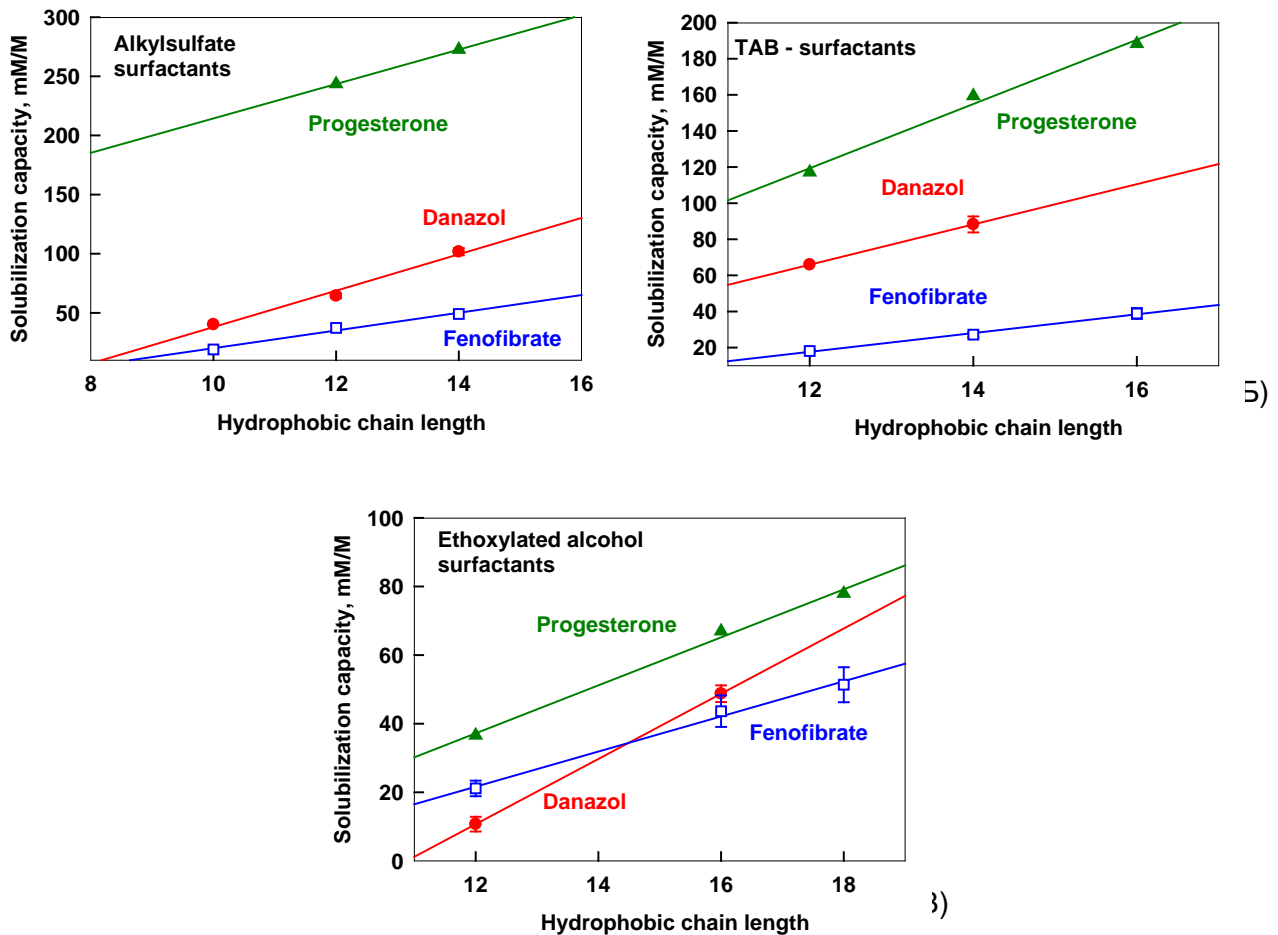
Фигура 32. Солубилизационен капацитет за фенофибрат (сини квадрати), даназол (червени кръгове) и прогестерон (зелени триъгълници) като функция на вида на хидрофилната глава за ПАВ с дължина на хидрофобната опашка от 12 въглеродни атома. Грешката може да бъде по-малка от символите.

Сравнявайки едни и същи хидрофилни глави се вижда, че солубилизационният капацитет е най-висок за прогестерон, по-нисък за даназол и най-нисък за фенофибрат. Единственото изключение от тази тенденция е C₁₂E₂₃, при който солубилизационният капацитет за фенофибрат е по-висок от този за даназол.

Обща тенденция и при трите изследвани ЛВ е намаляването на солубилизационния капацитет при добавяне на етиленоксидни звена в молекулата на натриевия додецил сулфат. Както вече беше коментирано, този ефект най-вероятно се дължи на по-трудното подреждане на молекулите на ПАВ и ЛВ в мицелите, поради по-обемистата етиленоксидна група.

Йонните ПАВ имат много по-висок солубилизационен капацитет за стероидните прогестерон и даназол, в сравнение с нейонните ПАВ. Това се дължи на допълнителните йон-диполни взаимодействия в тези системи, които водят до понижаване на енергията на

система и съответно: по-висока солюбилизация. Ефектът не се наблюдава при фенофибрат, при който нейонните и част от йонните ПАВ имат сходен ефект.



Фигура 33. Солюбилизационен капацитет за фенофибрат (празни сини квадрати), даназол (пълни червени кръгове) и прогестерон (пълни зелени триъгълници) като функция на броя въглеродни атоми в хидрофобната опашка на ПАВ от групата на (А) алкилсулфатите, (Б) триметиламониевите бромиди и (В) етоксиланите алкохоли (с около 20 етиленоксидни звена в хидрофилната глава). Резултатите са усреднени от поне 2 независими измервания. Грешката може да бъде по-малка от размера на символите.

Сравнението на ефекта от дължината на хидрофилната опашка върху солюбилизационния капацитет за трите изследвани ЛВ е дадено на Фигура 33.

Вижда се, че ефектът на линейно нарастване на солубилизационния капацитет с увеличаване на дължината на хидрофобната опашка е общ за трите изследвани ЛВ, за всички изследвани хомоложни редове от ПАВ.

4.4. Заключение от Глава 4

1. Йонните ПАВ солубилизират даназол много по-ефективно от фенофибрат като ефектът се дължи на йон-диполни взаимодействия между полярната молекула на даназола и заредените глави на ПАВ.

2. Етоксилането на додецил сулфатите намалява силно солубилизационния капацитет, което е свързано със затрудненото подреждане на молекулите на ПАВ и ЛВ в мицелите.

3. Полярността на локуса на солубилизация в мицелите на додецил сулфатите намалява с добавянето на етиленоксидни звена към главата на ПАВ, поради частично хидрофобния им характер.

4. Солубилизационният капацитет нараства линейно с увеличаване на дължината на хидрофобната опашка за всички изследвани видове ПАВ (нейонни, катионни и анионни). Ефектът се дължи на увеличаването на свободния за солубилизация обем в мицелите. Локусът на солубилизация на фенофибрат е в палисадния слой на мицелите съставени от йонни ПАВ и в хидрофобното ядро на мицелите на нейонни ПАВ.

Основни изводи от дисертацията

1. Установено беше, че солубилизацията на хидрофобни лекарствени вещества нараства с увеличаване на дължината на хидрофобната опашка на повърхностно-активното вещество, без значение от заряда и вида на хидрофилната глава.
2. Доказана беше ролята на йон-диполните взаимодействия за солубилизацията на стероидни лекарствени вещества в мицели на йонни повърхностно-активни вещества.
3. Установено беше, че етоксилането на натриевия додецил сулфат намалява солубилизацията на лекарствени вещества, поради затрудненото подреждане на молекулите в мицелите.
4. Чрез използване на УВ-спектроскопия беше доказано, че солубилизиращият фенофибрат се локализира в хидрофобното ядро на нейонните мицелите и в палисидния слой на йонните мицелите.

Приноси на дисертацията

1. Изяснено беше как структурните характеристики на повърхностно-активните вещества определят солубилизацията на хидрофобни лекарствени вещества. Получената информация може да послужи за рационален избор на солубилизиращи системи при разработването на лекарствени форми на лекарствени вещества с ниска разтворимост.
2. Изяснена беше ролята на специфични междумолекулни взаимодействия при солубилизацията на хидрофобни лекарствени вещества в мицели на повърхностно-активни вещества. Установените взаимодействия и механизми могат да бъдат използвани за разработването на теоретични модели за предсказване на солубилизацията.
3. Съставената база данни може да намери приложение при дефинирането на солубилизацията на лекарствени вещества във физиологично-базирани фармакокинетични модели.

Литература

Списък на публикациите по дисертацията

- Д1. Z. Vinarov[‡], P. Dobрева, S. Tcholakova. Effect of surfactant molecular structure on progesterone solubilization. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **43** (2018), 44-49. (IF = 2.734; Забелязани 11 цитата; точки = 20*)
- Д2. Z. Vinarov[‡], V. Katev, D. Radeva, S. Tcholakova, N. Denkov. Micellar solubilization of poorly water-soluble drugs: effect of surfactant and solubilize molecular structure *Drug Development and Industrial Pharmacy* **44** (2018), 677–686. (IF = 2.365; Забелязани 28 цитата; точки = 12*)

[‡]Автор за кореспонденция

Общо: 39 забелязани цитата (по SCOPUS, без автоцитатите)

Общо точки съгласно Минималните национални изисквания*: 32 точки

Минимални национални изисквания по група показатели Г*: 30 точки

*Съгласно Таблицы 1 и 2 от Област 7. Здравеопазване и спорт в Приложение към чл. 1а, ал. 1, от Правилника за прилагане на ЗРАСБ.

Материали по дисертацията са докладвани на следните форуми:

1. Z. Vinarov, S. Tcholakova, N. D. Denkov, Cost-effective delivery of hydrophobic drugs by surfactant solubilization: fundamental insights for practical applications, 6th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress 2017, Швеция/Stockholm **2017** – постер
2. Захари Винаров, Micellar solubilization of hydrophobic drugs, VI Конгрес по Фармация с международно участие, България/Сандански **2016** – устен доклад
3. Захари Винаров, Micellar solubilization of hydrophobic drugs, Ninth National Conference on Chemistry (9NCC), България/София **2016** – устен доклад
4. Z. Vinarov, D. Radeva, S. Tcholakova, N. Denkov, Micellar solubilization of fenofibrate by saponins and classical surfactants, 42nd Annual meeting and exposition of the Controlled Release Society (CRS), Обединеното кралство/Единбург **2015** – постер
5. Z. Vinarov, V. Katev, N. Burdzhiev, S. Tcholakova, N. Denkov, Impact of Surfactant–Bile Interactions on the Solubility of Hydrophobic Drugs in Biorelevant Dissolution Media, 8th World Conference on Physico Chemical Methods in Drug Discovery and Development, Хърватска/Сплит **2019** – устен доклад
6. Z. Vinarov, S. Tcholakova, N. Denkov, The impact of excipient-bile interactions on the solubility of poorly-water soluble drugs, Meeting of the European Network on Understanding Gastrointestinal Absorption-related Processes, България/София **2019** – устен доклад

7. Z. Vinarov, V. Katev, D. Radeva, S. Tcholakova, N. Denkov, Micellar Solubilization of Poorly Water-soluble Drugs: Effect of Surfactant and Solubilize Molecular Structure, Meeting of the European Network on Understanding Gastrointestinal Absorption-related Processes, Белгия/Лювен **2018 – постер**
8. S. Tcholakova, Z. Vinarov, N. D. Denkov, Effects of drug and surfactant molecular structure on drug solubilization in aqueous and biorelevant dissolution media, 9th International Colloids Conference, Испания/Барселона **2019 - постер**
9. S. Tcholakova, Z. Vinarov, N. D. Denkov, Effects of drug and surfactant molecular structure on drug solubilization in aqueous and biorelevant dissolution media, 1st International Balkan Chemistry Congress, Турция/Одрин **2018 – устен доклад**

Списък на други публикации, свързани с темата на дисертацията:

1. Z. Vinarov[†], G. Gancheva, N. Burdzhiev, S. Tcholakova. Solubilization of Itraconazole by Surfactants and Phospholipid-Surfactant Mixtures: Interplay of Amphiphile Structure, pH and Electrostatic Interactions. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* (IF = 2.7) 57 (2020) 101688
2. B. J. Boyd, C. A.S. Bergström, Z. Vinarov, M. Kuentz, J. Brouwers, P. Augustijns, M. Brandl, A. Bernkop-Schnürch, N. Shrestha, V. Prémat, A. Müllertz, A. Bauer-Brandl, V. Jannin[†]. Successful Oral Delivery of Poorly Water-soluble Drugs Both Depends on The Intraluminal Behavior of Drugs and of Appropriate Advanced Drug Delivery Systems. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* (IF = 3.6) 137 (2019) 104967
3. Z. Vinarov[†], G. Gancheva, V. Katev, S. Tcholakova. Albendazole Solution Formulation via Vesicle-To-Micelle Transition of Phospholipid-Surfactant Aggregates. *Drug Development and Industrial Pharmacy* (IF = 2.4) 44 (2018) 1130-1138
4. Z. Vinarov[†], V. Katev, N. Burdzhiev, S. Tcholakova, N. Denkov. Effect of Surfactant–Bile Interactions on the Solubility of Hydrophobic Drugs in Biorelevant Dissolution Media. *Molecular Pharmaceutics* (IF = 4.3) 15 (2018) 5741–5753
5. K. Stoyanova, Z. Vinarov[†], S. Tcholakova. Improving Ibuprofen Solubility by Surfactant-Facilitated Self-Assembly into Mixed Micelles. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* (IF = 2.7) 36 (2016) 208–215.
6. Z. Vinarov[†], D. Radeva, V. Katev, S. Tcholakova, N. Denkov. Solubilisation of Hydrophobic Drugs by Saponins. *Ind. J. Pharm. Sci.* (IF = 0.72) 80 (2018) 709–718

[†]Автор за кореспонденция

Общо: 74 забелязани цитата (по SCOPUS, без автоцитатите)

Цитирана литература

- [1] G.L. Amidon, H. Lennernäs, V.P. Shah, J.R. Crison, A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability, *Pharm. Res. An Off. J. Am. Assoc. Pharm. Sci.* (1995). <https://doi.org/10.1023/A:1016212804288>.
- [2] T. Takagi, C. Ramachandran, M. Bermejo, S. Yamashita, L.X. Yu, G.L. Amidon, A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan, *Mol. Pharm.* 3 (2006) 631–643. <https://doi.org/10.1021/mp0600182>.
- [3] E.S. Kostewicz, L. Aarons, M. Bergstrand, M.B. Bolger, A. Galetin, O. Hatley, M. Jamei, R. Lloyd, X. Pepin, A. Rostami-Hodjegan, E. Sjögren, C. Tannergren, D.B. Turner, C. Wagner, W. Weitschies, J. Dressman, PBPK models for the prediction of in vivo performance of oral dosage forms, *Eur. J. Pharm. Sci.* (2014). <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.09.008>.
- [4] A. Suri, S. Chapel, C. Lu, K. Venkatakrisnan, Physiologically based and population PK modeling in optimizing drug development: A predict-learn-confirm analysis, *Clin. Pharmacol. Ther.* (2015). <https://doi.org/10.1002/cpt.155>.
- [5] M.J. Sorich, F. Mutlib, M. van Dyk, A.M. Hopkins, T.M. Polasek, J.C. Marshall, A.D. Rodrigues, A. Rowland, Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Identify Physiological and Molecular Characteristics Driving Variability in Axitinib Exposure: A Fresh Approach to Precision Dosing in Oncology, *J. Clin. Pharmacol.* 59 (2019) 872–879. <https://doi.org/10.1002/jcph.1377>.
- [6] A.S. Darwich, A. Margolskee, X. Pepin, L. Aarons, A. Galetin, A. Rostami-Hodjegan, S. Carlert, M. Hammarberg, C. Hilgendorf, P. Johansson, E. Karlsson, D. Murphy, C. Tannergren, H. Thörn, M. Yasin, F. Mazuir, O. Nicolas, S. Ramusovic, C. Xu, S.M. Pathak, T. Korjamo, J. Laru, J. Malkki, S. Pappinen, J. Tuunainen, J. Dressman, S. Hansmann, E. Kostewicz, H. He, T. Heimbach, F. Wu, C. Hoft, Y. Pang, M.B. Bolger, E. Huehn, V. Lukacova, J.M. Mullin, K.X. Szeto, C. Costales, J. Lin, M. McAllister, S. Modi, C. Rotter, M. Varma, M. Wong, A. Mitra, J. Bevernage, J. Biewenga, A. Van Peer, R. Lloyd, C. Shardlow, P. Langguth, I. Mishenzon, M.A. Nguyen, J. Brown, H. Lennernäs, B. Abrahamsson, IMI – Oral biopharmaceutics tools project – Evaluation of bottom-up PBPK prediction success part 3: Identifying gaps in system parameters by analysing In Silico performance across different compound classes, *Eur. J. Pharm. Sci.* 96 (2017) 626–642. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.09.037>.
- [7] A. Margolskee, A.S. Darwich, X. Pepin, L. Aarons, A. Galetin, A. Rostami-Hodjegan, S. Carlert, M. Hammarberg, C. Hilgendorf, P. Johansson, E. Karlsson, D. Murphy, C. Tannergren, H. Thörn, M. Yasin, F. Mazuir, O. Nicolas, S. Ramusovic, C. Xu, S.M. Pathak, T. Korjamo, J. Laru, J. Malkki, S. Pappinen, J. Tuunainen, J. Dressman, S. Hansmann, E. Kostewicz, H. He, T. Heimbach, F. Wu, C. Hoft, L. Laplanche, Y. Pang, M.B. Bolger, E. Huehn, V. Lukacova, J.M. Mullin, K.X. Szeto, C. Costales, J. Lin, M. McAllister, S. Modi, C. Rotter, M. Varma, M. Wong, A. Mitra, J. Bevernage, J. Biewenga, A. Van Peer, R. Lloyd, C. Shardlow, P. Langguth, I. Mishenzon, M.A. Nguyen, J. Brown, H. Lennernäs, B. Abrahamsson, IMI – Oral biopharmaceutics tools project – Evaluation of

bottom-up PBPK prediction success part 2: An introduction to the simulation exercise and overview of results, *Eur. J. Pharm. Sci.* 96 (2017) 610–625.
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.10.036>.

- [8] A. Margolskee, A.S. Darwich, X. Pepin, S.M. Pathak, M.B. Bolger, L. Aarons, A. Rostami-Hodjegan, J. Angstenberger, F. Graf, L. Laplanche, T. Müller, S. Carlert, P. Daga, D. Murphy, C. Tannergren, M. Yasin, S. Greschat-Schade, W. Mück, U. Muenster, D. van der Mey, K.J. Frank, R. Lloyd, L. Adriaenssen, J. Bevernage, L. De Zwart, D. Swerts, C. Tistaert, A. Van Den Bergh, A. Van Peer, S. Beato, A.T. Nguyen-Trung, J. Bennett, M. McAllister, M. Wong, P. Zane, C. Ollier, P. Vicat, M. Kolhmann, A. Marker, P. Brun, F. Mazuir, S. Beilles, M. Venczel, X. Boulenc, P. Loos, H. Lennernäs, B. Abrahamsson, IMI – oral biopharmaceutics tools project – evaluation of bottom-up PBPK prediction success part 1: Characterisation of the OrBiTo database of compounds, *Eur. J. Pharm. Sci.* 96 (2017) 598–609. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.09.027>.
- [9] S.H. Yalkowsky, Y. He, P. Jain, *Handbook of Aqueous Solubility Data*, 2016. <https://doi.org/10.1201/ebk1439802458>.
- [10] A. Jouyban, *Handbook of Solubility Data for Pharmaceuticals*, 2009. <https://doi.org/10.1201/9781439804889>.
- [11] S. V Kadam, D.M. Shinkar, R.B. Saudagar, Review on solubility enhancement techniques., *Int. J. Pharm. Biol. Sci.* (2013).
- [12] V.R. Vemula, V. Lagishetty, S. Lingala, Solubility enhancement techniques, *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* (2010).
- [13] K.T. Savjani, A.K. Gajjar, J.K. Savjani, *Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques*, *ISRN Pharm.* (2012). <https://doi.org/10.5402/2012/195727>.
- [14] J. Swarbrick, Solubilized systems in pharmacy, *J. Pharm. Sci.* (1965). <https://doi.org/10.1002/jps.2600540902>.
- [15] C.O. Rangel-Yagui, H.W.L. Hsu, A. Pessoa, L.C. Tavares, Micellar solubilization of ibuprofen - Influence of surfactant head groups on the extent of solubilization, *Rev. Bras. Ciencias Farm. J. Pharm. Sci.* (2005). <https://doi.org/10.1590/S1516-93322005000200012>.
- [16] K. Kawakami, N. Oda, K. Miyoshi, T. Funaki, Y. Ida, Solubilization behavior of a poorly soluble drug under combined use of surfactants and cosolvents, *Eur. J. Pharm. Sci.* (2006). <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2005.11.012>.
- [17] J. Israelachvili, *Intermolecular and Surface Forces*, 2011. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-21560-1>.
- [18] S. Jamzad, R. Fassihi, Role of surfactant and pH on dissolution properties of fenofibrate and glipizide - A technical note, *AAPS PharmSciTech.* (2006). <https://doi.org/10.1208/pt070233>.
- [19] C. de O. Rangel-Yagui, A. Pessoa, L.C. Tavares, Micellar solubilization of drugs, *J. Pharm. Pharm. Sci.* (2005).
- [20] J.T.H. Ong, E. Manoukian, Micellar Solubilization of Timobesone Acetate in Aqueous and Aqueous Propylene Glycol Solutions of Nonionic Surfactants, *Pharm. Res. An Off. J. Am. Assoc. Pharm. Sci.* (1988). <https://doi.org/10.1023/A:1015903827042>.

- [21] A.K. Krishna, D.R. Flanagan, Micellar solubilization of a new antimalarial drug, β -arteether, *J. Pharm. Sci.* 78 (1989) 574–576. <https://doi.org/10.1002/jps.2600780713>.
- [22] K.A. Alkhamis, H. Allaboun, W.Y. Al-Momani, Study of the solubilization of gliclazide by aqueous micellar solutions, *J. Pharm. Sci.* (2003). <https://doi.org/10.1002/jps.10350>.
- [23] B.W. Barry, D.I.D.E. Eini, Solubilization of hydrocortisone, dexamethasone, testosterone and progesterone by long-chain polyoxyethylene surfactants, *J. Pharm. Pharmacol.* (1976). <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1976.tb04133.x>.
- [24] N. Bodor, Techniques of Solubilization of Drugs. (Drugs and the Pharmaceutical Sciences Series, Vol 12.), *J. Pharm. Sci.* 73 (1984) 288. <https://doi.org/10.1002/jps.2600730245>.
- [25] G.E. Granero, C. Ramachandran, G.L. Amidon, Dissolution and solubility behavior of fenofibrate in sodium lauryl sulfate solutions, *Drug Dev. Ind. Pharm.* (2005). <https://doi.org/10.1080/03639040500272108>.
- [26] H. Lee, S.A. Park, H. Sah, Surfactant effects upon dissolution patterns of carbamazepine immediate release tablet, *Arch. Pharm. Res.* (2005). <https://doi.org/10.1007/BF02975147>.
- [27] R. Hosseinzadeh, M. Gheshlagi, R. Tahmasebi, F. Hojjati, Spectrophotometric study of interaction and solubilization of procaine hydrochloride in micellar systems, *Cent. Eur. J. Chem.* (2009). <https://doi.org/10.2478/s11532-008-0078-4>.
- [28] I. Ullah, M.K. Baloch, G.F. Durrani, Solubility of LIDOCAINE in ionic, nonionic and zwitterionic surfactants, *J. Solution Chem.* (2012). <https://doi.org/10.1007/s10953-012-9792-9>.
- [29] M. Maswal, A.H. Pandith, N. Islam, A.A. Dar, Co-solubilization of the hydrophobic drugs carbamazepine and nifedipine in aqueous nonionic surfactant media, *J. Solution Chem.* (2013). <https://doi.org/10.1007/s10953-013-0036-4>.
- [30] B.C. Stephenson, C.O. Rangel-Yagui, A. Pessoa, L.C. Tavares, K. Beers, D. Blankschtein, Experimental and theoretical investigation of the micellar-assisted solubilization of ibuprofen in aqueous media, *Langmuir.* (2006). <https://doi.org/10.1021/la052530k>.
- [31] P.A. Bhat, A.A. Dar, G.M. Rather, Solubilization capabilities of some cationic, anionic, and nonionic surfactants toward the poorly water-soluble antibiotic drug erythromycin, *J. Chem. Eng. Data.* (2008). <https://doi.org/10.1021/je700659g>.
- [32] S. Riegelman, N.A. Allawala, M.K. Hrenoff, L.A. Strait, The ultraviolet absorption spectrum as a criterion of the type of solubilization, *J. Colloid Sci.* (1958). [https://doi.org/10.1016/0095-8522\(58\)90028-X](https://doi.org/10.1016/0095-8522(58)90028-X).
- [33] H.B. Klevens, Solubilization., *Chem. Rev.* 47 (1950) 1–74. <https://doi.org/10.1021/cr60146a001>.
- [34] E.W. Hughes, W.M. Sawyer, J.R. Vinograd, X-ray diffraction study of micelle structure in potassium laurate solutions, *J. Chem. Phys.* (1945). <https://doi.org/10.1063/1.1724009>.
- [35] W.D. Harkins, R.W. Mattoon, M.L. Corrin, Structure of Soap Micelles Indicated by X-Rays and the Theory of Molecular Orientation. I. Aqueous Solutions, *J. Am. Chem. Soc.* (1946). <https://doi.org/10.1021/ja01206a022>.
- [36] R.W. Mattoon, R.S. Stearns, W.D. Harkins, Structure of micelles of colloidal electrolytes.

- III. A new long-spacing x-ray diffraction band, and the relations of other bands, *J. Chem. Phys.* (1948). <https://doi.org/10.1063/1.1746968>.
- [37] H.B. Klevens, Types and mechanisms of solubilization, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 26 (1949) 456–460. <https://doi.org/10.1007/BF02651466>.
- [38] A.R. Tehrani-Bagha, K. Holmberg, Solubilization of hydrophobic dyes in surfactant solutions, *Materials (Basel)*. (2013). <https://doi.org/10.3390/ma6020580>.
- [39] L. Shedlovsky, G.D. Miles, G. V. Scott, Rates of Solution of Soaps in Water., *J. Phys. Colloid Chem.* 51 (1947) 391–407. <https://doi.org/10.1021/j150452a004>.
- [40] H. V. Tartar, R.D. Cadle, Studies of sulfonates. VI: The effect of sodium chloride on the solubility of sodium dodecylsulfonate and sodium tetradecylsulfonate. the solubility at 50°C. of calcium dodecylsulfonate and calcium dodecyl sulfate in aqueous solutions of the corresponding, *J. Phys. Chem.* (1939). <https://doi.org/10.1021/j150396a008>.
- [41] J.W. McBain, S.A.A. Green, Solubilization of Water-Insoluble Dye in Soap Solutions: Effects of Added Salts, *J. Am. Chem. Soc.* 68 (1946) 1731–1736. <https://doi.org/10.1021/ja01213a016>.
- [42] J.W. McBain, R.C. Merrill, J.R. Vinograd, The Solubilization of Water-insoluble Dye in Dilute Solutions of Aqueous Detergents *, *J. Am. Chem. Soc.* 63 (1941) 670–676. <https://doi.org/10.1021/ja01848a011>.
- [43] Y. Tamoto, H. Segawa, H. Shirota, Solvation dynamics in aqueous anionic and cationic micelle solutions: Sodium alkyl sulfate and alkyltrimethylammonium bromide, *Langmuir*. (2005). <https://doi.org/10.1021/la046953i>.
- [44] M.J. Rosen, J.T. Kunjappu, *Surfactants and Interfacial Phenomena: Fourth Edition*, 2012. <https://doi.org/10.1002/9781118228920>.
- [45] B.L. Bales, R. Zana, Characterization of micelles of quaternary ammonium surfactants as reaction media I: Dodecyltrimethylammonium bromide and chloride, *J. Phys. Chem. B*. (2002). <https://doi.org/10.1021/jp013813y>.
- [46] R. Hargreaves, D.T. Bowron, K. Edler, Atomistic structure of a micelle in solution determined by wide Q-range neutron diffraction, *J. Am. Chem. Soc.* (2011). <https://doi.org/10.1021/ja205804k>.