

# اندازه گیری حلالیت داروی ناپروکسن در برخی حلال های اتکتیک عمیق بر پایه کولین بعنوان حلال های سبز نوین در صنعت داروسازی و کارایی مدل UNIFAC در

## پیش بینی آن

معصومه مختارپور، حمایت شکاری\*، محمد تقی زعفرانی معطر

دانشکده شیمی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۲/۰۴

تاریخ تصحیح: ۹۸/۰۱/۲۷

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۵/۱۳

### چکیده

حلالیت پایین داروها یکی از اصلی ترین معضلات و چالش های مهم صنعت داروسازی است که توسعه فرآورده های دارویی را با مشکلات و محدودیت های فراوانی مواجه می کند. از سوی دیگر، انجام کارهای آزمایشگاهی زمان بر بوده و هزینه های زیادی به همراه دارد. معرفی روش ها و مدل های ریاضی جهت تعیین بهترین حلال برای دارو از مهمترین مباحث می باشد که با کمترین هزینه و در مدت زمان کم بتوان مناسبترین حلال برای یک دارو را تعیین کرد. یکی از مسکن های پر مصرف ناپروکسن می باشد که حلالیت بسیار کمی در آب دارد و برای اینکه جذب بدن شده و اثر درمانی مورد نظر را از خود نشان دهد می بایست به حالت محلول درآید. لذا بهره گیری از روش های افزایش حلالیت برای افزایش فراهمی زیستی این داروی کم محلول امری ضروری و اجتناب ناپذیر می باشد. در این مقاله برای اولین بار از حلال های اتکتیک عمیق به عنوان حلال های سبز جدید به عنوان کمک حلال برای افزایش حلالیت داروی ناپروکسن استفاده شده است. نتایج نشان می دهد حلالیت این دارو در این حلال ها افزایش یافته و به علت سمیت کم و زیست تخریب پذیری، جایگزین های مناسبی برای حلال های آلی و مایعات یونی می باشند. همچنین کارایی مدل UNIFAC به عنوان یکی از بهترین مدل های پیش بینی برای این سیستم ها بررسی شده است.

**کلمات کلیدی:** حلال های اتکتیک عمیق، ناپروکسن، حلالیت، مدل UNIFAC.

### ۱- مقدمه

بسیاری از داروهای مصرفی در درمان انواع مختلفی از بیماری ها، جزء مواد شیمیایی هستند که مشکلات فراوانی در تولید، جداسازی، خالص سازی، حلالیت و ... در آنها وجود دارد. از جمله این مشکلات، حلالیت در آب و پایداری بسیار کم بعضی داروها می باشد. انحلال پذیری برخی داروها در محلول های آبی داخل بدن بسیار پایین می باشد که باعث افزایش مقدار مصرفی آنها برای

بدن می شود. افزایش حلالیت داروها همچنین در بسیاری از زمینه های داروسازی از جمله تهیه اشکال مختلف دارویی ضروری می باشد. برای رفع این مشکل کارهای زیادی انجام شده است، بطور مثال در زمینه افزایش حلالیت داروهای با حلالیت پایین، تغییر حلال یکی از مهم ترین روش ها می باشد.

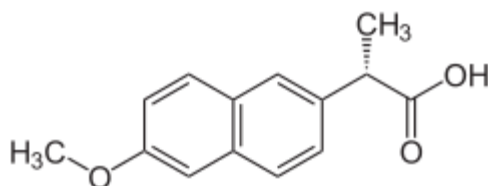
در بیشتر کارهای انجام گرفته در زمینه داروها سعی شده است با استفاده از حلال های آلی بر مشکل حلالیت داروها در آب غلبه شود، ولی استفاده از حلال های آلی معایب زیادی از جمله مصرف زیاد، فراریت، آتشگیر بودن، و سمی بودن آنها را به دنبال خواهد داشت، که به دلایل گفته شده این ترکیبات مهمترین منبع ایجاد آلودگی زیست محیطی در صنایع شیمیایی و دارویی می باشند. علیرغم گسترش استفاده از آنها در زمینه داروسازی، در سال های اخیر تلاش های فراوانی برای جایگزینی آنها با ترکیبات غیرمضر برای محیط زیست و بدن انجام شده است. از جمله کارهای انجام شده، استفاده از حلال های نوین به نام مایعات یونی<sup>۱</sup> می باشد [۱-۵]. اما مایعات یونی نیز دارای محدودیت هایی نظیر سمیت، زیست تخریب پذیری ضعیف، ناخالص بودن و بالا بودن هزینه تولید آنها می باشند و به همین خاطر بایستی حلال هایی استفاده گردند که این محدودیت ها را نداشته باشند [۶]. حلال های اتکتیک عمیق<sup>۲</sup> (DES) جایگزین خوبی برای حلال های آلی و مایعات یونی می باشند زیرا شامل اجزایی هستند که در محصولات انسانی بکار رفته اند [۷-۹]. این حلال ها از مخلوط کردن دو ماده با خاصیت دهندگی پیوند هیدروژنی و گیرندگی پیوند هیدروژنی (مانند کولین کلراید و اوره یا اسیدهای آلی) بدست می آیند که نقطه ذوب ترکیب ایجاد شده بسیار کمتر از اجزای تشکیل دهنده می باشد که این امر باعث می شود این حلال ها در دمای اتاق اکثرا به حالت مایع باشند. از این رو با توجه به اهمیت و کاربرد روز افزون حلال های اتکتیک عمیق، این ترکیبات به علت خواص منحصر به فردشان گزینه مناسبی برای مطالعه خواص ترمودینامیکی داروها می باشند. از سوی دیگر، یکی از موضوعات مورد توجه در علوم دارویی مدلسازی و ارائه مدل های ریاضی برای پیش بینی پدیده های مختلف علوم دارویی است. در مدلسازی با مشخص بودن پارامترهای مدل که با حداقل تعداد آزمایش به دست می آید، به محقق قدرت پیش بینی می دهد. مزیت دیگر مدلسازی فهم مکانیسم پدیده مربوطه است. پیش بینی حلالیت داروها و مواد شیمیایی در مخلوط های دو یا چند حلالی یکی از موضوعات با اهمیت در داروسازی است. به کمک مدلسازی با اندازه گیری حلالیت یک دارو در چند غلظت از آب-کمک حلال می توان حلالیت دارو را در غلظت های دیگر کمک حلال پیش بینی کرد و مناسب ترین غلظت کمک حلال را برای فرمولاسیون دارو و یا سیستم حلال برای کریستالیزاسیون محاسبه نمود و این روش زمان و هزینه کمتری را در بر خواهد داشت. علاوه بر این در مراحل اولیه فرآیند کشف دارو کمبود ماده اولیه عامل محدود کننده دیگری می باشد که تا حدودی با کاهش تعداد آزمایشات بر طرف می گردد.

<sup>1</sup> Ionic liquids

<sup>2</sup> Deep eutectic solvents

یکی از مهم‌ترین مدل‌های پیش‌بینی حلالیت داروها، مدل UNIFAC می‌باشد که بر اساس برهمکنش بین گروه‌های عاملی می‌باشد و امکان انتخاب بهترین حلال را در زمان کم می‌دهد [۱۰].

در این مطالعه برای اولین بار، حلالیت داروی کم محلول و پر کاربرد ناپروکسن (شکل ۱) در حلال‌های سبز اتکتیک عمیق (کولین کلراید/ مالونیک اسید و کولین کلراید/ اگزالیک اسید) اندازه‌گیری می‌شود و کارایی مدل پر قدرت UNIFAC در پیش‌بینی حلالیت در این سیستم‌ها بررسی می‌گردد.



شکل ۱- ساختار داروی ناپروکسن

## ۲- بخش تجربی

### ۲-۱- مواد و دستگاه‌ها

ناپروکسن (Merck, Germany)، کولین کلراید (Merck, Germany)، مالونیک اسید (Merck, Germany)، اگزالیک اسید (Merck, Germany)، اتانول (Merck, Germany) دستگاه اسپکتروفتومتر UV (Shimadzu, Japan)، ترازوی دیجیتالی با دقت  $1 \times 10^{-7} \pm$  کیلوگرم (AW) (Hettich D-) سانتریفوژ (Behdad, Tehran, Iran)، 220, GR220, Shimadzu, Japan) شیکر انکوباتوردار (ED, Julabo Germany) صافی هیدروفیل ۰/۲۲ میکرومتر، ترموستات (ED, Julabo Germany).

### ۲-۲- روش‌های آزمایشگاهی

#### ۲-۲-۱- رسم منحنی کالیبراسیون با استفاده از UV

برای رسم منحنی کالیبراسیون، محلول‌های استاندارد با غلظت‌های مشخصی از داروی ناپروکسن در حلال (اتانول: آب (۳:۷)) تهیه شدند و جذب آنها توسط دستگاه UV در طول موج ماکسیمم ۲۶۲ نانومتر قرائت گردید و منحنی کالیبراسیون رسم شد.

#### ۲-۲-۲- سنتز حلال‌های اتکتیک عمیق

روش‌های مختلفی برای تهیه حلال‌های اتکتیک عمیق وجود دارد که از آن جمله می‌توان به بخار کردن، روش گرمایی و روش خشک کردن با انجماد اشاره کرد [۱۵]. در این پروژه به علت سهولت روش گرمایی، از این روش استفاده می‌کنیم. کولین کلراید به عنوان پذیرنده پیوند هیدروژنی و موادی نظیر الکل‌ها، شکر، اسیدهای آلی و اوره به عنوان دهنده پیوند هیدروژنی در ساخت

حلال های اتکتیک عمیق شرکت می کنند. نسبت پذیرنده پیوند هیدروژنی/ دهنده پیوند هیدروژنی در حلال های اتکتیک بسیار مهم می باشد که پایداری و ویژگی های فیزیکوشیمیایی آنها را تحت تاثیر قرار می دهد [۱۱].

قبل از سنتز حلال های مورد استفاده، مواد اولیه آنها در آون خلاء بطور کامل خشک می گردند. این حلال ها از مخلوط کردن کولین کلراید و جزء گیرنده پیوند هیدروژنی شامل اگزالیک اسید و مالونیک اسید با نسبت های مولی ۱:۱ با یکدیگر و حرارت دادن در ۸۰ درجه سانتی گراد بدست می آیند. هنگامی که مایع شفاف و همگنی بدست آمد دوباره در آون خلاء خشک می گردد تا مقدار رطوبت آن به حداقل کاهش یابد.

### ۳-۲-۲- تعیین حلالیت دارو در حلال های اتکتیک عمیق

در این کار پژوهشی برای اندازه گیری حلالیت از روش کلاسیک اشباع<sup>۳</sup> استفاده شده است [۱۲]. برای اندازه گیری حلالیت، محلول های آبی با کسر وزنی مشخصی از حلال اتکتیک عمیق تهیه می شوند. به محلول های تهیه شده، تا حد اشباع پودر دارو اضافه می گردد. این نمونه ها به مدت ۲۴ ساعت در دمایی بالاتر از دمای مورد آزمایش هم زده می شوند و سپس در حمام آبی در دماهای ۲۵، ۳۰، ۳۵، ۴۰ درجه سانتی گراد قرار داده می شوند. بطور معمول مدت زمان لازم برای برقراری تعادل در سیستم ۴۸ ساعت می باشد. به کمک ترموستات دما تا دقت  $\pm 0.1$  درجه سانتی گراد ثابت نگه داشته شده و پس از برقراری تعادل نمونه ها سانتریفوژ می شوند. در پایان محلول ها به مدت ۷ ساعت در حمام آبی بدون تکان دادن باقی می ماند و پس از رسیدن به حالت تعادل توسط صافی هیدروفیل ۰/۲۲ میکرومتر صاف می شوند. مطالعات اولیه نشان داد که میزان جذب دارو به فیلتر ناچیز است. نمونه های صاف شده توسط حلال اتانول: آب (۳:۷) در داخل حمام آبی رقیق می شوند. میزان جذب دارو در نمونه های رقیق شده توسط دستگاه اسپکتروفتومتر در طول موج ماکسیمم ۲۶۲ نانومتر اندازه گیری و با در نظر گرفتن ضریب رقت میزان حلالیت دارو به استناد منحنی کالیبراسیون بر حسب کسر مولی طبق رابطه (۱) تعیین گردیدند [۱۲].

$$x_1 = \frac{w/M}{w/M + \sum w_s/M_s} \quad (1)$$

که در این رابطه  $x_1$ ،  $w$  و  $M$  به ترتیب کسر مولی دارو، کسر وزنی هر یک از اجزای حل شونده و حلال ها در محلول و جرم مولی هر یک از اجزا می باشند. (در سیستم های مطالعه شده جزء ۱ دارو، جزء ۲ آب و جزء شماره ۳ حلال اتکتیک عمیق می باشد). هر آزمایش بطور متوسط سه بار تکرار و در پایان میانگین این اندازه گیری ها گزارش شده است.

<sup>3</sup>Saturation shake-flask method

## ۳- مدل UNIFAC در پیش بینی حلالیت دارو

یکی از پر قدرت ترین و پر کاربردترین مدل های ترمودینامیکی برای پیش بینی حلالیت داروها در سیستم حلال های مختلف مدل UNIFAC می باشد که بر اساس ضرایب فعالیت و برهمکنش بین گروه های عاملی موجود در سیستم می باشد. برای استفاده از مدل UNIFAC جهت پیش بینی عملکرد حلال های اتکتیک عمیق در حلالیت داروی ناپروکسن نیاز به دانستن پارامترهای سطح و حجم برای هر یک از گروه های ساختاری دخیل در مدلسازی و نیز پارامترهای مربوط به برهمکنش متقابل هر یک از این گروه ها بر یکدیگر می باشد [۱۰].

در این پژوهش مدل اورجینال UNIFAC استفاده شده است که در آن ضریب فعالیت حل شونده حاصل ضرایب فعالیت باقیمانده و ترکیبی می باشد که به صورت زیر نوشته می شود:

$$\ln \gamma_i = \ln \gamma_i^C + \ln \gamma_i^R \quad (2)$$

قسمت ترکیبی وابسته به سطح و حجم هر مولکول می باشد که به صورت زیر محاسبه می گردد:

$$\ln \gamma_i^C = \ln\left(\frac{\Phi_i}{x_i}\right) + 5q_i \ln\left(\frac{\theta_i}{\Phi_i}\right) + l_i - \frac{\Phi_i}{x_i} \sum_j x_j l_j \quad (3)$$

که  $\Phi_i$  (کسر حجمی)،  $\theta_i$  (کسر سطحی) و  $l_i$  به این صورت می باشند:

$$\Phi_i = \frac{r_i x_i}{\sum_j r_j x_j} \quad (4)$$

$$\theta_i = \frac{q_i x_i}{\sum_j q_j x_j} \quad (5)$$

$$l_i = 1 - r_i + 5(r_i - q_i) \quad (6)$$

در این روابط حجم مولکول ها ( $r_i$ ) و سطح آنها ( $q_i$ ) طبق روابط زیر محاسبه می شوند:

$$r_i = \sum_k v_k^{(i)} R_k \quad (7)$$

$$q_i = \sum_k v_k^{(i)} Q_k \quad (8)$$

$v_k^{(i)}$  در این روابط نشان دهنده تعداد گروه های عاملی می باشد. مقادیر  $R$  و  $Q$  برای گروه های عاملی و زیر گروه ها از منابع بدست آمده اند که از روش باندی<sup>۴</sup> محاسبه شده اند [۱۴، ۱۵]. بخش باقیمانده نیز از رابطه (۹) بدست می آید.

$$\ln \gamma_i^R = \sum_k v_k^{(i)} [\ln \Gamma_k - \ln \Gamma_k^{(i)}] \quad (9)$$

<sup>4</sup> Bondi method

که  $\Gamma_k$  سهم گروه عاملی در مخلوط و  $\Gamma_k^{(i)}$  سهم گروه عاملی در جز خالص می باشد و مقادیر آنها بصورت زیر محاسبه می گردند.

$$\ln \Gamma_k \text{ (or } \ln \Gamma_k^{(i)}) = Q_k \left[ 1 - \ln \left( \sum_m \Theta_m \Psi_{mk} \right) - \sum_m \frac{\Theta_m \Psi_{km}}{\sum_n \Theta_n \Psi_{nm}} \right] \quad (10)$$

کسر سطحی گروه عاملی ( $\Theta_m$ ) و کسر مولی گروه عاملی ( $X_m$ ) در مخلوط به صورت زیر تعریف می شوند:

$$\Theta_m = \frac{Q_m X_m}{\sum_n Q_n X_n} \quad (11)$$

$$X_m = \frac{\sum_j v_m^j x_j}{\sum_j \sum_n v_n^j x_j} \quad (12)$$

پارامتر برهمکنش بین گروه های عاملی عبارتند از:

$$\Psi_{mn} = \exp\left(-\frac{a_{mn}}{T}\right) \quad (13)$$

در این رابطه  $a_{mn} \neq a_{nm}$ ، پارامترهای برهمکنش از منابع بدست می آیند [۱۴].

### ۳-۱- محاسبه حلالیت با استفاده از ضریب فعالیت

فعالیت حل شونده یک خاصیت مهم و کلیدی ترمودینامیکی می باشد، زیرا به سایر خواص ترمودینامیکی از جمله ضریب فعالیت حل شونده ارتباط دارد. ضریب فعالیت های بدست آمده مربوط به حلالیت داروها در هر یک از مخلوط های شامل حلال های دوتایی از طریق معادله ضریب فعالیت وانت - هوف<sup>۵</sup> حاصل گردید که به صورت زیر است :

$$\ln x_1 = -\frac{\Delta H_{1, fus}}{R} \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{T_{1, fus}} \right) - \ln \gamma_1 \quad (14)$$

کمیت های  $\Delta H_{1, fus}$ ،  $T_{1, fus}$ ،  $\gamma_1$ ،  $x_1$  به ترتیب نشان دهنده تغییرات آنتالپی ذوب دارو، دمای ذوب دارو، ضریب فعالیت دارو و کسر مولی دارو می باشد.

در نهایت خطای مدل و میزان انحراف آن از داده های تجربی به صورت رابطه  $ARD$  محاسبه می گردند:

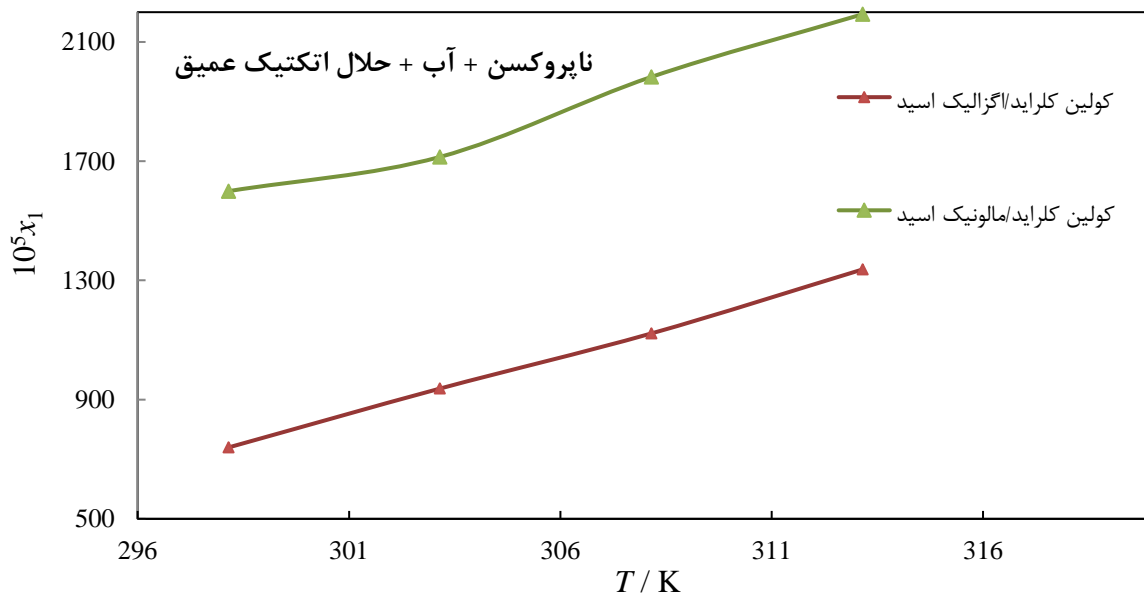
$$ARD = \frac{1}{N} \sum_i \left| \frac{x_i^{cal} - x_i^{exp}}{x_i^{exp}} \right| \quad (15)$$

<sup>5</sup> Van't Hoff

## ۴- نتایج و بحث

## ۴-۱- نتایج حلالیت دارو

نتایج مربوط به حلالیت داروی ناپروکسن در مخلوط آب + حلال عمیق اتکتیک در جدول ۱ آورده شده است که نمودار آن برای هر دو سیستم و به عنوان نمونه در کسر وزنی ۰/۹ از کمک حلال نیز به صورت نمودار ۱ می‌باشد. همان گونه که از جدول مشاهده می‌شود حلالیت داروی ناپروکسن در محلول‌های حاوی حلال‌های اتکتیک عمیق نسبت به آب خالص افزایش بسیار زیادی یافته است که این افزایش در حلالیت دارو با زیاد شدن دما نیز بیشتر خواهد بود، همچنین با توجه به نمودار ۱ حلالیت دارو در سیستم‌های حاوی مالونیک اسید نسبت به حلالیت دارو در سیستم حاوی اگزالیک اسید نسبت به کسر وزنی و افزایش دما افزایش چشم گیری داشته است.



نمودار ۱- حلالیت ناپروکسن،  $x_1$  در کسر جرمی ۰/۹ از حلال‌های اتکتیک عمیق در دماهای مختلف

بنظر می‌رسد این افزایش بدلیل افزایش برهمکنش مابین گروه‌های عاملی دارو با گروه‌های عاملی اسیدی در مالونیک اسید می‌باشد. در اگزالیک اسید هم همین برهمکنش‌ها وجود دارند اما طبق شکل ۲ برهمکنش بین گروه‌های عاملی اسیدی در درون اگزالیک اسید بیشتر از برهمکنش همین گروه‌ها در مالونیک اسید و این عامل باعث می‌شود که برهمکنش بین گروه‌های عاملی ناپروکسن و اگزالیک اسید کاهش یابد.

جدول ۱- داده‌های تجربی حلالیت و نتایج حاصل از پیش بینی به همراه درصد خطا

T/K	۲۹۸/۱۵		۳۰۳/۱۵		۳۰۸/۱۵		۳۱۳/۱۵	
$w_2$	$x_1^{exp}$	$x_1^{cal}$	$x_1^{exp}$	$x_1^{cal}$	$x_1^{exp}$	$x_1^{cal}$	$x_1^{exp}$	$x_1^{cal}$
ناپروکسن + آب + کولین کلراید/ اگزالیک اسید								
۰/۰	$5/100 \times 10^{-6}$	$1/215 \times 10^{-6}$	$5/955 \times 10^{-6}$	$1/579 \times 10^{-6}$	$6/639 \times 10^{-6}$	$2/037 \times 10^{-6}$	$7/718 \times 10^{-6}$	$2/607 \times 10^{-6}$
۰/۲	$1/659 \times 10^{-4}$	$5/774 \times 10^{-4}$	$1/914 \times 10^{-4}$	$6/692 \times 10^{-4}$	$2/643 \times 10^{-4}$	$9/085 \times 10^{-4}$	$3/734 \times 10^{-4}$	$1/085 \times 10^{-4}$
۰/۴	$2/594 \times 10^{-4}$	$2/929 \times 10^{-4}$	$4/305 \times 10^{-4}$	$3/777 \times 10^{-4}$	$4/825 \times 10^{-4}$	$4/706 \times 10^{-4}$	$7/577 \times 10^{-4}$	$5/935 \times 10^{-4}$
۰/۶	$4/447 \times 10^{-4}$	$2/705 \times 10^{-4}$	$8/026 \times 10^{-4}$	$2/979 \times 10^{-4}$	$7/051 \times 10^{-4}$	$3/550 \times 10^{-4}$	$1/231 \times 10^{-3}$	$4/472 \times 10^{-4}$
۰/۸	$1/990 \times 10^{-3}$	$2/410 \times 10^{-3}$	$4/438 \times 10^{-3}$	$4/331 \times 10^{-3}$	$5/059 \times 10^{-3}$	$4/278 \times 10^{-3}$	$9/006 \times 10^{-3}$	$6/896 \times 10^{-3}$
۰/۹	$8/395 \times 10^{-3}$	$8/553 \times 10^{-3}$	$1/0670 \times 10^{-2}$	$11/330 \times 10^{-3}$	$12/519 \times 10^{-3}$	$13/485 \times 10^{-3}$	$16/368 \times 10^{-3}$	$17/131 \times 10^{-3}$
ARD%	۷/۲۸		۹/۰۱		۱۱/۲۹		۱۴/۷۰	
ناپروکسن + آب + کولین کلراید/ مالونیک اسید								
۰/۰	$5/100 \times 10^{-6}$	$1/281 \times 10^{-6}$	$5/955 \times 10^{-6}$	$1/661 \times 10^{-6}$	$6/639 \times 10^{-6}$	$2/136 \times 10^{-6}$	$7/718 \times 10^{-6}$	$2/728 \times 10^{-6}$
۰/۲	$3/466 \times 10^{-4}$	$6/779 \times 10^{-4}$	$5/423 \times 10^{-4}$	$8/837 \times 10^{-4}$	$6/289 \times 10^{-4}$	$1/091 \times 10^{-4}$	$8/005 \times 10^{-4}$	$1/398 \times 10^{-4}$
۰/۴	$7/949 \times 10^{-4}$	$4/468 \times 10^{-4}$	$9/063 \times 10^{-4}$	$5/590 \times 10^{-4}$	$1/097 \times 10^{-3}$	$7/091 \times 10^{-4}$	$2/065 \times 10^{-3}$	$9/628 \times 10^{-4}$
۰/۶	$1/903 \times 10^{-3}$	$4/335 \times 10^{-4}$	$2/425 \times 10^{-3}$	$5/433 \times 10^{-4}$	$2/878 \times 10^{-3}$	$7/073 \times 10^{-4}$	$4/077 \times 10^{-3}$	$9/121 \times 10^{-4}$
۰/۸	$7/515 \times 10^{-3}$	$5/899 \times 10^{-3}$	$8/554 \times 10^{-3}$	$7/230 \times 10^{-3}$	$12/885 \times 10^{-3}$	$9/621 \times 10^{-3}$	$14/086 \times 10^{-3}$	$11/699 \times 10^{-3}$
۰/۹	$15/999 \times 10^{-3}$	$16/054 \times 10^{-3}$	$18/540 \times 10^{-3}$	$19/611 \times 10^{-3}$	$24/850 \times 10^{-3}$	$25/145 \times 10^{-3}$	$24/830 \times 10^{-3}$	$30/833 \times 10^{-3}$
ARD%	۱۴/۴۵		۱۴/۵۷		۱۶/۰۴		۱۶/۰۳	

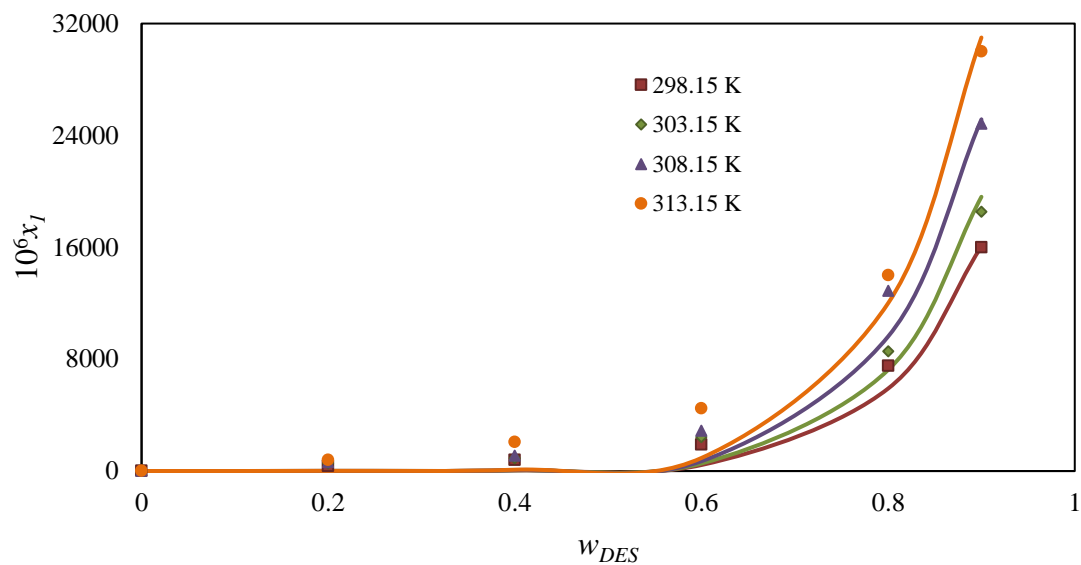


شکل ۲- گروه‌های عاملی مالونیک و اگزالیک اسید

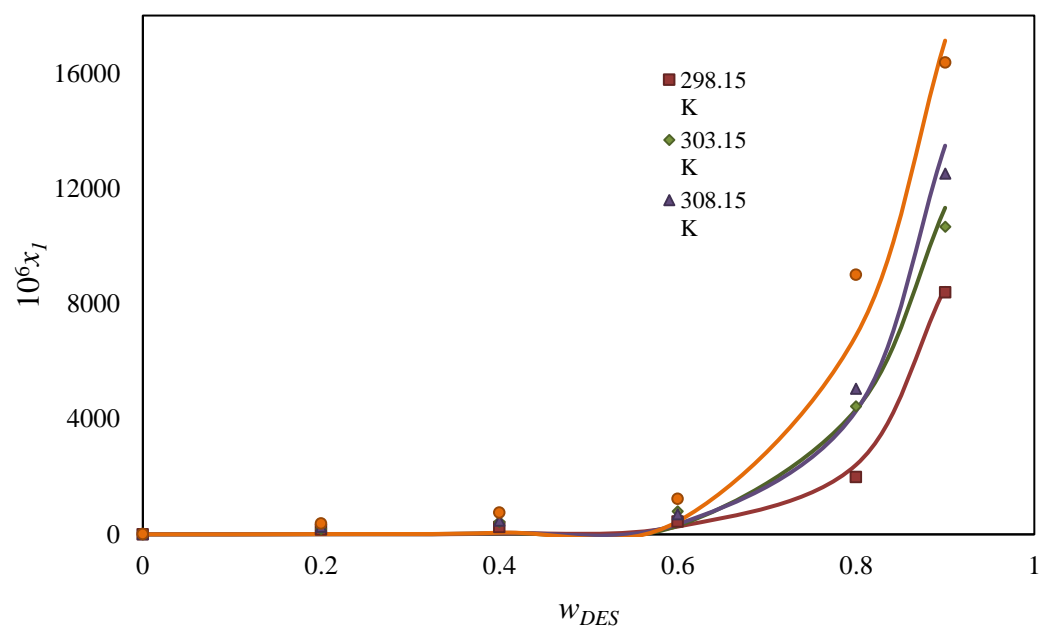
## ۲-۴- نتایج مربوط به پیش بینی حلالیت توسط مدل UNIFAC

پیش بینی حلالیت داروی ناپروکسن در مخلوط آب + حلال‌های اتکتیک عمیق انجام گرفت و داده‌های آن در جدول ۱ آورده شده‌اند. نمودارهای ۱ و ۲ نیز نتایج حاصل از اندازه‌گیری تجربی و پیش بینی را نشان می‌دهد. نتایج حاصل از مدل‌سازی بیان می‌کنند که کارایی این مدل در انتخاب بهترین حلال برای افزایش حلالیت داروی ناپروکسن بسیار خوب می‌باشد و با نتایج تجربی نیز همخوانی دارد و نشان می‌دهد که حلال اتکتیک عمیق کولین کلراید/ مالونیک اسید یک حلال سبز برای افزایش حلالیت این دارو می‌باشد که مشکلات مایعات یونی و حلال‌های آلی را ندارد.





نمودار ۲- داده‌های کسر مولی حلالیت داروی ناپروکسن،  $x_1$ ، در مخلوط حلال (آب + کولین کلراید/ مالونیک اسید) برحسب کسر جرمی‌های DES، نقاط نمودار حاصل از مدلسازی توسط مدل UNIFAC



نمودار ۳- داده‌های کسر مولی حلالیت داروی ناپروکسن،  $x_1$ ، در مخلوط حلال (آب + کولین کلراید/ اگزالیک اسید) برحسب کسر جرمی‌های DES، نقاط نمودار حاصل از مدلسازی توسط مدل UNIFAC

## ۵- نتیجه گیری

۱- حلالیت داروی ناپروکسن در محلول های آبی حلال های اتکتیک عمیق (کولین کلراید/ مالونیک اسید و کولین کلراید/ اگزالیک اسید) به عنوان حلال های نوین سبز در شیمی اندازه گیری شد. نتایج تجربی نشان می دهد که حلالیت دارو در این حلال ها بسیار افزایش یافته است.

۲- اثر حلال حاوی مالونیک اسید بر افزایش حلالیت داروی ناپروکسن بیشتر است.

۳- همچنین جهت جلوگیری از هزینه های زیاد و زمان بالای لازم جهت انجام آزمایش های عملی از مدل UNIFAC برای پیش بینی حلالیت بهره جستیم که نتایج حاصل از این پیش بینی با نتایج حاصل از یافته های تجربی توافق خوبی دارد و می توانیم با صرف هزینه های بسیار کم و با انجام محاسبات، بهترین حلال را برای فرمولاسیون داروها توسط مدل های ترمودینامیکی همانند UNIFAC انتخاب نماییم.

## ۶- مراجع

- [1] R.D. Rogers, K.R. Seddon, *Science*, **302** (2003) 792.
- [2] A. Mehrdad, A.H. Miri, *Journal of Molecular Liquids*, **221** (2016) 1162.
- [3] A. Mehrdad, A.H. Miri, *Fluid Phase Equilibria*, **425** (2016) 51.
- [4] A. Mehrdad, S. Taeb, S. Ehsani-Tabar, *Physics and Chemistry of Liquids*, (2016) 1.
- [5] Sh. Hemayat, Z. Mohammed Taghi, Gh. Fariba, *J. Of Applied Chemistry*, **46** (1397) 123, in pesian.
- [6] C. Lu, J. Cao, N. Wang, E. Su, *Journal of Medicinal Chemistry Communications*, **7** (2016) 955.
- [7] Z. Li, University of Toronto, 2015.
- [8] A.P. Abbott, D. Boothby, G. Capper, D.L. Davies, R.K. Rasheed, *Journal of the American Chemical Society*, 1269141-9147 (2004).
- [9] E.L. Smith, A.P. Abbott, K.S. Ryder, *Chemical reviews*, **114** (2014) 11060.
- [10] A. Fredenslund, R.L. Jones, J.M. Prausnitz, *AIChE Journal*, **21** (1975) 1086.
- [11] A.P. Abbott, G. Capper, D.L. Davies, H.L. Munro, R.K. Rasheed, V. Tambyrajah, *Chemical Communications*, (2001) 2010.
- [12] A. Jouyban, *Handbook of solubility data for pharmaceuticals*, CRC Press 2009.
- [13] A. Forte, C.I. Melo, R. Bogel-Lukasik, E. Bogel-Lukasik, *Fluid Phase Equilibria*, **318** (2012) 89.
- [14] B. Poling, J. Prausnitz, J.P. O'Connell *The Properties of Gases and Liquids*, McGraw-Hill, 2001.
- [15] A. Bondi, *Chemical Reviews*, **67** (1967) 565.