

# بررسی آزمایشگاهی و مدلسازی ترمودینامیکی حالیت ۴-آمینو بنزوئیک اسید در

## مخلوط دوتایی حلال ها

افشین شکور، علی اکبر روستا\*

دانشگاه صنعتی شیراز، دانشکده مهندسی شیمی، نفت و گاز، شیراز، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۹/۰۸/۰۵

تاریخ تصحیح: ۹۹/۰۷/۱۵

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۳/۱۲

### چکیده

انتخاب حلال مناسب در صنایع دارویی از اهمیت زیادی برخوردار است. مخلوط حلال ها گاه دارای قدرت حالیت بیشتری نسبت به حلال های خالص است. برای بررسی حالیت در مخلوط حلال ها، می توان از یک مدل پیشگویانه مانند مدل یونیفک استفاده کرد تا هزینه انجام آزمایش کاهش یابد. هرچند، برای اطمینان از نتایج مدل یونیفک باید دقت این مدل ارزیابی شود. در این تحقیق، دقت مدل یونیفک در پیش بینی حالیت ۴-آمینو بنزوئیک اسید در مخلوط حلال های اتانول، متانول، استون و آب مورد بررسی قرار می گیرد. در ابتدا با استفاده از مدل یونیفک، حالیت ۴-آمینو بنزوئیک اسید در مخلوط دوتایی حلال ها محاسبه می شود و سیستم هایی که در آنها، حالیت ۴-آمینو بنزوئیک اسید بیشتر است را انتخاب کرده و سپس حالیت ۴-آمینو بنزوئیک اسید در این مخلوط ها در آزمایشگاه اندازه گیری می شود تا با نتایج مدل مقایسه می شود. داده های آزمایشگاهی نشان داد که مخلوط های متانول-استون (با کسر مولی متانول برابر با ۰/۶۵) و اتانول-استون (با کسر مولی اتانول برابر با ۰/۲۰) به طور قابل ملاحظه ای حالیت ۴-آمینو بنزوئیک اسید را افزایش می دهند در حالیکه مدل یونیفک پیش بینی می کند که حداکثر حالیت ۴-آمینو بنزوئیک در مخلوط متانول-استون در کسر مولی متانول برابر با ۰/۳۸ و در مخلوط اتانول-استون در کسر مولی متانول برابر با ۰/۳۰ رخ می دهد. لذا، از مدل یونیفک برای برآورد اولیه وجود یک ماکزیمم حالیت در مخلوط حلال ها می توان استفاده کرد اما این مدل از دقت کافی برای پیش بینی دقیق حالیت ۴-آمینو بنزوئیک اسید برخوردار نیست.

**کلمات کلیدی:** ۴-آمینو بنزوئیک اسید، مخلوط حلال ها، حالیت، مدل یونیفک.

### ۱- مقدمه

حالیت یکی از مهمترین خواص فیزیکوشیمیایی داروها در توسعه صنایع دارویی است [۱]. در صنایع دارویی، حالیت علاوه بر اینکه یک پارامتر اصلی در فرایند جداسازی و خالص سازی به شمار می رود، بر میزان جذب دارو نیز موثر است [۲]. تعیین حالیت دارو در حلال ها و روش های تغییر مقدار حالیت دارو یکی از مهمترین مواردی است که در صنایع دارویی مورد توجه زیاد است [۳].

روش های مختلفی برای افزایش حلالیت یک ماده دارویی وجود دارد که از جمله می توان به روش هایی مانند کاهش اندازه ماده دارویی به ابعاد میکرو یا نانو [۴]، تشکیل نمک<sup>۱</sup> [۵]، تشکیل کمپلکس<sup>۲</sup> [۶]، تنظیم پی اچ [۷]، و استفاده از کمک حلال<sup>۳</sup> [۸، ۹] اشاره کرد. استفاده از کمک حلال یا مخلوط حلال ها یکی از روش های متداول است که می تواند منجر به افزایش حلالیت یک ماده دارویی شود. در سالهای اخیر، محققین به بررسی استفاده از مخلوط حلال ها برای افزایش حلالیت داروها پرداخته اند. سیوینزلیس<sup>۴</sup> و همکاران در سال ۲۰۰۹ حلالیت استامینوفن را در مخلوط آب و ۱-۴ دی اکسان در دمای ۲۹۸/۲ کلونین بررسی کردند که نتایج نشان داد حلالیت استامینوفن در مخلوطی با کسر مولی ۰/۱۵ از آب به حداکثر می رسد [۱۰]. خارواده و همکاران<sup>۵</sup> در سال ۲۰۱۲ حلالیت لورنوکسیکام<sup>۶</sup> را در مخلوط اتانول و آب بررسی کردند که بر اساس نتایج حاصل از تحقیق آنها حلالیت این دارو در مخلوطی با کسر مولی اتانول برابر با ۰/۷۰ حداکثر می شود [۱۱]. بودن و همکاران<sup>۷</sup> در سال ۲۰۱۸ حلالیت ۹ داروی مختلف را در مخلوط اتانول و آب بررسی کردند [۱۲]. نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که حلالیت تمام داروهای مورد مطالعه در آب خالص بیشتر است و با افزایش کسر مولی اتانول، حلالیت کاهش می یابد. وانگ و همکاران<sup>۸</sup> در سال ۲۰۱۹ حلالیت دیپیریدامول<sup>۹</sup> را در مخلوط دوتایی حلال های مختلف بررسی کردند که از بین مخلوط های مورد مطالعه، حلالیت این دارو در مخلوط های اتانول-آب و ۲-پروپانول-آب دارای ماکزیمم حلالیت بود [۱۳]. تاجمیر و روستا در سال ۲۰۲۰ به بررسی حلالیت سفیکسیم در مخلوط آب و حلال های یوتکتیک عمیق پرداختند و نشان دادند که با افزایش میزان حلال یوتکتیک عمیق<sup>۱۰</sup> در مخلوط، حلالیت سفیکسیم افزایش می یابد [۸].

انجام آزمایشات برای یافتن یک مخلوط از حلال ها با قابلیت انحلال مناسب برای یک دارو، فرآیندی هزینه بر است. یکی از روش هایی که می تواند منجر به کاهش هزینه مربوط به انجام آزمایشات شود، استفاده از مدل های ترمودینامیکی پیشگویانه است که بتواند حلالیت دارو را در مخلوط حلال ها پیش بینی کند. از جمله این مدل ها می توان به مدل ضریب فعالیت یونیفک<sup>۱۱</sup> و مدل ضریب فعالیت کازمو<sup>۱۲</sup> اشاره کرد. با توجه به اینکه پارامترهای مدل یونیفک برای بسیار از گروه های عاملی موجود در ساختار مواد در دسترس است، از این مدل می توان برای انجام محاسبات ترمودینامیکی مربوط به بسیار از مواد از جمله مواد

<sup>1</sup> Salt formation

<sup>2</sup> Complex formation

<sup>3</sup> Cosolvent

<sup>4</sup> Tsvintzelis et al.

<sup>5</sup> Kharwade et al.

<sup>6</sup> Lornoxicam

<sup>7</sup> Bowden et al.

<sup>8</sup> Wang et al.

<sup>9</sup> Dipyridamole

<sup>10</sup> Deep eutectic solvents

<sup>11</sup> UNIFAC

<sup>12</sup> COSMO

دارویی استفاده کرد. در این تحقیق سعی می شود با استفاده از مدل یونیفک، حلالیت ۴-آمینوبنزوئیک اسید در مخلوط های دوتایی از چند حلال پر کاربرد بررسی شود. ماده ۴-آمینوبنزوئیک اسید یک ماده حدواسط برای تهیه فولیک اسید (ویتامین ب۹) است و بنابراین به این ماده ویتامین ب X نیز اطلاق می شود. همچنین نمک پتاسیم این ماده در درمان بیماری های پوستی کاربرد دارد. با توجه به خاصیت این ماده در جذب اشعه ماورای بنفش، از آن در تهیه کرم های ضد آفتاب استفاده می شود. ۴-آمینوبنزوئیک اسید حلالیت کم در آب دارد و از اینرو انتخاب حلال مناسب جهت تولید و خلص سازی آن ضروری است [۱۴-۱۷].

این تحقیق از دو بخش تشکیل می شود، در ابتدا با مدل ضریب فعالیت یونیفک، حلالیت ۴-آمینوبنزوئیک اسید در مخلوط حلال های متانول، اتانول، استون و آب بررسی می شود و در مرحله بعد با انجام آزمایش حلالیت ۴-آمینوبنزوئیک اسید در این مخلوط ها اندازه گیری می شود تا صحت پیشگویی مدل ضریب فعالیت یونیفک ارزیابی شود.

## ۲-بخش تجربی

### ۲-۱-مواد شیمیایی مورد استفاده

مواد مورد استفاده در این تحقیق در جدول ۱ گزارش شده است. حلال های آلی شامل متانول، اتانول، استون با خلوص بالا است که از شرکت مرک تهیه شده است. ۴-آمینوبنزوئیک اسید با خلوص بالا از شرکت سیگما-آلدریج تهیه شده است. همچنین از آب دوبار تقطیر در انجام آزمایش ها استفاده شده است.

جدول ۱- مواد شیمیایی استفاده شده در این تحقیق.

نام ماه شیمیایی	خلوص	شرکت
متانول	<math>0/99</math>	مرک
اتانول	<math>0/96</math>	مرک
استون	<math>0/99</math>	مرک
۴-آمینوبنزوئیک اسید	<math>0/99</math>	سیگما-آلدریج

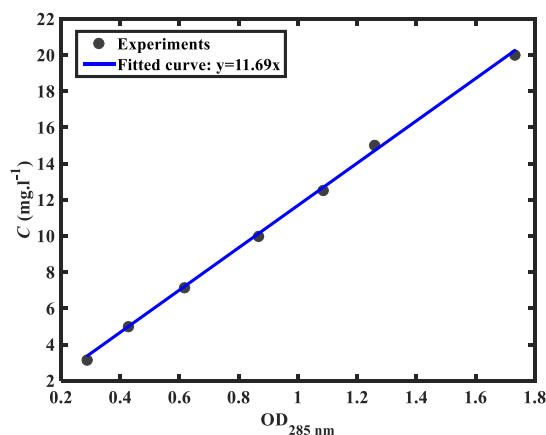
### ۲-۲-انجام آزمایش ها

جهت تهیه مخلوط حلال ها، کسر جرمی های مختلف از اجزاء انتخاب شد و برای تهیه ۵ گرم از هر مخلوط دوتایی، با استفاده از یک ترازو با دقت ۰/۰۰۰۱ گرم (A&D مدل HR200) جرم حلال ها اندازه گیری شد و درون یک لوله فالکون ۱۵ میلی لیتری ریخته شد. به مقدار اضافی ۴-آمینوبنزوئیک اسید به لوله فالکون اضافه شد به طوریکه پس از اشباع شدن حلال از ۴-آمینوبنزوئیک اسید، مقداری ۴-آمینوبنزوئیک اسید حل نشده باقی بماند. لوله فالکون حاوی مخلوط حلال ها و ۴-آمینوبنزوئیک اسید درون یک شیکر انکوباتور (فاطر الکترونیک مدل BS631) قرار داده و در دمای ۳۰ درجه سانتیگراد، به مدت ۷ ساعت با سرعت ۱۰۰ دور بر دقیقه به هم زده شد تا به تعادل برسد. سپس لوله فالکون ها درون جعبه های عایق قرار داده شده و به مدت ۱ دقیقه با

سرعت ۳۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفوژ (Selectalab مدل TL320) می شد تا ۴-آمینوبنزوئیک اسید حل نشده ته نشین شود. در انتها با استفاده از روش اسپکتروفتومتری در ناحیه ماوراء بنفش و با استفاده از یک دستگاه اسپکتروفتومتر (Jenway مدل ۷۳۱۰) حلالیت ۴-آمینوبنزوئیک اسید در مخلوط حلال ها اندازه گیری شد.

### ۲-۳- روش اندازه گیری غلظت ۴-آمینوبنزوئیک اسید

برای اندازه گیری غلظت ۴-آمینوبنزوئیک اسید در محلول ها، یک نمودار استاندارد با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر ساخته شد. برای این منظور، یک مخلوط ۴-آمینوبنزوئیک اسید در آب مقطر تهیه شد و توسط دستگاه اسپکتروفتومتر در بازه طول موج های ۲۰۰ تا ۴۰۰ نانومتر اسکن شد. نتایج نشان داد که ۴-آمینوبنزوئیک اسید در طول موج ۲۸۵ نانومتر دارای بیشترین جذب نوری است. بنابراین، نمودار استاندارد در این طول موج تهیه شد. برای تهیه نمودار استاندارد، محلول های ۴-آمینوبنزوئیک اسید در آب مقطر در غلظت های ۳ تا ۲۰ میلی گرم بر لیتر تهیه شد و جذب نوری این محلول ها در طول موج ۲۸۵ نانومتر اندازه گرفته شد. لازم به ذکر است که از آب مقطر به عنوان محلول شاهد استفاده شد. یک معادله خط راست به داده های غلظت ۴-آمینوبنزوئیک اسید بر حسب جذب نوری برازش شد که در شکل ۱ نشان داده شده است. برای اطمینان از صحت این روش وقتی که از حلال آلی به جای آب استفاده می شود، چند محلول با غلظت مشخص از ۴-آمینوبنزوئیک اسید در حلال های آلی تهیه شد و جذب نوری آنها اندازه گرفته شد. نتایج نشان داد تطابق خوبی بین غلظت بدست آمده از نمودار استاندارد و غلظت واقعی وجود دارد.



شکل ۱- نمودار استاندارد ۴-آمینوبنزوئیک اسید در طول موج ۲۸۵ نانومتر. غلظت ۴-آمینوبنزوئیک اسید (C) بر حسب جذب نوری (OD).

### ۳-۳- مدل ترمودینامیکی

برای مدل کردن حلالیت یک ماده جامد در فاز مایع، از تساوی فوگاسیته جزء حل شدنی در دو فاز مایع و جامد استفاده می شود. برای این منظور می توان فرض کرد فاز جامد یک فاز خالص از ماده حل شدنی باشد و فاز مایع حاوی حلال ها و جزء حل شدنی باشد بنابراین رابطه تساوی فوگاسیته جزء حل شدنی را می توان به صورت رابطه (۱) نشان داد [۱۸].

$$f_{\text{pure solid}} = f_{\text{solute in liquid solution}} \quad (1)$$

فوگاسیته جزء حل شدنی در فاز مایع را می توان به صورت رابطه (۲) تعریف کرد و با جایگزاری رابطه (۲) در رابطه (۱)، رابطه (۳) حاصل می شود [۱۸].

$$f_{\text{solute in liquid solution}} = x_i \gamma_i f_{\text{pure liquid}} \quad (2)$$

$$f_{\text{pure solid}} = x_i \gamma_i f_{\text{pure liquid}} \quad (3)$$

که  $x_i$  و  $\gamma_i$  به ترتیب کسر مولی و ضریب فعالیت جزء حل شدنی در فاز مایع هستند و  $f_{\text{pure liquid}}$  فوگاسیته جزء حل شدنی به صورت مایع خالص است. با استفاده از روابط ترمودینامیکی، ارتباط بین فوگاسیته یک جزء خالص در حالت جامد و مایع به صورت رابطه (۴) قابل بیان است [۱۸]. با جایگزاری رابطه (۴) در رابطه (۳)، رابطه (۵) بدست می آید.

$$\frac{f_{\text{pure liquid}}}{f_{\text{pure solid}}} = \exp\left(\frac{\Delta h_{\text{fus}}}{RT_m} \left(\frac{T_m}{T} - 1\right) - \frac{\Delta c_p}{R} \left(\frac{T_m}{T} - 1\right) + \frac{\Delta c_p}{R} \ln\left(\frac{T_m}{T}\right)\right) \quad (4)$$

$$\frac{1}{x_i \gamma_i} = \exp\left(\frac{\Delta h_{\text{fus}}}{RT_m} \left(\frac{T_m}{T} - 1\right) - \frac{\Delta c_p}{R} \left(\frac{T_m}{T} - 1\right) + \frac{\Delta c_p}{R} \ln\left(\frac{T_m}{T}\right)\right) \quad (5)$$

که  $T$ ،  $R$ ، و  $x_i$  به ترتیب دما (کلوین)، ثابت گازها و کسر مولی جزء حل شدنی در فاز مایع هستند. همچنین  $T_m$  و  $\Delta h_{\text{fus}}$  به ترتیب دمای ذوب و گرمای نهان ذوب جزء حل شدنی هستند که در این تحقیق برای ماده ۴-آمینوبنزوتیک اسید مورد نیاز است و از منابع علمی استخراج شد [۲۰، ۱۹]. در این منابع، دمای ذوب و گرمای نهان ذوب ۴-آمینوبنزوتیک اسید به ترتیب ۵۰۴ کلوین و ۲۴/۶ کیلوژول بر مول گزارش شده است. همچنین  $\Delta c_p$  اختلاف ظرفیت ویژه گرمایی جزء حل شدنی به صورت مایع و جامد است که برای ۴-آمینوبنزوتیک اسید در منابع علمی موجود نیست و در این تحقیق برابر با صفر فرض شده است و با اعمال این فرض، رابطه (۵) به رابطه (۶) ساده می شود.

$$x_i = \frac{1}{\gamma_i \exp\left(\frac{\Delta h_{\text{fus}}}{RT_m} \left(\frac{T_m}{T} - 1\right)\right)} \quad (6)$$

ضریب فعالیت جزء حل شدنی در محلول نیز با استفاده از مدل پیشگویانه یونیفک تخمین زده شد. مطابق رابطه (۲)، ضریب فعالیت در مدل یونیفک از دو بخش ترکیبی<sup>۱</sup> و باقی مانده<sup>۲</sup> تشکیل می شود [۲۱].

$$\ln \gamma_i = \ln \gamma_i^{\text{Comb}} + \ln \gamma_i^{\text{Res}} \quad (7)$$

که در رابطه (۷)، هر کدام از بخش های ترکیبی و باقی مانده در منابع علمی شرح داده شده است [۲۲]. از آنجاکه، کسر مولی اجزاء در مدل ضریب فعالیت وجود دارد، در محاسبه کسر مولی با استفاده از رابطه (۶)، از یک روش سعی و خطا مبتنی بر

<sup>1</sup> Combinatorial

<sup>2</sup> Residual

جایگزاری مستقیم استفاده شد که در ادامه الگوریتم حل ارائه می شود:

گام ۱) برای کسر مولی جزء حل شونده ( $x_1$ ) مقداری حدس زده می شود (به عنوان مثال ۰/۰۰۱).

گام ۲) با در دست داشتن نسبت مولی حلال ها (جزء ۲ به جزء ۳ که آنرا  $m$  می نامیم) و کسر مولی فرضی برای جزء ۱، با

استفاده از روابط زیر کسر مولی حلال ها محاسبه می شود

$$x_3 = \frac{1-x_1}{1+m} \quad x_2 = \frac{m(1-x_1)}{1+m}$$

گام ۳) با استفاده از معادله یونیفک، ضریب فعالیت جزء (۱) محاسبه می شود.

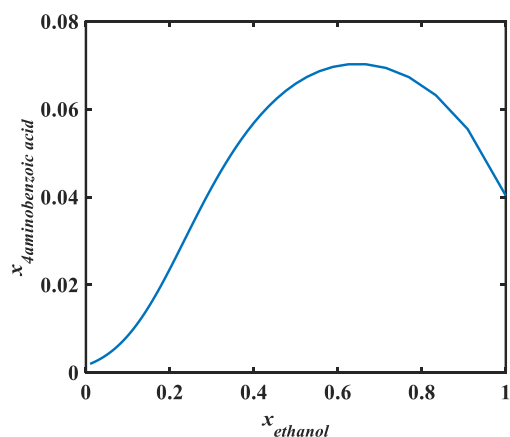
گام ۴) ضریب فعالیت در رابطه (۶) قرار می گیرد و کسر مولی جزء حل شونده ( $x_1$ ) اصلاح می شود.

گام ۵) با کسر مولی جدید به مرحله ۲ می رویم.

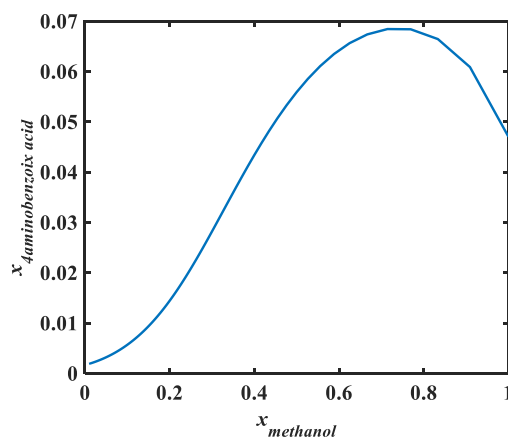
محاسبات گام های ۲ تا ۵، تا زمانیکه اختلاف کسر مولی بدست آمده در دو مرحله متوالی ناچیز شود ادامه می یابد.

#### ۴-بحث و نتایج

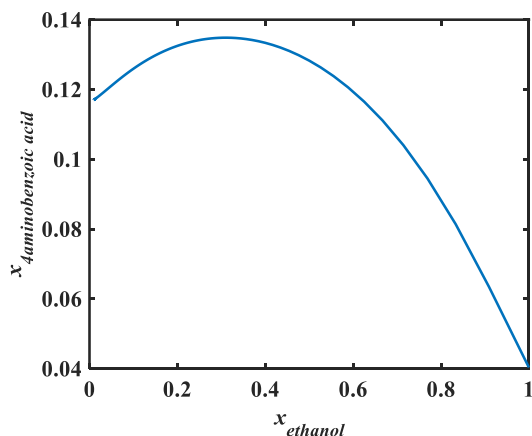
همانطور که پیش تر اشاره شد، در ابتدا با استفاده از مدل ترمودینامیکی، حلالیت ۴-آمینوبنزوئیک اسید در مخلوط دوتایی حلال های متانول، اتانول، استون و آب در دمای ۳۰۳/۲ کلوین و در نسبت های مختلف حلال ها تخمین زده شد که در شکل ۲ نشان داده شده است. همانطور که در این شکل مشاهده می شود برای سیستم های مورد مطالعه، در هر مخلوط، برای یک نسبت خاص از حلال ها، حلالیت ۴-آمینوبنزوئیک اسید به حداکثر می رسد بطوریکه از حلالیت در حلال های خالص بیشتر است. مقدار حلالیت حداکثری برای سیستم متانول-آب (شکل ۲-الف) در کسر مولی ۰/۷۲ از متانول رخ داده است، همچنین برای سیستم اتانول-آب در کسر مولی اتانول برابر با ۰/۶۶، در سیستم متانول-استون در کسر مولی متانول برابر با ۰/۳۸، و در سیستم اتانول-استون در کسر مولی اتانول برابر ۰/۳۰ رخ داده است. با توجه به نتایج مدل یونیفک، استفاده از مخلوط های دوتایی می تواند به طور قابل ملاحظه ای حلالیت ۴-آمینوبنزوئیک اسید را افزایش دهد به خصوص در سیستم متانول-استون که حداکثر حلالیت به ۰/۱۴۳۹ برسد.



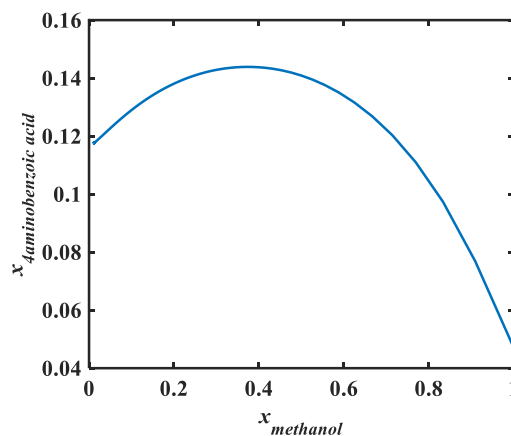
(ب)



(الف)



(د)



(ج)

شکل ۲- پیش بینی حلالیت ۴-آمینوبنزوئیک اسید در مخلوط دوتایی حلال ها در دمای ۳۰.۳/۲ کلوین با استفاده از مدل ضریب فعالیت یونیفک. (الف): مخلوط متانول-آب، (ب): مخلوط اتانول-آب، (ج): مخلوط متانول-استون، (د): مخلوط اتانول-استون.

در ادامه برای بررسی صحت نتایج بدست آمده از مدل یونیفک، حلالیت ۴-آمینوبنزوئیک اسید در مخلوط حلال ها اندازه گیری شد که در جدول ۲ گزارش شده است. در ابتدا برای اطمینان از دقت داده های آزمایشگاهی، داده های حلالیت بدست آمده در این تحقیق با داده های موجود در منابع علمی مقایسه شد. با توجه به اینکه داده های حلالیت برای ۴-آمینوبنزوئیک اسید در مخلوط حلال های این تحقیق، در منابع علمی موجود نیست، لذا داده های حلالیت در حلال های خالص با داده های موجود در منابع علمی [۲۴،۲۳] مقایسه شد که در جدول ۳ گزارش شده است. با توجه به تطابق خوبی که بین داده های این تحقیق و داده های موجود در منابع علمی (جدول ۳)، وجود دارد، می توان به صحت داده های این تحقیق (جدول ۲) پی برد. بنابراین می توان، برای بررسی دقت نتایج مدل یونیفک از داده های آزمایشگاهی جدول ۲ استفاده کرد.

جدول ۲- داده های آزمایشگاهی حلالیت (کسر مولی) ۴-آمینو بنزوئیک اسید در مخلوط دو جزئی حلال ها در دمای ۳۰۳/۲ کلونین و فشار اتمسفر.

اتانول-استون		متانول-استون		اتانول-آب		متانول-آب	
حلالیت ۴- آمینو بنزوئیک اسید	کسر مولی اتانول	حلالیت ۴- آمینو بنزوئیک اسید	کسر مولی متانول	حلالیت ۴- آمینو بنزوئیک اسید	کسر مولی اتانول	حلالیت ۴- آمینو بنزوئیک اسید	کسر مولی متانول
۰/۰۸۰۳	۰	۰/۰۸۰۳	۰	۰/۰۰۰۹	۰	۰/۰۰۰۹	۰
۰/۱۳۴۷	۰/۲۰۰	۰/۱۰۴۸	۰/۲۳۲	۰/۰۰۲۰	۰/۰۷۳	۰/۰۰۳۵	۰/۱۵۴
۰/۱۲۶۴	۰/۳۹۴	۰/۱۲۰۱	۰/۳۷۱	۰/۰۱۱۷	۰/۲۰۴	۰/۰۰۶۱	۰/۲۵۸
۰/۱۲۶۲	۰/۵۵۹	۰/۱۲۷۷	۰/۵۴۶	۰/۰۳۵۸	۰/۳۷۱	۰/۰۱۴۲	۰/۳۵۸
۰/۱۱۸۲	۰/۶۰۹	۰/۱۳۲۲	۰/۶۴۹	۰/۰۵۶۶	۰/۶۰۴	۰/۰۲۳۶	۰/۴۵۴
۰/۰۹۳۸	۰/۸۳۶	۰/۱۲۶۸	۰/۷۲۹	۰/۰۵۹۲	۰/۸۶۷	۰/۰۳۹۱	۰/۵۷۶
۰/۰۷۳۶	۰/۹۲۵	۰/۱۰۹۸	۰/۸۵۰	۰/۰۵۶۱	۱	۰/۰۴۶۳	۰/۶۹۳
۰/۰۵۶۱	۱	۰/۰۸۱۳	۰/۸۷۸			۰/۰۴۹۳	۰/۷۱۴
		۰/۰۶۳۱	۱			۰/۰۶۱۴	۰/۹۰۴
						۰/۰۶۳۱	۱

جدول ۳- مقایسه داده های آزمایشگاه این تحقیق با داده های موجود در منابع علمی مربوط به حلالیت ۴-آمینو بنزوئیک اسید در حلال های خالص در دمای ۳۰۳/۲ کلونین و فشار اتمسفری.

حلال	حلالیت ۴-آمینو بنزوئیک اسید	مرجع
	این تحقیق	منابع علمی
متانول	۰/۰۶۳۱	۰/۰۶۶ [۲۳]
اتانول	۰/۰۵۶۱	۰/۰۵۴ [۲۳]
آب	۰/۰۰۰۹	۰/۰۰۰۸ [۲۴]

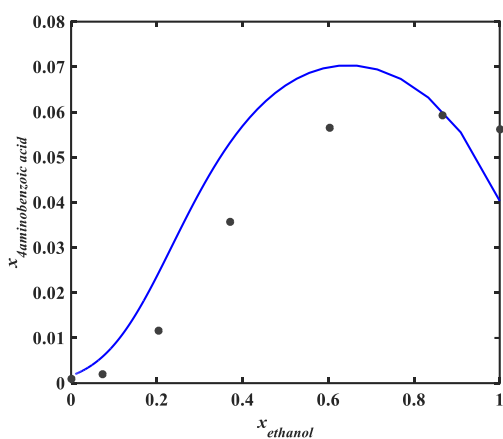
برای بررسی تطابق بین نتایج مدل یونیفک و داده های آزمایشگاهی، داده های آزمایشگاهی و نتایج مدل در شکل ۳ مقایسه شده اند. همانطور که در این شکل مشاهده می شود، در سیستم های حاوی اتانول، تطابق نسبتاً خوبی بین داده های آزمایشگاهی و نتایج مدل وجود دارد در حالیکه برای سیستم های حاوی متانول انحراف بیشتری بین نتایج مدل و داده های آزمایشگاهی وجود دارد. همچنین داده های آزمایشگاهی وجود یک ماکزیمم حلالیت را برای سیستم های حاوی استون تایید می کند. با توجه به داده های آزمایشگاهی، ماکزیمم حلالیت ۴-آمینو بنزوئیک اسید در سیستم اتانول-ستون در کسر مولی اتانول برابر با ۰/۲ رخ داده است و این کسر مولی برای مدل یونیفک برابر با ۰/۳ است. همچنین در سیستم متانول-ستون حداکثر حلالیت آزمایشگاهی در کسر مولی متانول برابر با ۰/۶۵ رخ داده است و با مدل یونیفک در کسر مولی متانول برابر با ۰/۳۸ بدست آمده است.

با توجه به نتایج بدست آمده می توان اظهار داشت که در برخی موارد استفاده از مخلوط حلال ها می تواند به افزایش حلالیت ۴-آمینو بنزوئیک اسید منجر شود. به طوریکه استفاده از یک مخلوط متانول-استون با کسر مولی متانول برابر با ۰/۶۵ منجر به

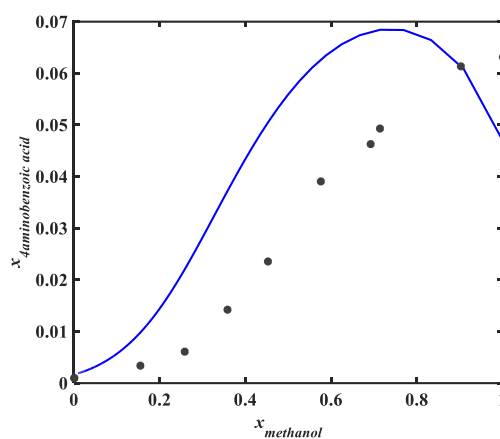


افزایش حلالیت ۴-آمینوبنزوئیک به ۰.۶۴٪ بیشتر از حلالیت در استون و ۰.۱۰۹٪ بیشتر از حلالیت در متانول شود. همچنین حلالیت ۴-آمینوبنزوئیک اسید در مخلوط اتانول-استون با کسر مولی اتانول برابر با ۰/۲ به ترتیب به اندازه ۰.۶۸٪ و ۰.۱۴۰٪ بیشتر از حلالیت در استون و اتانول بصورت خالص است.

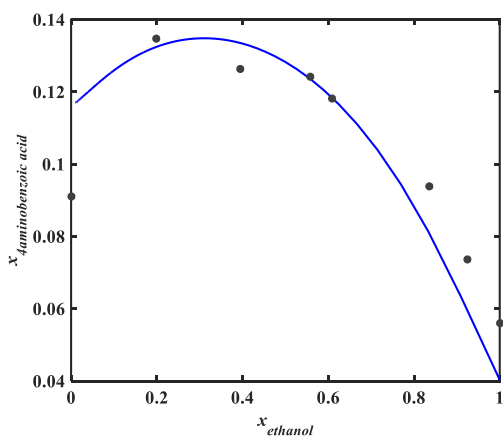
روی هم رفته با توجه به نتایج مدل یونیفک و مقایسه آن با داده های آزمایشگاهی می توان اظهار داشت که این مدل برای سیستم های مورد مطالعه در این تحقیق از دقت کافی برخوردار نیست هر چند که می توان از این مدل برای یک برآورد اولیه استفاده کرد.



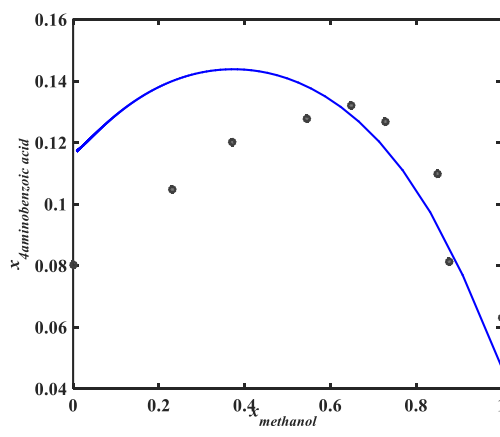
(ب)



(الف)



(د)



(ج)

شکل ۳- مقایسه داده های آزمایشگاهی و نتایج مدل یونیفک برای حلالیت ۴-آمینوبنزوئیک اسید در مخلوط دوتایی حلال ها در دمای ۳۰.۳/۲ کلین، خط: مدل، نقاط: داده های آزمایشگاهی این تحقیق (الف): مخلوط متانول-آب، (ب): مخلوط اتانول-آب، (ج): مخلوط متانول-استون، (د): مخلوط اتانول-استون.

## ۵- نتیجه گیری

در این تحقیق، اثر مخلوط حلال ها بر افزایش حلالیت ۴-آمینوبنزوئیک اسید با استفاده از مدل پیشگویانه یونیفک و انجام

آزمایش بررسی شد. نتایج مدل نشان داد که در ۴ سیستم مورد مطالعه این تحقیق، حلالیت ۴-آمینو بنزوئیک اسید در یک نسبت مشخص از حلال ها به حداکثر می رسد. اما نتایج آزمایشگاهی نشان داد که از بین ۴ سیستم مورد مطالعه در ۲ سیستم این اتفاق رخ می دهد. همچنین، نسبتی از حلال ها که در آن حلالیت ۴-آمینو بنزوئیک اسید به حداکثر می رسد، در داده های آزمایشگاهی و نتایج مدل متفاوت است. به طور کلی با توجه به نتایج آزمایشگاهی می توان اظهار کرد که استفاده از مخلوط حلال ها در برخی موارد منجر به افزایش قابل توجه حلالیت ۴-آمینو بنزوئیک اسید شود. از بین سیستم های مورد مطالعه در این تحقیق، بیشترین حلالیت در مخلوط اتانول-استون (با نسبت استون به اتانول ۱:۴) بدست آمد که حلالیت به ترتیب ۶۸٪ و ۱۴۰٪ بیشتر از حلالیت در اتانول خالص و استون خالص است. همچنین می توان در مورد مدل یونیفک اظهار داشت که این مدل از دقت کافی در پیش بینی حلالیت برای سیستم های مورد مطالعه این تحقیق برخوردار نیست ولی می تواند جهت بررسی اولیه اثر مخلوط حلال ها بر افزایش حلالیت ۴-آمینو بنزوئیک اسید مورد استفاده قرار بگیرد.

## ۶-مراجع

- [1] A. Jouyban, A. Shayanfar, V. Panahi-Azar, J. Soleymani, B. Yousefi, W. Acree, P. York, *J. Pharm. Sci.* **100** (2011) 4368.
- [2] S. Chen, Q. Liu, H. Dou, L. Zhang, L. Pei, R. Huang, G. Shu, Z. Yuan, J. Lin, W. Zhang, G. Peng, Z. Zhong, L. Yin, L. Zhao, H. Fu, *J. Mol. Liq.* **303** (2020) 112619.
- [3] R.V. Mantri, R. Sanghvi, H. *Solubility of Pharmaceutical Solids, in: Dev. Solid Oral Dos. Forms*, Elsevier (2017).
- [4] S. V. Patel, S. Patel, *Eur. J. Pharm. Sci.* **77** (2015) 161.
- [5] A.T.M. Serajuddin, *Adv. Drug Deliv.* **59** (2007) 603.
- [6] P. Kallinteri, S. G. Antimisiaris, *Int. J. Pharm.* **221** (2001) 219.
- [7] S. Kalepu, V. Nekkanti, *Acta Pharm. Sin. B.* **5** (2015) 442.
- [8] F. Tajmir, A. Roosta, *J. Mol. Liq.* **303** (2020) 112636.
- [9] M. Mokhtari, H. Shekari, M. T. Zafarani-Moattar, *J. App. Chem.* **54** (1399) 289. in Persian.
- [10] I. Tsivintzelis, I.G. Economou, G.M. *AIChE J.* **55** (2009) 756.
- [11] M. Kharwade, G. Achyuta, C.V.S. Subrahmanyam, P.R. Sathesh Babu, *J. Solution Chem.* **41** (2012) 1364.
- [12] N.A. Bowden, D.M. Sevilano, J.P.M. Sanders, M.E. Bruins, *Fluid Phase Equilib.* **459** (2018) 158.
- [13] S. Wang, Y. Chen, T. Gong, W. Dong, G. Wang, H. Li, S. Wu, *J. Mol. Liq.* **275** (2019) 8.
- [14] G.M. BROWN, *J. Biol. Chem.* **237** (1962) 536.
- [15] K. Roy, S. Kar, R.N. Das, *Background of QSAR and Historical Developments, in: Underst. Basics QSAR Appl. Pharm. Sci. Risk Assess*, Elsevier, (2015) pp. 1.
- [16] T. Loftsson, *Degradation Pathways, in: Drug Stab. Pharm. Sci.*, Elsevier, (2014) pp. 63.

- [17] F. Fraunfelder, W. Chambers, *Drug-induced ocular side effects*, in: *Clin. Ocul. Toxicol.*, Elsevier, (2008) pp. 45.
- [18] J.M. Prausnitz, R.N. Lichtenthaler, E.G. de Azevedo, *Molecular thermodynamics of fluid-phase equilibria*, Prentice-Hall, Inc., New Jersey, (1999) pp. 641.
- [19] E.M. Gonçalves, M.E. Minas da Piedade, *J. Chem. Thermodyn.* **47** (2012) 362.
- [20] M. Rehman, B.Y. Shekunov, P. York, P. Colthorpe, *J. Pharm. Sci.* **90** (2001) 1570.
- [21] A. Roosta, I. Sabzpooshan, *Fuel* 186 (2016) 779.
- [22] A. Roosta, *Fuel* **32** (2018) 1331.
- [23] C.L. Lazzell, J. Johnston, *J. Phys. Chem.* **32** (1928) 1331.
- [24] H. Nogami, T. Nagai, K. Ito, *Chem. Pharm. Bull.* **14** (1966) 351.

