

مطالعه حلالیت باکلوفن در مخلوط دوتایی ۱-هگزیل ۴-متیل پیریدینیوم برماید+آب

عباس مهرداد*، سحر احسانی تبار و سارا تائب

گروه شیمی فیزیک، دانشکده شیمی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۹۵/۰۹/۰۷

تاریخ تصحیح: ۹۵/۱۱/۰۶

تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۱/۰۷

چکیده

در این مقاله، حلالیت باکلوفن با روش وزن سنجی مطالعه شده است. حلالیت باکلوفن در مخلوط دوتایی (آب + ۱-هگزیل ۴-متیل پیریدینیوم برماید) در محدوده دمایی ۲۹۳/۱ تا ۳۱۳/۱ کلوین تحت فشار اتمسفری اندازه‌گیری شد. در مخلوط دوتایی حلالیت باکلوفن با افزایش غلظت مایع یونی افزایش یافت. این افزایش حلالیت ناشی از برهم‌کنش‌های آب‌گریز بین باکلوفن و مایع یونی و تشکیل میسل می‌باشد. زیرا کاتیون مایع یونی مشابه سورفکتانت‌ها دارای یک سر قطبی و یک سر غیر قطبی است که در غلظت‌های بالا تشکیل میسل می‌دهد. در غلظت‌های پایین مایع یونی علت اصلی افزایش حلالیت، برهم‌کنش‌های آب‌گریز بین باکلوفن و مایع یونی است درحالی‌که در غلظت‌های بالاتر مایع یونی علاوه بر برهم‌کنش‌های آب‌گریز، تشکیل میسل نیز در افزایش حلالیت نقش اساسی دارد. داده‌های حلالیت با استفاده از معادله‌ی اصلاح شده‌ی آپلبلات و معادله‌ی نیمه تجربی بوچوسکی-کسیازسزاک λh برازش شدند. هر دو معادله کارایی یکسانی برای پیش‌بینی حلالیت باکلوفن در محلول‌های آبی مایع یونی نشان دادند.

واژگان کلیدی: حلالیت، باکلوفن، مایع یونی، معادله آپلبلات، معادله λh

۱- مقدمه

تعداد زیادی از داروهایی که در عملکرد بالینی استفاده می‌شوند در آب کم محلول هستند. در طول توسعه‌ی داروها، بسیاری از ترکیبات دارویی منتخب با فعالیت بیولوژیکی بالایی شناخته شده‌اند. با این وجود، به علت زیست‌فراهمی کم، این داروها به صورت بالینی استفاده نمی‌شوند. بنابراین، یافتن تکنیکی برای حلالیت و توزیع زیستی آن‌ها به جهت گسترش کاربردهای چنین ترکیباتی ضروری می‌باشد [۱]. به خوبی آشکار است که رفتار حلالیت داروها در مخلوط کمک‌حلال بسیار مهم است چرا که مخلوط‌های کمک‌حلال مکرراً در روش‌های تصفیه، مطالعات پرفرمولاسیون و ... در میان کاربردهای دیگر استفاده می‌شوند [۲]. باکلوفن β -(آمینومتیل)-4-کلروبنزن پروپانوئیک اسید، $[M_w = 213.67 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}]$ ، یک داروی کم محلول در آب است (در دمای ۲۹۸ کلوین حلالیت برابر $4/3 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$) که به طور گسترده در درمان اسپاسم عضلانی استفاده می‌شود [۳]. مایعات یونی دمای اتاق (ILs) دسته‌ی جدیدی از حلال‌ها هستند که در دمای اتاق، زیر ۳۷۳ کلوین مایع هستند. این مواد خواص بسیار جالبی از قبیل: فشار بخار کم، غیر قابل اشتعال بودن، پایداری شیمیایی در دمای بالا و حلالیت عالی با ترکیبات معدنی و آلی نشان می‌دهند [۴]. به جهت فشار بخار قابل صرف‌نظر مایعات یونی، این مواد می‌توانند به عنوان جایگزینی برای ترکیبات آلی سمی،

قابل اشتعال و فرار استفاده شوند. مایعات یونی از کاتیون‌ها و آنیون‌ها تشکیل شده‌اند و می‌توان با انتخاب مناسب آن‌ها خواص فیزیکی را تنظیم و کنترل کرد. مایعات یونی بر پایه کاتیون ایمیدازولیوم و پیریدینیوم دو گروه عمده از این ترکیبات هستند [۵]. بررسی منابع نشان می‌دهد که در سال‌های اخیر حلالیت داروها در مایعات یونی گزارش شده است [۶، ۷]. همچنین از مایعات یونی بعنوان کمک حلال برای افزایش حلالیت استامینوفن استفاده شده است [۸، ۹]. در این مطالعه حلالیت باکلوفن در مخلوط دوتایی آب و ۱-هگزیل ۴-متیل پیریدینیوم برماید ([HMPyr]Br) در محدوده دمایی ۲۹۳/۱ تا ۳۱۳/۱ کلین تحت فشار اتمسفری با روش وزن‌سنجی اندازه‌گیری شد. داده‌های حلالیت با استفاده از معادله‌ی اصلاح شده‌ی آپلبلات^۱ و معادله‌ی نیمه تجربی بوچوسکی-کسیازسزاک^۲ λh برازش شدند.

۲- بحث و نتیجه گیری

۲-۱- داده‌های حلالیت باکلوفن

عبارت کسر مولی حلالیت باکلوفن با رابطه زیر محاسبه می‌شود:

$$x_1 = \frac{w_1/M_1}{w_1/M_1 + w_2/M_2 + w_3/M_3} \quad (1)$$

به ترتیب w_1 ، w_2 و w_3 کسر جرمی باکلوفن، آب و مایع یونی هستند. M_1 ، M_2 و M_3 نیز به ترتیب بیان کننده جرم مولکولی باکلوفن، آب و مایع یونی هستند. مقادیر کسرهای مولی حلالیت اندازه‌گیری شده باکلوفن در آب + [HMPyr]Br در گستره دمایی ۲۹۳/۱ تا ۳۱۳/۱ کلین در جدول ۱ نشان داده شده است. برای هر مطالعه کسر مولی حلالیت تعادلی باکلوفن تابعی از دما بود و با افزایش دما افزایش یافت. این بررسی در شکل ۱ مقایسه و نشان داده شده است. همچنین حلالیت باکلوفن با افزایش کسر جرمی مایع یونی افزایش یافت. این افزایش حلالیت ناشی از دو عامل است. اول اینکه برهم‌کنش‌های آب‌گریز بین باکلوفن و مایع یونی وجود دارد. زیرا کاتیون مایع یونی دارای یک سر غیر قطبی است که می‌تواند با باکلوفن برهم‌کنش‌های آب‌گریز داشته باشد. دوم اینکه مایع یونی مشابه سورفکتنت‌ها تشکیل می‌دهد و باکلوفن به راحتی در این میسل‌ها حل می‌شود. نتیجه این دو عامل باعث افزایش حلالیت باکلوفن در محلول‌های آبی مایع یونی می‌شود. نتایج جدول ۱ نشان می‌دهد که حلالیت باکلوفن در کسر وزنی ۰/۲۵ مایع یونی بیش از ۵ برابر حلالیت باکلوفن در آب است.

۲-۲- معادله اصلاح شده ی آپلبلات

روند تغییر حلالیت با دما در حلال را می‌توان توسط معادله‌ی اصلاح شده‌ی آپلبلات توصیف کرد. این معادله اولین بار توسط

¹ Apelblat

² Buchowski-Ksiazczak

آپلمات [۱۰، ۱۱] بیان شد که یک رابطه‌ی نسبتاً دقیق با سه پارامتر است:

$$\ln x_1 = A + B/T + C \ln(T) \quad (2)$$

x_1 کسر مولی حلالیت باکلوفن، T دمای آزمایش برحسب کلونین و A و B و C پارامترهای منحنی رگرسیون در معادله هستند. کسرهای مولی محاسبه شده‌ی باکلوفن با معادله‌ی آپلمات در جدول ۱ لیست شده است.

۳-۲- معادله‌ی λh

معادله‌ی λh (۳)، روش دیگری برای توصیف رفتار حلالیت است که اولین بار توسط بوچوسکی و همکاران [۱۲]، پیشنهاد شد. معادله‌ی λh به خوبی می‌تواند داده‌های حلالیت را برای سیستم‌های زیادی تنها با دو پارامتر λ و h برازش کند [۱۳]. در این مطالعه داده‌های حلالیت همچنین توسط این معادله همبسته شدند:

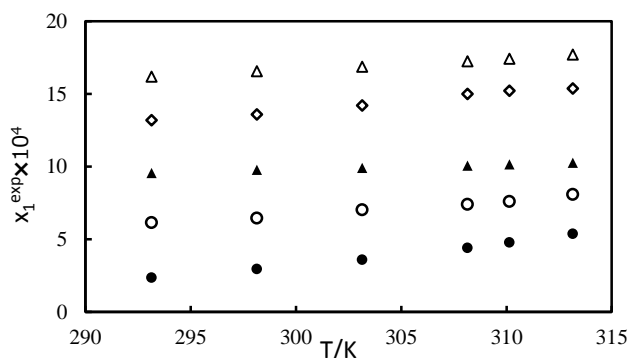
$$(3)$$

$$\ln \left[1 + \frac{\lambda(1-x_1)}{x_1} \right] = \lambda h \left[\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{fus}} \right] \quad T_{fus}$$

کسرهای مولی حلالیت باکلوفن محاسبه شده توسط این معادله، همچنین در جدول ۱ گزارش شده است. میانگین درصد انحراف نسبی (RAD) برای بررسی کارایی مدل‌های به کار برده شده توسط رابطه زیر محاسبه شدند [۱۴]:

$$RAD = \frac{100}{N} \sum_{i=1}^N \left| \frac{x_{1,i}^{exp} - x_{1,i}^{cal}}{x_{1,i}^{exp}} \right| \quad (4)$$

به ترتیب حلالیت تجربی و محاسباتی و N تعداد نقاط تجربی است. پارامترهای معادله‌ی آپلمات و λh به همراه RAD آن‌ها در جدول ۲ گزارش شده است. از جدول ۲ نمایان است که داده‌های حلالیت محاسبه شده با معادلات (۲) و (۳) توافق خوبی با داده‌های تجربی دارند. مقادیر RAD نشان می‌دهد که هر دو معادله کارایی یکسانی برای پیش‌بینی حلالیت باکلوفن در محلول‌های آبی مایع یونی دارند.



شکل ۱- حلالیت باکلوفن برحسب دما در سیستم (باکلوفن (۱) + آب (۲) + [HMpyr][Br] (۳))

• $w_3 = 0.000$; \circ $w_3 = 0.100$; \blacktriangle $w_3 = 0.150$; \diamond $w_3 = 0.200$; \triangle $w_3 = 0.250$.

جدول ۱. حلالیت تجربی (x_1^{exp}) و محاسباتی (x_1^{cal}) باکلوفن توسط معادله های آپلیات و λh در سیستم سه جزء (باکلوفن (۱) + آب (۲) + $[HMpyr][Br]$ (۳)) در دماها (T) و کسرهای جرمی مختلف مایع یونی (w_3)

T/K	$w_3 = 0.000$	$w_3 = 0.100$	$w_3 = 0.150$	$w_3 = 0.200$	$w_3 = 0.250$
			$10^4 x_1^{exp}$		
۲۹۳/۱	۲/۳۶	۶/۱۶	۹/۵۸	۱۳/۲	۱۶/۲
۲۹۸/۱	۲/۹۷	۶/۴۷	۹/۷۹	۱۳/۶	۱۶/۶
۳۰۳/۱	۳/۵۹	۷/۰۴	۹/۹۲	۱۴/۲	۱۶/۹
۳۰۸/۱	۴/۴۲	۷/۴۱	۱۰/۱	۱۵/۰	۱۷/۳
۳۱۰/۱	۴/۷۹	۷/۶۰	۱۰/۲	۱۵/۲	۱۷/۴
۳۱۳/۱	۵/۳۸	۸/۱۰	۱۰/۳	۱۵/۴	۱۷/۷
			$10^4 x_1^{cal}$		
۲۹۳/۱	۲/۳۷	۶/۱۵	۹/۵۹	۱۳/۱	۱۶/۲
۲۹۸/۱	۲/۹۴	۶/۵۱	۹/۷۶	۱۳/۷	۱۶/۶
۳۰۳/۱	۳/۶۲	۶/۹۴	۹/۹۴	۱۴/۳	۱۶/۹
۳۰۸/۱	۴/۴۳	۷/۴۵	۱۰/۱	۱۴/۹	۱۷/۳
۳۱۰/۱	۴/۷۹	۷/۶۸	۱۰/۲	۱۵/۱	۱۷/۴
۳۱۳/۱	۵/۳۸	۸/۰۴	۱۰/۳	۱۵/۵	۱۷/۷
			$10^4 x_1^{cal}$		
۲۹۳/۱	۲/۳۷	۶/۱۰	۹/۶۰	۱۳/۱	۱۶/۲
۲۹۸/۱	۲/۹۴	۶/۵۳	۹/۷۶	۱۳/۷	۱۶/۶
۳۰۳/۱	۳/۶۲	۶/۹۹	۹/۹۳	۱۴/۳	۱۶/۹
۳۰۸/۱	۴/۴۲	۷/۴۸	۱۰/۱	۱۴/۹	۱۷/۳
۳۱۰/۱	۴/۷۹	۷/۶۸	۱۰/۲	۱۵/۱	۱۷/۴
۳۱۳/۱	۵/۳۸	۷/۹۹	۱۰/۳	۱۵/۵	۱۷/۷

جدول ۲. پارامترهای معادله آپلیات و λh برای سیستم (باکلوفن (۱) + آب (۲) + $[HMpyr][Br]$ (۳))

	$w_3 = 0.000$	$w_3 = 0.100$	$w_3 = 0.150$	$w_3 = 0.200$	$w_3 = 0.250$
<u>معادله آپلیات</u>					
A	$۱۰/۷۴۹ \pm ۰/۰۰۱$	$-۲۲۱/۷۴ \pm ۰/۰۱$	$-۲۱/۶۲۴ \pm ۰/۰۰۱$	$-۵۷/۷۰۱ \pm ۰/۰۰۱$	$-۳۰/۵۰۰ \pm ۰/۰۰۱$
B	$-۴۰۴۱/۹ \pm ۰/۱$	$۸۶۳۱/۹ \pm ۰/۱$	$۳۸۵/۹۶ \pm ۰/۰۱$	$۱۶۶۱/۸ \pm ۰/۱$	$۷۵۲/۱۹ \pm ۰/۰۱$
C	$-۰/۹۳۴۴ \pm ۰/۰۰۰۱$	$۳۲/۵۵ \pm ۰/۰۱$	$۲/۳۵۲ \pm ۰/۰۰۱$	$۷/۹۹۲ \pm ۰/۰۰۱$	$۳/۷۸۶ \pm ۰/۰۰۱$
RAD	$۰/۴۲$	$۰/۷۳$	$۰/۱۴$	$۰/۶۰$	$۰/۱۵$
<u>λh معادله</u>					
$10^3 \lambda$	$۳۳/۴ \pm ۰/۱$	$۱/۰۱ \pm ۰/۰۱$	$-۰/۷۹۸ \pm ۰/۰۰۱$	$-۰/۱۹۷ \pm ۰/۰۰۱$	$-۱/۲۴ \pm ۰/۰۱$
$10^{-5} h$	$۱/۱۱ \pm ۰/۰۱$	$۷/۱۶ \pm ۰/۰۱$	$۱۶/۷ \pm ۰/۱$	$۶/۱۸ \pm ۰/۰۱$	$۸/۷۱ \pm ۰/۰۱$
RAD	$۰/۴۱$	$۰/۹۷$	$۰/۱۵$	$۰/۶۰$	$۰/۱۵$

۳- روش تجربی

۳-۱- مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

پودر کریستالی سفید باکلو فن از شرکت دارویی ATRA خریداری شد. مایع یونی ۱-هگزیل ۴-متیل پیریدینیوم بر مایه استفاده شده در این مطالعه با استفاده از روش توضیح داده شده در مقالات [۱۵]، سنتز و خالص سازی شد. تمامی مواد شیمیایی و حلال مورد استفاده در این سنتز از شرکت مرک خریداری و بدون خالص سازی مجدد مورد استفاده قرار گرفتند. طیف IR مایع یونی توسط دستگاه طیف سنج مادون قرمز بروکر مدل Tensor27 و با استفاده از قرص پتاسیم بر مایه گزارش شده است. همچنین طیف های $^1\text{H NMR}$ توسط دستگاه اسپکترواسپین بروکر با قدرت ۴۰۰ مگاهرتز به دست آمده است. از روش وزن سنجی جهت تعیین داده های حلالیت استفاده شد و نمونه ها با استفاده از یک حمام ترموستات Jeio Tech مدل RW-0525G با دقت ۰/۱ کلون به تعادل رسیدند.

۳-۲- روش سنتز مایع یونی ۱-هگزیل ۴-متیل پیریدینیوم بر مایه

در این روش ابتدا مقدار مشخصی از ۴-متیل پیریدین (۰/۴ مول) در حلال تولوئن (۲۰ میلی لیتر) حل شد و داخل بالنی، در حمام یخ قرار گرفت و توسط یک همزن مغناطیستی هم زده شد. سپس قطره قطره ۱-برموهگزان (۰/۴۶ مول) توسط قیف چکنده به آن اضافه شد.

پس از چهار ساعت بالن داخل حمام روغن قرار گرفت و آرام در دمای حدود ۶۰ درجه سانتی گراد گرم شد. تحت گاز آرگون عمل رفلاکس به مدت ۷۲ ساعت صورت گرفت و در نهایت محصول بدست آمده سه بار با اتیل استات شستشو داده شد. پس از شستشوی محصول یک سیستم دوفازی شامل مایع یونی و حلال شامل مواد واکنش نداده تشکیل شد. فاز حاوی مایع یونی جدا و حلال آن توسط تبخیر کننده روتاری در دمای حدود ۸۰ درجه سانتی گراد حداقل به مدت چهار ساعت تبخیر شد و سپس جهت رطوبت زدایی از مایع یونی سنتز شده، به مدت چند ساعت تحت پمپ خلا قرار گرفت. به منظور بررسی عدم وجود ناخالصی و ساختار مایع یونی سنتز شده طیف FTIR و $^1\text{HNMR}$ استفاده شد. با توجه به اینکه در طیف $^1\text{HNMR}$ پیک قابل تشخیص مربوط به ناخالصی ها مشاهده نمی شود، بنابراین درجه خلوص مایع یونی سنتز شده بیشتر از ۹۹٪ می باشد.

داده های طیفی سنتز مایع یونی ۱-هگزیل ۴-متیل-پیریدینیوم بر مایه [HMpyr][Br]:

IR (cm^{-1}) (KBr): ν / cm^{-1} 3432 (m), 3017 (m), 2930 (s), 2861 (s), 1641 (s), 1571 (m), 1518 (m), 1471 (m), 1172 (m), 831 (s).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz: D_2O ; δ/ppm relative to TMS): 0.7 (3H, t, hex- CH_3), 1.13 (6H, m, CH_2), 1.84 (2H, m, CH_2), 2.51 (3H, s, C- CH_3), 4.40 (2H, t, N- CH_2), 7.74 (2H, d, CH), 8.52 (2H, d, N-CH). Additionally, the spectrum shows a signal at 4.7 ppm (D_2O , HDO).

۳-۳- روش اندازه‌گیری حلالیت باکلوفن

روش وزن‌سنجی جهت تعیین داده‌های حلالیت استفاده شد. مقدار اضافی باکلوفن به ۱۰ میلی لیتر مخلوط‌های کمک‌حلال ایجاد شده در فلاسک شیشه‌ای افزوده شد. سپس مخلوط جامد-مایع به مدت یک ساعت توسط هم‌زن مکانیکی هم زده شد. سپس نمونه‌ها به مدت تقریباً پنج روز تا زمانی که شفاف شوند در یک حمام ترموستات‌ه تحت دمای 40 ± 0.1 سانتی‌گراد جهت رسیدن به تعادل نگهداری شدند. قبل از نمونه‌برداری، سرنگ و فیلتر تا ۵ درجه سانتی‌گراد بالاتر از دمای تنظیم شده‌ی حمام گرم شدند. در نهایت یک میلی لیتر از محلول‌های اشباع به بشرهای ۵ میلی لیتری که از قبل توزین شده بودند اضافه شدند و فوراً توزین شدند. همه‌ی بشرها در خشک‌کن قرار گرفتند و مرتباً توزین شدند تا به وزن ثابتی رسیدند. کسر وزنی باکلوفن w_1 در محلول سیر شده مطابق معادله‌ی زیر بیان می‌شود:

$$w_1 = \frac{m' - \left(\frac{w_3}{1 - w_3}\right)(m - m')}{m} \quad (5)$$

m ، m' و w_3 به ترتیب جرم محلول سیر شده، جرم نمونه خشک شده و کسر جرمی مایع‌یونی در محلول اولیه‌ی تهیه شده است.

خلاصه

حلالیت باکلوفن در آب و ۱-هگزیل ۴-متیل پیریدینیوم برماید با روش وزن‌سنجی در گستره‌ی دمایی $293/1$ تا $313/1$ کلونین اندازه‌گیری شد. حلالیت باکلوفن در مخلوط دوتایی با افزایش دما و مایع‌یونی افزایش یافت. داده‌های حلالیت با معادلات آپلبلات و λh همبسته شدند و هر دو معادله کارایی یکسانی برای پیش‌بینی حلالیت باکلوفن در محلول‌های آبی مایع‌یونی نشان دادند.

تقدیر و تشکر

نویسندگان این مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از دانشگاه تبریز به خاطر حمایت‌های مادی و معنوی اعلام می‌دارند.

۴- مراجع

- [1] Sh. Soltanpour, A. Jouyban, *Journal of Molecular Liquids*, **155** (2010) 80.
- [2] D. P. Pacheco, Y. J. Manrique, F. Martinez, *Fluid Phase Equilibria*, **262** (2007) 23.
- [3] H. Mahmud Reza, T. Islam, M. Shohel, P. Jain, *European Journal of applied sciences*, **4** (2012) 110.
- [4] A. Bagheri, S. A. R. Mir Bakhshi, *Journal of Applied Chemistry*, **10** (2015) 69.
- [5] B. Mokhtarani, A. Sharifi, H. R. Morteheb, M. Mirzaei, M. Mafi, F. Sadeghian, *Journal of Chemical Thermodynamics*, **41** (2009) 323.
- [6] I. M. Marrucho, L. C. Branco, L. P. Rebelo, *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, **5** (2014) 527.

- [7] H. Mizuuchi, V. Jaitely, S. Murdan, A. T. Florence, *European Federation for Pharmaceutical Sciences*, **33** (2008) 326.
- [8] A. Mehrdad, A. H. Miri, *Fluid Phase Equilibria*, **425** (2016) 51.
- [9] A. Mehrdad, A. H. Miri, *Journal of Molecular Liquids*, **221** (2016) 1162.
- [10] A. Apelblat, E. Manzurola, *Journal of Chemical Thermodynamics*, **29** (1997) 1527.
- [11] Y. Cheng, Y. Shao, W. Yan, *Journal of Chemical & Engineering Data*, **56** (2011) 4587.
- [12] H. Buchowski, A. Ksiazczak, S. Pietrzyk, *Journal of Physical Chemistry*, **84** (1980) 975.
- [13] Z. Meng, Y. Hu, Y. Kai, W. Yang, Z. Cao, F. Shen, *Fluid Phase Equilibria*, **352** (2013) 1.
- [14] H. Zhao, H. Xu, Z. Yang, R. Li, *Journal of Chemical & Engineering Data*, **58** (2013) 3061.
- [15] G. Tiago, G. Restolho, R. Colaço, L. C. Branco, B. Saramago, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **472** (2015) 1.

