

مطالعات حجم سنجی و سرعت صوت برای سفازولین سدیم و سفتریاکسون سدیم در محلول آبی مایع یونی، ۱- اکتیل- ۳- متیل ایمیدازولیوم برماید، [OMIm] Br، در دمای ۲۹۸،۱۵ کلون

حمایت شکاری*، محمدتقی زعفرانی معطر، فریبا غفاری

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

تاریخ دریافت: ۹۵/۰۹/۱۷ تاریخ تصحیح: ۹۵/۱۱/۲۰ تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۱/۲۶

چکیده

دانسیه و سرعت صوت برای سیستم‌های شامل { سفازولین سدیم + مایع یونی، ۱- اکتیل- ۳- متیل ایمیدازولیوم برماید ([OMIm] Br) + آب } و { سفتریاکسون سدیم + مایع یونی، ۱- اکتیل- ۳- متیل ایمیدازولیوم برماید ([OMIm] Br) + آب } در دمای ۲۹۸،۱۵ کلون اندازه‌گیری شده است. داده‌های بدست آمده برای محاسبه حجم مولی جزئی استاندارد (V_{ϕ}^0)، تراکم پذیری ایزوتروپیک مولی ظاهری (K_{ϕ})، حجم انتقالی ($\Delta_{tr}V_{\phi}^0$)، تراکم پذیری انتقالی ($\Delta_{tr}K_{\phi}^0$) و عدد هیدراتاسیون (n_H) و همچنین برای بحث در مورد برهمکنش‌های گوناگون حلال - حل‌شونده به کار رفته است. داده‌های انتقالی مثبت هستند و با افزایش مولالیت مایع یونی افزایش می‌یابند که نشان‌دهنده غالب بودن برهمکنش‌های آب‌دوست-آب‌دوست بین مایع یونی و مولکول‌های دارو و تاثیر هیدراتاسیون مایع یونی روی محلول‌ها می‌باشد.

کلمات کلیدی: سفازولین سدیم، سفتریاکسون سدیم، مایع یونی، حجم مولی ظاهری.

۱- مقدمه

ترکیبات دارویی مواد شیمیایی هستند که به وسیله خواص خاص هر یک نسبت به بدن انسان شناسایی می‌شوند [۱]. بدون شک صنایع داروسازی در حال تجربه کردن مشکلات بسیار جدی می‌باشند، یکی از این مشکلات حلالیت پایین داروها است [۲]. حلالیت، پدیده تجزیه جامد در فاز مایع برای به دست آمدن یک سیستم هموزن می‌باشد. حلالیت یکی از پارامترهای مهم است که برای دست یافتن به غلظت مناسب دارو در سیستم گردش خون برای نمایش پاسخ دارویی، به کار می‌رود. در مورد داروهای که حلالیت کمی در آب دارند اغلب به دوزهای بالایی از دارو نیاز است تا پس از استفاده از راه دهان، به غلظت مورد نیاز در خون برای درمان برسند [۳].

داروهایی که حلالیت کمی در آب دارند مشکل بزرگی در صنعت داروسازی به شمار می‌روند و تخمین زده شده است که ۴۰٪ از داروهای جدیداً توسعه یافته، کم محلول یا غیر محلول در آب هستند [۵۴]. اخیراً برای حل این مشکل، مایعات یونی به عنوان حلال‌های آلی جایگزین در صنعت داروسازی پیشنهاد شده‌اند [۶]. مایعات یونی به طور وسیعی به عنوان "حلال سبز" در بسیاری از زمینه‌های شیمی و صنعت رواج یافته‌اند که به دلیل وجود خواص فیزیکوشیمیایی منحصر به فرد شامل: محدوده مایع وسیع، پایداری حرارتی بالا، فشار بخار ناچیز و هدایت بالای یون می‌باشد [۷ و ۸]. این ترکیبات در صنعت داروسازی به عنوان حلال در سنتز داروها یا واسطه‌های دارویی، کریستالیزاسیون، جداسازی، استخراج داروها از محصولات طبیعی و غیره استفاده می‌شوند [۹].

آنتی بیوتیک‌ها شامل quinolones (QNs)، sulfonamides (SAs) و macrolides (MCs)، به طور گسترده‌ای در درمان بیماری‌های عفونی در انسان‌ها و حیوانات استفاده می‌شوند [۱۰]. تعدادی از این داروها به عنوان راه‌اندازهای رشد در aquaculture (کشاورزی در آب)، کشاورزی و پرورش حیوانات اهلی به کار می‌روند [۱۱]. برخی از آنتی بیوتیک‌ها برای مثال سفازولین و سفتریاکسون، به دلیل حلالیت بسیار پایین در آب، به فرم نمک در آمده‌اند. سفازولین و سفتریاکسون جزء آنتی بیوتیک‌های پرمصرف در پزشکی هستند که در این کار از این دو آنتی بیوتیک استفاده شده است.

مطالعه خواص ترمودینامیکی داروها در مخلوط مایع یونی از نقطه نظر صنعتی ضروری است و درک بهتری از مکانیزم‌های پیچیده و مبهم به هنگام استفاده از این روش‌های جدید فراهم می‌آورد، برای مثال، خواص حجم‌سنجی و خواص صوتی ابزارهای قدرتمندی برای مطالعه رفتارهای داروها در محلول‌های مایعات یونی هستند و برای به دست آوردن اطلاعات مربوط به برهمکنش‌های حل‌شونده- حل‌شونده و حلال- حل‌شونده در مخلوط‌ها استفاده شده‌اند [۱۲].

تا به امروز تعدادی از مقاله‌ها برخی از خواص ترموفیزیکی سیستم‌های دوتایی، شامل یک دارو در محلول‌های آبی و غیرآبی، مانند دانسیته، ویسکوزیته، سرعت صوت، هدایت و تعادل مایع- مایع را اندازه‌گیری کرده‌اند. در یکی از مطالعات اخیر، تاثیر زنجیر آلکیل روی حلالیت ایبوپروفن و پاراستامول (استامینوفن) بررسی شده است. نتایج نشان داده، حلالیت با افزایش طول زنجیر افزایش یافته است، بنابراین حلالیت ایبوپروفن و پاراستامول در $[HMIm]PF_6$ بیشتر از $[BMIm]PF_6$ است [۱۳]. در مطالعه‌ای دیگر، خواص ترمودینامیکی پاراستامول در محلول آبی مایع یونی ۱- هگزیل -۳- متیل ایمیدازولیوم برماید $[HMIm]Br$ ، در دماهای مختلف بررسی شده است [۱۴].

بنابراین در این کار، خواص ترمودینامیکی محلول‌های سه‌تایی (سفازولین سدیم+ مایع یونی [OMIm]Br + آب) و (سفتریاکسون سدیم+ مایع یونی [OMIm]Br + آب) به عنوان یک مدل برای مطالعه رفتارهای حلالیت سفازولین سدیم و سفتریاکسون سدیم در محلول‌های آبی مایعات یونی بررسی شده است.

این مایع یونی در منابع به عنوان یک حلال خوب برای محدوده وسیعی از ترکیبات آلی و معدنی شناسایی شده است. برای این هدف، دانسیته و سرعت صوت محلول‌های شامل سفازولین سدیم و سفتریاکسون سدیم در حضور محلول‌های آبی [OMIm]Br و در دمای ۲۹۸،۱۵ درجه کلون اندازه‌گیری شد و برای محاسبه حجم مولی ظاهری (V_ϕ)، حجم مولی جزئی استاندارد (V_ϕ^0)، حجم‌های انتقالی ($\Delta_{tr}V_\phi^0$)، تراکم‌پذیری مولی ظاهری (K_ϕ)، تراکم‌پذیری مولی جزئی استاندارد (K_ϕ^0)، و تراکم‌پذیری انتقالی (ΔK_ϕ^0) برای سفازولین سدیم و سفتریاکسون سدیم هم در آب و هم در محلول‌های آبی مایع یونی [OMIm]Br مورد استفاده قرار گرفت.

۲- آزمایش

۲-۱- مواد و روش‌ها

N- متیل ایمیدازول (>99%)، ۱- بروموآکتان (>99%) و اتیل استات (>99%) از Merk و داروهای سفازولین سدیم و سفتریاکسون سدیم از شرکت ایرانی تماد تهیه شدند.

آب یونیزه شده و دوبار تقطیر با هدایت ویژه کمتر از $1.0 \mu\text{S.cm}^{-1}$ برای تهیه تمامی محلول‌ها مورد استفاده قرار گرفت. مشخصات مواد شیمیایی استفاده شده در این کار در جدول (۱) داده شده است

۲-۲- سنتز مایع یونی

مایع یونی [OMIm]Br با استفاده از روش توضیح داده شده در منابع سنتز و خالص‌سازی می‌شود [۱۵ و ۱۶]. به طور خلاصه [OMIm]Br با آلکیلاسیون مستقیم N- متیل ایمیدازول با ۱۰٪ تعداد مول بیشتر از ۱- بروموآکتان در یک فلاسک ته گرد و هم زدن مداوم در دمای ۳۵۳ درجه کلون برای مدت ۴۸ ساعت و تحت اتمسفر نیتروژن، سنتز شد. محصول خام از مواد واکنش نداده جدا و سپس سه بار و هر بار با ۳۰ میلی لیتر اتیل استات شستشو داده شد. برای رفع باقیمانده ترکیبات بخارشدنی در مایع یونی، از تبخیرکننده روتاری در شرایط خلأ، دمای ۳۳۳ درجه کلون و برای مدت ۳ ساعت استفاده شد. این مایع یونی بعد از قرار گرفتن حداقل به ۴۸ ساعت در شرایط خلأ برای رفع رطوبت ناچیز موجود در آن، مورد استفاده قرار گرفته شد. با استفاده

از طیف H NMR معلوم شد که مایع یونی به دست آمده ناخالصی زیادی ندارد. محتوای آب موجود در مایع یونی به وسیله روش Karl Fischer و با استفاده از دستگاه Karl Fischer titrator با مشخصات (Karl Fischer titrator, Herisau, Switzerland) کمتر از ۰,۲٪ به دست آمد و این مقدار در محاسبات وارد شده و برای تصحیحات مولالیته ظاهری به کار رفته است.

مایع یونی به وسیله H NMR (Brucker Av-300) و FTIR (PerkinElmer, Spectrum RXI) برای تأیید نبودن ناخالصی آنالیز شد و نتایج سازش خوبی با منابع داشت [۱۷].

۲-۳- وسیله‌ها و روش کار

محلول‌ها به وسیله ترازوی مدل (Shimadzu, 321-34553, Shimadzu Co., Japan) و با دقت اندازه‌گیری 1×10^{-4} g تهیه شدند.

اندازه‌گیری دانسیته، d و سرعت صوت، u ، به وسیله دستگاه دانسیومتر مدل DSA-5000 ساخت شرکت آنتن- پار^۱ سوئیس، در فشار اتمسفر و در دمای ۲۹۸/۱۵ K اندازه‌گیری شد. دانسیته نسبت به دما بسیار حساس است، بطوریکه دمای آن در حدود $10^{-3} \times 10^{-3} \text{ K} \pm 1/0$ به طور اتوماتیک با روش پلتیر ثابت نگه داشته شد. در ابتدای کار پس از روشن کردن دستگاه دانسیومتر، دستگاه با آب دو بار تقطیر و بدون گاز و هوای خشک و در فشار اتمسفر کالیبره شد. دقت اندازه‌گیری برای دانسیته و سرعت صوت به ترتیب $5.0 \times 10^{-6} \text{ g cm}^{-3}$ و 0.5 m.s^{-1} به دست آمد.

۳- نتایج و بحث

۳-۱- نتایج حجم‌سنجی

مقادیر دانسیته‌های تجربی برای سفازولین‌سدیم و سفتریاکسون سدیم در آب و در غلظت‌های $(0.1, 0.2, 0.3, 0.4) \text{ mol.kg}^{-1}$ و (0.4) محلول‌های آبی از مایع یونی به عنوان تابعی از مولالیته داروها و در دمای ۲۹۸,۱۵ درجه کلون اندازه‌گیری و در جدول شماره (۲) لیست شده است. دانسیته‌های محلول‌های مورد مطالعه (سفازولین سدیم+ آب / محلول‌های آبی مایع یونی [OMIm]Br و (سفتریاکسون سدیم+ آب / محلول‌های آبی مایع یونی [OMIm]Br) با افزایش در غلظت مایع یونی افزایش می‌یابند. حجم مولی ظاهری (V_{ϕ}) برای هر دو دارو در محلول‌های مورد مطالعه با استفاده از دانسیته‌های به دست آمده به صورت تجربی و به وسیله رابطه زیر تعیین شده است:

$$V_{\phi} = \frac{M}{d} - \frac{(d-d_0)}{mdd_0} \quad (1)$$

در اینجا M جرم مولی سفازولین سدیم و سفتریاکسون سدیم، m مولالیته سفازولین سدیم و سفتریاکسون سدیم در محلول های آبی $[OMIm]Br$ ، d دانسیته های محلول های شامل (سفازولین سدیم + مایع یونی $[OMIm]Br$ + آب) و (سفتریاکسون سدیم + مایع یونی $[OMIm]Br$ + آب) و d_0 دانسیته محلول های شامل (مایع یونی + آب) می باشند. مقادیر V_{ϕ} محاسبه شده برای این داروها به عنوان تابعی از مولالیته و دمای مورد آزمایش در جدول شماره (۲) آورده شده است. شکل (۱) و (۲) به ترتیب حجم مولی ظاهری سفازولین سدیم و سفتریاکسون سدیم برحسب مولالیته هر یک در مایع یونی می باشند. مقادیر V_{ϕ} برای هر دو دارو با افزایش در غلظت مایع یونی در دمای مورد آزمایش افزایش می یابد. همبستگی خطی خوبی بین مقادیر V_{ϕ} و مولالیته داروها وجود دارد. مقادیر حجم های مولی ظاهری در رقت بی نهایت (حجم مولی جزئی استاندارد) (V_{ϕ}^0) به وسیله معادله Redlich-Mayer [۱۸] تخمین زده شده است:

$$V_{\phi} = V_{\phi}^0 + S_v m^{1/2} + B_v m \quad (2)$$

اینجا S_v و B_v پارامترهای تجربی هستند. مقادیر V_{ϕ}^0 و S_v و B_v به دست آمده برای هر مخلوط و در دمای مورد آزمایش در جدول شماره (۳) لیست شده است. مقادیر V_{ϕ}^0 مستقل از برهمکنش های حل شونده- حل شونده می باشد و در رقت بی نهایت تنها برهمکنش های حلال- حل شونده بین مولکول های دارو و مایع یونی وجود دارد. با توجه به جدول شماره (۳) مشاهده می شود که مقادیر V_{ϕ}^0 مثبت هستند و با افزایش غلظت مایع یونی افزایش پیدا می کنند. حجم های انتقالی $(\Delta_{tr}V_{\phi}^0)$ برای هر دو دارو در رقت بی نهایت از آب تا محلول های آبی $[OMIm]Br$ با استفاده از رابطه زیر محاسبه شده است:

$$\Delta_{tr}V_{\phi}^0 = V_{\phi}^0(\text{in}[OMIm]+\text{H}_2\text{O}) - V_{\phi}^0(\text{H}_2\text{O}) \quad (3)$$

مقادیر محاسبه شده برای حجم های انتقالی $(\Delta_{tr}V_{\phi}^0)$ در رقت بی نهایت، در جدول شماره (۳) آورده شده اند. مشاهده می شود که مقادیر $(\Delta_{tr}V_{\phi}^0)$ مثبت است و با افزایش مولالیته مایع یونی افزایش می یابد. با توجه به مدل cosphere overlap برای مخلوط های سه تایی [۱۹ و ۲۰]، انواع برهمکنش های زیر بین مولکول های دارو و مایع یونی می توانند اتفاق بیافتند: ۱- برهمکنش های گروه های آبدوست- یونی، ۲- برهمکنش های آبدوست- آبدوست، ۳- برهمکنش های آبدوست- آب گریز،

۴- برهمکنش‌های آب‌گریز- آب‌گریز. با توجه به این مدل، برهمکنش‌های ۱ و ۲ دارای مقادیر $\Delta_{ir}V_{\phi}^0$ مثبت و برهمکنش‌های ۳ و ۴ دارای مقادیر $\Delta_{ir}V_{\phi}^0$ منفی می‌باشند. در این کار، مقادیر $\Delta_{ir}V_{\phi}^0$ نشان‌دهنده برهمکنش‌های نوع ۱ و ۲ بین گروه‌های آب‌دوست مولکول‌های دارو و گروه‌های قطبی یون‌های مایع یونی می‌باشند. بنابراین افزایش در مقادیر $\Delta_{ir}V_{\phi}^0$ در غلظت‌های بالای مایع یونی، نشان‌دهنده افزایش نیروی این نوع از برهمکنش‌ها در محدوده‌ی غلظتی مورد مطالعه می‌باشد. بنابراین میان برهمکنش‌های در حال وقوع گوناگون بین مولکول‌های حل‌شونده (داروها) و کمک‌حل‌شونده (مایع یونی) رقابت وجود دارد.

مدل شهیدی و همکاران [۲۱] نشان می‌دهد، مقادیر مثبت $\Delta_{ir}V_{\phi}^0$ ممکن است باعث کاهش در حجم انقباضی شود. حجم‌های انتقالی حل‌شونده همچنین می‌توانند به وسیله تئوری McMillar Mayer [۲۲] برای محلول‌ها بیان شوند که به وسیله معادله زیر به دست می‌آید:

$$\Delta_{ir}V_{\phi}^0 = 2V_{AI}.m_I + 3V_{AII}.m_I^2 + \dots \quad (4)$$

در اینجا A ثابت برای داروها، I ثابت برای مایع یونی و V_{AI} و V_{AII} به ترتیب پارامترهای برهمکنش حجم‌سنجی دوگانه و سه‌گانه می‌باشند. پارامترهای برهمکنش حجم‌سنجی با فیت کردن مقادیر $\Delta_{ir}V_{\phi}^0$ در معادله بالا به دست آمده و در جدول شماره (۴) آورده شده است. در ضریب برهمکنش دوگانه، V_{AI} ، مثبت و ضریب برهمکنش سه‌گانه، V_{AII} ، منفی می‌باشد. مقدار مثبت V_{AI} برهمکنش‌های دوه‌دو بین دارو و مایع یونی را پیش‌بینی می‌کند.

عدد حلاپوشی، n_H ، درجه ی حلال پوشی جزء حل‌شونده توسط حلال می‌باشد که با اندازه‌ی جزء حل‌شونده در حلال و یا محلول، تغییر می‌کند. با وجود مطالعات ساختاری بسیار گوناگون و تلاش‌های مدل‌های مولکولی برای تخمین زدن برهمکنش‌های حل‌شونده- آب، تعیین دقیق تعداد مولکول‌های آب که مولکول‌های حل‌شونده را هیدراته می‌کنند بسیار دشوار است. به عنوان یک روش عمومی، برای محاسبه اعداد حلال پوشی برای یک حل‌شونده از تکنیک زیر استفاده می‌شود [۲۳]:

$$n_H = \frac{V_{\phi}^0(elect.)}{V_E^0 - V_B^0} \quad (8)$$

در اینجا $V_{\phi}^0(elect.)$ ، حجم مولی جزئی انقباض الکتریکی در طی هیدراتاسیون دارو می‌باشد و می‌توان مقدار آن را از مقادیر V_{ϕ}^0 برای داروها و حجم مولی جزئی ذاتی آن تخمین زد:

$$V_{\phi}^0(elect.) = V_{\phi}^0 - V_{\phi}^0(int.) \quad (9)$$

$$V_{\phi}^0(int.) = \left(\frac{0.7}{0.634} \right) \cdot V_{\phi}^0(cryst.) \quad (10)$$

در این معادلات $V_{\phi}^0(cryst.) = \left(\frac{M}{d_{cryst.}} \right)$ حجم مولی کریستالی برای هر یک از داروها، M جرم مولی، دانسیته‌ی انباشتگی برای مولکول‌ها در کریستال‌های آلی، 0.7 و برای کره‌های انباشته شده به طور تصادفی، 0.634 است. دانسیته کریستالی ($d_{cryst.}$) برای سفازولی سدیم و سفتریاکسون سدیم به ترتیب 1.63 g.cm^{-3} و 1.71 g.cm^{-3} می‌باشند. مقادیر پیشنهاد شده برای $(V_E^0 - V_B^0)$ به ترتیب -2.6 ، -3.3 و $-4.0 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ در دماهای 288.15 ، 298.15 و 388.15 درجه کلونین گزارش شده‌اند [۲۴]. عبارت V_E^0 ، حجم مولی انقباض الکتریکی حلال (آب) و V_B^0 ، حجم مولی بالک حلال می‌باشد. مقادیر اعداد حلال پوشی برای سفازولین سدیم و سفتریاکسون سدیم با استفاده از معادله شماره (۸) و با جایگزاری مقادیر $(V_E^0 - V_B^0)$ و $V_{\phi}^0(elect.)$ در این معادله، در دمای 298.15 درجه کلونین به دست آمدند. می‌توان از جدول شماره (۳) مشاهده کرد که مقادیر اعداد حلال پوشی با افزایش غلظت مایع یونی کاهش می‌یابد. این مشاهده نشان می‌دهد، با افزایش غلظت مایع یونی تعداد مولکول‌های مایع یونی در اطراف مولکول دارو افزایش می‌یابد و به همین دلیل تعداد مولکول‌های آب هیدراته کننده مولکول‌های دارو کاهش می‌یابند و به سمت بالک رانده می‌شوند.

۳-۲- خواص صوتی

تراکم‌پذیری مولی ظاهری (K_{ϕ}) برای سفازولین سدیم و سفتریاکسون سدیم در محلول‌های آبی [OMIm]Br با استفاده از معادله زیر تعیین شده است:

$$K_{m,\phi} = \left(\frac{M\kappa_s}{d} \right) - \left[\frac{\kappa_{s,0}d - \kappa_s d_0}{mdd_0} \right] \quad (11)$$

در اینجا m ، مولالیت داروها در آب و در محلول‌های آبی مایع یونی، M جرم مولی داروها، d و d_0 به ترتیب دانسیته‌های محلول‌های شامل (دارو + [OMIm]Br + آب) و ([OMIm]Br + آب) می‌باشند. κ_s و $\kappa_{s,0}$ ، تراکم‌پذیری ایزوتروپیک برای حلال خالص و برای محلول‌ها می‌باشند که با معادله زیر محاسبه می‌شود:

$$\kappa_s = \frac{1}{u^2 d} \quad (12)$$

اینجا u سرعت صوت و d دانسیته محلول‌ها می‌باشند. مقادیر K_{ϕ} محاسبه شده برای سفازولین سدیم و سفتریاکسون سدیم در غلظت‌های mol.kg^{-1} (۰.۴، ۰.۱۰، ۲.۰، ۳.۰) محلول‌های آبی از مایع یونی و در دمای آزمایشی، در جدول شماره (۲) گزارش شده است. شکل (۳) و (۴) به ترتیب نشان‌دهنده مقادیر تراکم‌پذیری مولی ظاهری برای سفازولین سدیم و سفتریاکسون سدیم بر حسب مولالیت هر یک از آنها در مایع یونی می‌باشد. از این داده‌ها می‌توان مشاهده کرد که مقادیر K_{ϕ} در دمای 298.15 درجه کلونین برای هر دو دارو مثبت است (به استثناء مقادیر هر دو دارو در آب و همچنین در غلظت 0.1 mol.kg^{-1} مایع

یونی) این مقادیر با افزایش در غلظت مایع یونی، افزایش می‌یابند. گزارش شده است که مقادیر K_ϕ در محلول‌های آبی: ۱- بزرگ و منفی برای ترکیبات یونی، ۲- مثبت برای بیشتر محلول‌های آب‌گریز و ۳- متوسط، کوچک و منفی برای حل‌شونده‌های آب‌دوست و بدون بار مانند شکر می‌باشند [۲۷-۲۵]. در تحقیق اخیر، مقادیر مثبت K_ϕ نشان‌دهنده این است که مولکول‌های مایع یونی در اطراف مولکول‌های دارو بسیار متراکم‌تر از مولکول‌های آب در محلول بالک هستند [۲۷] که می‌توان نتیجه گرفت، برهمکنش قوی بین مولکول‌های دارو و مایع یونی وجود دارد. تغییر تراکم‌پذیری مولی ایزونتروپیک ظاهری (K_ϕ) با مولالیت می‌تواند به وسیله معادله زیر تعیین شود:

$$K_{m,\phi} = K_{m,\phi}^0 + S_K \cdot m^{1/2} + B_K \cdot m \quad (13)$$

در اینجا K_ϕ^0 تراکم‌پذیری مولی جزئی استاندارد می‌باشد و همچنین S_K و B_K مانند معادله شماره (۲) معنای مشابهی برای تراکم‌پذیری مولی ظاهری دارند. مقادیر K_ϕ^0 ، S_K و B_K به دست آمده برای هر مخلوط در دمای مورد آزمایش، در جدول شماره (۵) لیست شده است.

مقادیر K_ϕ^0 برای سفتریاکسون سدیم در غلظت‌های مختلفی از محلول‌های آبی مایع یونی، در شکل (۳) رسم شده است. مقادیر مثبت K_ϕ^0 برای داروها در دمای ۲۹۸،۱۵ درجه کلون، تأیید کننده برهمکنش‌های قوی بین مولکول‌های دارو و مایع یونی می‌باشد [۲۸].

تراکم‌پذیری مولی جزئی استاندارد انتقالی $\Delta_{tr}K_\phi^0$ ، برای داروها در آب و در محلول‌های آبی مایع یونی در رقت بی‌نهایت با استفاده از معادله زیر محاسبه شده است:

$$\Delta_{tr}K_{m,\phi}^0 = K_{m,\phi}^0(\text{in aq. IL solution}) - K_{m,\phi}^0(\text{in water}) \quad (14)$$

مقادیر $\Delta_{tr}K_\phi^0$ در جدول (۵) گزارش شده است که دارای مقادیر مثبت در تمامی غلظت‌های مایع یونی می‌باشند. با توجه به مدل co-sphereoverlap مقادیر مثبت $\Delta_{tr}K_\phi^0$ نشان‌دهنده وجود برهمکنش‌های نوع (۱) و (۲) می‌باشد.

۴- نتیجه گیری

در این کار، اندازه‌گیری‌های تراکم‌پذیری و حجم‌سنجی برای مطالعه برهمکنش‌های بین داروها (سفازولین سدیم و سفتریاکسون سدیم) و محلول‌های آبی مایع یونی استفاده شده‌اند. حجم مولی ظاهری (V_ϕ) و تراکم‌پذیری مولی ظاهری (K_ϕ) برای داروها در محلول‌های آبی مایع یونی ۱- اکتیل - ۳- متیل ایمیدازولیوم برماید ([OMIm]Br)، از اندازه‌گیری‌های دانسیته و سرعت صوت محاسبه شدند و برای تعیین خواص مولی جزئی استاندارد، خواص مولی جزئی انتقالی و اعداد هیدراتاسیون استفاده شدند. این مشاهدات نشان می‌دهد برهمکنش‌های بین مولکول‌های دارو و مایع یونی با افزایش در غلظت مایع یونی قویتر شده است.

تعیین خواص انتقالی، $\Delta_{ir}V_{\phi}^0$ و $\Delta_{ir}K_{\phi}^0$ ، نشان داد، دو نوع برهمکنش آب دوست - آب دوست و یونی بین مولکول های دارو و یون های مایع یونی وجود دارد.

جدول ۱. مشخصات و خلوص مواد مورد استفاده.

Chemical Name	Source	Initial massfraction purity	Purification method	Final purity	Analysis method
Cefazolin sodium	Temad	GR >0.995	None	GR >0.995	
Ceftriaxone sodium	Temad	GR >0.995	None	GR >0.995	
[OMIm]Br	Synthetic	not measured	extraction and distillation	>0.998	Karl Fischer titration and ¹ H NMR

جدول ۲. داده های دانسیته، $d(g.cm^{-3})$ ، سرعت صوت، $u / m.s^{-1}$ ، حجم مولی ظاهری، $V_{\phi}(cm^3.mol^{-1})$ و تراکم پذیری مولی ظاهری، $k_{\phi}(m^3.mol^{-1}.Pa^{-1})$ برای (سفازولین سدیم + [OMIm]Br + آب) و (سفتریاکسون سدیم + [OMIm]Br + آب) به عنوان تابعی از مولالیته داروها (m) و در دمای ۲۹۸،۱۵K.

$m (mol.kg^{-1})$	$d \times 10^3 (kg.m^3)$	$u (m.s^{-1})$	$V_{\phi} \times 10^6 (m^3.mol^{-1})$	$K_{\phi} \times 10^{14} (m^3.mol^{-1}.Pa^{-1})$
cefazolin				
$m_{IL} = 0.0000$				
0.0000	0.99704	1496.97		
0.0097	0.99891	1498.65	284.58	-6.33
0.0287	1.00260	1501.84	282.70	-6.23
0.0508	1.00693	1505.41	280.32	-6.17
0.0683	1.01037	1507.94	278.90	-5.93
0.0899	1.01466	1510.92	276.93	-5.73
0.1101	1.01871	1513.44	275.03	-5.52
$m_{IL} = 0.1004$				
0.0000	1.00110	1511.84		
0.0090	1.00289	1513.20	287.50	-3.98
0.0300	1.00675	1515.85	286.40	-3.51
0.0520	1.01087	1518.59	285.30	-3.37
0.0700	1.01430	1520.53	284.60	-3.03
0.0880	1.01779	1522.66	283.81	-2.95
0.1130	1.02237	1525.49	283.07	-2.88
$m_{IL} = 0.1995$				

m_{IL} مولالیته مایع یونی در محلول های آبی مایع یونی است. عدم قطعیت (u) :

ادامه جدول ۲

	0.0000	1.00472	1522.95		
	0.0090	1.00646	1523.52	290.74	1.16
	0.0290	1.01015	1524.65	289.76	1.25
	0.0520	1.01437	1525.87	288.74	1.31
	0.0700	1.01762	1526.73	287.95	1.37
	0.0900	1.02131	1527.62	287.04	1.44
	0.1130	1.02556	1528.68	286.35	1.48
$m_{IL} = 0.2995$					
	0.0000	1.00868	1528.37		
	0.0090	1.01039	1528.84	294.59	2.19
	0.0300	1.01406	1529.77	293.34	2.25
	0.0520	1.01819	1530.70	291.99	2.31
	0.0690	1.02130	1531.31	290.98	2.36
	0.0910	1.02530	1532.05	289.91	2.41
	0.1120	1.02913	1532.67	288.82	2.46
$m_{IL} = 0.4009$					
	0.0000	1.01173	1530.02		
	0.0100	1.01348	1530.53	298.45	2.48
	0.0320	1.01736	1531.60	297.48	2.52
	0.0520	1.02100	1532.51	296.35	2.56
	0.0680	1.02384	1533.12	295.24	2.60
	0.0900	1.02774	1533.98	294.41	2.65
	0.1120	1.03155	1534.72	293.31	2.68
			ceftriaxone		
$m_{IL} = 0.0000$					
	0.0000	0.99704	1496.96		
	0.0100	0.99948	1499.43	328.83	-11.43
	0.0310	1.00463	1504.54	326.63	-11.32
	0.0480	1.00900	1508.69	324.60	-11.18
	0.0710	1.01458	1513.96	322.57	-11.09
	0.0860	1.01858	1517.49	320.53	-11.00
	0.1050	1.02329	1521.53	318.25	-10.89
$m_{IL} = 0.1004$					
	0.0000	1.00111	1511.76		
	0.0090	1.00322	1513.55	330.46	-8.28
	0.0300	1.00841	1517.82	327.70	-8.22
	0.0470	1.01266	1521.19	325.69	-8.16
	0.0650	1.01717	1524.63	323.43	-8.11
	0.0880	1.02283	1528.99	321.68	-8.05
	0.1050	1.02726	1532.18	319.70	-8.00
$m_{IL} = 0.1995$					

$u(p) = \pm 0.05 \text{ kPa}$; $u(T) = \pm 0.01 \text{ K}$; $u(m) = 1.10^{-4} \text{ mol.kg}^{-1}$; $u(d) = \pm 5.10^{-6} \text{ g.cm}^{-1}$; $u(u) = \pm 0.5 \text{ m.s}^{-1}$.

ادامه جدول ۲

0.0000	1.00486	1523.56		
0.0090	1.00696	1524.63	336.22	-2.58
0.0300	1.01204	1527.15	334.80	-2.51
0.0470	1.01624	1529.06	332.70	-2.44
0.0670	1.02109	1531.08	329.99	-2.38
0.0880	1.02592	1533.10	328.60	-2.30
0.1050	1.03022	1534.71	326.79	-2.24
$m_{IL} = 0.2995$				
0.0000	1.00792	1529.56		
0.0092	1.00996	1530.63	339.06	۱,۳۲
0.0302	1.01504	1533.15	337.62	۱,۳۸
0.0474	1.01924	1535.06	335.62	۱,۴۲
0.0671	1.02409	1537.08	332.84	۱,۴۶
0.0887	1.02892	1539.10	331.49	۱,۵۰
0.1052	1.03322	1540.71	329.69	۱,۵۴
$m_{IL} = 0.4009$				
0.0000	1.01193	1535.56		
0.0092	1.01396	1536.63	344.10	۲,۵۲
0.0302	1.01804	1539.15	341.74	۲,۵۸
0.0474	1.02224	1541.06	339.74	۲,۶۲
0.0671	1.02709	1543.08	337.84	۲,۶۶
0.0887	1.03292	1550.10	335.60	۲,۷۰
0.1052	1.03622	1540.71	333.72	۲,۷۴

جدول ۳. مقادیر حجم‌های مولی جزئی، V_ϕ^0 ، حجم‌های جزئی انتقالی، $\Delta_{tr}V_\phi^0$ ، پارامترهای S_v و B_v ، انحراف استاندارد $\sigma(V_\phi)$ و عدد حلال - پوشی، n_H ، برای (سفازولین سدیم + OMIm]Br + آب) و (سفتریاکسون سدیم + OMIm]Br + آب) در دمای 298.15 K.

m_{IL} (mol.kg ⁻¹)	$B_v \times 10^6$ (m ⁻³ .kg.mol ⁻²)	$S_v \times 10^6$ (m ⁻³ .kg ^{1/2} .mol ^{-3/2})	$V_\phi^0 \times 10^6$ (m ³ .mol ⁻¹)	$\Delta_{tr}V_\phi^0 \times 10^6$ (m ³ .mol ⁻¹)	$\sigma(V_\phi)$	n_H
Cefazolin sodium						
0.0000	-78.8018	-6.9355	286.042		0.091	11.53
0.1002	-17.5988	-11.4580	288.809	2.767	0.072	10.83
0.1998	-28.2555	-6.5932	291.671	5.629	0.045	9.82
0.3001	-41.1828	-6.5578	295.640	9.598	0.053	8.62
0.4006	-49.1368	-0.9032	299.071	13.029	0.068	7.41

ادامه جدول ۳

Ceftriaxone sodium						
0.0000	-124.8644	6.5003	329.368		0.069	12.81
0.1005	-63.8712	6.6545	332.865	3.621	0.063	12.49
0.2003	-114.2568	5.5359	336.851	7.607	0.059	10.58
0.2996	0.2996	5.4327	339.666	10.422	0.072	9.72
0.3991	0.3991	6.2873	345.258	16.014	0.042	8.27

m_{IL} مولالیت مایع یونی در محلول‌های آبی مایع یونی است.

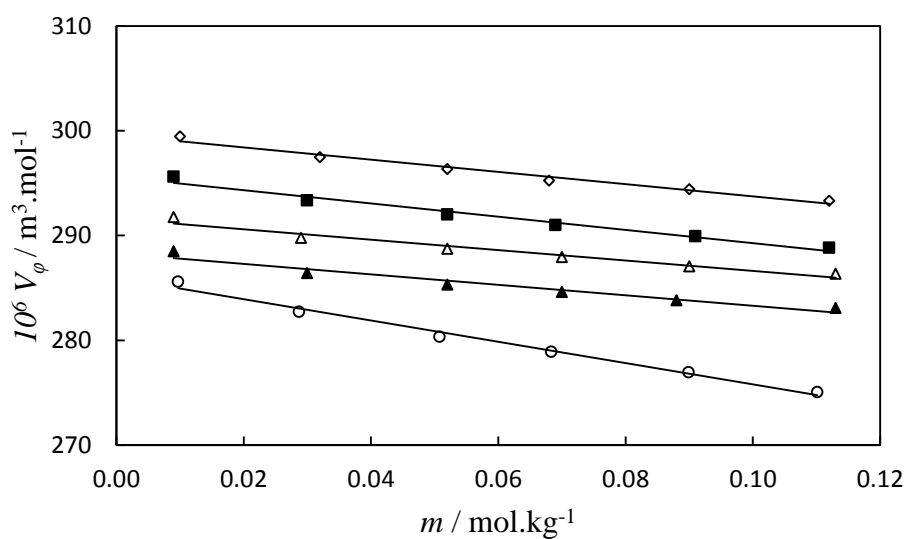
جدول ۴. ضرایب برهمکنش دوگانه و سه گانه (V_{AI} و V_{AII}) و ضریب همبستگی (R^2) به دست آمده از معادله ۴ برای (سفازولین سدیم + OMIm]Br + آب) و (سفتریاکسون سدیم + OMIm]Br + آب) در دمای 298.15 K

$10^6 V_{AI}(\text{m}^3 \cdot \text{mol}^{-2} \cdot \text{kg})$	$10^6 V_{AII}(\text{m}^3 \cdot \text{mol}^{-3} \cdot \text{kg}^2)$	R^2
4.943	-4.263	0.97

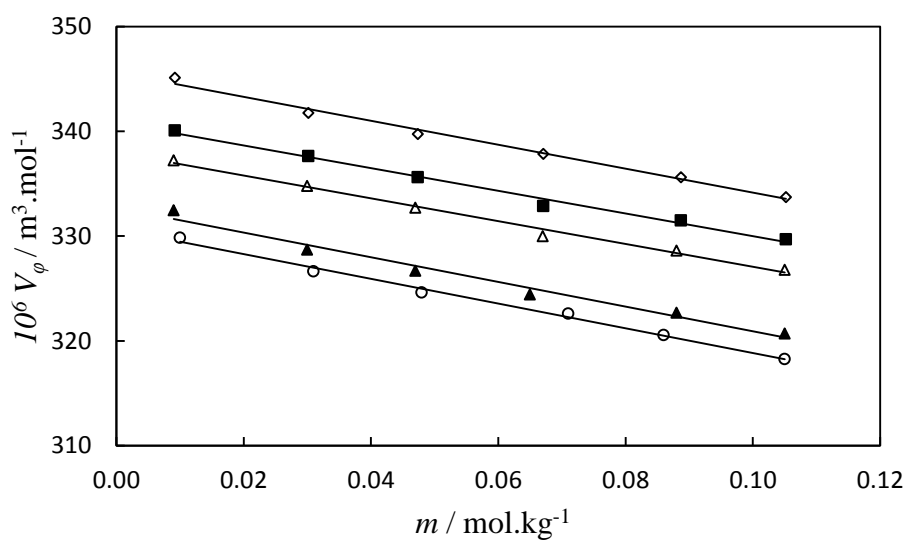
جدول ۵. مقادیر S_K ، B_K ، K_ϕ^0 ، $\Delta_{ir} K_\phi^0$ و انحراف استاندارد $\sigma(K_\phi)$ برای (سفازولین سدیم + OMIm]Br + آب) و (سفتریاکسون سدیم + OMIm]Br + آب) در دمای 298.15 K

m_{IL} (mol.kg ⁻¹)	$B_K \cdot 10^{14}$ (kg m ³ .mol ⁻² .Pa ⁻¹)	$S_K \cdot 10^{14}$ (kg ^{1/2} . m ³ .mol ^{-3/2} .Pa ⁻¹)	$K_\phi^0 \cdot 10^{14}$ (m ³ .mol ⁻¹ .Pa ⁻¹)	$\Delta_{ir} K_\phi^0$ (m ³ .mol ⁻¹ .Pa ⁻¹)	$\sigma(K_\phi)$
Cefazolin sodium					
0.0000	16.9929	-3.8470	-6.109		0.058
0.1002	-7.3224	7.8935	-4.679	1.430	0.062
0.1998	1.7001	0.6124	1.089	7.198	0.072
0.3001	2.1169	0.2349	2.146	7.674	0.064
0.4006	1.6381	0.1685	2.442	8.551	0.053
Ceftriaxone sodium					
0.0000	4.8017	0.3660	-11.518		0.056
0.1005	2.7960	0.0359	-8.305	3.213	0.049
0.2003	3.5183	-0.0016	-2.613	8.905	0.068
0.2996	0.2996	-0.0025	1.091	12.609	0.071
0.3991	0.3991	-0.0056	2.241	13.759	0.066

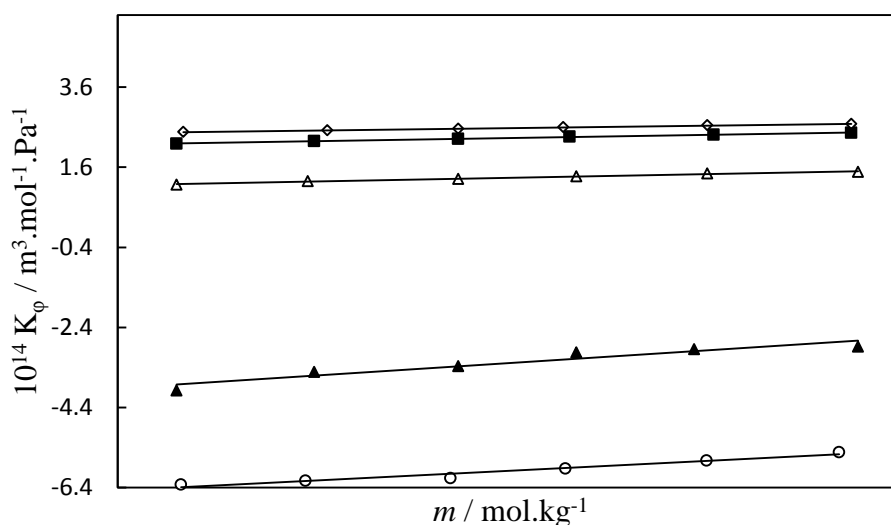
m_{IL} مولالیت مایع یونی در محلول‌های آبی مایع یونی است.



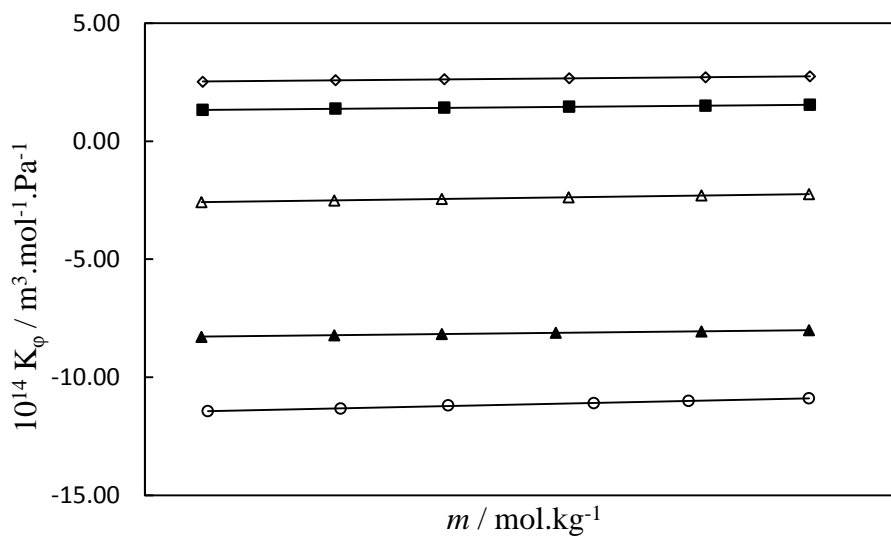
شکل ۱- حجم مولی ظاهری ($V_\phi / \text{m}^3.\text{mol}^{-1}$) سفازولین سدیم بر حسب مولالیته آن ($m / \text{mol.kg}^{-1}$) در محلول‌های آبی مایع یونی، [OMIm]Br، در مولالیته‌های مختلف مایع یونی: ○، ۰.۰۰۰؛ ▲، ۰.۱۰۰۹؛ △، ۰.۲۰۰۱؛ ■، ۰.۲۹۹۱؛ ◇، ۰.۴۰۰۵ در دمای ۲۹۸،۱۵ کلوین.



شکل ۲- حجم مولی ظاهری ($V_\phi / \text{m}^3.\text{mol}^{-1}$) سفتریاکسون سدیم بر حسب مولالیته آن ($m / \text{mol.kg}^{-1}$) در محلول‌های آبی مایع یونی، [OMIm]Br، در مولالیته‌های مختلف مایع یونی: ○، ۰.۰۰۰؛ ▲، ۰.۱۰۰۷؛ △، ۰.۱۹۹۸؛ ■، ۰.۳۰۰۱؛ ◇، ۰.۴۰۱۲ در دمای ۲۹۸،۱۵ کلوین.



شکل ۳- تراکم‌پذیری ایزونتروپیک مولی ظاهری ($K_\phi / \text{m}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$) سفازولین سدیم برحسب مولالیتته آن ($m / \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$) در محلول‌های آبی مایع یونی [OMIm]Br و مولالیتته‌های مختلف مایع یونی: \circ : 0.000، \blacktriangle : 0.1009، \triangle : 0.2001، \blacksquare : 0.2991، \diamond : 0.4005 در دمای ۲۹۸،۱۵ کلوین.



شکل ۴- تراکم‌پذیری ایزونتروپیک مولی ظاهری ($K_\phi / \text{m}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$) سفتریاسکون سدیم برحسب مولالیتته آن ($m / \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$) در محلول‌های آبی مایع یونی [OMIm]Br و مولالیتته‌های مختلف مایع یونی: \circ : 0.000، \blacktriangle : 0.1007، \triangle : 0.1998، \blacksquare : 0.3001، \diamond : 0.4012 در دمای ۲۹۸،۱۵ کلوین.

۵- منابع

- [1] A.D.D. Santos, A.R.C. Morais, C. Melo, R. Bagol-Lukasik, E. Bagol-Lukasik, *Fluid Phase Equilib.* **356** (2013) 18.
- [2] M. Moniruzzama, M. Goto, *J. Chem. Eng. Jpn.*, **44** (2013) 370.

- [3] Varun Raj Vemula, Venkateshwarlu Lagishetty, Srikanth Lingala, SOLUBILITY ENHANCEMENT TECHNIQUES.
- [4] R. Suresh Babu, P. Prabhu, S. Anuja, S. Sriman Narayanan, *J. Current. Pharmaceutic. Res*, **4** (2012) 3592.
- [5] H. Mizuuchi, V. Jaitely, S. Murdan, A.T. Florence, *Euro. J. Pharmaceutic. Sci*, **33** (2008) 326.
- [6] R.D. Rogers, K.R. Seddon, *Science* **302** (2003) 792.
- [7] J. Dupont, R.F. de Souza, P.A.Z. Suare, *Catal. Chem. Rev*, **102** (2002) 3667.
- [8] M. Kosmulski, J. Gustafsson, J.B. Rosenholm, *Thermochim. Acta*, **412** (2004) 47.
- [9] H. Wang, X. Zhou, G. Gurau, R.D. Rogers, First Edition. Edited by Wei Zhang and Berkeley W. Cue Jr. 2012 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2012 by John Wiley & Sons, Ltd.
- [10] K. Kümmerer, *Chemosphere*, **75** (2009) 417.
- [11] M. Cruz Moreno-Bondi, M. Dolores Marazuela, S. Herranz, E. Rodriguez, *Anal. Bioanal. Chem*, **395** (2009) 921.
- [12] R. Elhami-Kalvagh, H. Shekaari, A. Bezaatpour, *Fluid Phase Equilib*, **354** (2013) 1.
- [13] K.B. Smith, R.H. Bridson, G.A. Leeke, *J. Chem. Eng. Data* **56** (2011) 2039.
- [14] H. Shekaari, M. T. Zafarani-Moattar, F. Ghaffari, *J. Mol. Liq*, **202** (2015) 86.
- [15] J.Z. Yang, J. Tong, J.B. Li, *J. Solution Chem*, 2007.
- [16] Y. Pei, J. Wang, L. Liu, K. Wu, Y. Zhao, *J. Chem. Eng. Data*, **52** (2007) 2026.
- [17] J.D. Holbrey, K.R. Seddon, *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, (1999) 2133.
- [18] T.S. Banipal, D. Kaur, P.K. Banipal, G. Singh, *J. Mol. Liq*, **140**(2008) 54.
- [19] H. Shekaari, A. Kazempour, *Fluid Phase Equilib*, **309** (2011) 1.
- [20] H.L. Friedman, C.V. Krishnan, in: F. Franks (Ed), *Warer: A comprehensive treatise*, Vol. 3, Plenum Press, New York, 1973 (Chapter 1).
- [21] F. Shahidi, P. G. Farrell, J. T. Edwards, *J. Solution Chem*, **5** (1976) 807.
- [22] W.G. McMillan, J.E. Mayer, *J. Chem. Phys*, **13** (1945) 276.
- [23] A. Pal, N. Chauhan, *J. Solution Chem*, **39** (2010) 1636.
- [24] Z. Yan, J. Wang, W. Kong, J. Lu, *Fluid Phase Equilib*, **215** (2004) 143.
- [25] H. Hoiland, E. Vikingstand, *J. Chem. Soc., Faraday. Trans*, **1** (1976) 1441.
- [26] F. Franks, J.R. Ravenhill, D.S. Reid, *J. Solution Chem*, **1** (1972) 3.
- [27] R. Sadeghi, A. Gholamireza, *J. Chem. Thermodyn*, **43** (2011) 200.
- [28] M.T. Zafarani-Moattar, S. Sarmad, *J. Chem. Thermodyn*, **42** (2010) 1213.

