



Research Article

Proposing a comprehensive thermodynamic model for the prediction of drugs solubilities in water using Deep Eutectic Solvents as co-solvents

Maedeh Sadat Khayam Nekouei, Atefe Rajabi, Reza Haghbakhsh*

Department of Chemical Engineering, Faculty of Engineering, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

PAPER INFO

Article history:

Received: 10/Feb/2025

Revised: 11/May/2025

Accepted: 08/Jun/2025

Keywords:

Drug solubility,
Green solvents,
Co-solvents,
Deep Eutectic Solvents,
Thermodynamic models.

ABSTRACT

Given the common challenge of low solubility of many drugs in water, it is vital to implement novel methods to improve it. One method that is widely used across various applications is the use of co-solvents. In particular, Deep Eutectic Solvents have been recognized for their potential in the pharmaceutical industries. This potential is due to their environmental compatibility, cost-effectiveness, and desirable properties. Due to the large number and variety of deep eutectic solvents, it is not possible to perform experimental studies to determine the effect of Deep Eutectic Solvents on the solubility of drugs in water. Thus, it is vital to have thermodynamic models, to help researchers to estimate how the co-solvents enhance the solubility of drugs. This research investigates the performance of five relevant thermodynamic models. The investigated models are all empirical and require regression on the experimental data of each system to be used, which makes them non-predictive. Therefore, to overcome this issue, for the first time, the Khayam-Rajabi-Haghbakhsh model (KRH) has been developed as the first comprehensive and accurate predictive model for estimating the solubility of various drugs in water considering Deep Eutectic Solvents as co-solvents. For the development of this model, a comprehensive data bank including 1489 experimental data points for 13 different drugs and 17 Deep Eutectic Solvents has been used. The AARD% of this model has been calculated to be 13.00, indicating a high level of accuracy. Statistical analysis demonstrates acceptable and unbiased performance across all Deep Eutectic Solvents and drugs investigated. This model is widely utilized for various drug systems, water, and Deep Eutectic Solvents as co-solvents due to its comprehensiveness, accuracy, and capability to estimate drug solubility without needing experimental data.

DOI: <https://doi.org/10.22075/CHEM.2025.36862.2344>

© 2025 Semnan University.

This is an open access article under the CC-BY-SA 4.0 license. (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)

*.Corresponding author: Assistant Professor of Physical Chemistry. E-mail address: r.haghbakhsh@eng.ui.ac.ir

How to cite this article: Khayam Nekouei, M. S., Rajabi, A., & Haghbakhsh, R. (2025). Proposing a comprehensive thermodynamic model for the prediction of drugs solubilities in water using Deep Eutectic Solvents as co-solvents. *Applied Chemistry Today*, 20(74), 235-264. (in Persian)

ارائه مدل جامع ترمودینامیکی برای پیش بینی حلالیت داروها در آب با استفاده از

حلال‌های یوتکتیک عمیق به عنوان کمک حلال

مأنده سادات خیام نکویی، عاطفه رجبی، رضا حق بخش*

گروه مهندسی شیمی، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

اطلاعات مقاله	چکیده	
دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۱۱/۲۲	باتوجه به پایین بودن نسبی میزان حلالیت داروها در آب، نیاز به استفاده از روش‌هایی برای افزایش میزان حلالیت داروها در آب در صنایع دارویی محسوس می‌باشد. از جمله این روش‌ها استفاده از حلال‌های کمکی است. در میان ترکیبات مختلف به‌عنوان کمک حلال، حلال‌های یوتکتیک عمیق به دلیل سازگاری با محیط‌زیست، ارزان بودن و قابلیت مهندسی شدن خواص آن، پتانسیل گسترده‌ای در صنایع داروسازی یافته‌اند. باتوجه به تعداد و تنوع فراوان انواع داروها و حلال‌های یوتکتیک عمیق، امکان انجام مطالعات آزمایشگاهی برای تعیین میزان اثرگذاری کمک حلال‌ها بر روی حلالیت انواع داروها امکان‌پذیر نمی‌باشد؛ لذا محققان با استفاده از ارائه مدل‌های ترمودینامیکی می‌توانند میزان افزایش حلالیت داروها در آب را تخمین بزنند. در این پژوهش به بررسی عملکرد ۵ مدل ترمودینامیکی پرداخته شده است. مدل‌های موجود، تجربی هستند و در نتیجه قابلیت پیش‌بینی ندارند؛ لذا برای حل این مشکل، مدل خیام-رجبی-حق بخش (KRH) برای اولین بار به‌عنوان اولین مدل پیش‌بینی‌کننده جامع و دقیق برای تخمین میزان حلالیت انواع داروها در آب به کمک حلال‌های یوتکتیک عمیق به‌عنوان کمک حلال ارائه گردید. برای توسعه این مدل از بانک داده وسیعی شامل ۱۴۸۹ داده آزمایشگاهی برای ۱۳ داروی متنوع و ۱۷ حلال یوتکتیک عمیق استفاده گردید. میزان درصد AARD% این مدل برابر ۱۳/۰۰ که نشان‌دهنده دقت بالای این مدل می‌باشد. مطالعات آماری بر روی مدل KRH نشان‌دهنده رفتار قابل قبول و بدون سوگیری در تمام داروها و حلال‌های یوتکتیک عمیق بررسی شده می‌باشد. این مدل به دلیل جامعیت، دقت و نیازنداشتن به داده‌های آزمایشگاهی برای تخمین، کاربرد گسترده‌ای برای استفاده توسط محققان را دارد.	
بازنگری مقاله: ۱۴۰۴/۰۲/۲۱		
پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۰۳/۱۸		
کلمات کلیدی:		
حلالیت دارو،		
حلال‌های سبز،		
حلال‌های کمکی،		
حلال‌های یوتکتیک عمیق،		
مدل‌های ترمودینامیکی.		
DOI: https://doi.org/10.22075/CHEM.2025.36862.2344		
This is an open access article under the CC-BY-SA 4.0 license.(https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)		

۱- مقدمه

داروهای شیمیایی مصرفی برای درمان بیماری‌های مختلف، به ندرت به صورت ماده خالص شیمیایی تجویز می‌شوند. در بیشتر موارد، ماده مؤثره دارویی به کمک مواد جانبی افزودنی، به شکل‌های دارویی متفاوتی مانند خوراکی، تزریقی، پوستی، ریوی و... ارائه می‌شوند. در فرایندهای داروسازی صنعتی، داروهای جامد ابتدا باید در آب حل شوند و سپس در فرایند موردنظر تولید قرار گیرند. همچنین اکثر داروهای تولید شده نیز بایستی در مایعات بدن بیمار ابتدا حل شوند و سپس جذب جریان خون شوند. پس انحلال دارو در آب عامل مهمی در تولید و جذب دارو است؛ ولی با این حال اکثریت داروهای جدید حلالیت کمی در محیط‌های آبی دارند. داروهایی که حلالیت بالایی در حلال‌های معمولی دارند از نظر دارویی به حلال کمتری در فرایند تولید

نیاز دارند، حجم راکتور کمتری را نیاز دارند و در نتیجه هزینه‌های تولید کمتری را در پیش خواهند داشت. به‌طور کلی در صنعت سه روش عمده برای مقابله با این مشکل وجود دارد. یکی از این روش‌ها کاهش اندازه ذره‌ای ماده مؤثره دارویی و یا تشکیل نانوبلورها است. با کاهش اندازه ذره‌ای ماده مؤثره دارویی در حد میکرومتر، سطح ویژه (سطح واحد وزن) پودرها و در نتیجه حلالیت آن‌ها در آب افزایش می‌یابد [۳-۱]. روش کلی دیگر، تغییر ساختار کریستالی دارو با تشکیل کریستال‌های مشترک مانند تشکیل نمک با ایجاد پلی آمورف‌های ناپایدار است [۴] و برای دسته کلی سوم افزایش حلالیت دارو بدون تغییر حلال مورد استفاده، می‌توان به روش‌هایی مانند کمپلکس کردن با سیکلودکسترین^۱ یا آمورفیزاسیون^۲ [۵]، فرمولاسیون پراکندگی جامد^۳ [۶ و ۷]، تغییر^۴ pH [۸] و استفاده از حلال‌های کمکی^۵ [۹] اشاره کرد.

از میان روش‌های ذکر شده، یکی از روش‌های رایج و ساده برای افزایش حلالیت داروها، استفاده از حلال‌های کمکی است. در این روش با استفاده از یک جز قابل امتزاج با آب به‌عنوان حلال، تفاوت قطبیت آب و دارو را کاهش داده و در نتیجه حلالیت دارو در سیستم افزایش می‌یابد. تاکنون کمک حلال‌های متنوعی معرفی شده‌اند که از میان آن‌ها حلال‌های آلی و مایعات یونی به‌صورت گسترده برای افزایش حلالیت داروها کاربرد دارند [۵]. مایعات یونی به دلیل برخی خواص مطلوب آن‌ها از جمله سازگاری با محیط زیست، غیر قابل اشتعال بودن، قابلیت مهندسی کردن خواص و پایین بودن میزان سمی بودن آن‌ها، به عنوان جایگزین مناسبی برای حلال‌های رایج آلی صنایع داروسازی معرفی شدند ولی در طول زمان مایعات یونی نیز به دلیل زیست تخریب پذیری ضعیف و همچنین هزینه بالای تولید برخی از آن‌ها کاربرد آن‌ها در هاله‌ای از ابهام قرار گرفت [۱۰ و ۱۱].

پس از آن، با توجه ویژه به شاخصه کلی دوستدار محیط زیست بودن صنایع داروسازی و اهمیت حلال‌های سبز، حلال‌های یوتکتیک عمیق^۶ به‌عنوان نسل جدیدی از حلال‌های سبز به‌عنوان جایگزینی برای مایعات یونی^۷ در صنایع داروسازی معرفی شدند و مطالعات بر روی آن‌ها در حال انجام است. حلال‌های یوتکتیک عمیق مخلوطی از حداقل دو یا چند ترکیب با نام‌های گیرنده پیوند هیدروژنی^۸ و دهنده پیوند هیدروژنی^۹ با امکان برقراری پیوند هیدروژنی مابین یکدیگر هستند. با برقراری پیوند هیدروژنی بین این دو جزء، نقطه ذوب مخلوط افت شدیدی می‌کند و به میزانی کمتر از نقطه ذوب هر یک از دو جز می‌رسد. این پیوندهای هیدروژنی تشکیل شده می‌توانند خواص مخلوط را به‌شدت تغییر دهند و سبب ایجاد رفتارها و خواص مطلوبی برای مخلوط شوند. از جمله این خواص می‌توان به کاهش شدید فشار بخار، افزایش قدرت انحلال پذیری و افزایش محدوده مایع

¹ Cyclodextrin² Amorphisation³ Solid dispersion formulation⁴ pH alteration⁵ Co-solvents⁶ Deep Eutectic Solvents⁷ Ionic Liquids⁸ Hydrogen Bond Acceptor (HBA)⁹ Hydrogen Bond Donor (HBD)

بودن اشاره کرد. در ضمن باتوجه به این که اجزای حلال های یوتکتیک عمیق عمدتاً ترکیبات غیرسمی و دوستدار محیط زیست هستند، حلال های یوتکتیک عمیق به دست آمده نیز عمدتاً غیرسمی، زیست تخریب پذیر و ارزان هستند و امکان مهندسی کردن خواص آنها با تغییرات اجزا و درصد مولی آنها در مخلوط وجود دارد [۱۱ و ۱۲].

تاکنون مطالعات متنوعی در زمینه استفاده از حلال های یوتکتیک عمیق به عنوان کمک حلال برای افزایش حلالیت داروها در آب انجام شده است [۳۳-۱۳]. از آنجایی که تعداد حلال های یوتکتیک عمیقی که تاکنون معرفی شده اند بسیار زیاد هستند و همچنین تعداد بی شماری نیز در آینده معرفی خواهند شد و از طرف دیگر تنوع فراوان انواع داروهای مورد مطالعه در صنایع داروسازی، امکان بررسی آزمایشگاهی طیف وسیعی از حلال های یوتکتیک عمیق و داروها امکان پذیر نمی باشد. چراکه این فرایند بسیار زمان بر و گران قیمت بوده و به همین دلیل محققان تمایل به استفاده از انواع مدل های ترمودینامیکی برای تخمین حلالیت انواع داروها در آب به کمک انواع حلال های یوتکتیک عمیق را دارند [۱۲].

ضرورت توسعه مدل های ترمودینامیکی برای تخمین میزان حلالیت داروها در آب در حضور کمک حلال ها سابقه طولانی دارد و مطالعات متنوعی در این حوزه انجام شده است. در سال ۱۹۸۲ ویلیامز و آمیدون^۱ حلالیت ۱۰ ترکیب متفاوت را در مخلوط اتانول - آب، با رویکرد انرژی آزاد اضافی^۲ و با استفاده از معادله حالت سه پارامتری کاهیده^۳ پیش بینی کردند. نتایج نشان داد که این رویکرد یک روش قوی برای تخمین حلالیت ترکیبات در حلال های مخلوط، به ویژه مخلوط اتانول - آب است و می تواند برای سایر کمک حلال های دارویی نیز مناسب باشد [۳۴].

در سال ۲۰۰۴ ماچاتا و همکاران^۴ یک مدل تجربی برای بررسی انحراف حلالیت ۵۱ ترکیب دارویی در حلال اتانول - آب از حالت خطی ارائه دادند. مدل ارائه شده علاوه بر این که عملکرد خوبی در پیش بینی انحراف حلالیت این ترکیبات در حلال اتانول - آب از خود نشان داد؛ همچنین توانست نشان دهد که در حلال دوتایی اتانول - آب، اتانول به عنوان کمک حلال عملکرد قابل توجهی در حلالیت مواد دارویی دارد [۳۵].

در سال ۲۰۰۵ جویبان و همکاران^۵ حلالیت فنانترن^۶ در مخلوط کربن دی اکسید فوق بحرانی و اتان فوق بحرانی را در دمای ۳۱۳ کلوین و بازه فشار ۱۰۰-۳۵۰ بار، با استفاده از مدل جویبان - آکری^۷ بررسی کردند. در استفاده از این مدل، مجموعه داده های

¹ Williams and Amidon

² Excess free energy

³ Reduced three suffix

⁴ Machathaa et al.

⁵ Jouyban et al.

⁶ Phenanthrene

⁷ Jouyban-Acree

تجربی به دو زیر مجموعه داده‌های آموزش و آزمون تقسیم شده‌اند و نتایج مدل‌سازی نشان می‌دهد که مدل جویبان - آکری یک ابزار قابل اعتماد برای پیش‌بینی حلالیت در مخلوط‌های دوتایی سیالات فوق‌بحرانی است [۳۶].

در سال ۲۰۰۶ جویبان و همکاران با استفاده از مدل جویبان - آکری و بر اساس ثابت‌های محاسبه شده با استفاده از داده‌های محاسبه شده حلالیت سالیسیک اسید^۱ در حلال‌های آب - اتانول، آب - پروپیلن گلیکول^۲ و اتانول - پروپیلن گلیکول، حلالیت سالیسیک اسید در محلول سه‌تایی آب - اتانول - پروپیلن گلیکول را با میانگین درصد انحراف ۷/۳ درصد پیش‌بینی کردند [۳۷].

در سال ۲۰۱۹ وانگ و ژانگ^۳ مدل WA-QVC را که ترکیبی از مدل ویلیامز - آمیدن و ضریب شبه ویریال^۴ است، برای بررسی حلالیت ۱۴ ماده دارویی در حلال حاوی آب و یک کمک حلال ارائه کردند. مدل ارائه شده عملکرد خوبی با مقدار R^2 بالاتر از ۰/۹۹۹ برای سیستم‌های مورد بررسی از خود نشان داد [۳۸].

علاوه بر مدل‌های ذکر شده که به بررسی حلالیت داروها به کمک حلال کمکی پرداختند، تعدادی مطالعه نیز در زمینه انحلال‌پذیری داروها در حلال‌های یوتکتیک عمیق با استفاده از مدل‌های ترمودینامیکی گوناگونی مانند PC SAFT [۴۱و۲۱]، COSMO-RS [۲۲]، Wilson [۴۳و۴۲و۳۹و۱۳]، van Lar [۲۰]، NRTL و e-NRTL [۴۳و۴۲و۴۰و۳۹و۲۸و۱۳] و UNIQUAC صورت گرفته است [۱۳ و ۳۹ و ۴۰ و ۴۲ و ۴۳].

در پژوهشی که توسط زارعی و همکاران در سال ۲۰۲۳ انجام شد، حلالیت ۱۰۷ سیستم متشکل از ۲۵ داروی مختلف در حلال‌های متشکل از آب و حلال یوتکتیک عمیق به‌عنوان کمک حلال را با استفاده از مدل‌های NRTL و UNIQUAC مدل‌سازی کردند. میانگین انحراف نسبی مطلق کل برای مدل NRTL و UNIQUAC به ترتیب ۹/۶۵ و ۱۴/۰۸ درصد گزارش شده است. مدل NRTL با وجود این که نسبت به مدل UNIQUAC ساده‌تر است، نتایج نزدیک‌تری به داده‌های تجربی نیز نشان داد [۱۲]. گرچه این مدل تنها مدل ارائه شده در منابع برای سیستم‌های شامل حلال‌های یوتکتیک عمیق به عنوان کمک حلال می‌باشد، اما با توجه به وجود پارامترهای قابل تنظیم در مدل‌های NRTL و UNIQUAC امکان استفاده از این مدل‌ها در سیستم‌های جدید بدون داشتن داده‌های آزمایشگاهی وجود ندارد.

باتوجه به مرور مطالعات گذشته، مدل‌های ترمودینامیکی ارائه شده دارای چند مشکل مهم هستند. بسیاری از آن‌ها که مدل‌های کاملاً تجربی بوده و تنها با در اختیار داشتن داده‌های آزمایشگاهی هر سیستم و رگرسیون^۵ بر روی آن داده‌ها قابل استفاده هستند که در نتیجه فاقد قابلیت پیش‌بینی هستند و امکان استفاده از آن‌ها در داروهای جدید بدون در اختیار داشتن داده‌های

¹ Salicylic Acid

² Propylene glycol

³ Wang and Zhang

⁴ Quasi virial coefficient

⁵ Regression

آزمایشگاهی وجود ندارد. فارغ از این مدل‌ها، همچنین مدل‌های دارای قابلیت پیش‌بینی‌کننده در منابع کتابخانه‌ای نیز برای سیستم‌های شامل حلال‌های یوتکتیک عمیق توسعه‌نیافته‌اند و در نتیجه انتظار دقت بالا در صورت استفاده از آن‌ها در سیستم‌های شامل حلال‌های یوتکتیک عمیق را نمی‌توان داشت؛ لذا در این مطالعه علاوه بر رگرسیون مدل‌های تجربی موجود جهت استفاده توسط محققان در سیستم‌های شامل حلال‌های یوتکتیک عمیق برای ۱۴۸۹ سیستم و ۱۳ دارو، یک مدل ترمودینامیکی جامع و دقیق پیش‌بینی‌کننده میزان حلالیت انواع داروها در آب به کمک انواع حلال‌های یوتکتیک عمیق به‌عنوان کمک حلال توسعه یافته و معرفی شده است. به کمک این مدل، توان محققان برای پیش‌بینی اثرگذاری حلال‌های یوتکتیک عمیق به‌عنوان کمک حلال افزایش می‌یابد و مدل حاضر به‌صورت اختصاصی برای سیستم‌های شامل حلال‌های یوتکتیک عمیق مورد استفاده قرار می‌گیرد.

۲- تئوری پژوهش

همان‌گونه که در مقدمه بیان شد، مدل‌های متنوعی در منابع کتابخانه‌ای برای تخمین حلالیت داروها در آب در حضور حلال‌های کمکی وجود دارد. در ادامه معروف‌ترین این مدل‌ها که در این مطالعه نیز مورد استفاده قرار گرفته‌اند معرفی می‌شوند.

۲-۱- مدل جویبان - آکری

مدل جویبان - آکری که در سال ۱۹۹۸ توسط جویبان و همکاران [۴۴] ارائه شد، ارتباط حلالیت داروها در حلال‌های دوتایی را با ترکیب حلال بررسی می‌کند. رابطه (۱)، رابطه اصلی مدل جویبان - آکری را نشان می‌دهد.

$$\log X_m = f_c \log X_c + f_w \log X_w + f_c f_w \frac{\sum_{i=0}^2 J_i (f_c - f_w)^i}{T} \quad (1)$$

در این رابطه، X_w و X_c ، X_m به ترتیب نشان‌دهنده حلالیت دارو در مخلوط حلال دوتایی، حلالیت دارو در حلال کمکی و حلالیت دارو در آب را نشان می‌دهند. f_c کسر جرمی کمک حلال در غیاب حل‌شونده^۱ و f_w نیز کسر جرمی حلال آب در غیاب حل‌شونده است [۴۵ و ۴۶].

J_i ، ثابت مدل جویبان - آکری و پارامتر بهینه‌سازی است. در طی فرایند بهینه‌سازی ۳ پارامتر J_0 ، J_1 و J_2 در رابطه (۲) به‌عنوان ضرایب بهینه‌سازی این مدل در نظر گرفته شده و به کمک رابطه (۳) به‌عنوان تابع هدف بر روی داده‌های آزمایشگاهی برای هر سیستم محاسبه می‌شوند.

$$\log X_m = f_c \log X_c + f_w \log X_w + f_c f_w \frac{[J_0 + J_1 (f_c - f_w) + J_2 (f_c - f_w)^2]}{T} \quad (2)$$

$$OF = \sum_i^N \left| \frac{X_i^{cal} - X_i^{exp}}{X_i^{exp}} \right| \quad (3)$$

^۱ Solute

در این رابطه، X_i^{cal} و X_i^{exp} به ترتیب مقدار محاسبه شده و مقدار آزمایشگاهی کسر مولی حلالیت دارو در مخلوط حلال دوتایی آب و حلال یوتکتیک عمیق است. N نیز تعداد نقاط داده مورد بررسی می باشد.

۲-۲- مدل قانون اختلاط جبری

مدل قانون اختلاط جبری^۱ یا log-linear در سال ۱۹۸۱ توسط یالکوفسکی و رزمن^۲ [۳۵] برای بررسی حلالیت دارو در مخلوط حلال آب و کمک حلال ارائه شد. رابطه (۲) رابطه عمومی مدل log-linear را نشان می دهد.

$$\ln X_m = f_c \ln X_c + f_w \ln X_w \quad (۴)$$

در این رابطه X_m ، X_c و X_w به ترتیب کسر مولی حلالیت دارو در مخلوط حلال، کسر مولی حلالیت دارو در کمک حلال و کسر مولی حلالیت دارو در آب هستند. f_c و f_w نیز نشان دهنده کسر حجمی اولیه کمک حلال و آب در غیاب حل شونده هستند [۳۵]. رابطه (۴) را می توان به صورت رابطه (۵) بازنویسی کرد [۳۵]:

$$\log X_m = \frac{\log X_w + af_c}{1 + bf_c + cf_c} \quad (۵)$$

در رابطه (۵)، a ، b و c ضرایب بهینه سازی هستند که با استفاده از تابع هدف رابطه (۳) بهینه شده و به دست می آیند.

۲-۳- مدل ویلیامز - آمیدن

مدل ویلیامز - آمیدن در سال ۱۹۸۲ ارائه شد. این مدل [۳۴] در واقع یک مدل انرژی آزاد اضافی برای پیش بینی انحلال پذیری ۱۰ ترکیب گوناگون باربیتال^۳، استانیلید^۴، فنیل سالیسیلات^۵، اسید استئاریک^۶، ا-نیترو فنول^۷، آنتی پیرین^۸، فنوباربیتال^۹، دی ال - والین^{۱۰}، گلیسین^{۱۱} و دی ال - آلانین^{۱۲} در حلال دوتایی اتانول - آب، می باشد. رابطه (۶) رابطه اصلی این مدل برای پیش بینی حلالیت این ترکیبات در مخلوط حلال است.

$$\log X_m = f_c \log X_{c,T} + f_w \log X_{w,T} + W_1 \left(\frac{f_c f_w}{T} \right) + W_2 \left(\frac{f_c^2 f_w}{T} \right) \quad (۶)$$

در این رابطه، X_m جزء مولی حلالیت دارو در مخلوط حلال دوتایی، $X_{c,T}$ جزء مولی حلالیت دارو در اتانول به عنوان کمک حلال و $X_{w,T}$ نیز جزء مولی حلالیت دارو در آب را نشان می دهند. f_c و f_w به ترتیب، حجم جزئی حلال کمکی و حجم جزئی آب هستند. W_1 و W_2 نیز پارامترهای بهینه سازی هستند که با استفاده از رابطه (۳) به عنوان تابع هدف بهینه می شوند.

¹ Algebraic mixing rule

² Yalkonwsky and Roseman

³ Barbital

⁴ Acetanilide

⁵ Phenyl salicylate

⁶ Stearic acid

⁷ O-Nitrophenol

⁸ Antipyrine

⁹ Phenobarbital

¹⁰ DL-Valine

¹¹ Glycine

¹² DL-Alanine

۴-۲- مدل هیلدبراند - اسکات

مدل هیلدبراند - اسکات^۱ در سال ۱۹۵۰ توسط هیلدبراند و اسکات [۴۷] برای بررسی حلالیت حل‌شونده‌ها در محلول‌های ایده‌آل ارائه شده است. این رابطه به صورت رابطه (۷) بیان می‌شود.

$$\log X_m = -\frac{\Delta H_m^f}{4.575} \left(\frac{T_m - T}{T \cdot T_m} \right) + \frac{\Delta C_p}{4.575} \left(\frac{T_m - T}{T} \right) - \frac{\Delta C_p}{1.987} \log \left(\frac{T_m}{T} \right) - \frac{V_s \phi_m}{4.575 T} (\delta_m - \delta_s)^2 \quad (7)$$

در این رابطه، X_m کسر مولی حلالیت دارو در مخلوط حلال در دمای سیستم T را نشان می‌دهد. T_m دمای نقطه ذوب حل‌شونده، ΔH_m^f آنتالپی ذوب حل‌شونده، V_s حجم مولی حل‌شونده، ϕ_m کسر حجمی حلال که برابر ۱ در نظر گرفته شده [۹۴۸]، δ_m پارامتر حلالیت مخلوط حلال و δ_s پارامتر حلالیت حل‌شونده می‌باشند. در این مدل، ΔC_p اختلاف ظرفیت گرمایی مایع و جامد را نشان می‌دهد که به صورت رابطه (۸) تعریف می‌شود [۴۸].

$$\Delta C_p = C_p^l - C_p^s \quad (8)$$

در این رابطه C_p^l ظرفیت گرمایی مایع و C_p^s نیز ظرفیت گرمایی جامد هستند.

۴-۵- مدل حلالیت هیلدبراند توسعه یافته

مدل حلالیت هیلدبراند توسعه یافته^۲ در سال ۱۹۸۰ توسط ادجی و همکاران [۴۹] جهت بررسی حلالیت داروها در حلال مخلوط آب - کمک حلال، با صرف نظر از فرض هندسی هیلدبراند برای عبارت برهمکنش ارائه شد. رابطه اصلی این مدل در رابطه (۹) نشان داده شده است.

$$-\log X_m = -\log X_s^i + \frac{V_s \phi_m^2 (\delta_m^2 + \delta_s^2 - 2WW)}{2.303RT} \quad (9)$$

در این رابطه، X_m و X_s^i به ترتیب کسر مولی حلالیت و کسر مولی حلالیت ایده‌آل حل‌شونده هستند. R ثابت مولی گاز و WW مقدار برهمکنش بین دو حلال است که با استفاده از رابطه (۱۰) به دست می‌آید.

$$WW = \sum_{i=0}^p A_i \delta_m^i \quad (10)$$

A_i در رابطه (۱۰) پارامتر بهینه‌سازی مدل EHS است. با افزایش تعداد جملات سری توانی δ_m می‌توان به نتایج دقیق‌تری دست یافت.

برای محاسبه $\log X_s^i$ و δ به ترتیب از رابطه‌های (۱۱) و (۱۲) استفاده می‌شود.

$$-\log X_s^i = \frac{\Delta H_m^f}{2.303R} \frac{(T_m - T)}{T_m T} \quad (11)$$

$$\delta = \left(\frac{\Delta H_v - RT}{V^L} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (12)$$

¹ Hildebrand-Scott (HS)

² Extended Hildebrand Solubility (EHS)

در رابطه (۱۲) ΔH_v و V^L به ترتیب گرمای مولی تبخیر و حجم مولی در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد هستند [۴۹].

۳- سیستم های مورد مطالعه

در این مطالعه از یک بانک داده حلالیت دارو در حلال های دوتایی آب و حلال یوتکتیک عمیق بسیار بزرگ و به روز شامل ۱۳ دارو، ۱۴۸۹ نقطه داده، ۴۴ سیستم دارو + آب + حلال یوتکتیک عمیق به عنوان کمک حلال در فشار ثابت ۰/۱ مگاپاسکال^۱ و بازه دمایی ۲۹۳/۲ تا ۳۳۳/۲ کلوین موجود در منابع قابل دسترس برای مدل سازی استفاده شده است. هنگامی که حلال مورد استفاده به صورت آب خالص و بدون حضور حلال یوتکتیک عمیق باشد، جهت مقایسه با شرایطی که حلال یوتکتیک عمیق به عنوان کمک حلال در سیستم حضور دارد، استفاده شده است. برای مدل سازی با استفاده از بانک داده تهیه شده، این بانک داده به صورت تصادفی به ۲ قسمت مجزای آموزش و آزمون تقسیم شده است. مجموعه داده های آموزش^۲ و آزمون^۳ به ترتیب ۷۵ درصد و ۲۵ درصد از کل داده ها را به خود اختصاص داده اند. جدول ۱ اطلاعات مربوط به این داروها، حلال های یوتکتیک عمیق، شرایط دمایی، کسر مولی دارو و حلال یوتکتیک عمیق و همچنین تعداد داده های موجود در هر سیستم را نشان می دهد. با توجه به جدول ۱، در پژوهش های آزمایشگاهی اخیر، از حلال های یوتکتیک عمیق کولین کلراید + اوره (۱:۲)، کولین کلراید + گلیسرول (۱:۲) و کولین کلراید + اتیلن گلیکول (۱:۲) بیشترین استفاده به عنوان کمک حلال برای افزایش حلالیت داروهای مختلف در آب شده است.

جدول ۱: اطلاعات مربوط به داروها، حلال های یوتکتیک عمیق، بازه دمایی، کسر مولی حلال های یوتکتیک عمیق و داروها و تعداد داده های مورد بررسی در این پژوهش

شماره سیستم	دارو	حلال یوتکتیک عمیق	بازه دمایی (کلوین)	کسر مولی حلال یوتکتیک عمیق	کسر مولی دارو	تعداد داده ها	منبع
1	ناپروکسن	کولین کلراید - اوره (1:2)	298.2-313.2	0-0.652	0.000005-0.0168	24	[13,14]
2	ناپروکسن	کولین کلراید - مالونیک اسید (1:1)	298.2-313.2	0-0.571	0.000005-0.0219	24	[13,14]
3	ناپروکسن	کولین کلراید - اتیلن گلیکول (1:2)	298.2-313.2	0-0.648	0.000005-0.0205	24	[13,14]
4	ناپروکسن	کولین کلراید - گلیسرول (1:2)	298.2-313.2	0-0.600	0.000005-0.0033	24	[15]
5	ناپروکسن	کولین کلراید - اگزالیک اسید (1:1)	298.2-313.2	0-0.585	0.000005-0.0134	24	[15]
6	ناپروکسن	کولین کلراید - پروپیلن گلیکول (1:3)	293.2-313.2	0-0.545	0.00004-0.0125	50	[16]

¹ Mega Pascal

² Training data

³ Test data

7	استامینوفن	کولین کلراید - اوره (1:2)	293.2-323.2	0-0.652	0.0016-0.0248	52	[13,17,18]
8	استامینوفن	کولین کلراید - مالونیک اسید (1:1)	293.2-318.2	0-0.571	0.0016-0.1405	64	[13,17-19]
9	استامینوفن	کولین کلراید - مالیک اسید خطی (1:1)	298.2-313.2	0.020-0.079	0.0024-0.0231	16	[20]
10	استامینوفن	کولین کلراید - اگزالیک اسید (1:1)	293.2-318.2	0-0.585	0.0016-0.1031	36	[13,17]
11	استامینوفن	- اسید لاکتیک (1:1)	298.2-313.2	0-0.027	0.0018-0.0071	20	[21]
12	استامینوفن	کولین کلراید - بی تارتات (1:1)	298.2-313.2	0-0.022	0.0018-0.0066	20	[19]
13	استامینوفن	کولین کلراید - ۱ و ۲-۱ و ۲- پروپان دی آل (1:2)	298.2-313.2	0.010-0.044	0.0024-0.0079	16	[19]
14	استامینوفن	کولین کلراید - تارتاریک اسید (1:1)	298.2-313.2	0.007-0.030	0.0022-0.0056	16	[19]
15	سلوکسیب	کولین کلراید - اوره (1:2)	298.2-313.2	0-0.035	0.00000024-0.0000081	20	[13,22]
16	سلوکسیب	کولین کلراید - مالونیک اسید (1:1)	298.2-313.2	0-0.025	0.00000025-0.0000017	20	[13,22]
17	سلوکسیب	کولین کلراید - اتیلن گلایکول (1:2)	298.2-313.2	0-0.035	0.00000024-0.000009	20	[13,22]
18	سلوکسیب	کولین کلراید - گلیسرول (1:2)	298.2-313.2	0-0.025	0.00000014-0.000005	20	[13,22]
19	کورکومین	کولین کلراید - اوره (1:2)	298.2-318.2	0-0.454	0.00000015-0.0005	25	[23]
20	کورکومین	کولین کلراید - اتیلن گلایکول (1:2)	298.2-318.2	0-0.450	0.00000015-0.0072	25	[23]

[23]	25	0.00000015- 0.0002	0-0.400	298.2-318.2	کولین کلراید - گلیسرول (1:2)	کور کومین	21
[24]	20	0.00024- 0.0707	0-0.429	298.2-313.2	کولین کلراید - اوره (1:2)	کومارین	22
[24]	20	0.00024- 0.0331	0-0.454	298.2-313.2	کولین کلراید - اتیلن گلایکول (1:2)	کومارین	23
[24]	20	0.000024- 0.0186	0-0.386	298.2-313.2	کولین کلراید - گلیسرول (1:2)	کومارین	24
[13,25]	24	0.0000022- 0.0004	0-0.020	298.2-313.2	کولین کلراید - اوره (1:2)	بتامتازون	25
[13,25]	24	0.0000022- 0.00032	0-0.020	298.2-313.2	کولین کلراید - اتیلن گلایکول (1:2)	بتامتازون	26
[13,25]	20	0.0000022- 0.00022	0-0.016	298.2-313.2	کولین کلراید - گلیسرول (1:2)	بتامتازون	27
[26]	24	0.000000013- 0.0000032	0-0.652	298.2-313.2	کولین کلراید - اوره (1:2)	لاموتریزین	28
[26]	24	0.000000013- 0.000011	0-0.648	298.2-313.2	کولین کلراید - اتیلن گلایکول (1:2)	لاموتریزین	29
[26]	24	0.000000013- 0.000003	0-0.600	298.2-313.2	کولین کلراید - گلیسرول (1:2)	لاموتریزین	30
[27]	42	0.000021- 0.0005	0.007- 0.058	293.2-333.2	کولین کلراید - اوره (1:2)	سفیکسیم	31
[27]	49	0.000014- 0.001	0-0.060	293.2-333.2	کولین کلراید -	سفیکسیم	32

					مالونیک اسید (1:1)		
[27]	35	0.000018- 0.00019	0.006- 0.048	293.2-333.2	کولین کلراید - گلوکز (1:2)	سفیکسیم	33
[28]	60	0.000017- 0.0582	0-0.625	298.2-323.2	کولین کلراید - گلیکولیک اسید (1:2)	سفیکسیم	34
[29]	24	0.0000009- 0.0191	0-0.587	298.2-313.2	کولین کلراید - اتیلن گلایکول (1:2)	ایندومتاسین	35
[29]	24	0.0000009- 0.0070	0-0.540	298.2-313.2	کولین کلراید - گلیسرول (1:2)	ایندومتاسین	36
[30]	50	0.000003- 0.0046	0-0.545	293.2-313.2	کولین کلراید - پروپیلن گلایکول (1:3)	کارودیلول	37
[31]	6	0.0016- 0.01834	0-0.648	298.2	کولین کلراید - پروپیلن گلایکول (1:2) 400	پاراستامول	38
[31]	6	0.0018-0.1900	0-0.648	298.2	کولین کلراید - پروپیلن گلایکول (1:2) 600	پاراستامول	39
[32]	81	0.0000212- 0.0016	0-0.453	293.2-333.2	کولین کلراید - اوره (1:2)	آلوپورینول	40
[32]	99	0.0000212- 0.0025	0-0.991	293.2-333.2	کولین کلراید - گلیسرول (1:2)	آلوپورینول	41
[32]	99	0.0000212- 0.0026	0-0.992	293.2-333.2	کولین کلراید - گلیکول (1:2)	آلوپورینول	42
[32]	99	0.0000212- 0.0037	0-0.154	293.2-333.2	کولین کلراید - سیتریک اسید (1:2)	آلوپورینول	43

44	مزالازین	- پروپیلن گلایکول (1:3)	293.2-313.2	0-0.638	0.00067- 0.0052	50	[33]
کل			293.2-333.2			1489	

۴- نتایج و بحث

همان طور که پیش تر اشاره شد، تاکنون طیف وسیعی از حلال های یوتکتیک عمیق به عنوان کمک حلال در فرایند انحلال داروها در آب مورد بررسی قرار گرفته اند و همچنین تعداد حلال های یوتکتیک عمیق بی شماری نیز در آینده معرفی خواهند شد. باتوجه به این موضوع، مطالعات آزمایشگاهی متعددی مورد نیاز است. از سوی دیگر، انجام این مطالعات بسیار زمان بر و هزینه بر خواهد بود. باتوجه به این امر، در این پژوهش برای بررسی حلالیت داروهای معرفی شده در جدول ۱ در مخلوط حلال آب + حلال یوتکتیک عمیق، از ۵ مدل ترمودینامیکی جویبان - آکری، قانون اختلاط جبری، ویلیامز - آمیدن، هیلدبراند - اسکات و حلالیت هیلدبراند توسعه یافته استفاده شد. برای مدل سازی با استفاده از این مدل ها، دانستن برخی خواص فیزیکی هر کدام از مواد مورد استفاده مانند آب، حلال های یوتکتیک عمیق و مواد دارویی لازم است. برای محاسبه دانسیته^۱ و ظرفیت گرمایی این مواد از روش مشارکت اتمی^۲ که توسط حق بخش و همکاران [۵۰] ارائه شده، استفاده شده است. از طرفی، اطلاعات مربوط به دمای ذوب، آنتالپی ذوب و گرمای مولی تبخیر نیز با استفاده از روش جوبک^۳ که در سال ۱۹۸۴ توسط جوبک [۵۱] برای تخمین خواص فیزیکی مواد ارائه شد، محاسبه شده است. جدول ۲ دمای ذوب و آنتالپی ذوب مربوط به مواد دارویی مورد استفاده در این پژوهش را نشان می دهد.

جدول ۲ - مقادیر آنتالپی ذوب ΔH_m^f و دمای ذوب T_m محاسبه شده با استفاده از مدل جوبک برای داروهای مورد بررسی در این مطالعه [۵۱].

ردیف	نام دارو	ΔH_m^f (ژول بر مول)	T_m (کلوین)
1	ناپروکسن	30106	499.53
2	استامینوفن	22998	420.65
3	سلکوکسیب	46653	699.56
4	کورکومین	56375	753.76
5	کومارین	16393	344.34
6	بتامتازون	34460	824.12
7	لاموتریژین	39794	735.09
8	سفیکسیم	71149	1239.65
9	ایندومتاسین	50583	760.50
10	کارودیلول	58565	789.00
11	پاراستامول	22998	420.65

¹ Density

² Atomic Contribution (AC)

³ Joback

628.59	28388	آلوپورینول	12
524.79	26577	مزالازین	13

در مدل سازی با استفاده از مدل های جویبان - آکری، قانون اختلاط جبری، ویلیامز - آمیدن و حلالیت هیلدبراند توسعه یافته، برای کاهش خطا و افزایش دقت مدل ها در تخمین حلالیت داروها در مخلوط حلال ها، پارامترهای تنظیم پذیر هرکدام از این مدل ها با استفاده از تابع هدف رابطه (۳) در نرم افزار متلب^۱ و با استفاده از تابع بهینه ساز الگوریتم ژنتیک^۲ بهینه شده اند. در طی فرایند بهینه سازی، بهترین مقادیر برای این پارامترهای تنظیم پذیر به منظور کاهش تفاوت میان مقادیر تجربی و مقادیر محاسبه شده در هرکدام از مدل ها و به دنبال آن افزایش دقت مدل ها به دست آمد. مقادیر این پارامترها در جدول های ۳ تا ۶ گزارش شده است.

جدول ۳- مقادیر پارامترهای بهینه سازی مدل جویبان - آکری

شماره سیستم	J ₀	J ₁	J ₂
1	-158.55	-2886.94	-58.06
2	304.45	-3004.54	-373.57
3	-162.04	-2421.17	1009.15
4	-2096.08	-3610.75	-1451.80
5	-481.81	-2945.48	126.57
6	-127.92	541.20	618.60
7	-361.38	-594.41	-303.17
8	-154.91	-424.73	-342.21
10	-221.75	-408.56	-386.70
19	-764.55	-802.99	-418.42
20	-84.88	716.93	-818.97
21	-946.72	125.08	1199.01
22	442.01	27.30	-490.25
23	-25.82	-17.33	13.75
24	-160.77	-56.89	27.39
25	20838.12	50141.50	40720.21
26	63885.11	131321.89	75053.46
27	196814.60	423321.05	231586.86
28	-1077.00	-418.91	-94.72
29	-853.04	137.95	139.74
30	-917.44	-367.71	-612.60
34	-224.77	616.01	1600.80
35	714.66	-1757.82	2917.04
36	288.87	-2250.37	3272.21
37	-349.34	-240.02	572.77
44	-86.87	-41.33	-67.40

جدول ۴- مقادیر پارامترهای بهینه سازی مدل ویلیامز - آمیدن

شماره سیستم	W ₁	W ₂
1	2530.3959	-5757.6512
2	3058.11986	-5974.6669
3	2811.6077	-5934.7721
4	1245.6504	-7277.2567

¹ MATLAB² Genetic Algorithm

-5898.37386	2302.7826	5
1127.5441	-602.7029	6
-1217.2661	156.9860	7
-1027.8102	235.4459	8
-816.0168	76.2908	10
-1540.3175	-161.7166	19
1219.3703	-823.8261	20
-24.6487	-666.0464	21
-58.3801	385.1456	22
-26.4659	-11.2065	23
-81.0848	-123.5690	24
-40573.7763	10486.6133	25
-1126.5643	6672.1474	26
44646.0443	1141.6747	27
-874.0417	-670.7023	28
356.8322	-997.2947	29
-894.5128	-605.8629	30
629.4117	-328.8843	34
-1641.0622	1802.4225	35
-1092.3547	1053.9592	36
-224.4857	-193.8819	37
-103.9785	-46.8577	44

جدول ۵- مقادیر پارامترهای بهینه‌سازی مدل قانون اختلاط جبری

شماره سیستم	a	b	c
1	4.9935	0.5157	-1.1908
2	5.0171	1.1080	-1.7721
3	5.0126	0.7865	-1.4584
4	5.1322	-0.8631	0.1845
5	4.9458	0.4195	-1.0534
6	1.3314	-0.0288	0.6715
7	2.0592	-0.0947	-0.1626
8	1.9720	0.2609	-0.3061
10	1.9469	0.0341	-0.0876
11	4.8081	-0.0289	-5.9469
12	7.6484	-1.5655	-4.9123
19	5.6808	-0.4212	-0.2932
20	-2.7227	0.5353	2.3010
21	3.5411	-0.1284	0.1375
22	-0.3117	1.0455	2.6335
23	1.8005	0.1977	0.3374
24	1.8649	0.0857	0.0828
25	2.8832	6.8463	-7.0599
26	-3.0301	6.9521	-5.3525
27	3.1333	3.0637	-3.3984
28	-5.9084	0.6964	0.8576
29	-7.1079	0.7853	1.3088
30	-5.0176	0.5911	0.7029
32	2.8871	0.5889	0.0970
34	2.0361	0.2165	0.8204
35	4.7675	1.3277	-1.6660
36	3.6423	0.8351	-0.5954
37	3.4342	-0.1075	0.0660
38	2.6455	-0.6260	0.0645
39	2.6143	-0.8456	0.2373
40	-7.2401	3.5028	-0.8828
41	-1.7618	0.8933	0.2372
42	-0.1603	0.4467	0.0537

0.1905	1.1608	-0.4941	43
0.2307	0.6116	-1.1686	44

جدول ۶- مقادیر پارامترهای بهینه‌سازی مدل حلالیت هیلدبراند توسعه یافته

شماره سیستم	A_0	A_1	A_2
1	634.3245	-20.9317	0.7501
2	602.1000	-18.4603	0.7123
3	647.4850	-20.0963	0.7249
4	1544.6112	-59.4425	1.1427
5	611.6153	-18.9555	0.7156
6	395.6868	-6.9125	0.5526
7	562.2359	-7.9589	0.5793
8	480.9102	-3.1414	0.5130
9	426.1000	-0.0989	0.4725
10	578.1383	-8.5248	0.5839
11	155.6602	11.2686	0.3535
12	5.6809	17.6614	0.2854
13	967.7796	-25.2789	0.7639
14	934.1594	-24.1600	0.7549
15	228.9575	8.7843	0.3411
16	354.4434	0.9303	0.4538
17	397.7501	-1.2958	0.4816
18	585.2977	-9.5495	0.5711
19	976.8425	-8.9400	0.5945
20	980.2320	-6.5437	0.5413
21	1396.3899	-26.7146	0.7828
22	315.1124	-0.6849	0.4678
23	441.9194	-7.6982	0.5592
24	702.6302	-19.4450	0.6909
25	72.0230	35.7406	0.0103
26	-134.5305	45.6377	-0.1077
27	-692.3103	69.8268	-0.3707
28	533.1202	-7.8227	0.5842
29	599.4876	-10.2870	0.6067
30	738.4629	-16.6599	0.6792
31	732.5425	22.0046	0.2385
32	1012.6492	10.4244	0.3565
33	1969.1746	-34.6821	0.8849
34	1411.3625	-8.1458	0.5705
35	694.7319	-1.9722	0.4957
36	1045.0942	-18.8776	0.6985
37	859.8950	-9.6669	0.5897
38	531.7052	-7.8365	0.5891
39	460.6487	-5.4627	0.5712
40	231.5071	7.2979	0.3907
41	428.7073	-2.2601	0.5038
42	401.0345	-1.5456	0.5005
43	402.7695	0.2087	0.4641
44	728.4186	-3.0483	0.5240

میانگین انحراف نسبی مطلق^۱ همه مدل‌ها برای بررسی دقت و عملکرد آن‌ها در پیش‌بینی حلالیت داروها در حلال‌های دوتایی مورد بررسی، با استفاده از رابطه (۱۳) محاسبه شده و در جدول ۷ گزارش شده‌اند.

^۱ Average Absolute Relative Deviation (AARD)

$$AARD\% = \frac{100}{N} \sum_{i=0}^N \left| \frac{X_{i,exp} - X_{i,cal}}{X_{i,exp}} \right| \quad (13)$$

در رابطه (۱۳)، N ، $X_{i,exp}$ و $X_{i,cal}$ به ترتیب تعداد داده‌ها، کسر مولی تجربی حلالیت دارو در حلال و کسر مولی محاسبه‌شده حلالیت دارو در حلال هستند.

جدول ۷ - مقدار درصد AARD محاسبه شده برای تمامی سیستم‌های مورد بررسی با استفاده از همه مدل‌های مورد استفاده در این پژوهش

AARD%						شماره سیستم
KRH model	Algebraic mixing rule model	Williams-Amidon model	Jouyban – Acree model	HS model	EHS model	
14.07	9.97	5.37	5.38	263.53	19.13	1
24.76	10.04	5.99	6.15	292.07	25.61	2
24.01	11.09	7.48	7.34	311.99	19.74	3
16.46	11.38	3.92	2.38	259.65	34.62	4
11.26	9.16	4.96	4.79	248.78	23.79	5
12.85	1.71	2.16	1.21	339.84	4.31	6
4.94	3.16	2.85	2.63	104.40	7.67	7
5.37	3.70	3.52	3.15	131.39	7.63	8
6.49	-	-	-	166.07	1.16	9
4.06	2.99	3.05	2.82	92.20	10.01	10
2.39	0.70	-	-	230.92	3.40	11
2.37	0.65	-	-	231.72	3.28	12
1.68	-	-	-	207.50	3.56	13
2.65	-	-	-	213.69	3.82	14
5.47	-	-	-	498.56	5.99	15
6.61	-	-	-	525.12	2.57	16
5.30	-	-	-	519.76	2.29	17
6.01	-	-	-	497.99	1.41	18
42.06	5.38	5.02	4.99	187.59	4.49	19
31.87	1.99	1.97	1.46	230.19	5.47	20
34.27	4.54	3.93	3.52	182.48	5.32	21
15.04	2.45	2.71	2.07	135.38	3.40	22
15.34	1.11	1.06	1.06	128.72	2.95	23
16.73	1.23	0.87	0.87	157.80	3.64	24
18.19	1.78	1.71	1.70	401.70	5.10	25
15.01	5.39	5.03	4.99	382.58	4.48	26
8.90	3.82	2.43	2.41	355.96	3.79	27
33.90	1.53	1.25	1.24	77.53	2.16	28
28.29	1.32	1.02	0.95	88.37	1.98	29
28.98	1.26	1.36	1.07	95.84	2.15	30
2.97	-	-	-	918.02	10.02	31
5.72	0.69	-	-	927.87	9.37	32
6.52	-	-	-	833.43	8.50	33
17.50	4.60	4.86	3.49	1424.49	8.84	34
31.70	9.24	8.87	5.97	372.93	7.45	35
30.21	8.52	12.02	9.75	338.97	9.50	36
12.37	1.82	1.53	0.72	418.98	5.59	37
32.10	0.68	-	-	117.21	6.30	38
39.93	0.96	-	-	317.41	6.48	39
7.04	1.59	-	-	93.23	6.41	40
5.24	0.56	-	-	91.02	5.84	41
2.67	1.22	-	-	80.23	5.13	42
14.70	2.52	-	-	147.04	6.09	43
24.10	0.51	0.42	0.37	26.04	6.03	44
13.00	3.08	3.49	2.94	310.27	7.35	میانگین

باتوجه به نتایج ارائه شده در جدول ۷ مدل HS با درصد AARD برابر با ۳۱۰/۲۷، عملکرد مناسبی در تخمین حلالیت داروها در مخلوط حلال‌های مورد بررسی در این پژوهش نداشته‌است. این عملکرد قابل انتظار بوده، زیرا در این مدل پارامتر بهینه‌سازی وجود ندارد و در نتیجه تنظیم پارامترها که منجر به کاهش اختلاف بین مقادیر تجربی و مقادیر محاسبه‌شده می‌شود، صورت نگرفته است. از طرفی این مدل برای حلال‌های دوتایی شامل حلال‌های یوتکتیک عمیق توسعه نیافته‌است. مدل جویبان - آکری با درصد AARD برابر با ۲/۹۴، مدل قانون اختلاط جبری با درصد AARD برابر با ۳/۰۸ و مدل ویلیامز - آمیدن با درصد AARD برابر با ۳/۴۹ به ترتیب بهترین عملکرد را داشته‌اند. در مدل EHS با درصد AARD برابر با ۷/۳۵، نسبت به سایر مدل‌های با رویکرد بهینه‌سازی، اختلاف بیشتری میان داده‌های تجربی و مقادیر محاسبه شده وجود دارد. مدل‌هایی که تاکنون ارائه شده‌اند، جامعیت لازم را ندارند. لازم به ذکر است خطای میانگین محاسبه شده در جدول ۷ برای هر مدل در واقع جمع خطاهای محاسبه شده کلیه داده‌های مورد بررسی توسط آن مدل تقسیم بر تعداد کل داده‌های بررسی شده همه سیستمها می‌باشد. اگرچه نتایج این مدل‌ها به نظر بسیار مناسب است، اما در واقع علت نتایج مناسب این مدل‌ها وجود پارامترهای قابل تنظیم در هر مدل می‌باشد که این پارامترها برای هر سیستم بر روی داده‌های تجربی آن سیستم بهینه و تنظیم می‌شوند. در نتیجه برای آن سیستم‌ها نتایج بسیار مناسبی دارند؛ اما قابلیت استفاده برای داروهای جدید و حلال‌های یوتکتیک عمیق جدید را ندارند. بنابراین، در این پژوهش، برای اولین بار مدل جامع پیش‌بینی کننده^۱ خیام - رجبی - حق بخش^۲ با ایده گرفتن از مدل هیلدبراند - اسکات برای پیش‌بینی حلالیت دارو در مخلوط حلال‌های دوتایی آب + حلال یوتکتیک عمیق، برای طیف دمایی وسیع و بازه حلالیت صفر تا ۰/۹۹ درصد، توسعه داده شده است. رابطه زیر، رابطه کلی مدل توسعه داده شده KRH در این پژوهش، برای پیش‌بینی حلالیت داروها در مخلوط حلال‌ها را نشان می‌دهد:

$$\log X_m = 2.1317 \exp\left(-\frac{T_m - T}{T}\right)^3 - 0.4213 \left| \frac{T_m}{T} + \frac{V_s}{T} (\delta_m - \delta_s) \right| - 9.52982 \exp\left(-\frac{\frac{T_m - T}{T}}{\Delta H_m^f}\right) + 0.00748 \frac{T_m}{T} \left(\frac{V_s}{T} (\delta_m - \delta_s) \right)^2 + 7.00869 \quad (14)$$

در رابطه (۱۴)، X_m جز مولی حلالیت دارو در مخلوط حلال، T_m نقطه ذوب حل شونده، T دمای سیستم برحسب کلون، V_s حجم مولی حل شونده، δ_m و δ_s به ترتیب پارامترهای حلالیت حلال و حل شونده هستند و ΔH_m^f نیز گرمای ذوب حل شونده است.

^۱ Prediction^۲ Khayam-Rajabi-Haghighbakhsh (KRH)

این مدل یک مدل پیش بینی کننده با الهام از مدل هیلدبراند - اسکات^۱ (رابطه ۷) می باشد. برای توسعه این مدل، عبارتهای اصلی مدل هیلدبراند - اسکات همچون $\frac{T_m}{T}$ ، $\frac{T_m - T}{T}$ ، $(\delta_m - \delta_s)$ و $\frac{V_s}{T}$ و ΔH_m^f به عنوان ورودی های اصلی مدل و پارامترهای پایه مورد استفاده قرار گرفتند. بر اساس این عبارتهای اصلی که هر کدام به مثابه متغیرهای وابسته در نظر گرفته شدند و مقادیر آنها بر اساس بانک داده مورد مطالعه قابل محاسبه است، حالتیهای مختلف ترکیب خطی و غیر خطی این عبارتهای اصلی به عنوان متغیرهای وابسته یک مدل ریاضی بررسی و مقایسه شدند و نتایج حاصل از انبوه مدل های بررسی شده از جهت دقت مطلوب، پیش بینی روند تغییرات حلالیت با دما به صورت صحیح و همچنین رفتار آماری مطلوب مقایسه شدند. پس از غربالگری انواع مدل های بررسی شده، مدل حاصل در رابطه شماره ۱۴ به عنوان بهترین مدل ریاضی مورد تایید از همه جهات مورد بررسی نهایی و معرفی شد. اعداد موجود در این مدل در واقع ثوابت این مدل هستند که به عنوان پارامترهای بهینه سازی در نظر گرفته شده و با استفاده از تابع هدف رابطه (۳) برای رسیدن به کمترین خطا بهینه شده اند. این ثوابت تابع سیستم نیستند و مشابه مدل های قبلی برای هر سیستم نیاز به بهینه سازی و تغییر ندارند. این ثوابت و در واقع رابطه ریاضی رابطه (۱۴) مدل جامعی می باشد که بدون تغییر قابلیت استفاده برای همه سیستم های شامل دارو + آب + حلال یوتکتیک عمیق را دارد. همچنین اختلاف مقادیر محاسبه شده با استفاده از این مدل با مقادیر تجربی حلالیت دارو در این حلال ها برحسب درصد AARD (رابطه (۱۳)) محاسبه شده و در جدول ۷ گزارش شده است.

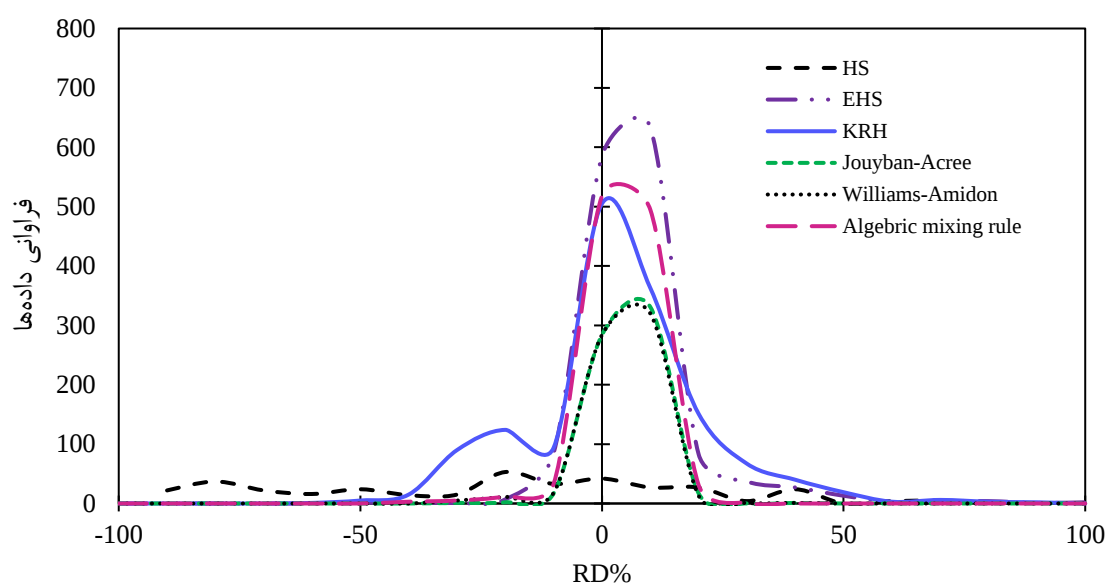
براساس نتایج ارائه شده در جدول ۷، درصد AARD مدل KRH برابر با ۱۳ درصد است. این مدل با توجه به این که به صورت تخصصی اثر حلال های یوتکتیک عمیق به عنوان کمک حلال را بررسی می کند، ابزار مناسبی برای بررسی سیستم های حاوی حلال یوتکتیک عمیق به عنوان کمک حلال بدون نیاز به داده های آزمایشگاهی می باشد؛ چرا که بهینه سازی بر روی تمام داده ها انجام شده است؛ بنابراین از جامعیت لازم برخوردار است و برای هر سیستم شامل دارو و حلال یوتکتیک عمیق متفاوت نیاز به پارامترهای بهینه سازی جداگانه ندارد. البته لازم به ذکر است که از این مدل برای بررسی سیستم هایی که حاوی صد درصد حلال یوتکتیک عمیق هستند نمی توان استفاده کرد. زیرا ماهیت آن بررسی تأثیر حلال های یوتکتیک عمیق به عنوان کمک حلال و نه به عنوان حلال اصلی می باشد.

برای بررسی بیشتر و مقایسه عملکرد مدل KRH، مقایسه گرافیکی با سایر مدل ها صورت گرفته است. شکل ۱ نمودار فراوانی داده ها برحسب انحراف نسبی (RD%) هر مدل را نشان می دهد. در رسم این نمودار درصد RD برای هر مدل به کمک رابطه (۱۵) محاسبه شده و نمودار در بازه های یکسان با توجه به تعداد نقاط داده موجود در هر بازه رسم شده است.

$$RD\% = \frac{X_i^{cal} - X_i^{exp}}{X_i^{exp}} \times 100 \quad (15)$$

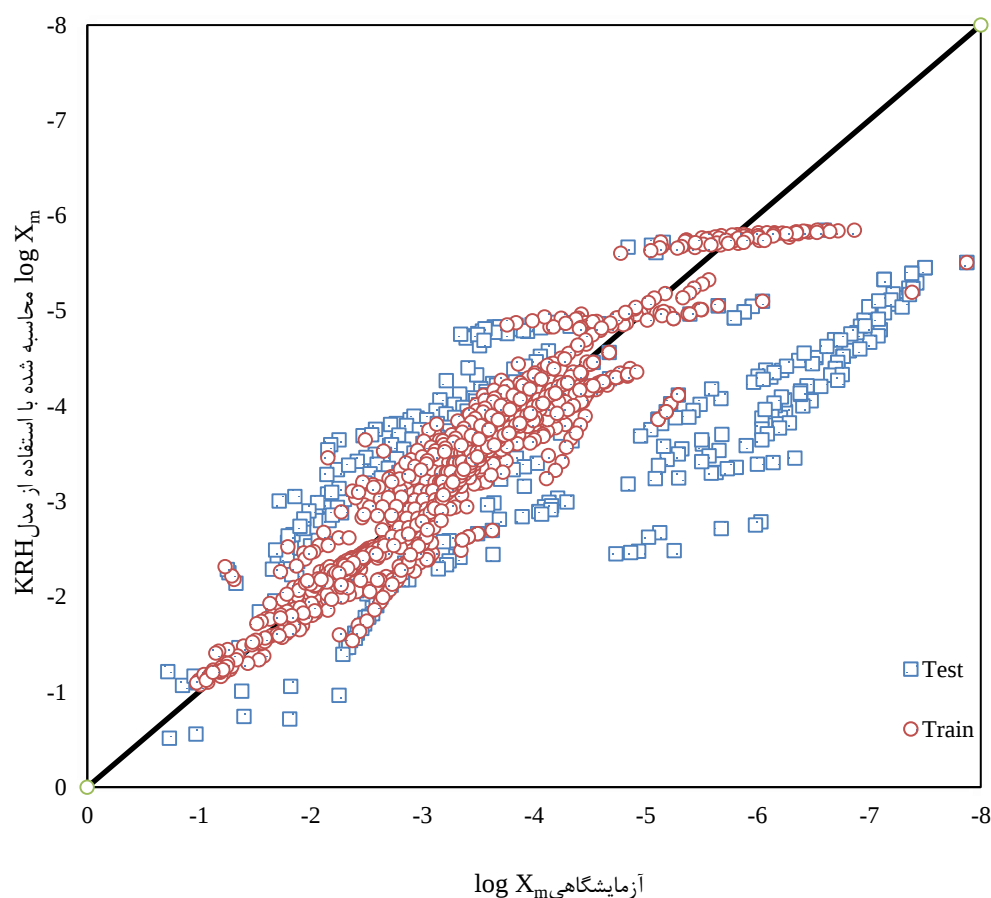
¹ Hildebrand-Scott (HS)

باتوجه به این شکل، مدل HS، همان گونه که انتظار می‌رود، رفتار عادی ندارد. مدل‌های حلالیت هیلدبراند توسعه یافته، جویبان - آکری، ویلیامز - آمیدن و قانون اختلاط جبری مقدار سوگیری مثبت دارند که این سوگیری مثبت در مدل قانون اختلاط جبری کمتر از ۳ مدل دیگر است. رفتار دو مدل ویلیامز - آمیدن و جویبان - آکری مانند یکدیگر است. مدل توسعه داده شده در این پژوهش (KRH) برخلاف سایر مدل‌ها هیچ گونه سوگیری، مثبت یا منفی، از خود نشان نمی‌دهد؛ بنابراین عملکرد این مدل برای بیشتر سیستم‌های مورد استفاده مناسب است.



شکل ۱: مقایسه RD% محاسبه شده توسط مدل‌های HS، EHS، KRH، جویبان - آکری، ویلیامز - آمیدن و قانون اختلاط جبری

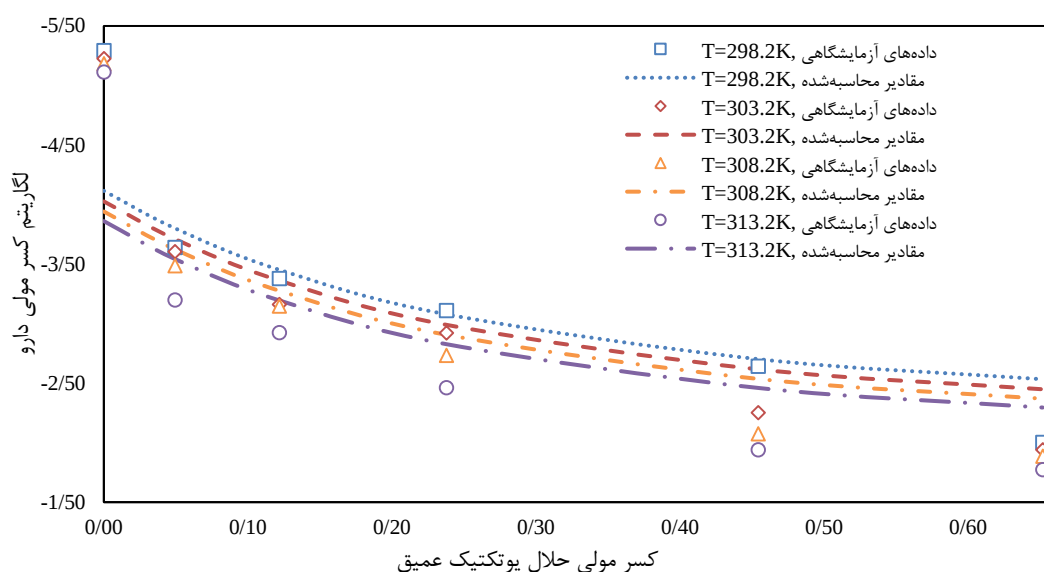
علاوه بر تحلیل‌هایی که پیش‌تر انجام شد، در شکل ۲ یک تحلیل کیفی برای مقایسه مقادیر آزمایشگاهی و پیش‌بینی شده توسط مدل KRH در مخلوط حلال‌ها انجام شده است. برای این بررسی، مجموعه داده‌های آموزش و تست، ۷۵ درصد از کل داده‌ها به عنوان داده‌های آموزش و ۲۵ درصد از کل داده‌ها به عنوان داده‌های تست، از یکدیگر جدا شدند. همانگونه که در شکل ۲ نشان داده شده است، زاویه نزدیک به ۴۵ درجه نشان دهنده تطابق مدل KRH با داده‌های تجربی است. از طرفی همانگونه که انتظار می‌رود، داده‌های آموزش نسبت به داده‌های تست، عملکرد بهتری از خود نشان می‌دهند.



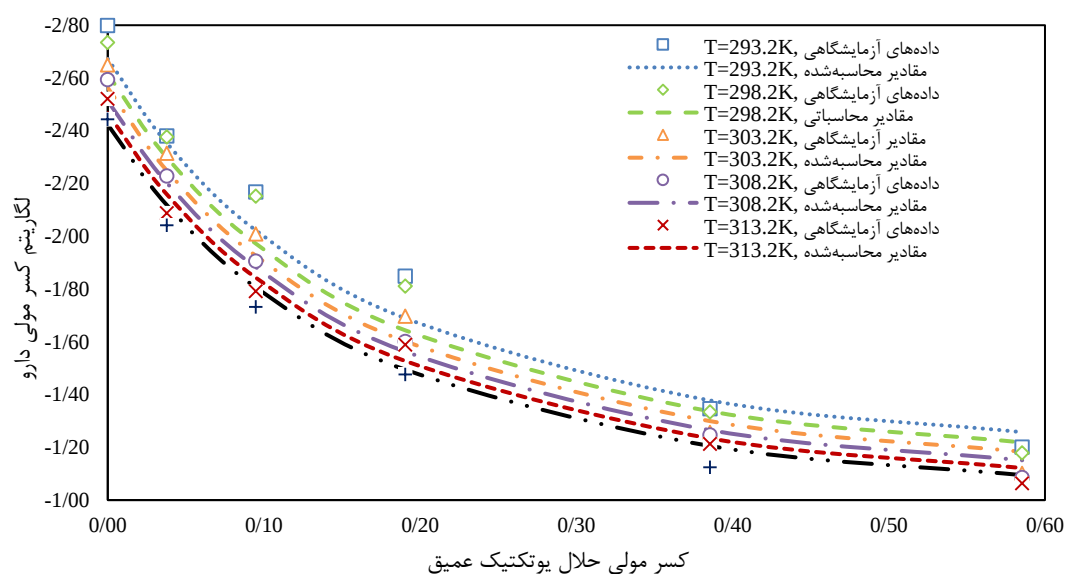
شکل ۲ - انحراف حلالیت دارو در حلال محاسبه شده توسط مدل KRH از مقادیر آزمایشگاهی متناظر برای مجموعه داده‌های آموزش و تست

شکل‌های ۳ و ۴، روند تغییرات لگاریتم کسر مولی دارو بر حسب کسر مولی حلال یوتکتیک عمیق در دماهای مختلف ۲۹۳/۲ تا ۳۱۳/۲ کلوین را در دو حالت داده‌های تجربی و مقادیر محاسبه شده با استفاده از مدل KRH با یکدیگر مقایسه می‌کند.

شکل ۳ سیستم ناپروکسن-آب-کولین کلراید+اوره در دماهای مختلف ۲۹۸/۲ تا ۳۱۳/۲ کلوین را بررسی می‌کند. با توجه به این نمودار، مدل KRH روند تغییرات کسر مولی دارو و کسر مولی حلال یوتکتیک عمیق را در بازه‌های دمایی مختلف، به‌ویژه در دمای ۲۹۸/۲ کلوین به خوبی دنبال می‌کند. شکل ۴ نیز همین مقایسه را برای سیستم استامینوفن-آب-کولین کلراید+اگزالیک اسید در بازه‌های دمایی ۲۹۳/۲ تا ۳۱۳/۲ کلوین نشان می‌دهد. همان‌طور که از نمودار مشخص است، مدل KRH روند تغییرات کسر مولی دارو و کسر مولی حلال یوتکتیک عمیق را در دماهای مختلف به خوبی دنبال می‌کند. همچنین فاصله داده‌های آزمایشگاهی و مقادیر محاسبه شده با استفاده از این مدل در بیشتر موارد کم است.



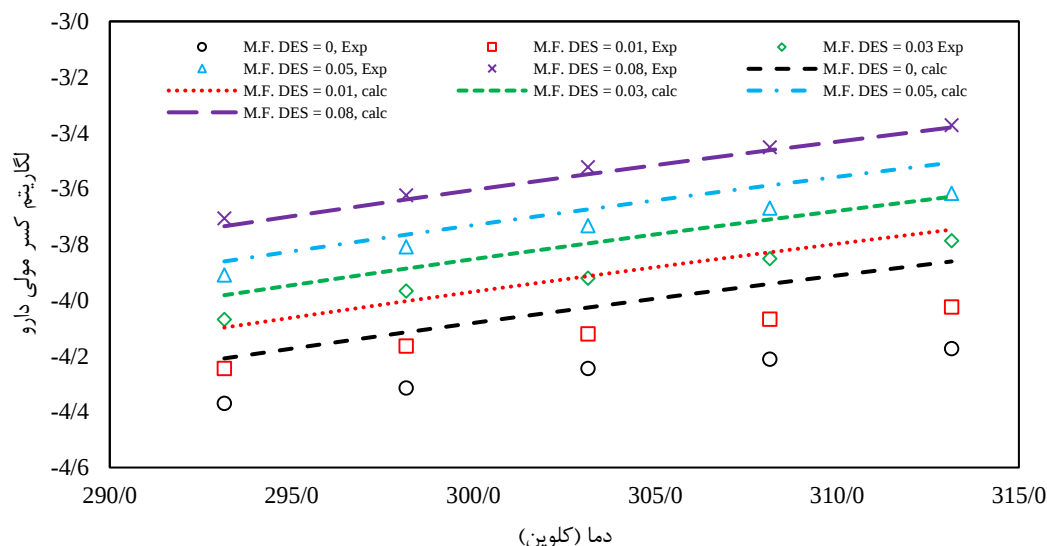
شکل ۳ - مقایسه روند تغییرات لگاریتم کسر مولی دارو بر حسب کسر مولی حلال یوتکتیک عمیق در سیستم ناپروکسن-آب-کولین کلراید + اوره در بازه دمایی ۲۹۸/۲ تا ۳۱۳/۲ کلون با استفاده از مدل KRH با مقادیر آزمایشگاهی



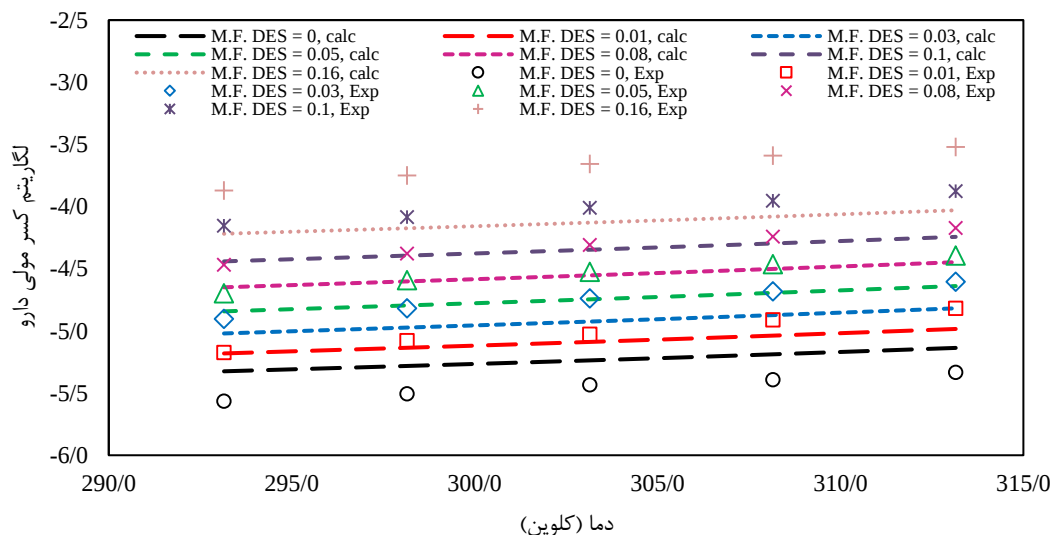
شکل ۴ - مقایسه روند تغییرات لگاریتم کسر مولی دارو بر حسب کسر مولی حلال یوتکتیک عمیق در سیستم استامینوفن-آب-کولین کلراید+اگزالیک اسید در بازه دمایی ۲۹۸/۲ تا ۳۱۳/۲ کلون با استفاده از مدل KRH با مقادیر آزمایشگاهی

در شکل ۵ روند تغییرات لگاریتم کسر مولی دارو بر حسب دما در کسر مولی‌های مختلف حلال یوتکتیک عمیق برای سیستم ناپروکسن-آب-کولین کلراید + اوره با استفاده از داده‌های آزمایشگاهی و داده‌های محاسبه‌شده با استفاده از مدل KRH رسم شده است. باتوجه به این نمودار، تطابق داده‌های آزمایشگاهی و مقادیر محاسبه‌شده توسط مدل KRH، مخصوصاً با افزایش کسر مولی حلال یوتکتیک عمیق بیشتر می‌شود. همچنین با افزایش دما، لگاریتم کسر مولی دارو نیز افزایش می‌یابد. این مقایسه در شکل ۶ نیز برای سیستم کارودیلول-آب-کولین کلراید+ پروپیلن گلیکول در بازه‌های مختلف کسر مولی حلال یوتکتیک عمیق

انجام شده است. با توجه به این نمودار، با افزایش دمای سیستم، روند لگاریتم کسر مولی حلالیت دارو در این حلال به صورت صعودی است. همچنین با افزایش کسر مولی حلال یوتکتیک عمیق، لگاریتم کسر مولی حلالیت دارو افزایش می‌یابد. همچنین باتوجه به نمودار، مدل KRH به خوبی توانسته است روند تغییرات حلالیت دارو در حلال‌ها را با توجه به تغییرات دما و مانند داده‌های آزمایشگاهی به خوبی دنبال کند.



شکل ۵ - مقایسه روند تغییرات لگاریتم کسر مولی دارو بر حسب دما در سیستم ناپروکسن-آب-کولین کلراید-مالونیک اسید در بازه‌های مختلف کسر مولی حلال یوتکتیک عمیق با استفاده از مدل KRH با مقادیر آزمایشگاهی



شکل ۶ - مقایسه روند تغییرات لگاریتم کسر مولی دارو بر حسب دما در سیستم کارودیلول-آب-کولین کلراید-پروپیلن گلیکول در بازه‌های مختلف کسر مولی حلال یوتکتیک عمیق با استفاده از مدل KRH با مقادیر آزمایشگاهی

۵- نتیجه گیری

یک چالش بسیار مهم در صنعت داروسازی حلالیت کم بیشتر داروها در آب است. آب یک حلال ارزان و در دسترس است که کاربرد گسترده‌ای در صنایع داروسازی دارد. متخصصین در شرکت‌های داروسازی سعی دارند با اضافه کردن یک حلال کمکی به

سیستم، حلالیت دارو در آب را افزایش دهند تا هزینه‌های تولید کاهش یابد. باتوجه به اهمیت محیط‌زیست و همچنین مقرون به صرفه بودن حلال‌های یوتکتیک عمیق، این حلال‌ها به عنوان یک گزینه اصلی در این صنایع پتانسیل استفاده را دارند. فراوانی و متنوع بودن داروها و همچنین حلال‌های یوتکتیک عمیق موجود، فرآیند مطالعه و بررسی این حلال‌ها را روی داروها با مشکل روبرو می‌کند؛ بنابراین دانشمندان تمایل دارند با بررسی مدل‌های ترمودینامیکی روند حلالیت داروها در آب را تخمین بزنند.

در این پژوهش به بررسی ۵ مدل ترمودینامیکی مختلف از جمله جویبان - آکری، قانون اختلاط جبری، ویلیامز - آمیدن، هیلدبراند - اسکات و هیلدبراند توسعه یافته بر روی بانک اطلاعاتی جامعی شامل ۱۴۸۹ نقطه داده و برای ۴۴ سیستم گوناگون پرداخته شد. این بانک اطلاعاتی حلالیت تجربی ۱۳ داروی مختلف در سیستم‌های آبی و ۱۷ حلال یوتکتیک عمیق به عنوان حلال کمکی در محدوده وسیعی از دما را پوشش می‌دهد. به طور کلی نتایج مدل‌سازی ترمودینامیکی نشان داد که بیشتر مدل‌ها به جز مدل هیلدبراند - اسکات مطابقت خوبی با مقادیر تجربی دارند؛ زیرا مدل‌های بررسی شده به جز مدل هیلدبراند اسکات همگی مدل‌های تجربی محسوب می‌شوند که برای استفاده از آن‌ها نیاز به انجام رگرسیون بر روی داده‌های آزمایشگاهی هر سیستم است به همین علت به نتایج مطلوب‌تری رسیده‌اند. از طرفی اما این مدل‌ها قابلیت پیش‌بینی ندارند و حتماً به جهت استفاده نیازمند داده‌های آزمایشگاهی هر سیستم هستند. بنابراین در این پژوهش برای حل این مشکل، برای اولین بار مدل KRH با الهام از مدل HS و با در نظر گرفتن ضرایب بهینه‌سازی جامع ارائه شد. این مدل اولین مدل پیش‌بینی کننده جامع و دقیق برای تخمین میزان حلالیت انواع داروها در حلال آب + حلال یوتکتیک عمیق (به عنوان حلال کمکی) است. میانگین انحراف نسبی مطلق مدل‌سازی حلالیت داروها در حلال‌های شامل آب و حلال یوتکتیک عمیق به عنوان کمک حلال ۱۳/۰۰ درصد به دست آمد. این مقدار نشان‌دهنده دقت بالای این مدل در پیش‌بینی حلالیت دارو در این حلال‌ها می‌باشد. مطالعات و تجزیه و تحلیل‌های آماری بر روی نتایج حاصل از مدل‌سازی با استفاده از مدل KRH نشان‌دهنده رفتار قابل قبول و بدون سوگیری در این سیستم‌های بررسی شده می‌باشد. مدل KRH یک مدل جامع است که با دقت مناسب و بدون نیاز به داده‌های آزمایشگاهی کاربرد گسترده‌ای برای تمامی سیستم‌های شامل دارو + آب + حلال یوتکتیک عمیق دارد. به صورت کلی از جمله مزایای مدل پیش‌بینی کننده KRH می‌توان به جامعیت و عدم نیاز به داده‌های آزمایشگاهی و همچنین انجام رگرسیون برای سیستم‌های جدید به جهت استفاده از این مدل اشاره نمود. این مزیت بسیار مهم می‌باشد، چراکه تاکنون مدل‌های موجود برای استفاده در سیستم‌های جدید نیاز به داده آزمایشگاهی و انجام رگرسیون دارند. در پایان لازم به ذکر است که از جمله معایب این مدل می‌توان به محدود بودن داده‌های آزمایشگاهی و سیستم‌های مورد استفاده به جهت توسعه این مدل اشاره نمود. طبیعی است که در سال‌های آینده با گسترش تعداد داده‌ها و سیستم‌های حلال‌های یوتکتیک عمیق مورد استفاده، بانک داده گسترش خواهد یافت، و اصلاح پارامترهای مدل فعلی بر اساس بانک داده گسترش یافته یک ضرورت خواهد بود.

۶- تقدیر و تشکر

نویسندگان این پژوهش کمال قدردانی را از مجموعه دانشگاه اصفهان بابت فراهم نمودن امکانات این پژوهش را دارند.

۷- فهرست منابع و مآخذ

- [1] Sharma, A., & Sriganesan, P. (2018). Formulation development and optimization of fast dissolving film containing carvedilol nanocrystals for improved bioavailability. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 8(6), 74-81.
- [2] Taylor, K.M.G., & Aulton, M.E. (2021) *Aulton's Pharmaceutics*, 6th Edition, Elsevier Ltd.
- [3] Kumar Janakiraman, A., Sumathi, B., Mohamed Saleem, T., Ramkanth, S., Odaya Kumar, P., & Venkatachalam, G. (2017). Design and evaluation of Carvedilol nanocrystals sustained release tablets. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 7 (04), 061-068.
- [4] Blagden, N., de Matas, M., Gavan, P.T., & York, P. (2007). Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59 (2007), 617-630.
- [5] Yuvaraja, K., & Khanam, J. (2014). Enhancement of carvedilol solubility by solid dispersion technique using cyclodextrins, water soluble polymers and hydroxyl acid. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 96(2014), 10-20.
- [6] Sharma, A., & Jain, C.P. (2010). Preparation and characterization of solid dispersions of carvedilol with PVP K30. *Res Pharm Sci*, 5(1), 49-56.
- [7] Planinšek, O., Kovačič, B., Vrečer, F. (2011). Carvedilol dissolution improvement by preparation of solid dispersions with porous silica. *International Journal of Pharmaceutics*, 406(2011), 41-48.
- [8] Chakraborty, S., Shukla, D., Jain, A., Mishra, B., & Singh, S. (2009). Assessment of solubilization characteristics of different surfactants for carvedilol phosphate as a function of Ph. *Journal of Colloid and Interface Science*, 335(2009), 242-249.
- [9] Jouyban, a. (2019). Review of the Cosolvency Models for Predicting Drug Solubility in Solvent Mixtures: An Update. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 22(2019), 466-485.
- [10] Mokhtarpor, M., Shekaari, H., & Zafarani moatar, M.T. (2020). Measurements of the naproxen solubility in some choline-based deep eutectic solvents as novel green solvents in the pharmaceutical industry and the performance of the UNIIFAC model in this systems. *Applied Chemistry Today*, 15(54), 289-298. (in persian)
- [11] Paiva, A., Craveiro, R., Aroso, I., Martins, M., L. Reis, R., Duarte, A.R. (2014). Natural Deep Eutectic Solvents - Solvents for the 21st Century. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2(5), 1063-1071.
- [12] Zarei, A., Haghbakhsh, R., & Raeissi, S. (2023). Overview and thermodynamic modelling of deep eutectic solvents as co-solvents to enhance drug solubilities in water. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 193(2023), 1-15.

- [13] Shekaari, H., Zafarani-Moattar, M.T., & Mokhtarpour, M. (2018). Experimental determination and correlation of acetaminophen solubility in aqueous solutions of choline chloride based deep eutectic solvents at various temperatures. *Fluid Phase Equilibria*, 462(2018), 100-110.
- [14] Cao, J., Cao, J., Wang, H., Chen, L., Cao, F., & Su, E. (2020). Solubility improvement of phytochemicals using (natural) deep eutectic solvents and their bioactivity evaluation. *Journal of Molecular Liquids*, 318(2020), 113997.
- [15] Tang, N., Zhong, J., & Yan, W. (2016). Solubilities of Three Flavonoids in Different Natural Deep Eutectic Solvents at T = (288.15 to 328.15) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 61(12), 4203-4208.
- [16] Mokhtarpour, M., Shekaari, H., Zafarani-Moattar, M.T., & Golgoun, S. (2020). Solubility and solvation behavior of some drugs in choline based deep eutectic solvents at different temperatures. *Journal of Molecular Liquids*, 297, 111799.
- [17] Shekaari, H., Mokhtarpour, M., Faraji, S., & Zafarani-Moattar, M.T. (2021). Enhancement of curcumin solubility by some choline chloride-based deep eutectic solvents at different temperatures. *Fluid Phase Equilibria*, 532, 1127917.
- [18] Lu, C., Cao, J., Wang, N., & Su, E. (2016). Significantly improving the solubility of non-steroidal anti-inflammatory drugs in deep eutectic solvents for potential non-aqueous liquid administration. *Medchemcomm*, 7, 955-959.
- [19] Zarghampour, A., Moradi, M., Martinez, F., Hemmati, S., Rahimpour, E., & Jouyban, A. (2021). Solubility study of mesalazine in the aqueous mixtures of a deep-eutectic solvent at different temperatures. *Journal of Molecular Liquids*, 336, 116300.
- [20] Tajmir, F., & Roosta, A. (2020). Solubility of cefixime in aqueous mixtures of deep eutectic solvents from experimental study and modelling. *Journal of Molecular Liquids*, 303, 112636.
- [21] Sepúlveda-Orellana, B., Gajardo-Parra, N.F., Do, H.T., Pérez Correa, J.R., Held, C., Sadowski, G., & Canales, I. R. (2021). Measurement and PC-SAFT modeling of the solubility of Gallic acid in aqueous mixtures of deep eutectic solvents. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 66(2), 958-967.
- [22] Jeliński, T., & Cysewski, P. (2018). Application of a computational model of natural deep eutectic solvents utilizing the COSMO-RS approach for screening of solvents with high solubility of rutin. *Journal of Molecular Modeling*, 24, 180.
- [23] Jeliński, T., Przybyłek, M., & Cysewski, P. (2019). Solubility advantage of sulfanilamide and sulfacetamide in natural deep eutectic systems: experimental and theoretical investigations. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 45, 1120-1129.
- [24] Cysewski, P., & Jeliński, T. (2019). Optimization, thermodynamic characteristics and solubility predictions of natural deep eutectic solvents used for sulfonamide dissolution. *International Journal of Pharmaceutics*, 570, 118682.

- [25] Shekaari, H., Zafarani-Moattar, M.T., Mokhtarpour, M., & Faraji, S. (2022). Effect of some choline based deep eutectic solvents on volumetric and ultrasonic properties of gabapentin drug in water at $T = (288.15 \text{ to } 318.15) \text{ K}$. *Journal of Molecular Liquids*, 346, 117073.
- [26] Hayyan, M., Looi, C.Y., Hayyan, A., Wong, W.F., & Hashim, M.A. (2015). In vitro and in vivo toxicity profiling of ammonium-based deep eutectic solvents. *PLoS One*, 10(2), e0117934.
- [27] Bakirtzi, C., Triantafyllidou, K., & Makris, D.P. (2016). Novel lactic acid-based natural deep eutectic solvents: Efficiency in the ultrasound-assisted extraction of antioxidant polyphenols from common native Greek medicinal plants. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 3(3), 120-127.
- [28] Hajebrahimi, & S., Roosta, A. (2020). Solubility of acetaminophen in aqueous solutions of three natural deep eutectic solvents (NADESS) and individual components of the NADESS. *Journal of Molecular Liquids*, 316, 113867.
- [29] Moradi, M., & Jouyban, A. (2022). Study of naproxen dissolution in the mixtures of a cholinebased deep eutectic solvent + water at different temperatures. *Journal of Molecular Liquids*, 345, 117023.
- [30] Mokhtarpour, M., Shekaari, H., Martinez, F., & Zafarani-Moattar, M.T. (2019). Effect of tetrabutylammonium bromide-based deep eutectic solvents on the aqueous solubility of indomethacin at various temperatures: measurement, modeling, and prediction with three-dimensional Hansen solubility parameters. *AAPS PharmSciTech*, 20, 204.
- [31] Shayanfar, A., Fakhree, M.A.A., Acree, W.E., & Jouyban, A. (2009). Solubility of lamotrigine, diazepam, and clonazepam in ethanol + water mixtures at 298.15 K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 54(3), 1107-1109.
- [32] Golgoun, S., Mokhtarpour, M., & Shekaari, H. (2021). Solubility enhancement of betamethasone, meloxicam and piroxicam by use of choline-based deep eutectic solvents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 27(1), 86-101.
- [33] Mokhtarpour, M., Samberan, P.A., Golmohammadi, B., Fattah, S.G., Khorsandi, M., Behboudi, M. R., Shekaari, H., & Zafarani-Moattar, M.T. (2021). Paracetamol in aqueous solutions of polymeric-based deep eutectic solvents; solubility, partitioning, volumetric and compressibility studies. *J. Chem. Thermodynamics*, 158, 106390.
- [34] WILLIAMS, N.A., & AMIDON, G.L. (1982). Excess Free Energy Approach to the Estimation of Solubility in Mixed Solvent Systems 11: Ethanol-Water Mixtures. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 73(1), 14-18.
- [35] Machatha, S.G., Bustamante, P., & Yalkowsky, S.H. (2004). Deviation from linearity of drug solubility in ethanol/water mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 283(1-2), 83-88.
- [36] Jouyban, A., Khoubnasabjafari, M., & Acree, W.E. (2005). Mathematical representation of solute solubility in binary mixture of supercritical fluids by the Jouyban-Acree model. *Pharmazie*, 60(7), 527-529.

- [37] Jouyban, A., Chew N. Y. K., Chan H. K., Khoubnasabjafari M., Acree W.E. (2006), "Solubility prediction of salicylic acid in water-ethanol-propylene glycol mixtures using the Jouyban-Acree model", *Pharmazie* 61,318-321.
- [38] Wang H., & Zhang, X. (2019). Estimation of the solubility with cosolvent composition by combined of the Williams–Amidon model with quasi virial coefficient. *Journal of Chemical Engineering*, 15(1), e2340.
- [39] Khorsandi, M., Shekaari, H., & Mokhtarpour, M. (2020). Measurement and correlation of coumarin solubility in aqueous solution of acidic deep eutectic solvents based on choline chloride. *Fluid Phase Equilibria*, 524,112788.
- [40] Kamal, A., & Haghtalab, A. (2020). Experimental and thermodynamic modeling of cefixime trihydrate solubility in an aqueous deep eutectic system. *Journal of Molecular Liquids*, 304, 112727.
- [41] Sepúlveda-Orellana, B., Gajardo-Parra, N.F., Do, H.T., Pérez Correa, J.R., Held, C., Sadowski, G., & Canales, I. R. (2021). Measurement and PC-SAFT modeling of the solubility of Gallic acid in aqueous mixtures of deep eutectic solvents. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 66(2), 958-967.
- [42] Mokhtarpour, M., Shekaari, H., Martinez, F., & Zafarani-Moattar, M.T. (2019). Study of naproxen in some aqueous solutions of choline-based deep eutectic solvents: Solubility measurements, volumetric and compressibility properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 564, 197-206.
- [43] Mokhtarpour, M., Shekaari, H., Martínez, F., & Zafarani-Moattar, M.T. (2019). Performance of local composition models to correlate the aqueous solubility of naproxen in some choline based deep eutectic solvents at $T = (298.15-313.15)$ K. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 25(3), 244-253.
- [44] Jouyban-Gharamaleki, A., Valaee, L., Barzegar-Jalali, M., Clark, B.J., & Acree, W.E. (1999). Comparison of various cosolvency models for calculating solute solubility in water–cosolvent mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 177(1), 93-101.
- [45] Jouyban, A., & Acree, W.E. (2006). In silico prediction of drug solubility in water-ethanol mixtures using JouybanAcree model. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 9(2), 2662-269.
- [46] Mohammadian, E., Jouyban, A., Barzegar-Jalali, M., Acree, W.E., & Rahimpour, E. (2019). Solubilization of naproxen: Experimental data and computational tools. *Journal of Molecular Liquids*, 288, 110985.
- [47] Hildebrand, J. H., & Scott, R.I. (1950). *The Solubility of Nonelectrolytes*. American Chemical Society Zfmgraph 3rd Edition.
- [48] Chertkoff, M. J., A. N. Martin (1960) "The Solubility of Benzoic Acid in Mixed Solvents", *Journal of Chemical & Engineering Data* 49, 444-447, <https://doi.org/10.1021/je060408x> ????
- [49] Adjei, A., Newburger, J., & Martin, A. (1980). Extended hildebrand approach: Solubility of caffeine in dioxane–water mixtures. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69(6) , 659-661.

[50] Haghbakhsh, R., Raeissi, S., & C. Duarte, A.R. (2021). Group contribution and atomic contribution models for the prediction of various physical properties of deep eutectic solvents. *Journal of nature*, 11, 6684.

[51] Joback, K.G. (1982). A unified approach to physical property estimation using multivariate statistical techniques. *Massachusetts Institute of Technology*.

