



Research Paper

Experimental Measurement and Thermodynamic Analysis of Mesalazine Solubility in Betaine + Acetic Acid Deep Eutectic Solvents at 293.15-313.15 K

Farshid Sobhani Bazghale, Ali Haghtalab*

Process Department, Faculty of Chemical Engineering, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

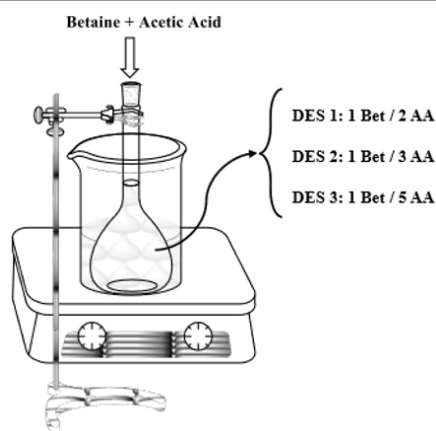
ARTICLE INFO

Received 2025-08-14
Revised 2025-08-22
Accepted 2025-08-23
Available online 2026-07-01
ISSN: 2588-5316
Online ISSN: 2588-5324

Keywords:

Mesalazine
Deep Eutectic Solvent (DES)
Betaine
Acetic Acid
Drug Solubility

GRAPHICAL ABSTRACT



ABSTRACT

Research subject: This study investigates the solubility of mesalazine, an important drug for the treatment of inflammatory bowel diseases, in novel solvent systems based on deep eutectic solvents (DESs). These systems consist of betaine (Bet) as a hydrogen bond acceptor (HBA) and acetic acid (AA) as a hydrogen bond donor (HBD), mixed with water. The significance of this research lies in two main aspects: first, understanding the solubility behavior of mesalazine in environments simulating physiological conditions, which affects the drug's bioavailability; and second, providing practical data for designing and optimizing industrial processes such as crystallization and extraction of this drug.

Research approach: The solubility of mesalazine was measured in the temperature range of 293.15 to 313.15 K and at various DES mass fractions (0.0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, and 1.0) in water using the shake-flask method. The effect of varying the molar ratio of HBD on solubility was also examined, and three DES types with Bet/AA ratios of 1:2 (DES1), 1:3 (DES2), and 1:5 (DES3) were prepared.

Main results: The results showed that increasing the DES mass fraction at a constant temperature significantly enhanced the solubility of mesalazine. Likewise, increasing the temperature at a fixed DES mass fraction led to higher drug solubility in the solvent mixture. The effect of the HBD molar ratio revealed that the highest solubility occurred in DES3 (Bet/AA (1:5)), highlighting the significant role of enhanced hydrogen bonding in improving solubility. Thermodynamic analysis based on the Van't Hoff and Gibbs equations indicated that the dissolution of mesalazine in water and DESs is an endothermic process, accompanied by positive enthalpy and entropy values. These findings can serve as a valuable basis for developing novel solvent systems and optimizing industrial processes related to mesalazine and other poorly water-soluble drugs.

* Corresponding author: haghtala@modares.ac.ir – ORCID: 0000-0001-7502-1883



نشریه پژوهش‌های کاربردی مهندسی شیمی-پلیمر

آدرس صفحه: www.arcpe.modares.ac.ir

مقاله تحقیقاتی

اندازه‌گیری تجربی و تحلیل ترمودینامیکی حلالیت مزالازین در حلال‌های یوتکتیک عمیق بتائین + اسید استیک در دمای ۲۹۳/۱۵ تا ۳۱۳/۱۵ کلوین

فرشید سبحانی بازقلعه، علی حق طلب *

گروه فرایند، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

چکیده

موضوع تحقیق: این پژوهش به بررسی دقیق انحلال‌پذیری داروی مزالازین، یکی از داروهای مهم در درمان بیماری‌های التهابی روده، در سامانه‌های حلال نوین بر پایه حلال‌های یوتکتیک عمیق (DES) پرداخته است. این سامانه‌ها از بتائین (Bet) به‌عنوان پذیرنده پیوند هیدروژنی (HBA) و اسیداستیک (AA) به‌عنوان دهنده پیوند هیدروژنی (HBD) تشکیل شده، با آب مخلوط می‌شوند. اهمیت این مطالعه از دو جنبه قابل توجه است: نخست، درک رفتار حلالیت مزالازین در محیط‌هایی مشابه شرایط فیزیولوژیکی بدن که بر فراهمی زیستی دارو تأثیر می‌گذارد و دوم، تولید داده‌های کاربردی برای طراحی و بهینه‌سازی فرایندهای صنعتی همچون تبلور و استخراج این دارو.

روش تحقیق: برای اجرای این تحقیق، حلالیت داروی مزالازین در بازه دمایی ۲۹۳/۱۵ تا ۳۱۳/۱۵ کلوین و در نسبت‌های وزنی مختلف DES (۰/۰، ۰/۲، ۰/۴، ۰/۶، ۰/۸ و ۱/۰) با آب، به روش ظروف لرزان اندازه‌گیری شد. همچنین، اثر تغییر نسبت مولی HBD بر حلالیت مورد بررسی قرار گرفت و سه نوع DES با نسبت‌های Bet/AA برابر با ۱:۲ (DES1)، ۱:۳ (DES2) و ۱:۵ (DES3) تهیه شد.

نتایج اصلی: نتایج نشان داد که با افزایش کسر وزنی DES در دمای ثابت، حلالیت مزالازین به‌طور چشمگیری افزایش می‌یابد. همچنین، افزایش دما در کسر وزنی ثابت موجب افزایش حلالیت دارو در مخلوط حلال می‌شود. بررسی اثر نسبت مولی HBD نشان داد که بیشترین حلالیت در DES3 (Bet/AA (1:5)) حاصل شد که بیانگر نقش قابل توجه افزایش‌دهنده پیوند هیدروژنی در بهبود انحلال‌پذیری است. محاسبات ترمودینامیکی مبتنی بر معادلات Van't Hoff و Gibbs نیز نشان داد که فرایند انحلال مزالازین در آب و DES‌ها گرماگیر (Endothermic) بوده، با مقادیر مثبت آنتالپی و آنتروپی همراه است. این یافته‌ها می‌توانند مبنای ارزشمندی برای توسعه سامانه‌های حلال نوین و بهینه‌سازی فرایندهای صنعتی مرتبط با مزالازین و سایر داروهای کم‌حلالیت فراهم کنند.

اطلاعات مقاله

دریافت: ۱۴۰۴/۰۵/۲۳

بازنگری: ۱۴۰۴/۰۵/۳۱

پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۰۱

دسترس آنلاین: ۱۴۰۵/۰۳/۱۰

ISSN: 2588-5316

Online ISSN: 2588-5324

کلیدواژه‌ها

مزالازین

حلال یوتکتیک عمیق (DES)

بتائین

استیک اسید

حلالیت دارو

* نویسنده مسئول: haghtala@modares.ac.ir – ORCID: 0000-0001-7502-1883

کپی‌رایت © ۲۰۲۵، نویسندگان. این مقاله به صورت دسترسی آزاد منتشر شده و تحت مجوز بین‌المللی Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 قرار دارد. بر اساس این مجوز، شما می‌توانید این مطلب را در هر قالب و رسانه‌ای کپی، بازنشر و بازآفرینی کنید و یا آن را ویرایش و بازسازی نمایید، به شرط آنکه نام نویسنده را ذکر کرده و از آن برای مقاصد غیرتجاری استفاده کنید.

۱ مقدمه

حلالیت آبی ترکیبات دارویی به‌عنوان یکی از ویژگی‌های مهم ترمودینامیکی و فیزیکی، همچنان یکی از چالش‌های رایج در حوزه‌های مختلف صنعت داروسازی، به‌ویژه در توسعه داروها، محسوب می‌شود [۱]. حلالیت پایین در آب می‌تواند ویژگی‌های زیست‌دارویی (Biopharmaceutical) داروها را تحت تأثیر قرار دهد [۲]. حلالیت داروها، به‌ویژه در آب، در انتخاب حلال، خالص‌سازی و سنتز داروها اهمیت بسزایی دارد و می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی بر حجم راکتور، مصرف حلال و هزینه‌ها در فرایندهای خالص‌سازی تأثیرگذار باشد [۳]. از آنجاکه ترکیبات مؤثره دارویی (Active Pharmaceutical Ingredients (APIs)) معمولاً در محیط‌های حلال در طول واکنش‌های شیمیایی سنتز می‌شوند و تقریباً ۸۵٪ از حجم هر راکتور شامل حلال‌هاست [۴]، داده‌های مربوط به حلالیت داروها، به مهندسان فرایند کمک می‌کند تا طراحی بهینه‌ای برای استخراج، جداسازی، تبلور و تعیین نرخ واکنش داشته باشند [۵]. بنابراین، باید تلاش شود تا بیشترین مقدار دارو در کمترین حجم از حلال فیزیکی حل شود.

از نظر پزشکی، برای درمان مؤثر بافت آسیب‌دیده، محلول دارویی با غلظت مناسب باید به سامانه گردش خون و بافت اطراف منتقل شود [۳]. زیرا حلالیت پایین در آب، اثربخشی دارو را به‌شدت محدود می‌کند و داروها، صرف‌نظر از مسیر تجویزشان، باید ابتدا در مایعات بدن حل شوند تا جذب شوند. به بیان دیگر، نرخ انحلال نقش تعیین‌کننده‌ای در فرایند جذب دارو دارد و حلالیت مستقیماً بر آن تأثیر می‌گذارد و حلالیت بالاتر منجر به افزایش میزان جذب دارو می‌شود [۶]. با این حال، حدود ۴۰٪ از داروهای موجود، حلالیت کمی در آب دارند [۷] که این امر اغلب منجر به فراهمی‌زیستی (Bioavailability) پایین و بروز عوارض جانبی می‌شود [۲]. تنها ۸٪ از داروهای جدید هم حلالیت و هم نفوذپذیری بالایی دارند [۸]. مزالازین (۵-آمینو سالیسیلیک اسید)، داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی از خانواده آمینوسالیسیلات‌هاست که برای درمان التهاب‌های دستگاه گوارش نظیر کولیت اولسراتیو (Ulcerative colitis)، بیماری‌های روده و بیماری کرون خفیف تا متوسط استفاده می‌شود و همچنین به عنوان پیشگیری‌کننده شیمیایی در برابر سرطان روده بزرگ (Colorectal cancer) شناخته شده است. این ترکیب به‌عنوان واسطه‌ای مهم در سنتز برخی داروهای آزو نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲]. اثربخشی مزالازین به دلیل حلالیت پایین آن در آب، محدود شده، جذب و فراهمی‌زیستی آن کاهش می‌یابد [۶]. مطابق با سامانه طبقه‌بندی زیست‌دارویی (Biopharmaceutics Classification System (BCS))، مزالازین در رده داروهای با نفوذپذیری و حلالیت پایین (رده IV) قرار دارد که این موضوع رسانش درمانی آن را با چالش مواجه ساخته است [۹]. از این رو، برای اینکه شکل‌های دارویی جامد مزالازین به‌طور مؤثری وارد جریان خون شوند، ابتدا باید در مایعات گوارشی حل شوند [۱۰].

حلالیت داروها به عوامل مختلفی، از جمله دما، فشار، توان برهم‌کنش‌های مولکولی، ساختار شیمیایی دارو (نظیر ترکیب، آب‌گریزی و پیوند هیدروژنی) و تشکیل کمپلکس‌های یونی، وابسته است [۱۰]. روش‌های گوناگونی برای بهبود حلالیت و فراهمی‌زیستی داروهای با حلالیت پایین وجود دارد، مانند

تغییر pH، تشکیل نمک یا هیدرات، یونیزه‌شدن، کمپلکس‌دهی، پخش جامد، استفاده از عوامل هیدروتروپیک (Hydrotropic) و روش کمک‌حلالی [۱۱]. در این میان، استفاده از مخلوط‌های آب + کمک‌حلال در صنایع شیمیایی و دارویی به‌عنوان حلال‌های تبلور یا بازتبلور برای خالص‌سازی و نیز به‌عنوان محیط واکنش اهمیت زیادی دارد و فرایند کمک‌حلالی به‌عنوان روشی مؤثر، ساده و رایج برای افزایش حلالیت داروها معرفی شده است [۱۰]. هرچند، انتخاب مؤثرترین، ایمن‌ترین و مقرون‌به‌صرفه‌ترین حلال از اهمیت زیادی برخوردار است [۵].

در روش کمک‌حلالی معمولاً از حلال‌های آلی یا مایعات یونی استفاده می‌شود؛ اما این ترکیبات با محدودیت‌هایی چون فشار بخار پایین، فراریت بالا، قابلیت اشتعال، طعم نامطلوب، سمیت، تجزیه‌پذیری زیستی پایین و هزینه تولید بالا مواجهند [۱۲]. در شیمی سبز، یکی از اصول مهم، استفاده از حلال‌های ایمن‌تر و شرایط واکنش سالم‌تر برای کاهش استفاده از مواد مضر و حفظ محیط‌زیست است (اصل پنجم). همچنین طراحی فرایندهایی با کمترین هزینه و بیشترین بازده (اصل دوم) با استفاده از کمک‌حلال‌هایی با قدرت انحلال بالا برای داروها، اهمیت ویژه‌ای دارد [۱۳]. در سال‌های اخیر، حلال‌های یوتکتیک عمیق (Deep Eutectic Solvents (DESs)) تخریب‌پذیر، به‌ویژه بر پایه بتائین، به دلیل ویژگی‌های منحصربه‌فرد خود مانند تخریب‌ناپذیری، غیرقابل اشتعال بودن، غیرسمی بودن، زیست‌سازگاری، بازیافت‌پذیری و پایداری حرارتی، به‌عنوان نسل جدیدی از حلال‌های سبز مورد توجه قرار گرفته‌اند [۱۴]. این حلال‌ها در واکنش‌های آلی، فرایندهای الکتروشیمیایی، نانوفناوری، جداسازی‌های دارویی، صنایع غذایی، آرایشی-بهداشتی، جذب دی‌اکسیدکربن و ساخت سلول‌های خورشیدی کاربرد دارند [۱۵]. این دسته از حلال‌ها نخستین بار در سال ۲۰۰۳ توسط ابوت و همکاران معرفی شدند [۱۶]. حلال‌های طبیعی یوتکتیک عمیق (Natural Deep Eutectic Solvents (NADESs)) از طریق برهم‌کنش‌های قوی پیوند هیدروژنی میان دو جزء کلیدی طبیعی شامل پذیرنده پیوند هیدروژنی (Hydrogen Bond Acceptor (HBA)) مانند نمک‌های آمونیوم یا فسفونیوم چهارتایی و دهنده پیوند هیدروژنی (Hydrogen Bond Donor (HBD)) مانند الکل‌ها، قندها، اسیدهای کربوکسیلیک، آمیدها، آمین‌ها و ترکیبات مشابه تهیه می‌شوند [۱۳]. خواص DESها به‌راحتی با تغییر نسبت اختلاط HBA و HBD قابل تنظیم است [۸] و نقطه ذوب مخلوط بسیار پایین‌تر از اجزای منفرد آن است [۶]. با این حال، این ترکیبات با محدودیت‌هایی مانند گرانبوی بالا، خاصیت خورندگی و نبود داده‌های جامع فیزیکی و شیمیایی روبه‌رو هستند [۱۶].

بتائین (Betaine (Bet)) یا تری‌متیل‌گلايسین، به دلیل منبع گیاهی آن (استخراج‌شده از چغندرقدند)، سمیت پایین و قیمت کمتر نسبت به کولین کلرید (ChCl) در تهیه DESها، توجه زیادی را به خود جلب کرده است [۱۰]. ساختار نامتقارن و گروه‌های قطبی Bet، امکان تشکیل پیوندهای یوتکتیک با انواع مختلفی از دهنده‌های پیوند هیدروژنی را فراهم می‌کند. گزارش‌های اخیر از موفقیت‌آمیز بودن استفاده از محلول‌های آبی DESهای مبتنی بر بتائین در صنعت داروسازی به‌عنوان افزایش‌دهنده حلالیت و پایداری داروها و آنزیم‌ها حکایت دارند [۲]. همچنین، این ماده سمیت بسیار کمی دارد و اثرات زیان‌بار آن در حضور آب به‌شدت کاهش می‌یابد [۱۳].

باشد تا از تبعیت قانون بیر-لامبرت در حداکثر طول موج جذب (λ_{max}) مزالازین برابر با ۳۰۰ نانومتر، اطمینان حاصل شود. شکل ۲، طیف‌های جذب نوری UV-Vis مزالازین در غلظت‌های مختلف را نشان می‌دهند که رابطه خطی بین جذب و غلظت دارو را تأیید می‌کند.

سپس، حلال‌های خالص بتائین/اسید استیک با نسبت‌های مولی ۱:۲، ۱:۳ و ۱:۵ و همچنین مخلوط‌های دوتایی آن‌ها با آب در کسر جرمی‌های مختلف (۰/۲ تا ۰/۸ از DES) تهیه شدند. این ترکیبات با دقت بالا به کمک ترازوی تحلیلی مدل AS 220.R2 PLUS توزین شدند.

همان‌طور که در شکل ۳ نشان داده شده است، مقدار اضافی از مزالازین به ۲ میلی‌لیتر از حلال مورد نظر در ویال‌های شیشه‌ای در بسته اضافه شد و این ویال‌ها در سل دوجداره با حمام روغن ترموستات (Paar Physica VISCOTHERM VT 2) و همزن مغناطیسی به مدت ۴۸ ساعت در دمای کنترل شده نگهداری شدند تا تعادل ترمودینامیکی حاصل شود. عدم قطعیت استاندارد دما و جرم به ترتیب ۰/۱ کلون و ۰/۰۰۱ گرم بود. پس از خاموش کردن همزن مغناطیسی، محلول به مدت ۰/۵ تا ۲ ساعت بدون حرکت باقی ماند تا لایه‌های شفاف از محلول بالای ذرات جامد ایجاد شود. سپس فاز جامد با استفاده از صافی غشایی ۰/۲۲ میکرومتر (SIMPLEPURE PTFE/L 0.22 μm) در همان شرایط دمایی جدا شد. محلول صاف شده با مخلوط اتانول:آب (نسبت حجمی ۱:۱) رقیق شد و میزان داروی حل شده با دستگاه طیف‌سنجی نوری دو پرتویی در طول موج ۳۰۰ نانومتر اندازه‌گیری شد.

حلالیت آبی مزالازین، بر حسب نسبت مولی دارو، در سامانه‌های سه‌جزئی مزالازین (۱) + DES (۲) + آب (۳)، با استفاده از رابطه ۱ محاسبه شد:

$$x_{1,T} = \frac{\frac{w_1}{M_1}}{\frac{w_1}{M_1} + \frac{w_2}{M_2} + \frac{w_3}{M_3}} \quad (1)$$

که در آن، M_i و w_i به ترتیب جرم مولی و نسبت جرمی جزء i در محلول اشباع هستند. مقادیر جرم مولی DES‌ها نیز با استفاده از رابطه ۲ محاسبه شده و در جدول ۲ گزارش شده‌اند.

$$M_{DES} = \frac{x_{HBA}M_{HBA} + x_{HBD}M_{HBD}}{x_{HBA} + x_{HBD}} \quad (2)$$

که در آن x_{HBA} و x_{HBD} نسبت‌های مولی را نشان می‌دهند، درحالی‌که M_{HBA} و M_{HBD} به ترتیب جرم‌های مولی بتائین به‌عنوان HBA و اسیداستیک HBD را نشان می‌دهند.

جدول ۲ مقادیر جرم مولی DES‌های خالص

Table 1 The values of molar masses of pure DESs

DESs	x _{HBA}	x _{HBD}	M _{DES} (g/mol)
DES1 (Bet/AA (1:2))	1	2	79.08
DES2 (Bet/AA (1:3))	1	3	74.32
DES3 (Bet/AA (1:5))	1	5	69.57

در مطالعات پیشین، حلالیت داروی مزالازین در ترکیب با کمک‌حلال‌های مختلفی نظیر بتائین/اتیلن‌گلیکول (۱:۳)، بتائین/پروپیلن‌گلیکول (۱:۵) [۲]، کولین کلراید/پروپان‌دیول (۱:۳)، کولین کلراید/اتیلن‌گلیکول (۱:۲) [۴] و اتانول/نرمال متیل پیرولیدون [۹] بررسی شده است. در این مطالعات نشان داده شده است که با افزایش دما، حلالیت داروی مزالازین در آب افزایش می‌یابد. با این حال، تا کنون مطالعه‌ای درباره بررسی حلالیت داروی مزالازین در مخلوط بتائین/اسیداستیک و همچنین اثر افزایش نسبت مولی دهنده پیوند هیدروژنی بر این انحلال‌پذیری ارائه نشده است. از این رو، پژوهش حاضر می‌تواند به‌عنوان اولین گزارش در این زمینه شناخته شود. هدف این مطالعه، بررسی حلالیت تعادلی مزالازین در حلال‌های یوتکتیک عمیق بتائین/اسید استیک با نسبت‌های مولی ۱:۲، ۱:۳ و ۱:۵ و مخلوط‌های دوتایی آن‌ها با آب در بازه‌ای از نسبت جرمی DES (۰/۰ تا ۱/۰) است. این بررسی با استفاده از روش ظروف لرزان در دماهای ۲۹۳/۱۵ تا ۳۱۳/۱۵ کلون و فشار اتمسفری ($\approx 85 \text{ kPa}$) انجام شد. در پایان نیز، مقادیر ترمودینامیکی ظاهری فرایند انحلال شامل انرژی گیبس، آنتالپی و آنتروپی بر اساس معادلات Van't Hoff و Gibbs محاسبه شد.

۲ بخش تجربی

۲-۱ مواد اولیه

بتائین (Bet) به‌عنوان پذیرنده پیوند هیدروژنی (HBA) از شرکت سیگما آلد ریچ تهیه شد، درحالی‌که اسیداستیک (AA) به‌عنوان دهنده پیوند هیدروژنی (HBD) از شرکت مرک میلی‌پور خریداری شد. ماده مؤثره داروی مزالازین نیز توسط شرکت کیمیاگران امروز تأمین شد. کلیه مواد شیمیایی و حلال‌های مورد استفاده، از نوع گرید تحلیلی بوده، بدون هیچ‌گونه تصفیه یا خالص‌سازی اضافی به‌کار گرفته شدند. جزئیاتی از قبیل منبع تأمین، شماره CAS، درصد خلوص و ساختار مولکولی این ترکیبات در جدول ۱ ارائه شده است.

۲-۲ تهیه حلال‌های یوتکتیک عمیق مبتنی بر بتائین

در این مطالعه، DES‌های مبتنی بر بتائین با استفاده از روش حرارتی ارائه شده توسط ابوت و همکاران [۱۷] تهیه شدند. همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، مقادیر مشخصی از بتائین (HBA) و اسید استیک (HBD) به نسبت‌های مولی ۱:۲، ۱:۳ و ۱:۵ با یکدیگر ترکیب شدند. این مخلوط‌ها در ارلن‌های در بسته در دمای ۳۶۸/۱۵ کلون تحت هم‌زدن مداوم قرار گرفتند تا محلولی شفاف، همگن و بدون رسوب حاصل شود.

۲-۳ روش اندازه‌گیری حلالیت مزالازین در مخلوط‌های DES

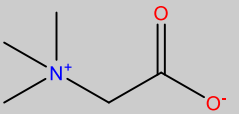
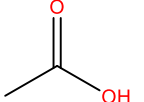
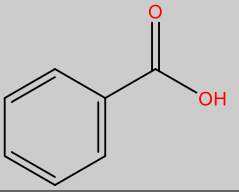
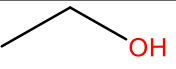
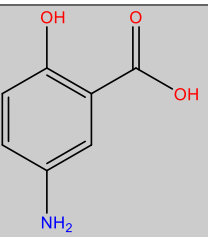
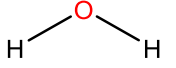
(بتائین/اسید استیک) + آب

در این بخش، حلالیت مزالازین در آب، DES‌های خالص و همچنین مخلوط‌های دوتایی آن‌ها با آب، در بازه دمایی ۲۹۳/۱۵ تا ۳۱۳/۱۵ کلون به روش متداول ظروف لرزان اندازه‌گیری شد [۱۸].

در ابتدا، برای تعیین غلظت نمونه‌ها، منحنی کالیبره کردن با استفاده از محلول‌های مزالازین در مخلوط اتانول:آب با نسبت حجمی ۱:۱ تهیه شد. اندازه‌گیری جذب نوری در ناحیه‌ای انجام شد که مقدار آن بین ۰/۵ تا ۱/۵

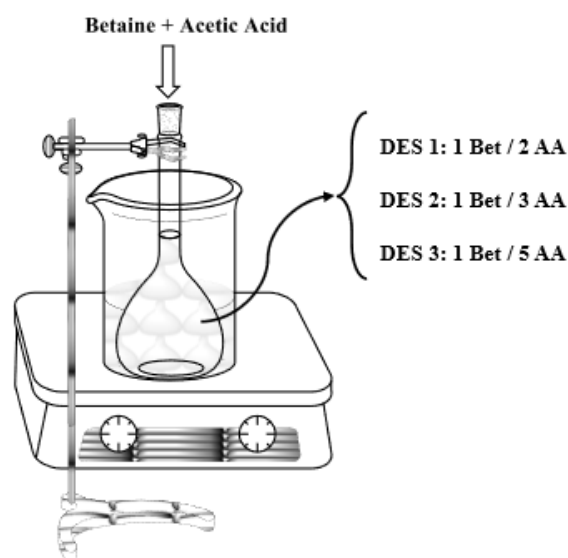
جدول ۱ اطلاعات مربوط به خلوص مواد و ترکیب شیمیایی و ساختار آن‌ها^a

Table 2 Information about the materials' purity and chemical composition and structures^a

Material	Molecular formula	Molar Mass(g/mol)	Mass fraction purity	Source	CAS no.	Molecular structure
Betaine	C ₅ H ₁₁ NO ₂	117.15	0.98	Sigma-Aldrich	107-43-7	
Acetic acid	C ₂ H ₄ O ₂	60.05	0.995	Merck Millipore	64-19-7	
Benzoic acid	C ₇ H ₆ O ₂	122.12	0.999	Merck Millipore	65-85-0	
Ethanol	C ₂ H ₅ OH	46.07	0.998	Merck Millipore	64-17-15	
Mesalazine	C ₇ H ₇ NO ₃	153.135	0.994	Kimiagaran Emrooz	89-57-6	
Deionized water	H ₂ O	18.02	0.996	Lab-made ^b	7732-18-5	

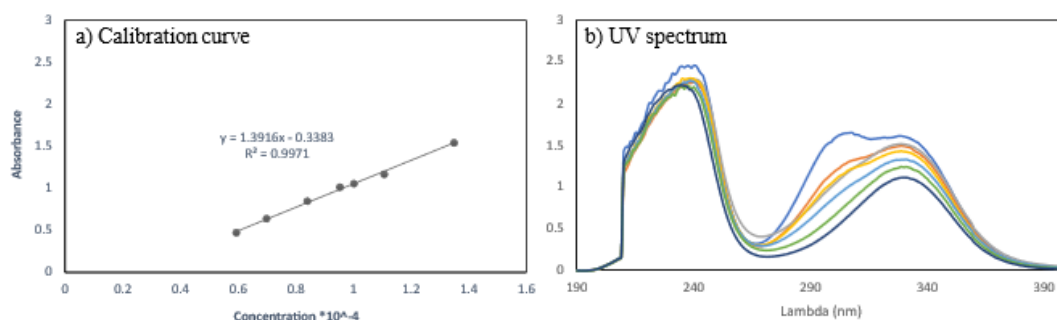
^a The purity of the employed chemicals was provided by the suppliers

^b Water specified as deionized with resistivity $\geq 18.2 \text{ M}\Omega\text{-cm}$



شکل ۱ طرحی از رویکرد آماده‌سازی DESها در این کار

Figure 1 A schematic of DESs preparation approach in this work



شکل ۲ (الف) منحنی کالیبراسیون (ب) جذب محلول‌های استاندارد مزالازین
Figure 2 (a) Calibration curve (b) Absorption of standard solutions of mesalazine



شکل ۳ روش تجربی برای اندازه‌گیری حلالیت دارو
Figure 3 Experimental approach to measure drug solubility

مطابق با آنتالپی مولی استاندارد $\Delta_{sol}H^0$ طبق معادله ۵ و انرژی آزاد گیبس استاندارد $\Delta_{sol}G^0$ طبق معادله ۶ است.

$$\Delta_{sol}H^0 = -R \cdot \text{slope} \quad (5)$$

$$\Delta_{sol}G^0 = -RT_{hm} \cdot \text{intercept} \quad (6)$$

آنتروپی استاندارد فرایند انحلال $\Delta_{sol}S^0$ با استفاده از معادله گیبس طبق معادله ۷ محاسبه شد [۲].

$$\Delta_{sol}S^0 = \frac{(\Delta_{sol}H^0 - \Delta_{sol}G^0)}{T_{hm}} \quad (7)$$

علاوه بر این، سهم نسبی آنتالپی ξ_H^{sol} و آنتروپی ξ_{TS}^{sol} انحلال در انرژی آزاد گیبس را می‌توان به ترتیب با استفاده از معادله‌های ۸ و ۹ تعیین کرد [۱۹].

$$\xi_H^{sol} = \frac{|\Delta_{sol}H^0|}{|\Delta_{sol}H^0| + |T_{hm}\Delta_{sol}S^0|} \quad (8)$$

$$\xi_{TS}^{sol} = \frac{|T_{hm}\Delta_{sol}S^0|}{|\Delta_{sol}H^0| + |T_{hm}\Delta_{sol}S^0|} \quad (9)$$

۳ نتایج و بحث

۳-۱ نتایج آزمون اعتبارسنجی

در ابتدا، صحت تجهیزات مورد استفاده در آزمایش و روش انجام آن با اندازه‌گیری انحلال‌پذیری اسیدبنزوتیک در آب خالص (با $\lambda_{max} = 227 \text{ nm}$) در بازه دمایی ۲۹۳/۱۵ تا ۳۱۳/۱۵ کلون بررسی شد. داده‌های انحلال‌پذیری به صورت نسبت مولی با مرجع [۲۰] در شکل ۴ مقایسه شده‌اند.

۲-۴ روش محاسبه خواص ترمودینامیکی فرایند انحلال

مطالعه خواص ترمودینامیکی انحلال، مانند تغییرات آنتالپی، آنتروپی و انرژی آزاد گیبس، اطلاعات ارزشمندی در مورد ماهیت مولکولی و انرژی‌های دخیل در فرایند انحلال فراهم می‌کند [۳]. با بررسی توابع ترمودینامیکی استاندارد انحلال، می‌توان بینش‌های عمیقی در مورد سازوکارهای مولکولی محرک این فرایندها به دست آورد [۱]. خواص ترمودینامیکی انحلال شامل تغییرات آنتالپی، آنتروپی و انرژی آزاد گیبس با استفاده از توابع ترمودینامیکی ظاهری و بر پایه معادلات Gibbs و Van't Hoff تعیین شدند. این معادلات برای محاسبه آنتالپی مولی استاندارد و انرژی آزاد گیبس برای سامانه‌های مورد بررسی، با فرض تعادل جامد-مایع، به کار گرفته شدند. معادله Van't Hoff (معادله ۳) برای استخراج این مقادیر مورد استفاده قرار گرفت و تحلیل جامع‌تری از فرایند انحلال فراهم کرد [۵]:

$$\ln x_{1,T} = -\frac{\Delta_{sol}H^0}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{hm}} \right)_p - \frac{\Delta_{sol}G^0}{RT_{hm}} \quad (3)$$

که در آن، $x_{1,T}$ نمایانگر نسبت مولی دارو در محلول، R ثابت گاز جهانی برابر $8.314 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ دمای محلول و T_{hm} دمای میانگین هارمونی است که با استفاده از معادله ۴ محاسبه می‌شود:

$$T_{hm} = \frac{N}{\sum_{i=1}^N \frac{1}{T}} \quad (4)$$

که در آن N تعداد داده‌های دمایی آزمایش است. در این کار، مقدار T_{hm} برابر با ۳۰۳ کلون است. با رسم $\ln x_{1,T}$ در مقابل $\left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{hm}} \right)$ با استفاده از معادله ۳، خطی مستقیم به دست آمد. شیب و عرض از مبدأ این خط به ترتیب

نتایج تجربی به‌دست‌آمده با داده‌های مرجع در توافق قابل‌قبولی قرار دارند.

۳۰۳/۱۵، ۳۰۸/۱۵ و ۳۱۳/۱۵ کلوین و در شش نسبت جرمی از DES شامل ۰/۰، ۰/۲، ۰/۴، ۰/۶، ۰/۸ و ۱/۰ از DES متشکل از بتائین و اسیداستیک با نسبت‌های مولی ۱:۲، ۱:۳ و ۱:۵ در آب، در جدول ۳ و شکل ۵ ارائه شده‌اند.

۲-۳ نتایج اندازه‌گیری حلالیت داروی مزالازین

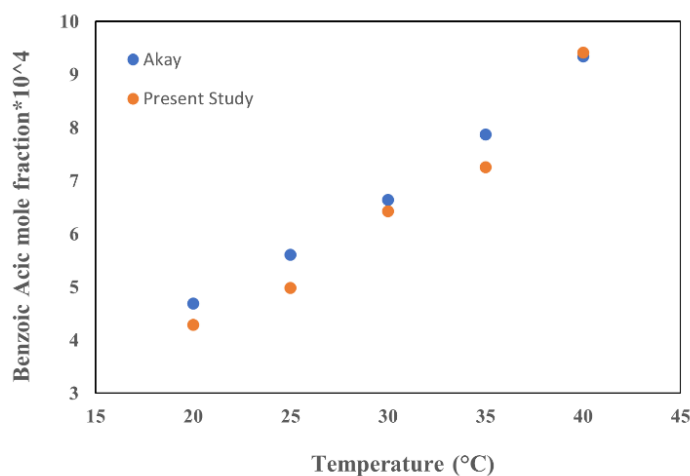
نتایج اندازه‌گیری انحلال‌پذیری مزالازین در پنج دمای ۲۹۳/۱۵، ۲۹۸/۱۵،

جدول ۳ نسبت مولی تجربی (حلالیت) مزالازین در دماهای مختلف (۲۹۳/۱۵ تا ۳۱۳/۱۵ کلوین)، نسبت مولی (۱:۲، ۱:۳ و ۱:۵) و کسر وزنی DESها (۰/۰، ۰/۲، ۰/۴، ۰/۶، ۰/۸ و ۱/۰)

Table 3 Experimental mole fraction (solubility) of mesalazine at different temperatures (293/15-313/15K), mole fraction (1:2, 1:3, and 1:5), and weight fraction of DES (0.0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, and 1.0)

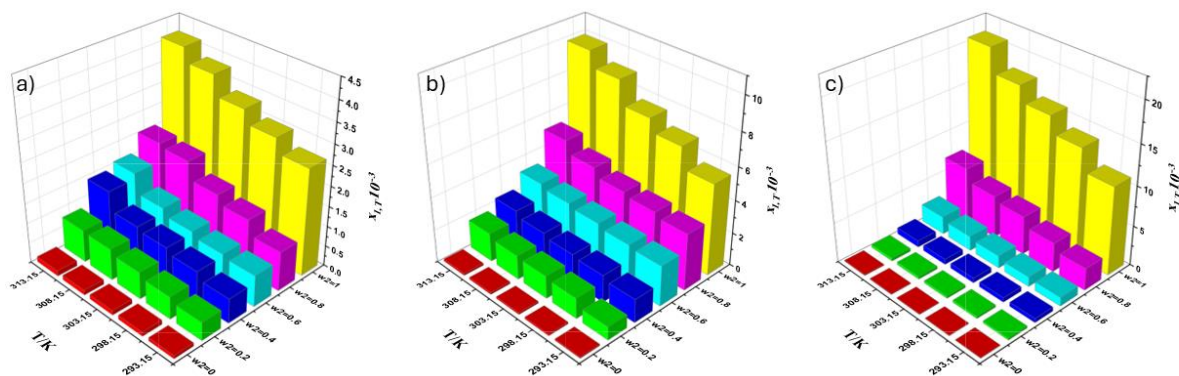
W _{DES}	$x \times 10^3$				
	T (K)				
	293/15	298.15	303.15	308.15	313/15
DES1 (Bet/AA (1:2))					
0.00	0.083	0.106	0.113	0.121	0.133
0.20	0.453	0.562	0.675	0.783	0.809
0.40	0.609	0.791	0.913	0.991	1.463
0.60	0.779	0.842	0.956	1.121	1.601
0.80	0.973	1.331	1.539	1.983	2.056
1.00	2.651	2.993	3.312	3.798	4.139
DES2 (Bet/AA (1:3))					
0.00	0.083	0.106	0.113	0.121	0.133
0.20	0.809	1.256	1.388	1.478	1.750
0.40	1.429	1.661	1.782	2.001	2.329
0.60	2.463	2.589	2.808	3.001	3.230
0.80	3.451	3.706	3.906	4.431	5.168
1.00	5.551	6.791	7.547	8.961	9.886
DES3 (Bet/AA (1:5))					
0.00	0.083	0.106	0.113	0.121	0.133
0.20	0.257	0.293	0.301	0.346	0.379
0.40	0.524	0.576	0.608	0.672	0.814
0.60	1.109	1.223	1.577	1.851	2.245
0.80	2.778	3.654	4.829	5.375	6.954
1.00	11.0756	13.763	15.795	17.703	20.671

^a Standard uncertainty (u) for pressure (P) and temperature (T): u (P) = 0.5 kPa, u (T) = 0.1 K



شکل ۴ مقایسه داده‌های حلالیت بنزوئیک‌اسید در آب با مرجع [۲۰]

Figure 4 Comparison of benzoic acid solubility data in water with reference [20]



شکل ۵ حلالیت تجربی مزالازین در محدوده دمایی ۲۹۳/۱۵ تا ۳۱۳/۱۵ کلوین، فشار اتمسفر (۸۵ کیلوپاسکال) و کسرهای جرمی DES برابر با ۰/۰،

۰/۲، ۰/۴، ۰/۶، ۰/۸ و ۱/۰، با نسبت‌های مولی (الف) DES1 (Bet/AA (1:2))، (ب) DES2 (Bet/AA (1:3)) و (ج) DES3 (Bet/AA (1:5))

Figure 5 Experimental solubility of mesalazine at temperatures range of 293/15 to 313/15 K, atmospheric pressure (≈ 85 kPa), and DES mass fractions of 0.0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, and 1.0, with molar ratios of (a) DES1(Bet/AA (1:2)), (b) DES2 (Bet/AA (1:3)), and (c) DES3 (Bet/AA (1:5))

۳۱۳/۱۵ کلوین، بیشترین حلالیت مزالازین در سامانه بتائین/اتیلن گلیکول $۲۰/۴۸ \times ۱۰^{-۳}$ گزارش شده است، درحالی‌که در سامانه بتائین/پروپیلن گلیکول $۹/۹۲ \times ۱۰^{-۳}$ مقدار حلالیت به‌دست آمده است [۲]. همچنین، در سامانه‌های مبتنی بر کولین کلراید مقادیر کمتری از حلالیت مشاهده شده است؛ به طوری‌که در کولین کلراید/اتیلن گلیکول مقدار حلالیت برابر $۴/۲۷ \times ۱۰^{-۳}$ و در کولین کلراید/پروپان دیول $۳/۵۴ \times ۱۰^{-۳}$ گزارش گردیده است [۴]. در مقایسه با این داده‌ها، مطابق جدول ۳، حلالیت مزالازین در سامانه Bet/AA (۱:۵) در همین دما برابر با $۲۰/۶۷ \times ۱۰^{-۳}$ اندازه‌گیری شد که بالاترین مقدار در میان سامانه‌های بررسی شده است. این موضوع نشان می‌دهد که حضور اسیداستیک به‌عنوان دهنده‌ی قوی پیوند هیدروژنی، نقشی مؤثرتر از گلیکول‌ها در بهبود انحلال‌پذیری مزالازین ایفا می‌کند. بنابراین، یافته‌های این پژوهش نه‌تنها هم‌راستا با مطالعات پیشین است، بلکه کارایی بالاتر ترکیب Bet/AA (۱:۵) را نیز در افزایش حلالیت این دارو به‌خوبی نشان می‌دهد.

۳-۳ نتایج اندازه‌گیری حلالیت داروی مزالازین

همان‌طور که پیش‌تر توضیح داده شد، نمودار $\ln x_{1,T}$ در برابر $(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{hm}})$ در شکل ۶ ترسیم شده‌اند.

مقادیر شیب و عرض‌ازمبدأ برای محاسبه خواص ترمودینامیکی انحلال در جدول ۴ ارائه شده است.

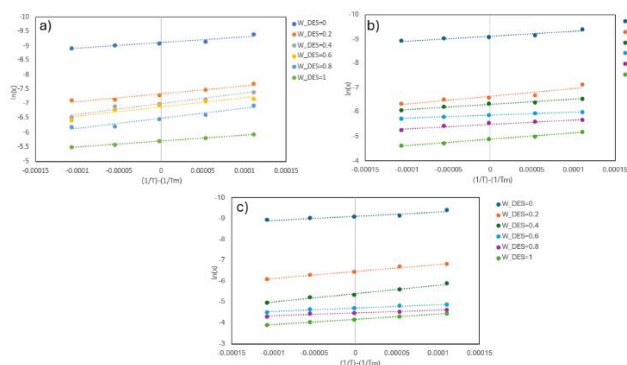
مقادیر $\Delta_{sol}H^0$ ، $\Delta_{sol}G^0$ ، $\Delta_{sol}S^0$ ، $\zeta_H^{sol}\%$ و $\zeta_{TS}^{sol}\%$ در جدول ۵ ارائه شده است.

بنابراین، مطابق جدول ۴، از دیدگاه ترمودینامیکی، مقادیر مثبت ΔH به‌دست‌آمده بیانگر آن است که فرایند انحلال مزالازین در این حلال‌ها گرماگیر است. این موضوع نشان می‌دهد که شکستن شبکه‌های داخلی مزالازین و برقراری پیوندهای جدید با اجزای DES نیازمند جذب انرژی از محیط (حرارت‌دهی) است. همچنین، مقادیر مثبت ΔS نشان‌دهنده افزایش بی‌نظمی و آزادی حرکتی مولکول‌ها پس از انحلال بوده که به نوبه‌ی خود فرایند حل‌شدن را تسهیل می‌کند. ترکیب این نتایج نشان می‌دهد که انحلال مزالازین نه‌تنها از نظر انرژی گرماگیر است، بلکه از منظر آنتروپی نیز فرایندی خودبه‌خودی و مطلوب به شمار می‌رود.

بر اساس داده‌های انحلال‌پذیری مشاهده می‌شود که با افزودن آب به حلال بوتکتیک عمقی، برهم‌کنش میان مولکول‌های موجود در محلول تغییر می‌کند. به‌دلیل وجود یون‌ها در محلول، آب دچار یونیزه‌شدن می‌شود و گروه H^+ حاصل از آب باعث می‌شود که آب آنیون‌ها را هیدراته کند. این امر از آن جهت است که آب به‌عنوان دهنده پیوند هیدروژنی (HBD) با اجزا وارد واکنش می‌شود، اما نمی‌تواند با بخش HBD حلال پیوند برقرار کند. در نتیجه، این ماده نمی‌تواند با بخش پذیرنده پیوند هیدروژنی (HBA) حلال یا دارو پیوند برقرار کند. بنابراین، برهم‌کنش بین DES و دارو کاهش یافته، منجر به کاهش حلالیت می‌شود.

علاوه بر اثر آب بر برهم‌کنش‌های مولکولی، فضاهای خالی بین مولکول‌ها نیز تحت تأثیر این ماده قرار می‌گیرند. از آنجاکه مولکول‌های آب اندازه کوچک‌تری دارند، این مولکول‌ها وارد این فضاهای خالی شده و آن‌ها را پر می‌کنند، که در نتیجه، فرایند انتقال جرم و در پی آن، انحلال‌پذیری، با افزایش مقدار آب کاهش می‌یابد. در نتیجه، با افزایش نسبت جرمی DES (w_{DES})، انحلال‌پذیری مزالازین افزایش می‌یابد. همچنین، در نسبت جرمی ثابت از DES‌ها، افزایش دما موجب افزایش انحلال‌پذیری دارو در مخلوط حلال می‌شود.

همان‌طور که از نتایج آزمایشگاهی دریافت می‌شود، با افزایش نسبت مولی دهنده پیوند هیدروژنی، انحلال‌پذیری در دمای ثابت و نسبت جرمی ثابت از DES نیز افزایش می‌یابد. افزایش نسبت دهنده پیوند هیدروژنی (HBD) در ترکیب DES نقش بسیار مهمی در بهبود انحلال‌پذیری مزالازین دارد. در واقع، مزالازین دارای گروه‌های عاملی $-NH_2$ و $-OH$ است که به‌طور مستقیم می‌توانند درگیر برهم‌کنش‌های هیدروژنی با گروه‌های $-COOH$ موجود در اسیداستیک (HBD) و همچنین با گروه‌های باردار موجود در بتائین (HBA) شوند. با افزایش مقدار HBD، تعداد پیوندهای هیدروژنی قابل تشکیل افزایش یافته، این موضوع موجب کاهش انرژی لازم برای انتقال دارو از حالت جامد به محیط محلول می‌شود. به بیان دیگر، شبکه‌ی هیدروژنی غنی‌تر و پایدارتر میان مولکول‌های دارو و حلال ایجاد می‌شود که منجر به افزایش قابل توجه حلالیت مزالازین در این سامانه‌ها می‌شود. برای ارزیابی بهتر نتایج این تحقیق، داده‌های به‌دست‌آمده با نتایج مطالعات پیشین در سامانه‌های حلال بوتکتیک عمیق دیگر مقایسه شد. در دمای



شکل ۶ نمودارهای $\ln x_{1,T}$ مقابل $\left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{hm}}\right)$ در (الف) DES1 (Bet/AA (1:2))، (ب) DES2 (Bet/AA (1:3)) و (ج) DES3 (Bet/AA (1:5))
Figure 6 Plots of $\ln x_{1,T}$ versus $\left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{hm}}\right)$ at (a) DES1 (Bet/AA (1:2)), (b) DES2 (Bet/AA (1:3)), and (c) DES3 (Bet/AA (1:5))

جدول ۴ مقدار شیب و عرض از مبدأ انحلال مزالازین در آب، DES های خالص مختلف و مخلوط‌های آن‌ها

Table 3 Value of slope and intercept of dissolution of mesalazine in water, different pure DESs, and their mixtures

W _{DES}	Slope	Intercept	R ²	Slope	Intercept	R ²	Slope	Intercept	R ²
	Bet/AA (1:2)			Bet/AA (1:3)			Bet/AA (1:5)		
0.00	-1983.0	-9.1163	0.9219	-1983.0	-9.1163	0.9219	-1983.0	-9.1163	0.9219
0.20	-2725.1	-7.3500	0.9574	-3149.2	-6.6489	0.8777	-3346.8	-6.4708	0.9853
0.40	-3625.7	-6.9977	0.9430	-2133.7	-6.3115	0.9854	-4083.3	-5.4051	0.9854
0.60	-3152.2	-6.8841	0.9905	-1265.3	-5.8764	0.9939	-1627.2	-4.7061	0.9643
0.80	-3491.8	-6.4887	0.9552	-1803.3	-5.4993	0.9473	-1317.2	-4.4668	0.9193
1.00	-2073.9	-5.7030	0.9969	-2632.1	-4.8808	0.9895	-2534.9	-4.1581	0.9977

جدول ۵ آنتالپی استاندارد، انرژی آزاد گیبس، آنتروپی انحلال مزالازین در آب، DES های خالص و مخلوط‌های آن‌ها

Table 4 Standard enthalpy, Gibbs free energy, entropy of dissolution of mesalazine in water, pure DESs, and their mixtures

W _{DES}	$\Delta_{sol}H^0$ (KJ/mol)	$\Delta_{sol}G^0$ (KJ/mol)	$\Delta_{sol}S^0$ (KJ/mol.K)	$\zeta_{H}^{sol}\%$	$\zeta_{TS}^{sol}\%$
	Bet/AA (1:2)				
0.00	16.486662	22.964117	-0.021379	71.79314	28.20686
0.20	22.656481	18.514777	0.01367	84.54483	15.45517
0.40	30.14407	17.627327	0.041311	70.65986	29.34014
0.60	26.207391	17.341167	0.029263	74.7211	25.2789
0.80	29.030825	16.345148	0.041869	69.59075	30.40925
1.00	17.242405	14.365956	0.009494	85.70272	14.29728
Bet/AA (1:3)					
0.00	16.486662	22.964117	-0.021379	71.79314	28.20686
0.20	26.18245	16.96412	0.031136	73.51275	26.48725
0.40	17.73958	15.89878	0.006076	90.59873	9.401265
0.60	10.5197	14.80275	-0.01414	71.06586	28.93414
0.80	14.99264	13.85283	0.003762	92.93471	7.065294
1.00	21.88328	12.29482	0.031647	69.53311	30.46689
Bet/AA (1:5)					
0.00	16.486662	22.964117	-0.021379	71.79314	28.20686
0.20	27.8253	16.30006	0.038039	70.71135	29.28865
0.40	33.94856	13.61554	0.067109	62.54159	37.45841
0.60	13.52854	11.85475	0.005524	88.98989	11.01011
0.80	10.9512	11.25195	-0.000990	97.32717	2.672833
1.00	21.07516	10.47433	0.034988	66.53354	33.46646

۴ نتیجه‌گیری

در این پژوهش، انحلال‌پذیری داروی مزالازین در سامانه‌های حلال بوتکتیک عمیق (DES) بر پایه بتائین و اسیداستیک با نسبت‌های مولی مختلف (۱:۲، ۱:۳، ۱:۵ و ۱:۵) و مخلوط‌های دوتایی آن‌ها با آب، در بازه دمایی ۲۹۳/۱۵ تا ۳۱۳/۱۵ کلوین به روش ظروف لرزان اندازه‌گیری و تحلیل شد. نتایج نشان داد که افزایش نسبت جرمی DES در مخلوط، در دمای ثابت، منجر به افزایش قابل توجه حلالیت مزالازین می‌شود. همچنین، در نسبت جرمی ثابت، افزایش دما اثر افزایشی بر حلالیت دارو داشت. بررسی اثر نسبت مولی دهنده پیوند هیدروژنی (HBD) نشان داد که بیشترین حلالیت در DES3 (Bet/AA (1:5)) حاصل شد که بیانگر نقش کلیدی افزایش توانایی ایجاد پیوند هیدروژنی در بهبود انحلال‌پذیری است.

تحلیل ترمودینامیکی با استفاده از معادلات Van't Hoff و Gibbs نشان داد که فرایند انحلال مزالازین در آب و DES‌ها گرماگیر (Endothermic) بوده، با مقادیر مثبت آنتالپی و آنتروپی همراه است، که بیانگر غالب بودن برهم‌کنش‌های گرماگیر و افزایش بی‌نظمی سامانه در طی انحلال است. از نظر سازوکار، نتایج نشان می‌دهند که افزودن DES به محیط، پیوندهای هیدروژنی قوی‌تری بین دارو و اجزای حلال ایجاد می‌کند و این امر به افزایش انحلال‌پذیری منجر می‌شود. در مقابل، حضور آب بیش از حد باعث کاهش این برهم‌کنش‌ها و اشغال فضاهای بین‌مولکولی می‌شود که اثر کاهش بر حلالیت دارد.

این نتایج علاوه بر ارائه داده‌های ارزشمند برای مدل‌سازی و پیش‌بینی حلالیت مزالازین، می‌تواند به طراحی سامانه‌های حلال نوین، بهینه‌سازی فرایندهای استخراج و تبلور در صنایع دارویی و توسعه راهبردهای بهبود فراهمی زیستی داروهای کم‌حلالیت کمک کند. همچنین، می‌تواند به‌عنوان مبنایی ارزشمند برای طراحی و توسعه سایر سامانه‌های DES در بهبود انحلال‌پذیری داروهای متعلق به کلاس IV سامانه BCS مورد استفاده قرار گیرند.

قدردانی نویسندگان

نویسندگان این پژوهش صمیمانه از حمایت مالی و امکانات پژوهشی فراهم‌شده توسط دانشگاه تربیت مدرس سپاسگزاری می‌نمایند.

تعرض منافع

برای نویسندگان تعارض منافی وجود ندارد.

سهم نویسندگان

فرشید سبحانی بازقلعه، به عنوان پژوهشگر اصلی (تولید پیش‌نویس اولیه مقاله، تحلیل داده‌ها، اصلاح و بازبینی مقاله)، با سهم ۶۰٪ و علی حق‌طلب به عنوان پژوهشگر فرعی (اصلاح و بازبینی مقاله) با سهم ۴۰٪ در این پژوهش سهم داشته‌اند.

منابع مالی

این پژوهش با حمایت مالی گرنت پژوهشی دانشگاه تربیت مدرس ویژه دانشجویان کارشناسی ارشد انجام شده است.

بیانیه هوش مصنوعی

از هوش مصنوعی صرفاً برای افزایش خوانایی و بهبود نگارش متن استفاده شده است و محتوای علمی مقاله کاملاً توسط نویسندگان تولید گردیده است.

مراجع

1. Shekaari H., Zafarani-Moattar M.T., Mokhtarpour M., and Faraji S., Exploring cytotoxicity of some choline-based deep eutectic solvents and their effect on the solubility of lamotrigine in aqueous media, *J. Mol. Liq.*, 283, 834-842, 2019.
2. Jafari P., Barzegar-Jalali M., and Jouyban A., Solubility of mesalazine in aqueous solutions of two betaine-based deep eutectic solvents at different temperatures: Data correlation and thermodynamic analysis, *J. Mol. Liq.*, 366, 120306, 2022.
3. Kamal A. and Haghtalab A., Experimental and thermodynamic modeling of cefixime trihydrate solubility in an aqueous deep eutectic system, *J. Mol. Liq.*, 304, 112727, 2020.
4. Amini T., Haghtalab A., and Seyf J.Y., Experimental study and thermodynamic modeling of mesalamine and azathioprine solubility in some choline chloride-based deep eutectic solvents, *J. Chem. Eng. Data*, 67(10), 3252-3267, 2022.
5. Abdkarimi F. and Haghtalab A., Solubility measurement and thermodynamic modeling of sertraline hydrochloride and clodogrel bisulfate in deep eutectic solvent of choline chloride and malonic acid, *J. Mol. Liq.*, 344, 117940, 2021.
6. Zarghampour A., Moradi M., Martinez F., Hemmati S., Rahimpour E., and Jouyban A., Solubility study of mesalazine in the aqueous mixtures of a deep-eutectic solvent at different temperatures, *J. Mol. Liq.*, 336, 116300, 2021.
7. Tajmir F. and Roosta A., Solubility of cefixime in aqueous mixtures of deep eutectic solvents from experimental study and modeling, *J. Mol. Liq.*, 303, 112636, 2020.
8. Li W., et al., Solubility modelling and thermodynamic properties of allopurinol in aqueous solutions of four deep eutectic solvents, *J. Chem. Thermodyn.*, 132, 363-372, 2019.
9. Moradi M., Haji Agha E.M., Hemmati S., Martinez F., Kuentz M., and Jouyban A., Solubility of 5-aminosalicylic acid in {N-methyl-2-pyrrolidone + ethanol} mixtures at T = (293.2 to 313.2) K, *J. Mol. Liq.*, 306, 112774, 2020.
10. Barzegar-Jalali M., Jafari P., and Jouyban A., Acetaminophen solubility in aqueous solutions of betaine-propylene glycol natural deep eutectic solvent at different temperatures, *J. Mol. Liq.*, 349, 118199, 2022.
11. Warmańska D., Nowosielski B., Szewczyk A., Ruszkowski J., and Prokopowicz M., Effect of choline chloride based natural deep eutectic solvents on aqueous solubility and thermodynamic properties of acetaminophen, *J. Mol. Liq.*, 323, 114834, 2021.
12. Shekaari H., Mokhtarpour M., Faraji S., and Zafarani-Moattar M.T., Enhancement of curcumin solubility by some choline chloride-based deep eutectic solvents at different temperatures, *Fluid Phase Equilib.*, 532, 112917, 2021.
13. Barzegar-Jalali M., Jafari P., and Jouyban A., Experimental determination and correlation of naproxen solubility in biodegradable low-toxic betaine-based deep eutectic solvents and water mixtures at 293/15 K to 313/15 K, *Fluid Phase Equilib.*, 560, 113508, 2022.
14. Shekaari H., Zafarani-Moattar M.T., Shayanfar A., and Mokhtarpour M., Effect of choline chloride/ethylene glycol or glycerol as deep eutectic solvents on the solubility and thermodynamic properties of acetaminophen, *J. Mol. Liq.*, 249, 1222-1235, 2018.

15. Mokhtarpour M., Basteholia N., Shekaari H., and Zafarani-Moattar M.T., Effect of choline-based ionic liquids as novel green solvents on the aqueous solubility enhancement and thermodynamic properties of acetaminophen, *J. Mol. Liq.*, 306, 112504, 2020.
16. Hajebrahimi S. and Roosta A., Solubility of acetaminophen in aqueous solutions of three natural deep eutectic solvents (NADESs) and individual components of the NADESs, *J. Mol. Liq.*, 316, 113867, 2020.
17. Abbott A.P., Capper G., Davies D.L., Rasheed R.K., and Tambyrajah V., Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures, *Chem. Commun.*, 1, 70-71, 2003.
18. Shekaari H., Zafarani-Moattar M.T., and Mokhtarpour M., Experimental determination and correlation of acetaminophen solubility in aqueous solutions of choline chloride based deep eutectic solvents at various temperatures, *Fluid Phase Equilib.*, 462, 100-110, 2018.
19. Li R., Yan H., Wang Z., and Gong J., Correlation of solubility and prediction of the mixing properties of ginsenoside compound K in various solvents, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 51(23), 8141-8148, 2012.
20. Akay S., Kayan B., Peña M.Á., Jouyban A., Martínez F., and Acree W.E., Expanding the equilibrium solubility and dissolution thermodynamics of benzoic acid in aqueous alcoholic mixtures, *Reactions*, 3(3), 392-414, 2022.