

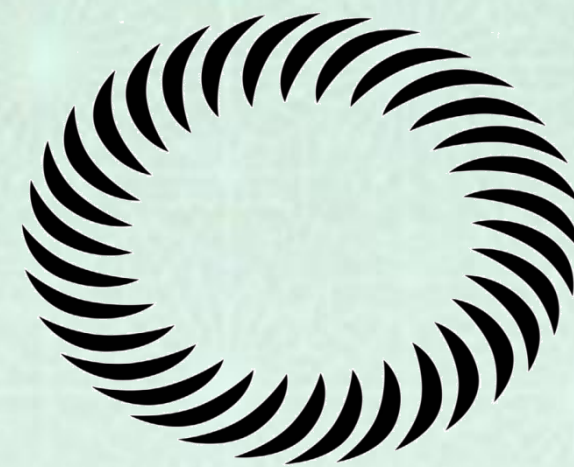


نمایشگاه هفته پژوهش و فناوری
دانشگاه صنعتی همدان
آذر 1404

اندازه‌گیری حلالیت ۳، ۵-دی ایزوپروپیل ۴-هیدروکسی بنزوئیک اسید در حلال‌های مختلف و مدلسازی ترمودینامیکی آن

آرمیتا سالاروند، جابر یوسفی سیف

گروه مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی همدان
Jaber.yousefi@hut.ac.ir



هفته ملی پژوهش و فناوری

چکیده

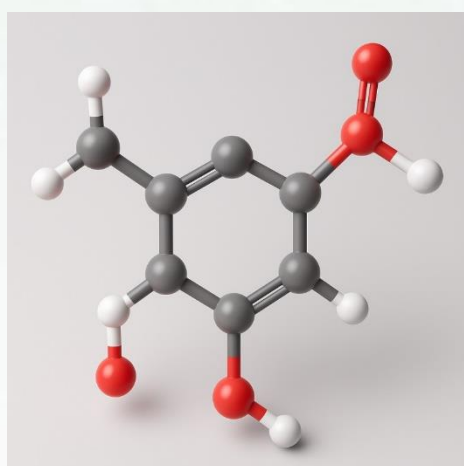
پروپوفول به‌عنوان یکی از داروهای اصلی بیهوشی، نیازمند فرایندی دقیق و کنترل‌شده در تولید است؛ زیرا در جریان سنتز آن ترکیبی میانی تشکیل می‌شود که اگر در محصول نهایی باقی بماند می‌تواند خلوص و کیفیت دارو را تحت تاثیر قرار دهد. این ترکیب، ۵،۳-دی ایزوپروپیل ۴-هیدروکسی بنزوئیک اسید نام دارد و حذف موثر آن برای اطمینان از ایمنی و عملکرد مناسب دارو ضروری است. یکی از بهترین روش‌ها برای جداسازی این ماده، بررسی میزان حلالیت آن در حلال‌های مختلف و بهره‌گیری از این تفاوت‌ها در مرحله کریستالیزاسیون است. شناخت این رفتار کمک می‌کند تا حلالی انتخاب شود که شرایط مناسبی برای جداسازی فراهم کند.

در این پژوهش، انحلال‌پذیری این ترکیب در مجموعه‌ای از حلال‌ها با ویژگی‌های متفاوت از جمله حلال‌های قطبی، غیر قطبی، آب‌دوست و آب‌گریز اندازه‌گیری خواهد شد. سپس داده‌های به دست آمده با مدل ضریب فعالیت NRTL-SAC تحلیل می‌گردد تا بتوان رفتار انحلال ماده را در محیط‌های مختلف با دقت بیشتری پیش‌بینی کرد. تحلیل‌های مدلسازی، امکان انتخاب حلال مناسب برای کریستالیزاسیون را فراهم می‌کند و می‌تواند به بهبود فرایند خالص‌سازی و افزایش کیفیت تولید داروی پروپوفول کمک کند.

واژه‌های کلیدی: ۵،۳-دی ایزوپروپیل ۴-هیدروکسی بنزوئیک اسید، حلال، حلالیت، مواد حد واسط دارویی، مدلسازی ترمودینامیکی

جدول ۱. بررسی حلالیت ۵،۳-دی ایزوپروپیل ۴-هیدروکسی بنزوئیک اسید در حلال‌های مختلف

حلال	محصول میانی
آب جوش	×
تولون	✓
اتیل استات	✓
نرمال هگزان	در دمای بالا حل می‌کند و در دمای پایین پس می‌زند
نرمال هپتان	×
نرمال بوتان	✓



شکل ۱. ساختار مولکولی ۵،۳-دی ایزوپروپیل ۴-هیدروکسی بنزوئیک اسید



نمودار ۱. راندمان محصولات به دست آمده برای یافتن ساعت بهینه

مقدمه

پروپوفول (۶،۲-دی ایزوپروپیل فنول) یک بیهوش‌کننده داخل وریدی سریع‌الاث‌ر با مدت اثر کوتاه و متابولیسم بالا است که به طور گسترده در مراقبت‌های ویژه استفاده می‌شود و از طریق ادرار دفع می‌شود. از آنجا که پروپوفول مستقیم وارد جریان خون می‌شود، لازم است با خلوص بسیار بالا تولید گردد؛ زیرا وجود هر نوع ناخالصی ممکن است به سلول‌ها آسیب رسانده و عملکرد اندام‌های حیاتی را مختل کند. ترکیب حد واسط ۵،۳-دی ایزوپروپیل ۴-هیدروکسی بنزوئیک اسید در مسیر سنتز پروپوفول نقش مهمی دارد و جداسازی درست آن برای حفظ خلوص و کیفیت داروی نهایی ضروری است. باقی‌ماندن این ماده به همراه سایر ناخالصی‌ها در فرایند سنتز می‌تواند به بروز پدیده آدامسی شدن در محصول منجر شود. این پژوهش با هدف بررسی سنتز ترکیب حد واسط و رفع چالش‌های این مسیر و بررسی عوامل ایجاد پدیده آدامسی شدن و ارائه راهکاری علمی برای کنترل آن انجام شده است تا این دارو با کیفیت مطلوبی حاصل شود.

اهداف و روش پژوهش

این پژوهش با چهار هدف اصلی طراحی شده است:

۱. پیشگیری از بروز پدیده آدامسی شدن در ترکیب حد واسط ۵،۳-دی ایزوپروپیل ۴-هیدروکسی بنزوئیک اسید
 ۲. بهبود روند خالص‌سازی ۵،۳-دی ایزوپروپیل ۴-هیدروکسی بنزوئیک اسید
 ۳. اندازه‌گیری دقیق حلالیت آن در مجموعه‌ای متنوع از حلال‌ها
 ۴. مدلسازی ترمودینامیکی رفتار انحلال با کمک مدل‌های NRTL-SAC و UNIQUAC-SAC.
- در مرحله نخست، بررسی‌های اولیه برای شناخت ویژگی‌های ماده و روند حل‌شوندگی آن انجام گرفت. سپس سنتز آزمایشگاهی ترکیب حد واسط انجام شد که در جریان آن مشکلاتی مانند تشکیل ناخالصی‌ها و ایجاد آدامسی شدن مشاهده گردید. به‌منظور رفع این مسائل، مجموعه‌ای از آزمون‌های حلالیت انجام شد تا موثرترین حلال برای فرایند کریستالیزاسیون شناسایی شود. در ادامه برای صرفه‌جویی در زمان و هزینه‌ها، تعداد محدودی از داده‌ها را به مدل‌های ترمودینامیکی می‌دهیم و رفتار مابقی حلال‌ها را از طریق مدلسازی پیش‌بینی می‌کنیم.

راهنمای پیشنهادی

با توجه به نتایج حاصل از پژوهش، بهینه‌سازی شرایط سنتز به‌منظور کاهش تشکیل ناخالصی‌ها و جلوگیری از آغاز پدیده آدامسی شدن ضروری به‌نظر می‌رسد. استفاده از ماده افزودنی شناسایی‌شده می‌تواند به‌عنوان یک راهکار مؤثر برای کنترل این پدیده به‌کار گرفته شود. همچنین انتخاب حلال مناسب بر اساس داده‌های حلالیت و اولویت‌دهی به گزینه‌هایی با مصرف کمتر و کارایی بالاتر، نقش مهمی در بهبود فرایند کریستالیزاسیون دارد. بهره‌گیری از مدل‌های ترمودینامیکی NRTL-SAC و UNIQUAC-SAC نیز می‌تواند در پیش‌بینی رفتار انحلال‌پذیری و کاهش نیاز به آزمایش‌های تکراری مؤثر باشد.

منابع

- [1] P. E. Marik, "Propofol: therapeutic indications and side-effects," *Current pharmaceutical design*, vol. 10, no. 29, pp. 3639–3649, 2004
- [2] Y. Huang, L. Zhu, M. Zeeshan, C. Jing, H. Li, and W. Li, "Design, synthesis, and activity evaluation of water-soluble propofol derivatives as anesthetic drugs," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 113, p. 129972, 2024
- [3] D. E. Withington, M. K. Decell, and T. A. Ayed, "A case of propofol toxicity: further evidence for a causal mechanism," *Pediatric Anesthesia*, vol. 14, no. 6, pp. 505–508, 2004
- [۴] G. Kneiseler *et al.*, "A rare case of propofol-induced acute liver failure and literature review," *Case Reports in Gastroenterology*, vol. ۴, no. ۱, pp. ۵۷–۶۵, ۲۰۱۰

تایید استاد راهنما

جابر یوسفی سیف
Jaber Yousefi Seyf

نام و امضا استاد راهنما : جابر یوسفی سیف

تایید تحصیلات تکمیلی :

تایید امور پژوهشی:

یافته‌های پژوهش

آزمایش‌های انجام شده تا این مرحله نشان می‌دهد که ترکیب حد واسط ۵،۳-دی ایزوپروپیل ۴-هیدروکسی بنزوئیک اسید با خلوص حدود ۷۰ درصد با موفقیت سنتز شده است. در ادامه بررسی‌ها، ماده‌ای مناسب برای جلوگیری از بروز پدیده آدامسی شدن شناسایی شد که توانست شرایط فرایندی را پایدارتر کند.

برای تعیین زمان بهینه واکنش، فرایند سنتز را آغاز کرده و در فواصل یک ساعته از محیط واکنش نمونه برداری کردیم. هر نمونه تا تشکیل کامل محصول نهایی پیش برده شد و راندمان آن مورد محاسبه قرار گرفت. تحلیل نتایج نشان داد که بالاترین بازده مربوط به نمونه برداشته شده در ساعت پنجم است با بازده ۶۴٪؛ بنابراین، زمان ۵ ساعت به عنوان زمان بهینه واکنش انتخاب شد.

محصول میانی به علت داشتن دو گروه ایزوپروپیل، رفتار کاملاً آب‌گریز از خود نشان می‌دهد؛ در آب جوش حل نمی‌شود، اما در حلال‌های آلی مانند تولون و اتیل استات به راحتی حل شده و در نرمال هگزان نیز بسته به دما، بین حل شدن و تشکیل کریستال تغییر حالت می‌دهد. این محصول در نرمال هپتان حل نشد و پس از افزودن مقدار قابل توجهی تولون حل شد ولی در دمای پایین ماده‌ای که پس زده شد حالت چسبنده و آدامسی داشت؛ از طرفی، محصول میانی در نرمال بوتان در دمای محیط به راحتی حل شد اما در دمای پایین چیزی پس نزد.

نتایج اولیه آزمون‌های حلالیت نیز بیانگر آن است که نرمال هگزان در پس زدن ترکیب حد واسط در دمای پایین عملکرد خوبی دارد اما در حل کردن این ترکیب در دمای بالا عملکرد قابل قبولی ندارد و مقدار مصرف حلال زیاد می‌باشد از این جهت نیاز به بررسی حلال‌های دیگر و یافتن گزینه‌های کارآمدتر وجود دارد. فرایند غربالگری و تکمیل آزمایش‌های حلالیت همچنان ادامه دارد تا بهترین حلال از نظر راندمان، مصرف و کارایی فرایندی مشخص شود.