



T.C.

**AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**İLAÇ ETKEN MADDELERİNİN
SAF ÇÖZÜCÜ VE ÇÖZÜCÜ KARIŞIMLARINDAKİ
ÇÖZÜNÜRLÜĞÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Savaş COŞKUN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Berkant KAYAN

AKSARAY, 2022



**T.C.
AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**İLAC ETKEN MADDELERİNİN
SAF ÇÖZÜCÜ VE ÇÖZÜCÜ KARIŞIMLARINDAKİ
ÇÖZÜNÜRLÜĞÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Savaş COŞKUN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Berkant KAYAN

AKSARAY, 2022

Aksaray Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 192305401 numaralı Yüksek Lisans öğrencisi, **Savaş COŞKUN** tarafından hazırlanan “**İLAÇ ETKEN MADDELERİNİN SAF ÇÖZÜCÜ VE ÇÖZÜCÜ KARIŞIMLARINDAKİ ÇÖZÜNÜRLÜĞÜNÜN ARAŞTIRILMASI**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Berkant KAYAN

.....

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Doç. Dr. Talat BARAN

.....

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Ersan TURUNÇ

.....

Mersin Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Tez Savunma Tarihi:/...../2022

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Doç. Dr. Mehmet Ali HINIS
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

DOĞRULUK BEYANI

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, akademik kurallara ve bilimsel etik, ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yol ve yardıma başvurmaksızın yazdığımı, yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu, çalışmamda kullandığım verilerin orijinalliğini ve her türlü intihalden uzak olduğunu beyan ederim.

Enstitü tarafından belli bir zamana bağlı olmaksızın, tezimle ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildiririm.

Savaş COŞKUN

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen ve bu süre zarfında her türlü kolaylığı sağlayan, bana yol gösteren değerli danışmanım Prof. Dr. Berkant KAYAN'a,

Laboratuvar çalışmalarım esnasında bilgisi ve yardımlarını esirgemeyen, bu yolda bana ışık tutan sevgili arkadaşım Dr. Sema AKAY'a,

Deneyisel çalışmalar sonucu elde edilen verilerin termodinamik hesaplamaları ve çözünürlüklerin modellenmesinde katkı sunan Kolombiya Ulusal Üniversitesi'nden Prof. Dr. Fleming MARTÍNEZ'e

Öğrenim hayatım boyunca beni hep destekleyen anneme ve babama, çalışmalarım süresince desteklerini gördüğüm eşime ve oğluma sonsuz teşekkür ederim.

Savaş COŞKUN
AKSARAY, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	3
2.1 Çözünürlük	3
2.1.1 Çözünürlüğün termodinamiği	3
2.1.2 İdeal çözeltilerde çözünürlük	5
2.1.3 Düzenli çözeltilerde çözünürlük	5
2.1.4 İdeal olmayan çözeltilerde moleküller arası etkileşimler	7
2.2 Jouyban-Acree Modeli	8
2.2.1 Teorik bölüm	9
2.3 Çözünürlüğe Etki Eden Faktörler	18
2.3.1 Çözünen-çözücü etkileşimi	18
2.3.2 Ortak iyon etkisi	19
2.3.3 Sıcaklık etkisi	19
2.4 İlaçların Sınıflandırılması	19
2.5 Çalışmalarda Kullanılan İlaç Etken Maddeleri	20
2.5.1 Kumarin	20
2.5.2 6-Metil kumarin	20
2.6 İlaçların İkili Karışım Sistemlerinde Tercihli Çözünmesi	21
2.6.1 Yöntemin detayları	23
2.7 Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC)	25
2.7.1 Uygulamalar	26
2.7.1.1 Faz değişimleri	26
2.7.1.2 Kimyasal kompozisyon değişimleri	26
2.7.1.3 Faz diyagramları uygulaması	26
2.7.1.4 Saflığın belirlenmesi	27
2.8 X-Işını Difraktometresi (XRD)	29
2.8.1 Prensibi	29
2.8.2 Kalitatif faz analizi (fazların tanımlanması)	32
2.8.3 Kantitatif faz analizi	33
2.8.4 Polimorfik numuneler	33
2.8.5 Standart kullanılan yöntemler	34
2.8.6 Amorf ve kristal fraksiyonların tahmini	34
2.8.7 Tek kristal yapı	35
2.9 Önceki Çalışmalar	35
3. MALZEME VE YÖNTEM	41
3.1 Kullanılan Kimyasallar	41
3.2 Kullanılan Cihazlar	41
3.3 Yöntem	42
3.3.1 Kumarinin çözünürlüğü ve kantitatif analizi	42
3.3.2 6-Metil kumarinin çözünürlüğü ve kantitatif analizi	43
3.3.3 Katı faz analizleri	44

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	46
4.1 Kumarinin Mol Fraksiyon Çözünürlüğü	46
4.1.1 Kumarinin çözünürlük tahmininde kullanılan modeller.....	50
4.1.2 Karışık çözücülerde kumarinin ideal çözünürlük ve aktivite katsayıları.	53
4.1.3 Çözünmenin görünür termodinamik fonksiyonları	55
4.1.4 Karışımın görünür termodinamik miktarları	58
4.1.5 Çözünmenin (solvasyon) termodinamik miktarları	60
4.1.6 Entalpi-entropi dengeleme (kompanzasyon) analizi	62
4.1.7 Kumarinin tercihli çözünmesi	64
4.2 6-Metil Kumarinin Mol Fraksiyon Çözünürlüğü	68
4.2.1 6-Metil kumarinin çözünürlük tahmininde kullanılan modeller.....	72
4.2.2 Karışık çözücülerde 6-metil kumarinin ideal çözünürlük ve aktivite katsayıları	73
4.2.3 Çözünmenin görünür termodinamik fonksiyonları	75
4.2.4 Karışımın görünür termodinamik miktarları	78
4.2.5 Entalpi-entropi dengeleme (kompanzasyon) analizi	80
4.2.6 6-Metil kumarinin tercihli çözünmesi	81
4.3 Kumarinin Katı Faz Karakterizasyonu.....	85
4.4 6-Metil Kumarinin Katı Faz Karakterizasyonu.....	90
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	95
KAYNAKLAR	96
ÖZGEÇMİŞ	105

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İLAÇ ETKEN MADDELERİNİN SAF ÇÖZÜCÜ VE ÇÖZÜCÜ KARIŞIMLARINDAKİ ÇÖZÜNÜRLÜĞÜNÜN ARAŞTIRILMASI

Savaş COŞKUN

Aksaray Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Berkant KAYAN

ÖZET

Dokuz sulu etanolik karışımın yanı sıra saf su ve saf etanol içindeki kumarin ve 6-metil kumarinin denge mol fraksiyon çözünürlükleri, (293,15 ile 323,15) K aralığında yedi sıcaklıkta belirlenmiştir. Bu karışımlardaki kumarin ve 6-metil kumarin çözünürlükleri, iyi bilinen korelasyon/tahmin modelleriyle ilişkilendirilmiştir. Çözünme, karıştırma ve çözme işlemleri için görünür termodinamik fonksiyonlar, yani Gibbs enerjisi, entalpi ve entropi, van't Hoff ve Gibbs denklemleri aracılığıyla hesaplanmıştır. Kumarin için entalpi-entropi ilişkisi, saf sudan $w_1 = 0,10$ karışımına negatif eğimli ancak bu karışımdan saf etanole pozitif eğimli olan entalpi - Gibbs çözünme enerjisi grafiğinde doğrusal değildi. Benzer şekilde, 6-metil kumarin için entalpi-entropi ilişkisi, saf sudan $w_1 = 0,20$ karışımına ve $w_1 = 0,90$ karışımından saf etanole negatif ancak $0,20 < w_1 < 0,90$ aralığında pozitif eğimli olan entalpi - Gibbs çözünme enerjisi grafiğinde doğrusal değildi. Buna göre, birinci durumda saf sudan $w_1 = 0,10$ karışımına kumarin transferi ve saf sudan $w_1 = 0,20$ karışımına 6-metil kumarin transferi entropi güdümlüdür, bu da başlangıçta bu ilaçların polar olmayan gruplarının etrafında "buzdağları" olarak sınırlanan su moleküllerinin salınmasına atfedilebilir. Aksi takdirde, $w_1 \geq 0,10$ karışımlarında kumarinin ve $0,20 < w_1 < 0,90$ karışımlarında 6-metil kumarinin daha polar çözücü sistemlerinden daha az polar olanlara transferi için yürütücü mekanizması, muhtemelen daha iyi ilaç çözünmesi nedeniyle entalpidir. Ayrıca, ters Kirkwood-Buff integralleri kullanılarak kumarin ve 6-metil kumarin'in suca zengin karışımlarda tercihen su molekülleri tarafından çözüldüğü, ancak sırasıyla $0,23 < x_1 < 1,00$ ve $0,24 < x_1 < 1,00$ karışımlarında tercihen etanol molekülleri tarafından çözüldüğü gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kumarin, 6-Metil kumarin, (Etanol + su) karışımları, Çözünürlük, Çözelti termodinamiği, Jouyban-Acree modeli, Tercihli çözme.

Temmuz, 2022; 105 sayfa

M. Sc. THESIS

INVESTIGATION THE SOLUBILITY OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS IN PURE SOLVENT AND SOLVENT MIXTURES

Savaş COŞKUN

Aksaray University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Berkant KAYAN

ABSTRACT

Equilibrium mole fraction solubilities of coumarin and 6-methylcoumarin in nine aqueous-ethanolic mixtures, as well as in neat water and neat ethanol, were determined at seven temperatures from (293.15 to 323.15) K. Coumarin and 6-methylcoumarin solubilities in these mixtures were correlated with well-known correlation/prediction models. Apparent thermodynamic functions, i.e. Gibbs energy, enthalpy, and entropy, for the dissolution, mixing and solvation processes, were computed by means of the van't Hoff and Gibbs equations. The enthalpy-entropy relationship for coumarin was non-linear in the plot of enthalpy vs. Gibbs energy of dissolution with negative slope from neat water to the mixture of $w_1 = 0.10$ but positive from this mixture to neat ethanol. Similarly, the enthalpy-entropy relationship for 6-methylcoumarin was non-linear in the plot of enthalpy vs. Gibbs energy of dissolution with negative slope from neat water to the mixture of $w_1 = 0.20$ and from the mixture of $w_1 = 0.90$ to neat ethanol but positive in the interval of $0.20 < w_1 < 0.90$. Accordingly, in the first case the coumarin transfer from neat water to the mixture of $w_1 = 0.10$ and the 6-methylcoumarin transfer from neat water to the mixture of $w_1 = 0.20$ are entropy-driven, which could be attributed to water molecules releasing, which were originally bounded as “icebergs” around the non-polar groups of these drugs. Otherwise, enthalpy is the driving mechanism for the transfer of coumarin in $w_1 \geq 0.10$ mixtures and 6-methylcoumarin in $0.20 < w_1 < 0.90$ mixtures from more polar solvent systems to less polar ones, possibly due to better drug solvation. Moreover, by using the inverse Kirkwood-Buff integrals it is observed that coumarin and 6-methylcoumarin are preferentially solvated by water molecules in water-rich mixtures but preferentially solvated by ethanol molecules in mixtures of $0.23 < x_1 < 1.00$ and $0.24 < x_1 < 1.00$, respectively.

Keywords: Coumarin, 6-Methylcoumarin, (Ethanol + water) mixtures, Solubility, Solution thermodynamics, Jouyban-Acree model, Preferential solvation.

July, 2022; 105 pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Çözelti sürecindeki varsayımsal adımlar.	6
Şekil 2.2. Kumarin molekül yapısı.	20
Şekil 2.3. 6-Metil kumarin molekül yapısı	21
Şekil 2.4. Saflığın belirlenmesi.	27
Şekil 2.5. Bragg yasasına göre bir kristal tarafından x-ışınlarının kırınımı.....	30
Şekil 2.6. Bir maddenin 5 farklı katı fazı için toplanan x-ışını toz kırınım desenleri (A-D kristali formlarının yoğunlukları normalize edilmiştir)	31
Şekil 4.1. Saf su (üstte) ve saf etanolde (altta) sıcaklığın fonksiyonu olarak kumarinin (x_3) mol fraksiyonu çözünürlüğü, ○: bu çalışma, ●: Huang vd., (2019).	47
Şekil 4.2. 298,15 K (üst) ve 313,15 K (alt)'da {etanol (1) + su (2)} karışım bileşiminin fonksiyonu olarak kumarinin (x_3) mol fraksiyon çözünürlüğü, ○: Bu çalışma, ●: Huang vd., (2019).	48
Şekil 4.3. Farklı sıcaklıklarda {etanol (1) + su (2)} karışımlarının Hildebrand çözünürlük parametresinin fonksiyonu olarak kumarinin (x_3) mol fraksiyon çözünürlüğü, ○: $T = 293,15$ K; ●: $T = 298,15$ K, Δ : $T = 303,15$ K, $\blacktriangle$: $T = 308,15$ K, $\square$: $T = 313,15$ K, $\blacksquare$: $T = 318,15$ K, $\diamond$: $T = 323,15$ K.	49
Şekil 4.4. Bazı {etanol (1) + su (2)} çözücü sistemlerinde kumarinin çözünürlüğünün van't Hoff grafiği. ○: $w_1 = 0,00$ (saf su), ●: $w_1 = 0,10$; Δ : $w_1 = 0,20$; $\blacktriangle$: $w_1 = 0,30$; $\square$: $w_1 = 0,40$; $\blacksquare$: $w_1 = 0,50$; $\diamond$: $w_1 = 0,60$; $\blacklozenge$: $w_1 = 0,70$; $\times$: $w_1 = 0,80$; $+$: $w_1 = 0,90$; $*$: $w_1 = 1,00$ (saf etanol).	56
Şekil 4.5. Kumarin (3)'in {etanol (1) + su (2)} karışımlarında $T = 298,15$ K'de çözünme süreci için $\Delta_{\text{soln}}H^\circ - \Delta_{\text{soln}}G^\circ$ entalpi-entropi dengeleme grafiği	63
Şekil 4.6. $T = 298,15$ K'de kumarin (3)'in saf sudan (2) {etanol (1) + su (2)} karışımlarına transferinin Gibbs enerjisi.	65
Şekil 4.7. $T = 298,15$ K'de {etanol (1) + su (2)} karışımlarında etanol ile kumarinin tercihi solvasyon parametreleri ($\delta x_{1,3}$).	68
Şekil 4.8. Farklı sıcaklıklarda {etanol (1) + su (2)} karışımlarında etanolün kütle fraksiyonunun (solda) ve Hildebrand çözünürlük parametresinin (sağda) fonksiyonu olarak 6-metil kumarinin (x_3) mol fraksiyon çözünürlüğü. ○: $T = 293,15$ K; ●: $T = 298,15$ K, Δ : $T = 303,15$ K, $\blacktriangle$: $T = 308,15$ K, $\square$: $T = 313,15$ K, $\blacksquare$: $T = 318,15$ K, $\diamond$: $T = 323,15$ K.	70
Şekil 4.9. $T = 298,15$ K'da {etanol (1) + su (2)} karışımlarında Hildebrand çözünürlük parametresinin fonksiyonu olarak 6-metil kumarin (○) ve kumarinin (Δ) mol fraksiyon çözünürlüğü.	71
Şekil 4.10. 6-metil kumarin (3)'in bazı {etanol (1) + su (2)} çözücü sistemlerinde çözünürlüğünün van't Hoff grafiği. ○: $w_1 = 0,00$ (saf su), ●: $w_1 = 0,10$, $\square$: $w_1 = 0,20$, $\blacktriangle$: $w_1 = 0,30$, $\square$: $w_1 = 0,40$ $\blacksquare$: $w_1 = 0,50$, $\diamond$: $w_1 = 0,60$ $\blacklozenge$: $w_1 = 0,70$, $\square$: $w_1 = 0,80$, $+$: $w_1 = 0,90$, $\square$: $w_1 = 1,00$ (saf etanol).	76
Şekil 4.11. 6-metil kumarin (3)'in {etanol (1) + su (2)} karışımlarında $T_{\text{hm}} = 307,8$ K'da çözünme işlemi için $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ ve $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ entalpi-entropi dengeleme grafiği.	81
Şekil 4.12. 6-metil kumarin (3)'in saf sudan (2) {etanol (1) + su (2)} karışımlarına $T = 298,15$ K'de transferinin gibbs enerjisi.	82

Şekil 4.13. 6-metil kumarin (○) ve kumarinin (Δ) etanol ile {etanol (1) + su (2)} karışımlarında $T = 298,15\text{ K}$ 'de tercih edilen çözme parametreleri (Cárdenas vd., 2013).	84
Şekil 4.14. Orijinal kumarinin DSC termogramı.	85
Şekil 4.15. Saf suda kristalize olan kumarinin DSC termogramı.	85
Şekil 4.16. Etanol-su karışımında (0,5:0,5) kristalize olan kumarinin DSC termogramı.	86
Şekil 4.17. Saf etanolde kristalize olan kumarinin DSC termogramı.	86
Şekil 4.18. Orijinal kumarinin XRD spektrumu.	87
Şekil 4.19. Saf suda kristalize olan kumarinin XRD spektrumu.	87
Şekil 4.20. Etanol-su karışımında (0,5:0,5) kristalize olan kumarinin XRD spektrumu.	87
Şekil 4.21. Saf etanolde kristalize olan kumarinin XRD spektrumu.	88
Şekil 4.22. Orijinal kumarinin FT-IR spektrumu.....	88
Şekil 4.23. Saf suda kristalize olan kumarinin FT-IR spektrumu.....	89
Şekil 4.24. Etanol-su karışımında (0,5:0,5) kristalize olan kumarinin FT-IR spektrumu.	89
Şekil 4.25. Saf etanolde kristalize olan kumarinin FT-IR spektrumu.....	90
Şekil 4.26. Orijinal 6-metil kumarinin DSC termogramı.	91
Şekil 4.27. Saf suda kristalize olan 6-metil kumarinin DSC termogramı.....	91
Şekil 4.28. Etanol-su karışımında (0,5:0,5) kristalize olan 6-metil kumarinin DSC termogramı.	92
Şekil 4.29. Saf etanolde kristalize olan 6-metil kumarinin DSC termogramı.	92
Şekil 4.30. Orijinal 6-metil kumarinin XRD spektrumu.	93
Şekil 4.31. Saf suda kristalize olan 6-metil kumarinin XRD spektrumu.....	93
Şekil 4.32. Etanol-su karışımında (0,5:0,5) kristalize olan 6-metil kumarinin XRD spektrumu.....	94
Şekil 4.33. Saf etanolde kristalize olan 6-metil kumarinin XRD spektrumu.....	94

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Çözünürlük tanımlaması (EP 10.8, 5.11.).....	3
Çizelge 2.2. Faz değişimleri ve gözlenebilecek geçişler.	26
Çizelge 4.1. Kumarinin (x_3) {etanol (1) + su (2)} karışımlarında çeşitli sıcaklıklarda ve $p = 90$ kPa'da deneysel ve ideal mol fraksiyon çözünürlüğü.	46
Çizelge 4.2. Fedors yöntemine göre kumarinin iç enerjisi, molar hacmi ve hildebrand çözünürlük parametresi.....	50
Çizelge 4.3. CNIBS/R-K ile modifiye wilson modelleri için model sabitleri ve ortalama yüzde sapmaları (MPD).	52
Çizelge 4.4. Çeşitli sıcaklıklarda ve $p = 90$ kPa'da {etanol (1) + su (2)} karışımlarında kumarinin aktivite katsayıları.	54
Çizelge 4.5. $T = 298,15$ K ve $p = 90$ kPa'da kumarin (3)'in {etanol (1) + su (2)} karışımlarında çözünme işlemlerine göre görünür termodinamik fonksiyonlar.	57
Çizelge 4.6. $T = 298,15$ K ve $p = 90$ kPa'da kumarin (3)'in {etanol (1) + su (2)} karışımlarında karıştırma işlemlerine göre görünür termodinamik fonksiyonlar.	59
Çizelge 4.7. $T = 298,15$ K ve $p = 90$ kPa'da kumarin (3)'in {etanol (1) + su (2)} karışımlarında çözünme işlemlerine göre görünür termodinamik fonksiyonlar.	61
Çizelge 4.8. $T = 298,15$ K'de {etanol (1) + su (2)} karışımlarında kumarin (3)'in tercihli çözünmesiyle ilgili bazı özellikler.....	67
Çizelge 4.9. 6-metil kumarinin (x_3) {etanol (1) + su (2)} karışımlarında çeşitli sıcaklıklarda ve $p = 90$ kPa'da deneysel ve ideal mol fraksiyon çözünürlüğü.	69
Çizelge 4.10. Fedors yöntemine göre 6-metil kumarinin iç enerjisi, molar hacmi ve hildebrand çözünürlük parametresi.	71
Çizelge 4.11. Çeşitli sıcaklıklarda ve $p = 90$ kPa'da {etanol (1) + su (2)} karışımlarında 6-metil kumarinin (γ_3) aktivite katsayıları.	74
Çizelge 4.12. 6-metil kumarin (3)'in {etanol (1) + su (2)} karışımlarında $T_{hm} = 307,8$ K ve $p = 90$ kPa'da çözünme işlemlerine göre görünür termodinamik fonksiyonlar.....	77
Çizelge 4.13. 6-metil kumarin (3)'in {etanol (1) + su (2)} karışımlarında $T_{hm} = 307,8$ K ve $p = 90$ kPa'da karıştırma işlemlerine göre görünür termodinamik fonksiyonlar.	79
Çizelge 4.14. 6-metil kumarin (3)'in {etanol (1) + su (2)} karışımlarında $T = 298,15$ K'de tercihli çözünmesiyle ilgili bazı özellikler.	83

SİMGELER VE KISALTMALAR

CNIBS/R-K	Kısmen karışan ideal ikili çözücü / Redlich-Kister
DSC	Diferansiyel tarama kalorimetrisi
EP	Avrupa farmakopesi
FT-IR	Fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektrometresi
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
IKBI	Ters Kirkwood-Buff integralleri
MPD	Ortalama yüzde sapma
XRD	X-ışını kırımı
cm	Santimetre
dk	Dakika
g	Gram
ΔH	Entalpi değişimi
ΔG	Gibbs serbest enerji değişimi
ΔS	Entropi değişimi
K	Kelvin
kPa	Kilopaskal
κ_T	Karışımların izotermal sıkıştırılabilirliği
MΩ	Megaohm
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
MPa	Megapaskal
μL	Mikrolitre
μm	Mikrometre
nm	Nanometre
<i>p</i>	Atmosfer basıncı
<i>R</i>	İdeal gaz sabiti
R^2	Korelasyon katsayısı
<i>T</i>	Sıcaklık
T_{hm}	Ortalama harmonik sıcaklık
<i>V</i>	Çözünenin molar hacmi
<i>u</i>	Standart belirsizlik
x_1	Etanol (1)'ün mol fraksiyonu
x_3^{id}	Çözünenin ideal çözünürlüğü
w_1	Etanol (1)'ün kütle fraksiyonu
δ	Hildebrand çözünürlük parametresi
γ	Çözünenin aktivite katsayısı

1. GİRİŞ

Çözücü bileşiminin bir fonksiyonu olarak çözeltideki bileşiklerin denge çözünürlüğü, özellikle farmasötik endüstrisinde birçok işlem için önemli bir adımdır. Bu bağlamda, çözünürlük; farmasötik ürün tasarımı, gelecekteki ürün geliştirme basamaklarında ve formülasyon çalışmalarında kilit bir rol oynamaktadır. Çünkü bu özellik doğrudan bir ilacın farmakokinetik özellikleri ve sonuç olarak insan organizması üzerindeki etkileri ile ilgili olduğu için büyük miktarda sulu çözünürlük verileri gerektirmektedir. Bu nedenle fizyolojik koşullar altında yetersiz çözünürlüğe sahip adayların gelişmesini önlemek için farmasötik ürün keşfinin erken aşamalarında ele alınmalıdır (Cárdenas vd., 2013; Jabbari ve Khosravi, 2018; Jouyban, 2010; Mota vd., 2009; Shoghi vd., 2009; Waterbeemd ve Testa, 2008). Ek olarak, ekstraksiyon, kristalizasyon ve saflaştırmayı içeren ayırma proseslerinde en uygun çözücünün seçilmesinde bileşiklerin saf çözücüler ve çözücü karışımlarındaki çözünürlük verileri gereklidir (Akay vd., 2021d,e; Jabbari ve Khosravi, 2018). Bunun dışında, çözünürlüğün sıcaklığa bağımlılığı, karışımdaki yardımcı çözücü türleri tarafından çözünenin tercihli çözünme analizinin değerlendirilmesine ve ayrıca çözünme işleminde yer alan moleküler mekanizmalar hakkında bilgi sağlayan ilgili termodinamik analizin yapılmasına izin vermektedir (Akay vd., 2021e; Cárdenas vd., 2013; Jabbari ve Khosravi, 2018).

Farmasötiklerin karakterizasyonunda sulu ortamdaki çözünürlük çok önemlidir. Bununla birlikte, yeni ilaçların çözünürlük verileri literatürde çok fazla bulunmamaktadır. Deneysel ölçümlerde de bazı karmaşıklıklar vardır: doğruluğu ve güvenilirliği elde etmek zordur. Ek olarak, ilaç etken maddelerinin farklı çözücülerdeki veya çözücü karışımlarındaki çözünürlük ölçümleri oldukça zaman alıcı ve maliyetlidir. Dolayısıyla, öngörücü bir yöntem en çok istenen yöntem olacaktır. Bu anlamda, farklı saf çözücülerde ve çözücü karışımlarında ilacın çözünürlüğünü tahmin etmek ve ilişkilendirmek için birçok çözünürlük modeli geliştirilmiştir. Bu modeller, süreyi kısaltabilmekte ve çözünürlük belirleme maliyetini azaltabilmektedir. Ayrıca, yapılan çalışmalarda daha fazla veri elde edildikçe, geliştirilen modeller daha geniş bir organik bileşik yelpazesine uygulanabilir hale gelecek ve bileşiklerin çözünürlüklerini öngörmede kullanılabilecektir.

Bu anlamda, bu çalışmanın temel amaçlarından biri; saf çözücü ve çözücü karışımlarındaki farklı grup ilaç etken maddeler için deneysel çözünürlük veri tabanını genişletmektir. Bir diğeri de; Kısmen Karışan İdeal İkili Çözücü / Redlich-Kister (CNIBS/R-K) modeli, modifiye Wilson modeli, Yalkowsky'nin log-lineer modeli ve Jouyban-Acree modeli gibi tahmin modellerinin bu etken maddelerin çözünürlüklerini ilişkilendirmede veya tahmin etmede kullanımını değerlendirmek olup modele uyum gösteren çözücü karışımlarındaki çözünürlüğün ve çözücü bileşiminin çözeltiler termodinamiği üzerine etkisini incelemektir. Bu çalışmadan elde edilen çözünürlük verileri de kristalizasyon araştırmalarındaki (katı + sıvı) faz dengesi ile ekstraksiyon işlemlerindeki (sıvı + sıvı) faz dengesini anlamada önemli bir rol oynayacak ve daha doğru modellerin oluşturulmasına imkan sunarak mevcut çözünürlük tahmin modellerinin uygulama alanlarının gelişmesine katkıda bulunacaktır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 Çözünürlük

Çözünürlük, belirli bir miktarda çözücü içinde tamamen çözünebilen bir maddenin maksimum miktarı olarak tanımlanır. Kimya, fizik, gıda bilimi, farmasötik ve biyolojik bilimler gibi araştırma alanlarında temel bir kavramı temsil eder. Bir maddenin çözünürlüğü, farmasötik alanda özellikle önemli hale gelir, çünkü çoğu zaman bir ilaç maddesinin biyoyararlanımını kontrol eden önemli bir faktörü temsil eder. Ayrıca, çözünürlük ve çözünürlükle ilgili özellikler, ilaç maddelerinin yapısı ve olası moleküller arası etkileşimler açısından da önemli bilgiler sağlayabilir. Bu nedenlerle, kapsamlı bir çözünürlük bilgisi, farmasötik bilim adamlarının bir ilaç maddesi hakkında ideal bir anlayış geliştirmesine, ilaç maddesinin nihai formunu belirlemesine, dozaj formlarının geliştirilmesi ve prosesi için gerekli bilgilere olanak sağlar (Gong vd., 2007).

Çözünürlüğün temel termodinamiği, çözünürlük ile çözünenin ve çözücünün doğası arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarır.

EP' de çözünürlük ile aşağıdaki tanımlamalar yapılmıştır.

Çizelge 2.1. Çözünürlük tanımlaması (EP 10.8, 5.11.).

Tanım	1 birim çözünen için gereken çözücü
Çok çözünür	< 1
Serbestçe çözünür	1-10
Çözünür	10-30
Eser miktarda çözünür	30-100
Az çözünür	100-1000
Çok az çözünür	1000-10000
Pratikte çözünmez	> 10.000

2.1.1 Çözünürlüğün termodinamiği

Bir maddenin denge çözünürlüğü onun doymuş çözeltisindeki çözünenin konsantrasyonu olarak tanımlanır. Çözünenler ve çözücüler gaz, sıvı veya katı

olabileceğinden çözeltiler için dokuz olasılık vardır. Bunlar arasında en sık karşılaşılan çözünürlük davranışı, sıvı çözücü içinde çözünmüş katı çözünenleri içerir (Gong vd., 2007).

Belirli bir doymuş çözelti sistemi için, çözeltideki çözünmüş madde ile çözünmemiş katı madde dinamik bir denge durumundadır. Bu koşullar altında, çözünme hızı çökeltme hızına eşit olmalıdır ve bu nedenle çözeltideki çözünenin konsantrasyonu (aynı sıcaklık korunduğu sürece) sabit kalır (Gong vd., 2007).

Dengedeki iki faz için (2.1), iki fazdaki bileşenin kimyasal potansiyeli, μ_i , eşit olmalıdır:

$$\mu_{\text{çözün}} = \mu_{\text{katı}} \quad (2.1)$$

Molar serbest enerji olarak da bilinen kimyasal potansiyel denklem (2.2)'deki gibi tarif edilebilir:

$$\mu = \mu^\circ + RT \ln a \quad (2.2)$$

μ° : Çözünen molekülün referans durumundaki kimyasal potansiyeli

a : Çözeltideki çözünenin aktivitesi

Bir çözeltideki bir bileşenin aktivitesi, aktivite katsayısı γ ve mol fraksiyonu X 'in çarpımı olarak denklem (2.3)'deki gibi tanımlanır.

$$a = \gamma X \quad (2.3)$$

Doymuş bir çözeltide çözünen B için:

$$a_{\text{katı}} = a_{\text{çözün}} = \gamma_B X_B \quad (2.4)$$

veya

$$X_B = a_{\text{kat}} / \gamma_B \quad (2.5)$$

Denklem (2.4) ve (2.5)'e göre, bir maddenin çözünürlüğü, çözünmemiş katının aktivitesi ile orantılı ve aktivite katsayısı ile ters orantılı olacaktır.

2.1.2 İdeal çözeltilerde çözünürlük

İdeal çözelti, çözeltideki tüm bileşenlerin aktivite katsayısının bire eşit olduğu bir çözelti olarak tanımlanır. Bu şartlar altında, denklem (2.6)'daki gibi çözünmüş çözünenin aktivitesi, katının aktivitesi ve çözünmüş çözünenin molar çözünürlüğü eşit olacaktır (Gong vd., 2007).

$$a_{\text{katı}} = a_{\text{çözünen}} = X_B \quad (2.6)$$

Katının mutlak aktivitesi, seçilen referans veya standart duruma bağlıdır ve olağan uygulama, çözelti sıcaklığındaki saf çözünen maddenin aşırı soğutulmuş sıvı halini standart birim aktivite durumu olarak almaktır. Erime noktasından daha düşük sıcaklıklarda, çözünenin sıvı hali, katı halinden daha az kararlıdır, bu da karşılık gelen katının aktivitesini birden az yapar (Gong vd., 2007).

İdeal bir çözeltide, çözünen-çözünen, çözücü-çözücü ve çözünen-çözücü moleküller arası kuvvetlerin etkileşiminin tamamen aynı olmasını gerektirir. Bu nedenle, iki çözünen molekül ile iki çözücü molekül arasındaki bağların kopması ve daha sonra çözünen ve çözücü molekülleri arasında yeni bağlar oluşturulmasıyla ilişkili net enerji değişimi sıfır olmalıdır. İdeal çözeltilerde oluşumu sırasında ısı alışverişi ve hacim değişimi gözlenmez (Gong vd., 2007).

2.1.3 Düzenli çözeltilerde çözünürlük

Pratikte ideal çözeltilerle nadiren karşılaşılır ve pratik olarak farmasötik açıdan ilgi çekici tüm çözeltiler karakter olarak ideal değildir. Bu tür ideal olmayan çözeltiler için, çözünenin aktivite katsayısı (γ_B) bire eşit değildir, çünkü çözünen-çözünen, çözücü-çözücü ve çözünen-çözücü etkileşimlerinin aralığı önemlidir, denklem (2.7) ve (2.8). Bu nedenle ideal olmayan çözeltilerin özelliklerini tahmin etmek için aktivite katsayısının etkisi dikkate alınmalıdır (Gong vd., 2007).

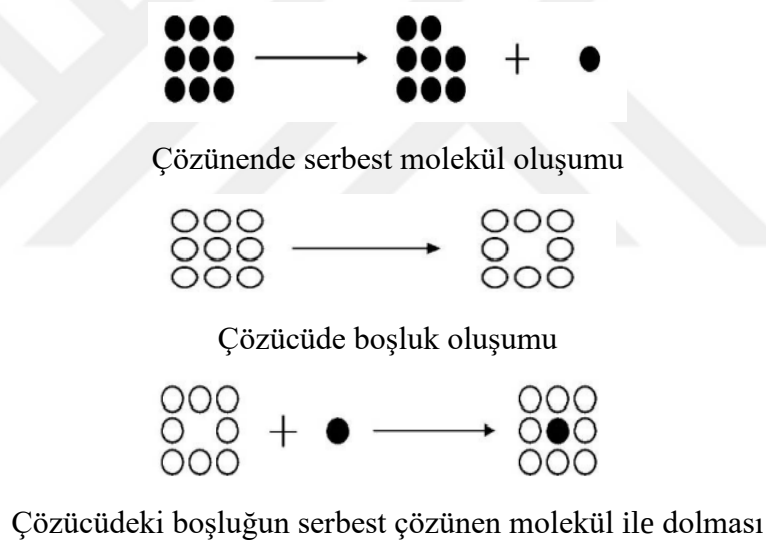
$$X_B = a_B / \gamma_B \quad (2.7)$$

$$\ln X_B = \ln a_B - \ln \gamma_B \quad (2.8)$$

a_B , çözünmüş çözünen ve çözünmemiş katının aktivitesidir, bu standart birim aktivite durumu olarak varsayımsal aşırı soğutulmuş sıvı kullanılarak değerlendirilebilir.

Düzenli bir çözelti için, moleküller arası çözünen-çözünen, çözücü-çözücü ve çözünen-çözücü etkileşimleri farklı olduğundan, karıştırma enerjisi ve karıştırma entalpisi ihmal edilebilir değildir. Bununla birlikte, karıştırma sırasında toplam hacmin hala değişmediği varsayılır (Gong vd., 2007).

Düzenli bir çözeltideki aktivite katsayısı, çözünen ve çözücünün karışımına eşlik eden moleküller arası etkileşim enerjilerindeki değişiklikler dikkate alınarak tahmin edilebilir. Bu amaçla, çözelti süreci, Şekil 2.1.' de gösterilen üç adıma ayrılabilir. İlk adım, bir çözünen molekülün saf çözünen fazından buhar fazına çıkarılmasından oluşacaktır, ikinci adım, bir çözünen molekülün oluşturulması olacaktır. Çözünen molekülün dahil edilmesi için çözücüdeki boşluk ve üçüncü adım, serbest çözünen molekülün çözücüde oluşturulan boşluğu doldurduğu süreçtir (Higuchi, 1949; Hildebrand ve Scott, 1950; Martin, 1993).



Şekil 2.1. Çözelti sürecindeki varsayımsal adımlar.

Çözünen-çözünen, çözücü-çözücü ve çözünen-çözücü çiftlerinin potansiyel enerjisi w_{BB} , w_{AA} ve w_{AB} olarak tanımlanır. İlk adımda, katıdaki iki bitişik çözünen molekül arasındaki çözünen-çözünen etkileşimini kırmak için $2w_{BB}'$ ye eşit bir enerji soğurulmalıdır. Çözünen molekül buhar fazına çıkarıldıktan sonra, çözünen maddede oluşturulan boşluk kapanır, bu da w_{BB}' ye eşit bir enerji açığa çıkararak, çözünen molekülün serbest bırakılmasıyla ilişkili net enerji değişimini w_{BB}' ye eşit hale getirir. İkinci adımda, bir çift çözücü molekülünü ayırmak ve çözücüde çözünen molekülün kaplayabileceği bir boşluk oluşturmak için w_{AA}' ya eşit enerji emilir. Son olarak, katı

fazından serbest kalan çözünen molekül, çözücüdeki boşluğa sokulur, iki çözünen-çözücü etkileşimi oluşturur ve $2W_{AB}$ ' ye eşit bir enerji açığa çıkarır (Gong vd., 2007).

Toplam potansiyel enerji değişimi, Δu , $\Delta u = W_{AA} + W_{BB} - 2W_{AB}$

2.1.4 İdeal olmayan çözeltilerde moleküller arası etkileşimler

Düzenli çözelti teorisi kullanılarak çözünürlüğün tahmini, genellikle çözünen ve çözücü karakter olarak polar olduğunda başarısız olur. Çözünen ve çözücü molekülleri arasında var olan dipol-dipol, dipol-indüklenmiş dipol, yük transferi ve hidrojen bağı etkileşimleri, çözeltinin serbest enerjisini azaltabilir ve çözünürlüğü artırabilir. Bu çözeltilerde aktivite katsayısının birden küçük olması düzenli çözelti teorisi ile açıklanamayacak bir gerçektir. Polar çözeltilerdeki dipol-dipol, dipol-indüklenmiş dipol ve hidrojen bağı etkileşimleri moleküler yönelime yol açabilir, ki bu karıştırma entropisini azaltma eğiliminde olacaktır. Çözünürlük davranışının daha iyi anlaşılması için çözeltide yer alan kuvvetlerin doğası ve kuvvetlerin çözünürlük üzerindeki etkisi açıkça önemlidir (Gong vd., 2007).

Coulomb etkileşimi, karşı iyonlar arasında bir değerlik kuvvetidir ve aşırı durumlarda, bir katyon-anyon çifti, çözeltide güçlü bir iyon-dipol etkileşimi oluşturabilir. Bu tür etkileşimler, polar olmayan çözücü sistemlerde çözünen iyonik maddeler için daha önemli olma eğiliminde olacaktır, ancak polar çözücülerde daha az olacaktır. Bu eğilimler, tuzların neden polar çözücülerde çözünürken polar olmayan çözücülerde çözünmeme eğiliminde olduğuna dair bir fikir vermektedir (Gong vd., 2007).

Van Der Waals kuvvetleri, elektrolit olmayan maddeler arasındaki önemli moleküller arası etkileşimleri temsil eder ve dipol-dipol, dipol-indüklenmiş dipol ve indüklenmiş dipol-indüklenmiş dipol kuvvetleri olarak kategorize edilebilir. Polar moleküller, tanım gereği, kalıcı bir dipol momentine sahip olacak ve zıt yüklü kısımlarla veya kalıcı dipol momentlerine sahip diğer moleküllerle etkileşime girecektir. Dipol-dipol etkileşimi, oryantasyon etkisi veya Keesom kuvveti olarak bilinir (Gong vd., 2007).

Hidrojen bağlarının güçleri, büyüklük olarak Van Der Waals kuvvetlerinininkine benzerdir, ancak aynı zamanda bir kovalent bağ tarzında da yönelimlidir. Hidrojen bağı, moleküler çiftleri stabilize etme ve entalpiyi düşürme eğilimindedir, ancak aynı zamanda ilgili molekülleri yönlendirme ve entropiyi düşürme eğilimindedir. Hidrojen

bağının çözünürlük üzerindeki etkisi karmaşıktır ve analiz, duruma göre ilerlemelidir. Bir kristaldeki geniş moleküller arası hidrojen bağı, serbest enerjiyi düşürme eğiliminde olacaktır, bu dengeleme etkisi çözünen maddenin aktivitesini azaltarak ve çözünürlüğü düşürme eğiliminde olacaktır. Bununla birlikte, çözünen ve çözücü molekülleri arasında oluşan hidrojen bağları, aktivite katsayısını düşürme eğiliminde olacak ve bu etki, çözünürlüğün artmasına yol açacaktır (Gong vd., 2007).

2.2 Jouyban –Acree Modeli

Birçok kimyasal/farmasötik alanda farklı sıcaklıklarda karıştırılmış çözücülerin özelliklerinin bilinmesi gereklidir ve bu özelliklerin olası tüm bileşimlerde ve karıştırma sıcaklıklarında deneysel olarak ölçülmesi mümkün değildir. Bu sınırlamayı kapatmak için, matematiksel modeller tahmin amacıyla veya yeniden belirleme için olası aykırı değerlerin tespiti için kullanılabilir. Çözücü karışımlarının özellikleri, çözünürlük/çözünürlük giderme kapasitesi, karışık çözücülerde çözünenlerin iyonlaşması, ilaçların kimyasal kararlılığı, viskozite, yoğunluk, dielektrik sabiti, ses hızı ve diğer kimyasal/fiziksel özelliklerdir (Jouyban, 2010). Bu özellikler arasında, çözücü karışımlarının çözünürlüğü/çözünürlüğünün giderilmesi, endüstriyel ve pratik uygulamalar açısından en dikkat çekici olanlarıdır. Çoğu kristalizasyon işleminde, bir anti-çözücü ilavesini kullanır ve çözelti sıcaklığındaki eşzamanlı değişiklikleri içerir. Çözücü karışımlarında ilaç çözünürlüğü, deneysel modellerden teorik veya yarı teorik modellere kadar çok çeşitli denklemler kullanılarak matematiksel olarak temsil edilir. Bu modeller farklı matematiksel görünümlere sahiptir ve araştırmacılar anlaşılması daha zordur. Jouyban-Acree denklemi ile, çözücü bileşimi ve sıcaklığa göre karışık çözücülerdeki çeşitli özellikleri hesaplayan basit bir model geliştirilmiştir. Modelin görünümü benzersizdir ve farklı model sabitleri setleri kullanılarak model en doğru hesaplamaları sağlar (Jouyban ve Acree, 2018).

Farmasötik alanda, izin verilen zehirli olmayan bir organik çözücünün su ile karıştırılması olan yardımcı çözücü, ilaçların sulu çözünürlüğünü arttırmak için en yaygın tekniktir. Yardımcı çözücü fenomeninin farklı alanlarda geniş kapsamlı uygulamaları vardır. Bir ilacın karışık çözücülerdeki çözünürlük davranışı, farmasötik kimyager için bazı teorik temeller sağlar. Susuz çözücü karışımların yardımcı çözücüsü farmasötik açıdan da önemlidir, çünkü karışımlar, ilaçların saflaştırılması için sentez ortamı veya yeniden kristalizasyon çözücüleri olarak kullanılabilir. Sulu

çözeltiliye bir yardımcı çözücünün eklenmesi, ilacın kimyasal kararlılığını, çözünenin asit ayrışma sabitlerini, viskozitesini, yoğunluğunu, kırılma indisini ve çözeltilinin yüzey gerilimini de etkileyebilir ve bu da yardımcı çözücülerin farmasötik uygulamalarında akılda tutulmalıdır.

Yardımcı çözücü modelleri geliştirmenin temel amaçlarından biri, araştırmacıların karışık çözücülerdeki çözünür çözünürlüğü veya diğer fiziko-kimyasal özellikleri minimum sayıda deneyden Sardari ve Jouyban (2013), Vahdati vd. (2013), Jouyban-Gharamaleki vd. (2001), Jouyban vd. (2002) veya hatta deneysel veriler olmadan tahmin etmelerini sağlamasıdır. Korelasyonel denklemler kullanılarak ikili çözücülerde çözünürlük tahmininin yetersiz deneysel veri noktaları kullanıldığında başarısız olabileceği ve kabul edilemez hatalar ürettiği gösterilmiştir (Barzegar-Jalali ve Jouyban-Gharamaleki, 1997). Bu, çok büyük hataların gözlemlendiği mono-çözücülerde Jouyban vd. (2008) çözünenin çözünürlüğünü tahmin etmek ve / veya hatta ilişkilendirmek de mümkün değildir (Jouyban, 2010).

Türetilen denklemde, Jouyban-Acree modelini ve modifiye edilmiş versiyonlarını türetmek ve ayrıca kimyasal/farmasötik alandaki pratik uygulamalarını gözden geçirmektedir. Temel modeller ve yeni uzantıları, modellerin mevcut doğruluk testi ile birlikte tartışılmıştır.

2.2.1 Teorik bölüm

Cebirsel karıştırma kuralı Yalkowsky ve Roseman, (1981) veya Yalkowsky'nin log-lineer modeli denklem (2.9)'daki gibi ifade edilir:

$$\ln x_1^{Sat} = x_2^0 \ln(x_1^{Sat})_2 + x_3^0 \ln(x_1^{Sat})_3 \quad (2.9)$$

burada x_1^{Sat} , çözünenin mol fraksiyonu çözünürlüğüdür, x_2^0 ve x_3^0 , çözünenin yokluğunda çözücü 1 ve 2'nin fraksiyonlarıdır, $(x_1^{Sat})_2$ ve $(x_1^{Sat})_3$, sırasıyla mono-çözücü 1 ve 2'deki mol fraksiyonu çözünürlüğünü gösterir. Model denklem (2.10)'daki gibi şu şekilde yeniden düzenlenebilir:

$$\ln x_1^{Sat} = \ln(x_1^{Sat})_3 + \left[\ln \frac{(x_1^{Sat})_2}{(x_1^{Sat})_3} \right] x_2^0 = \text{Intercept} + \text{Slope} \cdot x_2^0 \quad (2.10)$$

Log-linear modelin dayandığı ana varsayımlar şunlardır: a) bir çözücünün çözücü karışımına aktarılmasının serbest enerjisi, mono-çözücülerdeki karşılık gelen enerjilerin toplamıdır, b) çözücü moleküller bir karışımında mono-çözücülerde olduğu gibi davranırlar c) çözünen bir molekülü çevreleyen çözücülerin 1 ve 2 numaralı çözücülerin karışım oranı d) çözelti içindeki çözünen maddenin molar hacmi, çözücüler 1 ve 2'nin molar hacimlerinden çok farklı değildir e) çözünenin bozulması, çözünmesi veya çözücü aracılı polimorfik geçişleri meydana gelmez (Li ve Yalkowsky, 1994). Bununla birlikte, bu varsayımların çoğu, ikili çözücü karışımlarındaki çözünenlerin çözünürlüğüne uygulanamaz, bu nedenle model gerçek deneysel verilerden nispeten büyük sapmalar üretir (Barzegar-Jalali ve Jouyban-Gharamaleki, 1997).

Neredeyse ideal ikili çözücü / Redlich-Kister denklemi (CNIBS / R-K), hem iki gövdeli hem de üç gövdeli etkileşimlerden gelen katkıları içeren termodinamik bir karıştırma modelinden türetilmiştir. Model, log-linear modele bazı ek parametrelere sahiptir ve denklem (2.11)'deki gibi ifade edilir:

$$\ln x_1^{Sat} = x_2^0 \ln(x_1^{Sat})_2 + x_3^0 \ln(x_1^{Sat})_3 + x_2^0 x_3^0 \sum_{i=0}^n S_i (x_2^0 - x_3^0)^i \quad (2.11)$$

Burada S_i , model sabitlerini temsil eder ve n 0, 1, 2 veya 3 olabilir (Acree, 1992). Bilgilendirici bir not olarak, CNIBS / R-K modelinin kökeni, 1977'de Acree ve Bertrand tarafından ikili çözücü karışımlarında iyotun çözünürlüğünü açıklayan bir makaleye kadar izlenebilir. CNIBS / R-K denklemi, Neredeyse İdeal İkili Çözücü Modelinin Eq XX' dir (Acree ve Bertrand, 1997). $1 - (x_1^{Sat})_{i=2,3}$ yada karışım=1'e Redlich-Kister denklemi tarafından verilen ilk ikili çözücü karışımının fazla Gibbs enerjisidir, örneğin denklem (2.12);

$$\Delta G_{23}^{ex} = x_2^0 x_3^0 \sum_{i=0}^3 S_i (x_2^0 - x_3^0)^i \quad (2.12)$$

Redlich-Kister matematiksel temsili, ikili bir sıvı karışımın aşırı Gibbs enerjisinin bileşime göre nasıl değiştiğini tanımlamak için çok popüler bir denklemdir (ve hala öyle).

İkili bir karışım iki gövdeli (B) etkileşimleri (1-1, 2-2 ve 1-2), üç cisimli (T) etkileşimleri (1-1-1, 2-2-2, 1-1-2, 1-2-2 ve 1-2-1) çok daha az ölçüde içerir ve daha

yüksek dereceli etkileşimler de mümkündür, ancak kapsamları genellikle ihmal edilebilir. Tüm olası iki cisimli etkileşimsel enerjilerden (u_m^B) 1 ve 2 numaralı bileşenlerin rastgele karıştırılması (2.13)'deki gibi sunulabilir:

$$u_m^B = x_1^2 u_{11}^B + x_2^2 u_{22}^B + 2x_1 x_2 u_{12}^B \quad (2.13)$$

ve tüm olası üçlü etkileşim enerjilerinden (u_m^T), denklem (2.14):

$$u_m^T = x_1^3 u_{111}^T + x_2^3 u_{222}^T + 3x_1 x_2 (x_1 u_{112}^* + x_2 u_{122}^*) \quad (2.14)$$

Sonsuz seyreltmede rastgele olmayan bir karışımda, görünür etkileşimsel enerjiler (u_{112}^* veya u_{122}^*) ampirik olarak şu şekilde temsil edilebilir, denklem (2.15), (2.16):

$$u_{112}^* = u_{112}^T (1 - c_1 x_1^2) \quad (2.15)$$

$$u_{122}^* = u_{122}^T (1 - c_2 x_2^2) \quad (2.16)$$

burada c_1 ve c_2 eğriye uyan parametrelerdir.

Denklem (2.14)'te x_1^3 'ü $x_1^2(1 - x_2)$ ve x_2^3 'ü $x_2^2(1 - x_1)$ ile değiştirerek şunları elde edebilirsiniz, denklem (2.17):

$$u_m^T = x_1^2(1 - x_2)u_{111}^T + x_2^2(1 - x_1)u_{222}^T + 3x_1 x_2 (x_1 u_{112}^* + x_2 u_{122}^*) \quad (2.17)$$

veya denklem (2.18);

$$u_m^T = x_1^2 u_{111}^T - x_1^2 x_2 u_{111}^T + x_2^2 u_{222}^T - x_1 x_2^2 u_{222}^T + x_1 x_2 [3(x_1 u_{112}^* + x_2 u_{122}^*)] \quad (2.18)$$

u_{112}^* ve u_{122}^* 'nin (2.15) ve (2.16) denklemlerdeki eşdeğer terimlerle değiştirilmesi sonucu denklem (2.19), (2.20) ve (2.21) elde edilir:

$$u_m^T = x_1^2 u_{111}^T - x_1^2 x_2 u_{111}^T + x_2^2 u_{222}^T - x_1 x_2^2 u_{222}^T + x_1 x_2 [3(x_1 u_{112}^T (1 - c_1 x_1^2) + x_2 u_{122}^T (1 - c_2 x_2^2))] \quad (2.19)$$

$$u_m^T = x_1^2 u_{111}^T + x_2^2 u_{222}^T + x_1 x_2 [3x_1 u_{112}^T - 3c_1 x_1^3 u_{112}^T + 3x_2 u_{122}^T - 3c_2 x_2^3 u_{122}^T - x_1 u_{111}^T - x_2 u_{222}^T] \quad (2.20)$$

$$u_m^T = x_1^2 u_{111}^T + x_2^2 u_{222}^T + x_1 x_2 [x_1 (3u_{112}^T - u_{111}^T) + x_2 (3u_{122}^T - u_{222}^T) - 3c_1 x_1^3 u_{112}^T - 3c_2 x_2^3 u_{122}^T] \quad (2.21)$$

Üç cisimli etkileşim terimleri arasındaki farklar (yani $3u_{112}^T - u_{111}^T$ ve $3u_{122}^T - u_{222}^T$) eşit kabul edilebilir ve bunlar denklem (2.22)'deki gibi tanımlanabilir:

$$3u_{112}^T - u_{111}^T = 3u_{122}^T - u_{222}^T = \delta u_{T,12} \quad (2.22)$$

Daha sonra denklem (2.21), (2.23)'deki gibi yazılabilir:

$$u_m^T = x_1^2 u_{111}^T + x_2^2 u_{222}^T + x_1 x_2 [x_1 \delta u_{T,12} + x_2 \delta u_{T,12} - 3c_1 x_1^3 u_{112}^T - 3c_2 x_2^3 u_{122}^T] \quad (2.23)$$

veya denklem (2.24);

$$u_m^T = x_1^2 u_{111}^T + x_2^2 u_{222}^T + x_1 x_2 [\delta u_{T,12} (x_1 + x_2) - 3c_1 x_1^3 u_{112}^T - 3c_2 x_2^3 u_{122}^T] \quad (2.24)$$

$(x_1 + x_2)$ terimi 1'e eşittir, bu nedenle denklem (2.25)'deki ifade edilir;

$$u_m^T = x_1^2 u_{111}^T + x_2^2 u_{222}^T + x_1 x_2 [\delta u_{T,12} - 3c_1 x_1^3 u_{112}^T - 3c_2 x_2^3 u_{122}^T] \quad (2.25)$$

Yukarıda fark edildiği gibi, iki gövdeli ve üç gövdeli etkileşimler ana etkileşimlerdir ve daha yüksek dereceli etkileşimler göz ardı edilebilir. Bu yüzden denklem (2.26) ve (2.27) gibi ifade edilir;

$$u_m = u_m^B + u_m^T \quad (2.26)$$

$$u_m = x_1^2 u_{11}^B + x_2^2 u_{22}^B + 2x_1 x_2 u_{12}^B + x_1^2 u_{111}^T + x_2^2 u_{222}^T + x_1 x_2 [\delta u_{T,12} - 3c_1 x_1^3 u_{112}^T - 3c_2 x_2^3 u_{122}^T] \quad (2.27)$$

daha ileri düzeyde yeniden düzenlenirse;

$$u_m = x_1^2 (u_{11}^B + u_{111}^T) + x_2^2 (u_{22}^B + u_{222}^T) + x_1 x_2 [(2u_{12}^B + \delta u_{T,12}) + x_1^3 (-3c_1 u_{112}^T) + x_2^3 (-3c_2 u_{122}^T)] \quad (2.28)$$

Denklem (2.28)'deki parantez içindeki terimler sabit değerlerdir ve bunları $\mathcal{E}$ terimler olarak tanımlayabiliriz, buna göre denklem (2.29) ifade edilirse:

$$u_m = x_1^2 \mathcal{E}_{11} + x_2^2 \mathcal{E}_{22} + x_1 x_2 [\mathcal{E}_{12} + x_1^3 (-3c_1 u_{112}^T) + x_2^3 (-3c_2 u_{122}^T)] \quad (2.29)$$

Model, entropik katkının Rault yasası tarafından tanımlandığını varsayar, daha sonra u_m aşırı Helmholtz enerjisine dönüştürülür, denklem (2.30):

$$A^{ex} = u_m - x_1^2 \mathcal{E}_{11} - x_2^2 \mathcal{E}_{22} = x_1 x_2 (A_0 + A_1 x_1^3 + A_2 x_2^3) \quad (2.30)$$

Burada, $A_0 = -(\varepsilon_{11} + \varepsilon_{22} - \varepsilon_{12})$, $A_1 = -3c_1 u_{112}^T$, ve $A_2 = -3c_2 u_{122}^T$

İkili çözücü bir karışımdaki kristalin elektrolit olmayan bir çözünenin çözünürlüğü, Raoult yasasına dayanan Gibbs serbest karıştırma enerjisinin ideal katkısının eklenmesi ve elde edilen denklemin ayırt edilmesiyle matematiksel olarak temsil edilebilir, denklem (2.31):

$$G^{mix} = RT[n_1 \ln x_1 + n_2 \ln x_2 + n_3 \ln x_3] + n_1 x_2 [a_0^{(12)} + a_1^{(12)} x_1^3 + a_2^{(12)} x_2^3] + n_1 x_3 [a_0^{(13)} + a_1^{(13)} x_1^3 + a_2^{(13)} x_3^3] + n_2 x_3 [a_0^{(23)} + a_1^{(23)} x_2^3 + a_2^{(23)} x_3^3] \quad (2.31)$$

Çözünen mol sayısına göre, $\mu_1 - \mu_1^0 = \partial G^{mix} / \partial n_1$, T , P , n_2 ve n_3 sabitini tutarken, bu farklılaşma şunları sağlar, denklem (2.32):

$$\mu_1 - \mu_1^0 = RT \ln a_1^{solid} = RT \ln x_1^{sat} + x_2^0 [a_0^{(12)} + a_2^{(12)} x_2^{03}] + x_3^0 [a_0^{(13)} + a_2^{(13)} x_3^{03}] - x_2^0 x_3^0 [a_0^{(23)} + 4a_1^{(23)} x_2^{03} + 4a_2^{(23)} x_3^{03}] \quad (2.32)$$

Çözünürlük yeterince küçük olduğunda, $x_1^{sat} = 0$ ve $x_i^0 = x_i$ 'dir. Bu varsayıma göre, mol fraksiyonları, çözünenin yokluğunda ikili çözücü karışımının başlangıç bileşimine atıfta bulunur ve a_1^{solid} katı çözünenin aktivitesidir. Denklem (2.32)'nin her iki tarafını da 1 ile çarpabilir ve ardından sol taraftaki 1'i ($x_2^0 + x_3^0$) ile değiştirebilir ve denklem (2.33) elde edilebilir:

$$(x_2^0 + x_3^0)RT\ln a_1^{solid} = RT\ln x_1^{sat} + x_2^0 \left[a_0^{(12)} + a_2^{(12)} x_2^{03} \right] + x_3^0 \left[a_0^{(13)} + a_2^{(13)} x_3^{03} \right] - x_2^0 x_3^0 \left[a_0^{(23)} + 4a_1^{(23)} x_2^{03} + 4a_2^{(23)} x_3^{03} \right] \quad (2.33)$$

$$x_2^0 RT\ln a_1^{solid} + x_3^0 RT\ln a_1^{solid} = RT\ln x_1^{sat} + x_2^0 \left[a_0^{(12)} + a_2^{(12)} x_2^{03} \right] + x_3^0 \left[a_0^{(13)} + a_2^{(13)} x_3^{03} \right] - x_2^0 x_3^0 \left[a_0^{(23)} + 4a_1^{(23)} x_2^{03} + 4a_2^{(23)} x_3^{03} \right] \quad (2.34)$$

Denklem (2.34)'e uyan model sistemler için, $a_0^{(12)}$ ve $a_0^{(13)}$ etkileşim parametreleri, mono-çözücülerdeki çözünenin doygunluk çözünürlükleri yoluyla elimine edilebilir, yani $(x_1^{sat})^2$ ve $(x_1^{sat})^3$:

$$RT\ln \left(a_1^{solid} / (x_1^{sat})_2 \right) = a_0^{(12)} + a_2^{(12)} \quad (2.35)$$

$$RT\ln a_1^{solid} = RT\ln (x_1^{sat})_2 + a_0^{(12)} + a_2^{(12)} \quad (2.36)$$

$$RT\ln \left(a_1^{solid} / (x_1^{sat})_3 \right) = a_0^{(13)} + a_2^{(13)} \quad (2.37)$$

veya

$$RT\ln a_1^{solid} = RT\ln (x_1^{sat})_3 + a_0^{(13)} + a_2^{(13)} \quad (2.38)$$

İfadeler yerine konulduğunda denklem (2.39) elde edilir;

$$x_2^0 RT\ln (x_1^{sat})_2 + x_3^0 RT\ln (x_1^{sat})_3 + x_2^0 a_2^{(12)} + x_3^0 a_2^{(13)} + x_2^0 a_0^{(12)} + x_3^0 a_0^{(13)} \quad (2.39)$$

Denklem (2.32)'de $RT\ln a_1^{katı}$ değeri için;

$$x_2^0 RT\ln (x_1^{sat})_2 + x_3^0 RT\ln (x_1^{sat})_3 + x_2^0 a_2^{(12)} + x_3^0 a_2^{(13)} + x_2^0 a_0^{(12)} + x_3^0 a_0^{(13)} = RT\ln x_1^{sat} + x_2^0 \left[a_0^{(12)} + a_2^{(12)} x_2^{03} \right] + x_3^0 \left[a_0^{(13)} + a_2^{(13)} x_3^{03} \right] + x_2^0 x_3^0 \left[a_0^{(23)} + 4a_1^{(23)} x_2^{03} + 4a_2^{(23)} x_3^{03} \right] \quad (2.40)$$

$RT\ln a_1^{kat}$ terimini, iki mono-çözücüdeki çözünenin ölçülen mol fraksiyonu çözünlülükleri lehine modelden elimine edebiliyoruz. İki çözücü bileşenin ilk mol fraksiyonu bileşimleri bire kadar toplanmalıdır, yani $x_2^0 + x_3^0 = 1$. İkili çözücü karışımının iki başlangıç mol fraksiyonu bileşimi arasındaki matematiksel ilişki, denklem (2.40) 'ı şu şekilde yeniden şekillendirmemize izin verir:

$$RT\ln x_1^{sat} = x_2^0 RT\ln(x_1^{sat})_2 + x_3^0 RT\ln(x_1^{sat})_3 + x_2^0 \left[3a_2^{(12)} x_3^0 - 3a_2^{(12)} x_3^{02} + a_2^{(12)} x_3^{03} \right] + x_3^0 \left[3a_2^{(13)} x_2^0 - 3a_2^{(13)} x_2^{02} + a_2^{(13)} x_2^{03} \right] + x_2^0 x_3^0 \left[a_0^{(23)} + 4a_1^{(23)} x_2^{03} + 4a_2^{(23)} x_3^{03} \right] \quad (2.41)$$

Denklem (2.40) sağ tarafındaki birinci ve ikinci parantezli terimler kümesinde $x_2^{03} = (1 - x_3^0)^3 = 1 - 3x_3^0 + 3x_3^{02} - x_3^{03}$ ve $x_3^{03} = (1 - x_2^0)^3 = 1 - 3x_2^0 + 3x_2^{02} - x_2^{03}$ değiştirilerek, denklem (2.41)'in sağ tarafındaki ilgili parantez içindeki terimlerden x_3^0 ve x_2^0 sonraki faktörlerden biri şunları elde etmek için:

$$RT\ln x_1^{sat} = x_2^0 RT\ln(x_1^{sat})_2 + x_3^0 RT\ln(x_1^{sat})_3 + x_2^0 x_3^0 \left[3a_2^{(12)} - 3a_2^{(12)} x_3^0 + a_2^{(12)} x_3^{02} \right] + x_2^0 x_3^0 \left[3a_2^{(13)} - 3a_2^{(13)} x_2^0 + a_2^{(13)} x_2^{02} \right] + x_2^0 x_3^0 \left[a_0^{(23)} + 4a_1^{(23)} x_2^{03} + 4a_2^{(23)} x_3^{03} \right] \quad (2.42)$$

$x_2^0 + x_3^0 = 1$ olduğunu hatırlayarak, parantez içindeki miktarlardaki tüm x_3^0 terimlerini x_2^0 terimlerine dönüştürürüz:

$$RT\ln x_1^{sat} = x_2^0 RT\ln(x_1^{sat})_2 + x_3^0 RT\ln(x_1^{sat})_3 + x_2^0 x_3^0 \left[3a_2^{(12)} - 3a_2^{(12)} + 3a_2^{(12)} x_2^0 + a_2^{(12)} - 2a_2^{(12)} x_2^0 + a_2^{(12)} x_2^{02} \right] + x_2^0 x_3^0 \left[3a_2^{(13)} - 3a_2^{(13)} x_2^0 + a_2^{(13)} x_2^{02} \right] + x_2^0 x_3^0 \left[a_0^{(23)} + 4a_1^{(23)} x_2^{03} + 4a_2^{(23)} - 12a_2^{(23)} x_2^0 + 12a_2^{(23)} x_2^{02} - 4a_2^{(23)} x_2^{03} \right] \quad (2.43)$$

Denklem (2.43) ayrıca x_2^0 terimleri gibi gruplandırılarak gösterimsel olarak basitleştirilebilir:

$$RT\ln x_1^{sat} = x_2^0 RT\ln(x_1^{sat})_2 + x_3^0 RT\ln(x_1^{sat})_3 + x_2^0 x_3^0 [P_0 + P_1 x_2^0 + P_2 x_2^{02} + P_3 x_2^{03}] \quad (2.44)$$

Burada;

$$P_0 = a_2^{(12)} + 3a_2^{(13)} + a_0^{(23)} + 4a_2^{(23)} \quad (2.45)$$

$$P_1 = a_2^{(12)} - 3a_2^{(13)} - 12a_2^{(23)} \quad (2.46)$$

$$P_2 = a_2^{(12)} + a_2^{(13)} + 12a_2^{(23)} \quad (2.47)$$

$$P_3 = 4a_1^{(23)} - 4a_2^{(23)} \quad (2.48)$$

Daha önceki bir çalışmada denklem (2.40) ve P_3 ile ilgili düzeltilmemiş birkaç dizgi hatası vardı. Son $x_B^0 x_C^0$ (veya bu çalışmada $x_2^0 x_3^0$) toplama işaretine (çıkarma işareti değil) sahip olmalıydı ve P_3 tanımında "4" katsayısı $a_1^{(23)}$ 'den eksikti. Denklem (2.44)'ün sağ tarafındaki parantezli son terimle güç serisi genişlemesi x_2^0 'de üçüncü derecededir ve Redlich-Kister formunda denklem (2.11)'i $n = 3$ ile aşağıdaki gibi vermek için kolayca dönüştürülebilir. Parantez içindeki terimi göz önünde bulundurarak:

$$P_0 + P_1 x_2^0 + P_2 x_2^{02} + P_3 x_2^{03} \quad (2.49)$$

Bu ifade denklem (2.50)'deki gibi şu şekilde yazılabilir:

$$P_0 + P_1 x_2^0 + P_2 x_2^{02} + P_3 x_2^{03} = (S_0 - S_1 + S_2 - S_3) + (2S_1 - 2S_2 - 2S_2 + 2S_3 + 3S_3)x_2^0 + (2S_2 - 2S_2 - 3S_3 - 6S_3 + 3S_3)x_2^{02} + (S_3 - 1 + 3S_3 + S_3)x_2^{03} \quad (2.50)$$

Denklem (2.50) tekrar düzenlenirse;

$$P_0 + P_1 x_2^0 + P_2 x_2^{02} + P_3 x_2^{03} = S_0 + S_1 x_2^0 - S_1 + S_1 x_2^0 + S_2 x_2^{02} - 2S_2 x_2^0 - 2S_2 x_2^{02} + S_2 - 2S_2 x_2^0 + S_2 x_2^{02} + S_3 x_2^{03} - 2S_3 x_2^{02} + 2S_3 x_2^{03} + S_3 x_2^{03} + S_3 x_2^0 - 2S_3 x_2^{02} + S_3 x_2^{02} - S_3 x_2^{03} + S_3 x_2^0 - 2S_3 x_2^{02} + S_3 x_2^{03} - S_3 + S_3 x_2^0 - S_3 x_2^{02} + S_3 x_2^{03} + 2S_3 x_2^0 - 2S_3 x_2^{02} \quad (2.51)$$

$$P_0 + P_1 x_2^0 + P_2 x_2^{02} + P_3 x_2^{03} = S_0 + S_1 x_2^0 - S_1(1 - x_2^0) + S_2 x_2^{02} - 2S_2 x_2^0(1 - x_2^0) + S_2(1 - 2x_2^0 + x_2^{02}) + S_3 x_2^{03} + 2S_3 x_2^{02}(1 - x_2^0) + S_3 x_2^0(x_2^{02} + 1 - 2x_2^0) +$$

$$S_3x_2^{02}(1-x_2^0) + S_3x_2^0(1-2x_2^0+x_2^{02}) - S_3(1+x_2^0-x_2^{02}+x_2^{03}+2x_2^0-2x_2^{02}) \quad (2.52)$$

$$P_0 + P_1x_2^0 + P_2x_2^{02} + P_3x_2^{03} = S_0 + S_1x_2^0 - S_1x_3^0 + S_2x_2^{02} - 2S_2x_2^0(1-x_2^0) + S_2(1-x_2^0)^2 + S_3x_2^{03} - 2S_3x_2^{02}(1-x_2^0) + S_3x_2^0(1-x_2^0)^2 + S_3x_2^{02}(1-x_2^0) + S_3x_2^0(1-x_2^0)^2 - S_3(1-x_2^0)^3 \quad (2.53)$$

$$P_0 + P_1x_2^0 + P_2x_2^{02} + P_3x_2^{03} = S_0 + S_1(x_2^0 - x_3^0) + S_2x_2^{02} - 2S_2x_2^0x_3^0 + S_2x_3^{02} + S_3x_2^{03} - 2S_3x_2^{02}x_3^0 + 2S_3x_2^0x_3^{02} + S_3x_2^{02}x_3^0 + S_3x_2^0x_3^{02} - S_3x_3^{03} \quad (2.54)$$

$$P_0 + P_1x_2^0 + P_2x_2^{02} + P_3x_2^{03} = S_0 + S_1(x_2^0 - x_3^0) + S_2(x_2^0 - x_3^0)^2 + S_3(x_2^{03} - 2x_2^{02}x_3^0 + 2x_2^0x_3^{02} + x_2^{02}x_3^0 + x_2^0x_3^{03} - x_3^{03}) \quad (2.55)$$

$$P_0 + P_1x_2^0 + P_2x_2^{02} + P_3x_2^{03} = S_0 + S_1(x_2^0 - x_3^0) + S_2(x_2^0 - x_3^0)^2 + S_3(x_2^0 - x_3^0)^3 \quad (2.56)$$

Denklem (2.11) mol fraksiyonları açısından türetilirken, denklem daha sonra molarite ve kütle fraksiyonu bazlı çözünürlükler ve kütle fraksiyonu ve hacim fraksiyonu ikili çözücü bileşimleri gibi diğer konsantrasyonları içerecek şekilde genelleştirildi. Denklem (2.11)'in çoğu pratik uygulamasında S_3 terimi istatistiksel olarak anlamlı değildir, bu nedenle modeli $n = 2$ 'ye kadar kullanabilirsiniz.

Denklem (2.44), aşağıdaki gibi dönüştürülürse;

$$RT\ln x_1^{sat} = x_2^0 RT\ln(x_1^{sat})_2 + x_3^0 RT\ln(x_1^{sat})_3 + x_2^0 x_3^0 [M_0 + M_1(x_2^0 - x_3^0) + M_2(x_2^0 - x_3^0)^2] \quad (2.57)$$

Denklem (2.57)'deki her iki taraf RT 'ye bölünürse;

$$\ln x_1^{sat} = x_2^0 \ln(x_1^{sat})_2 + x_3^0 \ln(x_1^{sat})_3 + \frac{x_2^0 x_3^0}{RT} [M_0 + M_1(x_2^0 - x_3^0) + M_2(x_2^0 - x_3^0)^2] \quad (2.58)$$

RT 'nin izotermal durumdaki sayısal değeri sabit bir değerdir ve M_i terimleriyle düşünülebilir. T 'yi bağımsız bir değişken olarak korurken R değerini M_i terimlerine dahil etmek mümkündür.

$$\ln x_1^{sat} = x_2^0 \ln(x_1^{sat})_2 + x_3^0 \ln(x_1^{sat})_3 + \frac{x_2^0 x_3^0}{T} [A_0 + A_1(x_2^0 - x_3^0) + A_2(x_2^0 - x_3^0)^2] \quad (2.59)$$

Denklem (2.59)'da, $(x_1^{sat})_2$ ve $(x_1^{sat})_3$ değerleri, T sıcaklığında (izotermal durumda değil) çözünür çözünürlüktür ve bu noktayı vurgulamak için T alt simgesi eklenmiştir:

$$\ln x_{1,T}^{sat} = x_2^0 \ln(x_{1,T}^{sat})_2 + x_3^0 \ln(x_{1,T}^{sat})_3 + \frac{x_2^0 x_3^0}{T} [A_0 + A_1(x_2^0 - x_3^0) + A_2(x_2^0 - x_3^0)^2] \quad (2.60)$$

Çözücü bileşimi ve sıcaklık etkilerine göre çözünen çözünürlüğü temsil etme avantajına rağmen, denklem (2.60)'ın pratik uygulaması, giriş verisi gereksinimleri, yani $(x_1, T^{sat})_2$ ve $(x_1, T^{sat})_3$ 'ün deneysel değerleri ile sınırlıdır. Jouyban-Acree modelinin van't Hoff denklemi ile kombinasyonu, denklem (2.60)'ın bu sınırlamasının üstesinden gelmek için önerilmiştir. Son ve birleştirilmiş denklem (2.61) aşağıdaki gibi belirtilebilir.

$$\ln x_{1,T}^{sat} = x_2^0 (\alpha_2 + \beta_2/T) + x_3^0 (\alpha_3 + \beta_3/T) + \frac{x_2^0 x_3^0}{T} [A_0 + A_1(x_2^0 - x_3^0) + A_2(x_2^0 - x_3^0)^2] \quad (2.61)$$

2.3 Çözünürlüğe Etki Eden Faktörler

Le Chatelier ilkesi ile çözünürlüğü etkileyen ana faktörler açıklanabilmektedir. Le Chatelier ilkesi, kimyasal dengedeki bir sistem üzerindeki bir stresin etkisinin, sistemin bu stresi hafifletecek şekilde kayma eğiliminde olmasıyla tahmin edilebileceğini belirtir (URL-1).

Aşağıda katıların çözünürlüğü üzerine etki eden faktörler açıklanmıştır.

2.3.1 Çözünen-çözücü etkileşimi

Çözünen ile çözücü etkileşimi, çözünürlükte çok önemlidir. Kuvvetli çözünen-çözücü etkileşimi daha fazla çözünürken, zayıf çözünen-çözücü etkileşimi daha az çözünürlük gösterir. Buna karşılık, polar çözünenler en iyi polar çözücülerde çözünme eğilimi gösterirken, polar olmayan çözünenler en iyi polar olmayan çözücülerde çözünme eğilimindedir. Polar bir çözünen ve polar olmayan bir çözücü (veya tersi) durumunda, çözünmez olma veya yalnızca çok küçük bir dereceye kadar çözünür olma

eğilimindedir. Hatırlanması gereken genel bir kural, "Benzer benzerini çözer"dir (URL-1).

2.3.2 Ortak iyon etkisi

Ortak iyon etkisi, kimyasal dengede zaten bulunan bir iyonu içeren bir tuz karışımına eklendiğinde iyonik bir bileşiğin çözünürlüğündeki azalmayı tanımlayan bir terimdir. Bu etki en iyi Le Chatelier ilkesiyle açıklanabilir (URL-1).

2.3.3 Sıcaklık etkisi

Sıcaklığın katıların çözünürlüğü üzerindeki etkileri, reaksiyonun endotermik veya ekzotermik olmasına bağlı olarak değişir. Le Chatelier ilkesini kullanarak, her iki senaryoda da sıcaklığın etkileri belirlenebilir (URL-1).

İlk olarak, bir endotermik reaksiyonda ($\Delta H_{\text{çözünme}} > 0$): Sıcaklığın artması, ilave ısıdan dolayı reaktanlar tarafında bir strese neden olur. Le Chatelier ilkesi, bu stresi azaltmak için sistemin ürün tarafına doğru kaymasını öngörür. Ürün tarafına doğru kaydırıldığında, denge yeniden kurulduğunda katının daha fazlası ayrışır ve bu da çözünürlüğün artmasıyla sonuçlanır (URL-1).

İkinci olarak, bir ekzotermik reaksiyon düşünün ($\Delta H_{\text{çözünme}} < 0$): Sıcaklığın artması, ilave ısıdan ürünler tarafında bir stres ile sonuçlanır. Le Chatelier ilkesi, bu stresi hafifletmek için sistemin reaktan tarafına doğru kaymasını öngörür. Reaktant tarafına doğru kayarak, denge yeniden kurulduğunda daha az katı ayrışır ve bu da çözünürlüğün azalmasına neden olur (URL-1).

2.4 İlaçların Sınıflandırılması

İlaç, insanlardaki hastalığı tedavi edici veya önleyici özelliklere sahip olarak sunulan veya farmakolojik, immünolojik veya metabolik etki göstererek fizyolojik fonksiyonları düzeltmek, iyileştirmek veya değiştirmek veya tıbbi teşhis amacıyla insanlarda kullanılan veya insana uygulanan madde veya maddeler kombinasyonunu ifade eder (URL-2).

İlaçlar farmakolojik etkileri, kimyasal yapıları, etki şekilleri, etki yeri ve giderdikleri semptomlara göre sınıflandırılırlar. İlaçların farmakolojik etkileri anestezikler, bronkodilatatörler, diüretikler, sedatifler gibi; kimyasal yapıları barbituratlar,

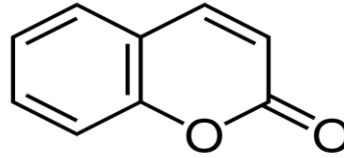
benzodiazepinler, salisilatlar, steroidler gibi; etki şekilleri antihistaminikler, adrenerjik ilaçlar, b-blokörler, parasempatolitikler, kürarizan ilaçlar gibi; etki yeri; otonom sinir sistemi ilaçları, solunum sistemi ilaçları, kalp, damar sistemi ve kan ilaçları, sindirim sistemi ilaçları gibi; giderdikleri semptomlar; antipiretik, antitüsisifler, antiemetikler gibi örnekler verilebilir (URL-3).

2.5 Çalışmalarda Kullanılan İlaç Etken Maddeleri

2.5.1 Kumarin

Kumarin, önemli ve çeşitli fizyolojik aktivitelere sahip, doğal olarak oluşan çok sayıda bileşiğin temel yapısıdır. Alkil ve hidroksil yan zincirleri içeren basit kumarinlerden benzoil, furanoil, piranoil veya alkilfosforotiyonil ikame edicileri olan kompleks kumarinlere kadar değişen binden fazla kumarin türevi tarif edilmiştir (URL-4).

Kan damarlarındaki kan pıhtılarını önleyen, tedavi eden ve belirli kalp rahatsızlıklarını tedavi eden ilaçların yapımında kullanılan bir maddedir. Bir tür antikoagülandır (URL-5).

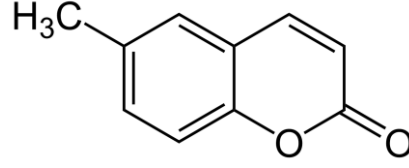


Şekil 2.2. Kumarin molekül yapısı.

Kumarinin molekül yapısı (Şekil 2.3)'de gösterilmektedir. 2H-Chromen-2-one yada 2H-1-Benzopyran-2-one, C₉H₆O₂, CAS no [91-64-5], Molar Kütle: 146,1 g/mol). Renksiz, kristal toz veya ortorombik veya dikdörtgen kristallerdir. Kaynar suda çok çözünür, etanolde çözünür (% 96) ve alkali hidroksitlerin çözeltilerinde çözünür. Erime Noktası 68°C – 70°C' dir (EP 10.8, 4.1.1).

2.5.2 6-Metil kumarin

6-metilkumarin, kumarindeki 6. pozisyonundaki hidrojenin bir metil grubu ile değiştirildiği kumarin sınıfının bir üyesidir. Koku ve alerjen rolü vardır (URL-6).



Şekil 2.3. 6-Metil kumarin molekül yapısı.

6-Metilkumarin siklik bir laktondur (Şekil 2.3) ve bu nedenle suda bulunan proton verici gruplarla hidrojen bağları kurmak için çözültide esas olarak bir Lewis bazı olarak hareket eder; Öte yandan, polar olmayan grupları nedeniyle zayıf London kuvvetleri tarafından da etkileşime girebilir (Martin vd., 1993).

6-Methyl-2H-1-benzopyran-2-one; 6-Methyl-cis-o-coumarinic lactone; 6-Methylbenzopyrone veya 5-Methyl-2-hydroxyphenylpropenoic acid lactone, $C_{10}H_8O_2$, CAS no [92-48-8], Molar Kütle: 160,2 g/mol). Hindistancevizi kokulu, beyaz kristallerdir. Suda çözünmez, yağlarda ve etanolde çözünür. Erime Noktası $73^{\circ}C - 79^{\circ}C$ ' dir (URL-6).

2.6 İlaçların İkili Karışım Sistemlerinde Tercihli Çözünmesi

Çoğu ilaç suda az çözünür ve bu nedenle üretim süreçlerinde çözünürlüklerini arttırmak için yardımcı çözücüler kullanılmıştır. İkili çözücü karışımlarındaki ilaçların çözünürlükleri birçok yazar tarafından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Çalışmaların çoğu çözünürlüklerin modellenmesine ve muhtemelen saf çözücülerdeki çözünürlüklerden tahmin etmeye yönlendirilmiştir (Marcus, 2017).

Acree et al. 'neredeyse ideal ikili çözücü' (NIBS) yaklaşımı, bazı tür çözücü karışımlarında ilaç çözünürlüklerini modellemede başarılı olmuştur, Acree ve Rytting (1982), Jouyban vd. (1999). Bununla birlikte, ortak çözücüler ile su gibi polar ve polar olmayan çözücüler içeren karışımlarda, Jouyban et al. modifiye modeli daha uygun olmuştur, (Jouyban vd., 2006a). Yüzey alanlarına dayalı olan, Acree ve Rytting (1983a), UNIFAC grubu katkıları Acree ve Rytting (1983b), Subrahmanyam ve Sarasija (1997), Hildebrand çözünürlük parametreleri Martin vd. (1980), Martin ve Miralles (1982), Pena vd. (2006), Acree ve Tucker (1994), Ruckenstein ve Shulgin (2003) gibi diğer modeller kullanılmıştır. İlaç endüstrisinin gereksinimleri bu tür çalışmalardan tatmin olmuştu. Öte yandan, çözücü karışımındaki ilaç moleküllerinin gerçek moleküler ortamı hakkında çok az bilgi elde edilmiştir. Çözücü karışımlarının

bileşenleri tarafından ilaç çözünen maddelerin tercihli çözünmesi bu tür bir fikir vermelidir.

Bu çalışma, ikili çözücü karışımlarındaki ilaç çözeltilerine, ters Kirkwood-buff integralleri (IKBI) yöntemi Ben-Naim (1988), (1990) ve yarı-kafes yarı-kimyasal (QLQC) bir Marcus (1983) yönteminin uygulanmasını gözden geçirmektedir. Bu metotlar, ilaç moleküllerinin çözücü bileşenleri tarafından tercihli çözünmesini sunar. Çözünürlük eğrisinin kesin modellenmesinin bu tür çalışmaların bir amacı olmadığı, mevcut yöntemlerin Martin vd. (1980), Acree ve Tucker (1994), Ruckenstein ve Shulgin (2003) yeterli olduğu vurgulanmaktadır. Amaç, moleküllerini tercihli çözünmeyle çevreleyen çözücü bileşenleri ile çözünen maddenin etkileşimleri hakkında bir şeyler öğrenmektir.

Çözünen S için bileşen çözücüler A ve B tarafından tercihli çözme parametresi, tercihli çözmenin sonuçlarını ifade eder, denklem (2.62):

$$\delta x_{A,S} = x_{A,SL} - x_A = -\delta x_{B,S} \quad (2.62)$$

Burada x_A , bulk çözücü karışımında A'nın mol fraksiyonudur ve $x_{A,SL}$, çözünen S'nin etrafındaki lokal mol fraksiyonudur. $\delta x_{A,S} > 0$ ise, o zaman S tercihen A tarafından çözülür, aksi halde B ile çözülür. $|\delta x_{A,S}| \leq 0.01$ değerleri belirleme hatası içinde olduğunda, ihmal edilebilir tercihli çözünme anlamına gelir. S'nin A ile tam seçici çözümü, $\delta x_{A,S} \approx x_B$ olduğunda gerçekleşir; bu, $\delta x_{A,S}$ 'nin x_B 'den büyük olamayacağı anlamına gelir.

Tercihli çözünmeyi ifade etmenin bir başka yolu, çözünen molekülün etrafındaki A moleküllerinin B molekülleri ile değiştirilmesi için denge katsayısı K_{AB} vasıtasıyla yapılır. QLQC yaklaşımına göre, çözünen maddeye bir koordinasyon numarası Z (muhtemelen bileşime bağlı, yani $Z(x_A)$) atanır. Bileşenlere göre çözünme sayıları, bileşen A için $Z x_{A,SL}$ ve B için $Z(1 - x_{A,SL})$ ile verilmiştir. Denge bölümü Denklem (2.63)'dür:

$$K_{AB} = (x_{A,SL}/x_A) / [(1 - x_{A,SL})/(1 - x_A)] \quad (2.63)$$

Bununla birlikte, tercihli çözünmenin tek bir parametre ile özetlenmesi genellikle uygun değildir.

2.6.1 Yöntemlerin detayları

Çözünen S'nin çözücü karışımı A + B'de tercihli olarak çözünmesi, sadece S'nin A ve B ile etkileşimlerine değil, aynı zamanda GEAB tarafından tarif edildiği gibi iki çözücünün karşılıklı etkileşimlerine de bağlıdır. Bu görüş, örneğin, polistirenin karışık solvent sistemlerinde tercihli çözünmesinde vurgulanmıştır (Aminabhavi ve Munk, 1979). Çözeltilerde her üç bileşenin rekabetçi etkileşimleri yer alır.

Çözünen S'nin tüm çözücü bileşimlerinde yalnızca çok az çözünür olması koşuluyla, çözünen maddenin saf çözücülerdeki molar çözünürlük verileri ve bunların karışımı, $s(S)$, S'nin A'dan A+B'ye transferinin standart molar Gibbs enerjisine dönüştürülür, denklem (2.64):

$$\Delta tG^\infty(S, A \rightarrow A+B) = -RT \ln[s(S \text{ in } A+B)/s(S \text{ in } A)] \quad (2.64)$$

Çözünen-çözünen etkileşimleri daha sonra göz ardı edilebilir ve çözünen moleküller yalnızca çözücü molekülleri ile çevrilidir. Aksi takdirde, her solvent bileşiminde S'nin aktivite katsayılarının kullanılması gerekir. Denklem (2.64)'ün uygulanması için başka bir koşul, çözünen tarafından hiçbir kristal solvatın oluşturulmaması ve böylece doymuş çözeltilerle dengede olan katının kimliğinin çözücü bileşiminden bağımsız olmasıdır.

QLQC yaklaşımı, Marcus (2002) ve (2008)'e göre aşağıdaki ifadeleri kullanır:

$$x_{A,SL} = 1/[1 + (N_{BB}/N_{AA})^{1/2} \exp(\Delta E_{AB,S}/2RT)] \quad (2.65)$$

Denklem (2.65), QLQC yaklaşımının yarı kimyasal yönünden kaynaklanmaktadır. Yarı kafes yönü, Denklem (2.66 – 2.69)'daki kafes parametresi Z'yi verir:

$$N_{BB}/N_{AA} = [x_B - N_{AB}/Z(N_A + N_B)]/[x_A - N_{AB}/Z(N_A + N_B)] \quad (2.66)$$

$$N_{AB}/Z(N_A + N_B) = [1 - \{1 - x_A x_B (1 - \exp(-\Delta E_{AB}/RT))\}^{1/2}] / [2(1 - \exp(-\Delta E_{AB}/RT))] \quad (2.67)$$

$$\Delta E_{AB,S}/RT = \Delta tG^\infty(S, A \rightarrow A+B)/Z \quad (2.68)$$

$$\exp(-\Delta E_{AB}/RT) = [\{2 \exp(-GE_{AB}(x=0.5)/ZRT)\} - 1]^2 \quad (2.69)$$

NA ve NB sayıları, yığındaki bileşenlerin moleküllerinin sayısı ve NAA, NBB ve NAB, yarı kafes üzerindeki bu moleküllerin komşu çiftlerinin sayılarıdır. $\Delta E_{AB,S/RT}$, S'nin A ve B ile molar komşu etkileşim enerjilerindeki farktır, S'nin saf çözücü A'dan saf çözücü B'ye molar transfer Gibbs enerjisine göre Z'ye bölünür, yani komşu kafes noktaları başına. ΔE_{AB} , komşu yarı kafes sitelerinde A ve B moleküllerinin etkileşiminin molar enerjisini gösterir, eşmolar bileşimde bileşenlerin karıştırılmasının aşırı Gibbs enerjisinden elde edilir. Kafes parametresi Z, tam $\Delta tG_{\infty}=f(x_A)$ ve $GE_{AB}=f(x_A)$ eğrilerinin uygunluğundan elde edilen bir uygunluk parametresidir, ancak büyük ilaç molekülleri ile kullanmak için makul bir değer, Denklem (2.70) ve (2.71) olacaktır.

Deneysel çözünürlükler, türetilmiş $\Delta tG_{\infty}(S,A \rightarrow A+B)$ ve ayrıca çözücülerin GE_{AB} 'si, (2.65) ile (2.69) arasındaki ifadeler setiyle, çözünen molekül S, çözücü karışımı bileşiminin bir fonksiyonu olarak, etrafındaki A $x_{A,SL}$ 'nin lokal mol fraksiyonu sağlar. Bu, $x_{A,SL}$ değerleri daha sonra denklem (2.62)'den tercihli çözünme parametreleri $\delta x_{A,S}$ 'yi ve denklem (2.63)'den çözücü değiştirme K_{AB} için denge bölümünü verir.

Ben-Naim (1988) ve (1990)'a göre IKBI yaklaşımı aşağıdaki biçimde yeniden düzenlenmiştir:

$$\delta x_{A,S} = x_A x_B (G_{A,S} - G_{B,S}) / [x_A G_{A,S} + x_B G_{B,S} + V_{cor}] \quad (2.70)$$

$$G_{A,S} = RT \kappa T - VS + x_B V_{BD}/Q \quad (2.71)$$

$$G_{B,S} = RT \kappa T - VS + x_A V_{AD}/Q \quad (2.72)$$

$$D = d[\Delta tG_{\infty}(S, A \rightarrow A+B)]/dx_B \quad (2.73)$$

$$Q = RT + x_A x_B (d^2 GE_{AB}/dx_B^2) \quad (2.74)$$

$$V_{cor} = 2522.5 [r_S + 0.1363 \{x_{A,SL} V_A + (1 - x_{A,SL}) V_B\}^{1/3} - 0.085] \quad (2.75)$$

Kirkwood-Buff integralleri $G_{A,S}$ ve $G_{B,S}$ denklem (2.71) ve (2.72)'deki termodinamik verilerden elde edilir. Karışımların izotermal sıkıştırılabilirliği (GPa-1'de), $x_A \kappa T A + x_B \kappa T B$ doğrusal ifadesi olarak yeterli yakınlıkla verilen κT 'dir. Kısmi molar hacimler, çözünen maddenin V_S 'si, çözücülerin V_A ve V_B 'sidir, saf

maddelerin molar hacimleri ($\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ olarak) ile iyi bir yaklaşımla değiştirilebilir. (2.73) ve (2.74) Denklemlerindeki D ve Q türev ifadeleri, RT gibi kJ mol^{-1} cinsinden elde edilecektir. Tercihli çözmenin yer aldığı S etrafındaki korelasyon hacmi, $\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ cinsinden denklem (2.75)'den V_{cor} 'dur, GA,S ve GB,S'nin ifade edileceği birimlerle aynıdır. Korelasyon hacminin hesaplanması, tekrarlama gerektirir, çünkü bu, denklem (2.62) ve (2.70) tarafından verilen lokal mol kesirlerine bağlıdır. Denklem (2.75)'teki sayısal değerler, nm cinsinden çözünenin yarıçapı, rS için geçerlidir (Marcus (2008)'deki kavramlara göre, %58'lik bir doldurma oranı ile VS'den hesaplanmıştır) ve bir çözünme kabuğuna sahip çözünen ile ilgilidir.

QLQC yaklaşımının, çözelti için bir kafes modeline ve komşu türlerin etkileşimleriyle ilgili varsayımlara bağlı olarak, IKBI yaklaşımından daha az kesin olduğu belirtilmelidir. Öte yandan, QLQC yöntemi için saf çözücüler arasında yalnızca standart molar transfer enerjisine ihtiyaç vardır, tam $\Delta tG_{\infty}=f(x_A)$ eğrisinin türevini ve sadece eşmolar çözücü karışımının karıştırılmasının ilave Gibbs enerjisini gerektiren IKBI yönteminin aksine, tam $GEAB=f(x_A)$ eğrisinin ikinci türevini gerektiren IKBI yönteminin aksine $GEAB(x=0,5)$ gereklidir. Bu nedenle, IKBI yöntemi, D ve Q miktarlarının türevlerinin hesaplanması için çok kesin termodinamik ve çözünürlük verileri gerektirir.

2.7 Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC)

Termal analiz, bir maddenin fiziksel özelliğindeki değişimin sıcaklığın bir fonksiyonu olarak ölçüldüğü bir teknikler grubudur. En yaygın olarak kullanılan teknikler, bir madde örneğinin kütledeki veya enerjisindeki değişiklikleri ölçen tekniklerdir (EP 10.8, 2.2.34.).

Bu tekniklerin farklı uygulamaları vardır:

- faz değişikliklerinin belirlenmesi;
- kimyasal bileşimdeki değişikliklerin belirlenmesi;
- saflığın belirlenmesi.

Diferansiyel taramalı kalorimetri, bir maddenin (veya bir madde karışımının) ısıtılması (veya soğutulması) sırasında meydana gelen enerji olaylarını göstermek, entalpi, özgül ısı, ve sıcaklıklardaki değişiklikleri belirlemek için kullanılabilen bir tekniktir.

Teknik, sıcaklığın bir fonksiyonu olarak referans hücre ile karşılaştırıldığında test numunesi tarafından yayılan veya emilen ısı akışındaki (sıcaklık referansı ile) farkı belirlemek için kullanılır. İki tip DSC cihazı mevcuttur, numune ile referans arasında sıfır sıcaklık farkını korumak için güç dengelemeli kullananlar ve sabit bir ısıtma hızı uygulayan, numune ile referans arasındaki ısı akışındaki bir fark olarak sıcaklık farkını tespit edenler.

2.7.1 Uygulamalar

2.7.1.1 Faz değişimleri

Faz değişimleri ve gözlenebilecek geçişler Çizelge 2.2’de verilmiştir (EP 10.8, 2.2.34.);

Çizelge 2.2. Faz değişimleri ve gözlenebilecek geçişler.

katı - katı geçişi	allotropi - polimorfizm desolvasyon amorf - kristal
katı - sıvı geçişi	erime camsı geçiş
katı - gaz geçişi	süblimleşme
sıvı - katı geçişi	donma yeniden kristalleşme camsı geçiş
sıvı - gaz geçişi	buharlaşıma

2.7.1.2 Kimyasal kompozisyon değişimleri

Belirli deneysel koşullar altında, örneğin bozunma veya desolvasyon kinetiğinin belirlenebilmesi için ısı ve reaksiyon sıcaklıklarının ölçülmesi (EP 10.8, 2.2.34.).

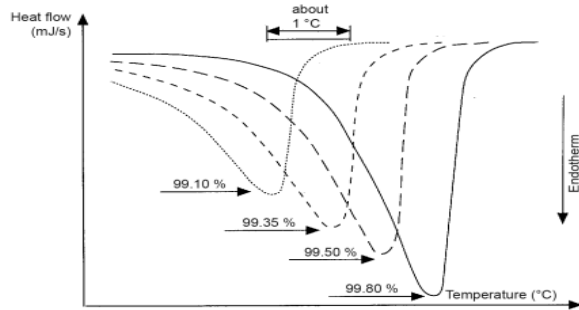
2.7.1.3 Faz diyagramları uygulaması

Katı karışımlar için faz diyagramlarının oluşturulması, dondurarak kurutma işleminin ön formülasyonu ve optimizasyonunda önemli bir adım olabilir (EP 10.8, 2.2.34.).

2.7.1.4 Saflığın belirlenmesi

Yalnızca birkaç miligram numune kullanarak DSC cihazı ile belirli sıcaklıkta eriyen maddenin fraksiyon ölçümü ile safsızlık içeriğinin belirlenmesini sağlar (EP 10.8, 2.2.34.).

Teoride, tamamen kristal, saf bir maddenin sabit basınçta erimesi T_0 ve bu erime noktasına karşılık gelen, dar aralıkta erime ısı ΔH_f ile karakterize edilir. Bu aralığın genişletilmesi, safsızlıkların hassas bir göstergesidir. Bu nedenle, safsızlık içerikleri yüzdenin birkaç onda biri kadar değişen aynı maddenin numuneleri, görsel olarak farklı termal diyagramlar verir (bkz. Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. Saflığın belirlenmesi.

DSC ile molar saflığın belirlenmesi, ikili bir sistemdeki konsantrasyonlara (aktivitelere değil) uygulanan van't Hoff denkleminin entegre formunun matematiksel bir yaklaşımının kullanımına dayanır [$\ln(1 - x_2) \approx -x_2$ ve $T \times T_0 \gg T_0^2$]. Düşük miktarlarda safsızlıklar ($x_2 \ll 1$) ve T_0 erime noktasına yakın sıcaklıklar için, T ve x_2 'nin değişken olduğu denklem (2.76)'daki gibi yazılabilir:

$$T = T_0 - \frac{RT_0^2}{\Delta H_f} \times x_2 \quad (2.76)$$

T = kelvin cinsinden numunenin sıcaklığı;

T_0 = kelvin cinsinden saf maddenin erime noktası;

R = ideal gazlar için gaz sabiti, joule.kelvin⁻¹.mole⁻¹ olarak;

ΔH_f = saf maddenin molar füzyon ısı, joule.mole⁻¹ olarak;

x_2 = safsızlığın mol fraksiyonu, yani, T sıcaklığında (kelvin cinsinden ifade edilir) sıvı fazdaki (veya erimiş fazdaki) toplam molekül sayısına bölünen safsızlığın molekül sayısı.

Bu nedenle, DSC ile saflığın belirlenmesi, ana bileşik ile ötektik bir karışım oluşturan ve incelenecek maddede tipik olarak yüzde 2'den daha az bir mol fraksiyonunda bulunan safsızlıkların tespiti ile sınırlıdır.

Bu yöntem aşağıdakilere uygulanamaz:

- amorf maddeler;
- deneysel sıcaklık aralığında kararsız olan solvatlar veya polimorfik bileşikler;
- ana madde ile katı çözeltiler oluşturan safsızlıklar;
- sıvı fazda veya ana maddenin eriyiğinde çözünmeyen safsızlıklar.

İncelenecek maddenin ısıtılması sırasında safsızlık ötektik sıcaklıkta tamamen erir. Bu sıcaklığın üzerinde katı faz sadece saf maddeyi içerir. Sıcaklık, ötektik sıcaklıktan saf maddenin erime noktasına doğru kademeli olarak arttıkça, sıvılaştırılmış saf maddenin miktarı arttığından, sıvı fazdaki safsızlığın mol kesri azalır.

Ötektik noktanın üzerindeki tüm sıcaklıklar için denklem (2.77)'deki gibi:

$$x_2 = \frac{1}{F} \times x_2^* \quad (2.77)$$

F = analiz edilen numunenin erimiş kısmı;

x_2^* = analiz edilen numunedeki safsızlığın mol kesri.

Numunenin tamamı eridiğinde, F = 1 ve $x_2 = x_2^*$.

Denklem (2.76) ve (2.77) ile birleştirilirse, aşağıdaki denklem (2.78) elde edilir:

$$T = T_0 - \frac{RT_0^2}{\Delta H_f} \times \frac{1}{F} \times x_2^* \quad (2.78)$$

Saf maddenin füzyon ısısının değeri, erime pikinin integrali alınarak elde edilir.

Saf maddenin erime noktası T_0 , $1/F$ 'ye karşı T sıcaklık grafiğinden (kelvin cinsinden) tahmin edilir. $RT_0^2 \frac{x_2^*}{\Delta H_f}$ karşılık gelen eğrinin (gerekirse doğrusallaştırmadan sonra elde edilen) eğimi α , x_2^* 'nin değerlendirilmesine olanak verir.

100 ile çarpılan x_2^* fraksiyonu, toplam ötektik safsızlıklar için yüzde olarak mol fraksiyonu verir.

2.8 X-Işını Difraktometresi (XRD)

Belirli bir maddenin her kristal fazı, karakteristik bir X-ışını kırınım deseni üretir.

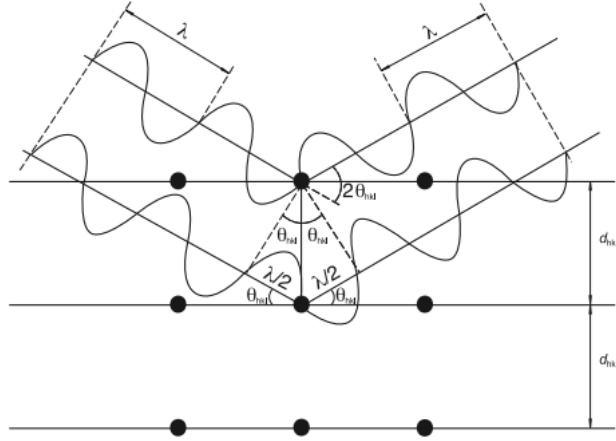
Kırınım desenleri, kristalitlerden (partikül içindeki kristal bölge) veya sınırlı boyutta kristal parçalardan oluşan rastgele yönlendirilmiş kristal tozdan elde edilebilir. Esasen bir toz kırınım deseninden 3 tür bilgi elde edilebilir: kırınım çizgilerinin açısal konumu (birim hücrenin geometrisine ve boyutuna bağlı olarak); kırınım çizgilerinin yoğunlukları (esas olarak atom tipine, düzenine ve numune içindeki tercih edilen oryantasyona bağlı olarak); ve kırınım hattı profilleri (enstrümental çözünürlük, kristal boyutu, gerinim ve numune kalınlığına bağlı olarak) (EP 10.8, 2.9.33.).

Çizgilerin açısal konumlarını ve yoğunluklarını veren deneyler, kalitatif faz analizi (örneğin, kristal fazların tanımlanması) ve kristal materyallerin kantitatif faz analizi gibi uygulamalar için kullanılabilir. Amorf ve kristal fraksiyonların bir tahmini de yapılabilir.

X-ışını kırınımı (XRD) yöntemi, doğası gereği genellikle tahribatsız olduğu için diğer analiz yöntemlerine göre bir avantaj sağlar (numune hazırlama, rastgele yönlendirilmiş bir numune sağlamak için genellikle öğütme ile sınırlıdır). XRD incelemeleri, düşük veya yüksek sıcaklık ve nem gibi ortam dışı koşullara maruz kalan numuneler üzerinde, yerinde koşullar altında da gerçekleştirilebilir.

2.8.1 Prensibi

X-ışınları kırınımı, X-ışınları ile atomların elektron bulutları arasındaki etkileşimden kaynaklanır. Atomik düzenlemeye bağlı olarak, esnek şekilde saçılan X-ışınlarından girişimler ortaya çıkar. Bu girişimler, 2 kırınımlı X-ışını dalgası arasındaki yol farkı, dalga boylarının tam sayısı kadar farklı olduğunda yapıcıdır. Bu seçici durum, Bragg yasası olarak da adlandırılan Bragg denklemi (2.79) ile tanımlanır (bkz. Şekil 2.5.) (EP 10.8, 2.9.33.):



Şekil 2.5. Bragg yasasına göre bir kristal tarafından x-ışınlarının kırınımı.

$$2d_{hkl} \sin\theta_{hkl} = n\lambda \quad (2.79)$$

X-ışınlarının dalga boyu λ , ardışık kristal kafes düzlemleri veya d_{hkl} ('d-aralıkları' olarak da adlandırılır) arasındaki mesafe ile aynı büyüklük sırasına sahiptir. θ_{hkl} , gelen ışın ile kafes düzlemleri ailesi arasındaki açıdır ve $\sin\theta_{hkl}$, ardışık kristal düzlemler veya d-aralıkları arasındaki mesafeyle ters orantılıdır.

Birim hücre eksenlerine göre düzlemlerin yönü ve aralıkları Miller indisleri $\{hkl\}$ ile tanımlanır. Bu indeksler, bir düzlemin birim hücre eksenleriyle yaptığı kesişimlerin bir sonraki alt tamsayıya indirgenmiş karşılıklarıdır. Birim hücre boyutları, a, b ve c aralıkları ve aralarındaki açılar olan α , β ve γ ile verilir.

Belirli bir paralel hkl düzlemleri kümesi için düzlemler arası boşluk, d_{hkl} ile gösterilir. Bu tür düzlem ailelerinin her biri, ilgili n_h , n_k , n_l düzlem aileleri için d değerlerinin $1/n$ faktörü (n bir tam sayıdır: 2, 3, 4, vb.) ile azaltıldığı daha yüksek kırınım dereceleri gösterebilir.

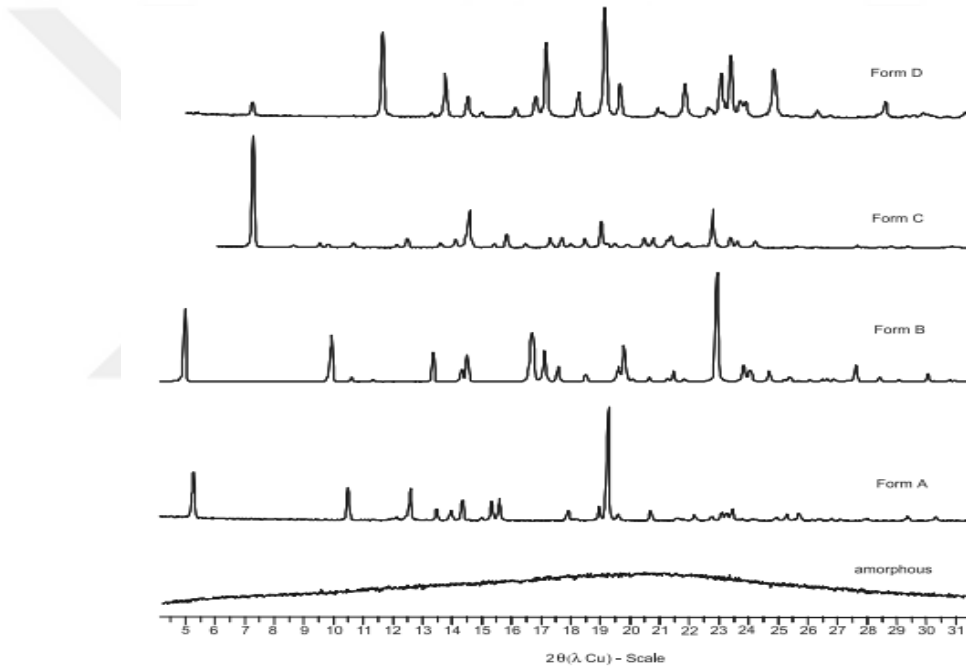
Bir kristal boyunca her bir düzlem kümesi, kendisiyle ilişkili (belirli bir dalga boyu λ için) karşılık gelen bir Bragg kırınım açısına, θ_{hkl} 'ye sahiptir.

Polikristal toz numuneler için, herhangi bir θ_{hkl} açısında, Bragg yasasına göre kırınımın izin veren bir yönelimde her zaman kristalitler vardır. Belirli bir X-ışını dalga boyu için, kırınım pik noktalarının konumları ("çizgiler", "yansımalar" veya "Bragg yansımaları" olarak da anılırlar), teorik yoğunlukları, kristalografik birim hücre içeriği (atomların doğası ve konumları), kristal kafesin mükemmelliği ve boyutu üzerindeki

izgi profilleri kristal kafesin (d-aralıkları) karakteristiğidir. Bu koşullar altında kırınım piki, atomik düzenlemeden, atomlardan, termal hareketten, yapısal kusurlardan ve ayrıca alet özelliklerinden kaynaklanan sonlu bir yoğunluğa sahiptir.

Yoğunluk ayrıca kristallik, yapı, sıcaklık, polarizasyon, çeşitlilik, Lorentz ve mikroabsorpsiyon faktörleri gibi birçok faktöre bağlıdır.

Kırınım hattı profillerinin ana karakteristikleri 2θ konumu, pik yüksekliği, pik alanı ve şeklidir (örneğin, pik genişliği veya asimetri, analitik fonksiyon, deneysel yaklaşım ile karakterize edilir). Bir maddenin 5 farklı katı fazı için elde edilen toz desenlerinin bir örneği Şekil 2.6.'da gösterilmektedir.



Şekil 2.6. Bir maddenin 5 farklı katı fazı için toplanan x-ışını toz kırınım desenleri (A-D kristali formlarının yoğunlukları normalize edilmiştir).

Kırınım piklerine ek olarak, bir X-ışını kırınım deneyi aynı zamanda piklerin üzerine birleştirildiği az yada çok düzgün bir arka plan oluşturur. Numune hazırlamanın yanı sıra, örneğin numune tutucu, havadan, numuneden ve/veya ekipmandan yayılan dağınık saçılma, detektör gürültüsü, X-ışını tüpünden gelen genel radyasyon vb. gibi diğer faktörler arka plana katkıda bulunur. Pik-arka plan oranı, arka planı en aza indirerek ve uzun kullanım süreleri seçerek artırılabilir.

2.8.2 Kalitatif faz analizi (fazların tanımlanması)

Bilinmeyen bir numunenin faz bileşiminin XRD tarafından tanımlanması, genellikle XRD modelinin bir bölümünün bir referans materyalin deneysel veya hesaplanmış modeliyle görsel veya bilgisayar destekli karşılaştırmasına dayanır. İdeal olarak, bu referans desenler, iyi karakterize edilmiş tek fazlı numuneler üzerinde toplanır. Bu yaklaşım çoğu durumda kristalli bir maddeyi 2θ kırınım açıları veya d -aralıkları ve göreceli yoğunlukları ile tanımlamayı mümkün kılar. Bilinmeyen numunenin kırınım modelinin referans verilerle bilgisayar destekli karşılaştırması, ya tüm kırınım modelinin az çok uzatılmış 2θ -aralığına ya da desenden türetilen bir dizi azaltılmış veriye dayanabilir. Örneğin, desenden çıkarılan (d, I_{norm}) d -aralıklarının ve normalleştirilmiş yoğunlukların (I_{norm}) listesi, malzemenin kristalografik parmak izidir ve (d, I_{norm}) veritabanlarında toplanmış tek fazlı örneklerin listeleri ile karşılaştırılabilir (EP 10.8, 2.9.33.).

Çoğu organik kristal için, Cu K_{α} radyasyonu kullanırken, kırınım desenini mümkün olduğunca 0° 'den en az 30° 'ye kadar 2θ aralığında kaydetmek uygundur. Numune ve referans arasındaki 2θ kırınım açılarındaki uyumun, aynı kristal form için $0,2^{\circ}$ içinde olması beklenirken, numune ve referans arasındaki göreceli yoğunluklar, tercih edilen oryantasyon etkileri nedeniyle önemli ölçüde değişebilir. Doğası gereği, değişken hidratların ve solvatların farklı birim hücre boyutlarına sahip oldukları kabul edilir ve bu nedenle bu malzemeler için ölçülen XRD desenlerinin pik pozisyonlarında kayma meydana gelir. Bu özgün malzemelerde, $0,2^{\circ}$ 'den büyük 2θ pozisyonlarında varyans beklenmedik değildir. Bu nedenle, $0,2^{\circ}$ gibi pik pozisyon varyansları bu malzemeler için geçerli değildir.

Diğer numune türleri için (örneğin inorganik tuzlar), taranan 2θ -bölgeyi 30° 'nin çok ötesine genişletmek gerekli olabilir. Tek fazlı XRD veritabanı dosyalarında tanımlanan en güçlü 10 yansımayı taramak genellikle yeterlidir.

Aşağıdaki durumlarda fazları tanımlamak bazen zor veya hatta imkansızdır:

- kristalize olmayan veya amorf maddeler;
- tanımlanacak bileşenler, analit miktarlarının düşük kütle fraksiyonlarında mevcutsa (genellikle yüzde 10 m/m'den az);
- belirgin tercih edilen yönlendirme etkileri;
- kullanılan veri tabanında fazın olmaması;
- katı çözeltilerin oluşumu;

- birim hücreyi değiştiren düzensiz yapıların varlığı;
- numunenin çok fazla faz içermesi;
- kafes deformasyonlarının varlığı;
- farklı fazların yapısal benzerliği.

2.8.3 Kantitatif faz analizi

Araştırılan numune, 1'den fazlası amorf olmayan 2 veya daha fazla bilinen fazın bir karışımıysa, birçok durumda her kristal fazın ve amorf fazın yüzdesi (hacim veya kütle olarak) belirlenebilir. Kantitatif faz analizi, entegre yoğunluklara, birkaç ayrı kırınım çizgisinin pik yüksekliklerine veya tam desene dayanabilir. Bu entegre yoğunluklar, pik yükseklikleri veya tam desen veri noktaları, referans malzemelerin karşılık gelen değerleriyle karşılaştırılır. Bu referans malzemeler, tek fazlı veya bilinen fazlar karışımı olacaktır. Kantitatif analiz sırasında karşılaşılan zorluklar, numune hazırlama (sonuçların doğruluğu ve kesinliği, özellikle tüm fazların homojenliğini ve her fazda uygun bir parçacık boyutu dağılımını gerektirir) ve matris etkilerinden kaynaklanmaktadır. Katı matrislerde genellikle yüzde 10 kadar küçük kristal faz miktarları belirlenebilir ve uygun durumlarda yüzde 10'dan daha az kristal faz miktarları belirlenebilir (EP 10.8, 2.9.33.).

2.8.4 Polimorfik numuneler

2 polimorfik faz a ve b'den oluşan bir numune için, a fazının F_a fraksiyonunu ölçmek için aşağıdaki denklem (2.80) kullanılabilir (EP 10.8, 2.9.33.):

$$F_a = \frac{1}{1+K \left(\frac{I_b}{I_a}\right)} \quad (2.80)$$

Kesir, K sabitinin değeri bilinerek 2 faz arasındaki yoğunluk oranı ölçülerek elde edilir. K, 2 saf polimorfik fazın I_{oa}/I_{ob} mutlak yoğunluklarının oranıdır. Değeri standart numuneler ölçülerek belirlenebilir.

2.8.5 Standart kullanılan yöntemler

Kantitatif analiz için en yaygın kullanılan yöntemler şunlardır (EP 10.8, 2.9.33.):

- "dış standart yöntem";
- "iç standart yöntem";
- 'spiking yöntemi' (genellikle 'standart ekleme yöntemi' olarak da adlandırılır).

'Dış standart yöntem' en genel yöntemdir ve karışımın X-ışını kırınım modelinin veya ilgili çizgi yoğunluklarının, bir referans karışımında ölçülenlerle veya yapısal bir modelin teorik yoğunlukları ile karşılaştırılmasından oluşur. Matris etkilerinden kaynaklanan hataları sınırlamak için, numunenin bileşenlerinkiyle karşılaştırılabilir kristalit boyutuna ve X-ışını absorpsiyon katsayısına sahip ve analiz edilecek numuneninkiyle hiç örtüşmeyen bir kırınım desenine sahip bir iç referans malzemesi kullanılabilir. Analiz edilecek numuneye ve referans karışımların her birine bu referans malzemenin bilinen bir miktarı eklenir. Bu koşullar altında, çizgi yoğunluğu ve konsantrasyon arasında doğrusal bir ilişki vardır. 'Dahili standart yöntem' olarak adlandırılan bu uygulama, kırınım yoğunluklarının kesin bir ölçümünü gerektirir.

'Spiking yönteminde' (veya 'standart ekleme yönteminde'), saf faz a'nın bir kısmı, bilinmeyen faz a konsantrasyonunu içeren karışıma eklenir. Negatif x kesişiminin orijinal numunedeki a fazının konsantrasyonu olduğu bir yoğunluğa karşı konsantrasyon grafiği hazırlamak için çoklu eklemeler yapılır.

2.8.6 Amorf ve kristal fraksiyonların tahmini

Kristal ve amorf fazlar karışımında, kristal ve amorf fraksiyonlar çeşitli yollarla tahmin edilebilir. Kullanılan yöntemin seçimi örneğin doğasına bağlıdır (EP 10.8, 2.9.33.):

- numune, farklı kimyasal bileşimlerin kristal fraksiyonlarından ve amorf bir fraksiyonundan oluşuyorsa, ayrı kristal fazların her birinin miktarları, yukarıda açıklandığı gibi uygun standart maddeler kullanılarak tahmin edilebilir; amorf fraksiyon daha sonra dolaylı olarak eksiltme yapılarak sonuca varılır;

– numune, aynı element bileşimine sahip 1 fazlı veya 2 fazlı bir karışım olarak bir amorf ve bir kristal fraksiyondan oluşuyorsa, kristal fazın miktarı ('kristallik derecesi'), difraktogramın 3 alanını ölçerek tahmin edilebilir:

A = numunenin kristal fraksiyonunun kırınımından kaynaklanan tüm pik noktalarının alanının toplamı;

B = numune tarafından oluşturulan difraktogramda eğrinin altındaki alan (A alanı hariç);

C = arka plan sinyalinin alanı (havadan, floresandan, ekipmandan vb. saçılma nedeniyle).

Bu alanlar ölçüldüğünde, kristallik derecesi aşağıdaki denklem (2.81) kullanılarak kabaca tahmin edilebilir:

$$\% \text{ Kristallik} = 100 A / (A + B - C) \quad (2.81)$$

Bu yöntemin mutlak kristallik derecesi değerleri vermemesi ve dolayısıyla genel olarak sadece karşılaştırmalı amaçlar için kullanılması dikkat çekicidir.

Ruland yöntemi gibi daha karmaşık yöntemler de mevcuttur.

2.8.7 Tek kristal yapı

Genel olarak, kristal yapıların belirlenmesi, tek kristaller kullanılarak elde edilen X-ışını kırınım verilerinden gerçekleştirilir. Bununla birlikte, organik kristallerin kristal yapı analizi zor bir iştir, çünkü kafes parametreleri nispeten büyüktür, simetri düşüktür ve saçılma özellikleri normalde çok düşüktür (EP 10.8, 2.9.33.).

Bir maddenin herhangi bir kristalin formu için, kristal yapının bilgisi, karşılık gelen XRD deseninin hesaplanmasına izin verir, böylece faz tanımlama için kullanılabilecek 'tercih edilen oryantasyonsuz' bir referans XRD deseni sağlar.

2.9 Önceki Çalışmalar

Huang vd. (2015) yaptıkları çalışmada Kumarinin altı saf çözücüdeki çözünürlüğünü, atmosferik basınç altında statik bir analitik yöntem kullanılarak 278.15 K ile 318.15 K arasında değişen sıcaklıklarda deneysel olarak belirledi. Sonuçlar, kumarinin test

edilen tüm çözücülerdeki çözünürlüğünün artan sıcaklıkla arttığını gösterdi. Deneysel çözünürlük verilerini ilişkilendirmek için dört termodinamik model kullanıldı ve hesaplama sonuçları, tüm modellerin tatmin edici korelasyon sonuçları verebileceğini gösterdi. Kumarinin erime sıcaklığı ve füzyon ısısı da diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC) ile ölçülmüştür. Ayrıca, Wilson modeli ve deneysel çözünürlük verileri kullanılarak kumarinin karışım termodinamik özellikleri de tahmin edilmiştir.

Kumarinin 278.15 K ile 318.15 K sıcaklık aralığında, mol fraksiyon çözünürlüğü saf metanolde 12.01×10^3 ile 483.6×10^3 aralığında, saf etanolde 7.102×10^3 ile 356.8×10^3 aralığında, saf n-propanolde 5.211×10^3 ile 330.2×10^3 aralığında, saf 2-propanolde 3.712×10^3 ile 282.4×10^3 aralığında, saf n-hekzanda 0.8622×10^3 ile 9.622×10^3 aralığında ve saf siklohekzanda 283.15 K ile 318.15 K sıcaklık aralığında 1.622×10^3 ile 14.43×10^3 aralığında değişmektedir (Huang vd., 2015).

Santos vd. (2013) yaptıkları çalışmada N-asetil-L-sistein, kumarin ve 4-hidroksikumarinin alternatif çözücülerdeki çözünürlüğü incelenmiştir. Katı-sıvı dengesi (SLE) ölçümleri, dinamik (sentetik) bir yöntem kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Farmasötik bileşiklerin erime noktaları ve füzyon entalpileri, bir diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC) kullanılarak elde edilmiştir. N-asetil-L-sistein ve 4-hidroksikumarin'in triflorometansülfonat iyonik sıvılardaki çözünürlüğünün, çalışılan bis(triflorometilsülfonil)amid iyonik sıvılardan önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunurken, kumarin tam tersi davranış sergiledi. Katı-sıvı faz dengesi, kabul edilebilir bir standart sapma sıcaklık aralığı ile iyi bir tanım ortaya koyan altı farklı korelasyon denklemi kullanılarak tanımlanmıştır. Ayrıca, çalışılan ilaçların 1-oktanol/su dağılım katsayılarını hesaplamak için çözünürlük verileri kullanılmıştır. Kumarin, bileşiklerin sulu bir çözelti içinde olduklarında hızlı bir şekilde emilmesi için uygun olduğu düşünülen yüksek bir dağılım katsayısına sahiptir. N-asetil-L-sistein, 1-oktanol/su içeren sistem için zıt sonuçlar göstermiştir.

Khorsandi vd. (2020) yaptıkları çalışmada Kumarinin, hidrojen bağı alıcısı (HBA) olarak kolin klorür (ChCl) ve hidrojen bağı donörleri (HBD) olarak bazı karboksilik asitler (propiyonik asit, laktik asit ve asetik asit) esaslı asidik derin ötektik çözücülerin (DES'ler) üç sulu çözeltisinde çözünürlüğü $T = (298.15 \text{ ile } 313.15) \text{ K}$ 'de çalkalama şişesi yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre ChCl/propionik asit ağırlık fraksiyonunun 100 kattan fazla artmasıyla kumarinin çözünürlüğü

artmaktadır. Deneysel çözünürlük verileri, elektrolit Rastgele Olmayan İki-Sıvı (e-NRTL), Wilson ve UNIQUAC aktivite katsayısı modelleri ile ilişkilendirildi. Daha sonra, sulu DES çözeltilerinde kumarinin çözünme davranışını araştırmak için, Gibbs ve van't Hoff denklemlerine dayalı olarak çözünme termodinamik özellikleri, entalpi, Gibbs serbest enerjisi ve entropi hesaplanmıştır.

DES'lerin sıcaklık ve ağırlık fraksiyonunun artmasıyla ilaç çözünürlüğünün arttığı açıktır. Böylece, çözünürlük verileri DES'lerin varlığında her sıcaklıkta saf suya göre 100 kattan fazla artmıştır. İlaçların farklı ikili sistemlerde çözünürlüğünün artırılması, polarite, çözünen ve çözücü arasındaki moleküller arası etkileşimler, hidrojen bağı etkileşimi, erime noktası ve füzyon entalpisi gibi birçok parametre olarak ifade edilebilir (Jouyban-Gharamaleki ve Hanaee, 1997). Kumarin çözünürlüğünün hidrojen bağı etkileşimlerinin gücü ile doğrudan bir ilişkisi vardır, burada propiyonik asit, asetik asit ve laktik asidin asitlik kuvvetinin artmasıyla hidrojen bağı etkileşimleri daha güçlü hale gelir ve böylece kumarinin çözünürlüğü artar. Santos vd. (2013), triflorometansülfonat bazlı iyonik sıvılarda kumarinin çözünürlüğünü bildirmiştir, bu da sıcaklığın artmasıyla kumarinin çözünürlüğünün de arttığına işaret etmektedir. Huang vd. (2015) ayrıca sıcaklığın kumarin çözünürlüğü üzerinde baskın bir etkiye sahip olduğunu belirtti.

Öte yandan, kumarin erime noktası ve füzyon entalpisi, onu çeşitli endüstrilerde ve tıp biliminde, özellikle farmasötikde kullanılabilecek mükemmel ilaçlardan biri yapan hidrofilik ve hidrofilik çözücüler içinde çözünmesini sağlar (Constable vd., 2007).

Arakawa vd. (2008); Arginin, protein-protein ve protein-yüzey etkileşimlerini baskılar ve bu nedenle proteinlerin çözünürlüğünü artırması beklenmiştir. Burada argininin, yüksek oranda çözünmeyen bir protein olan gluten ve düşük ile orta derecede sulu çözünürlüğe sahip iki organik bileşik olan oktil-gallat ve kumarinin çözünürlüğü üzerindeki etkilerini inceledi. Arginin, bu moleköl konsantrasyonunun çözünürlüğünü önemli ölçüde arttırırken, zayıf bir tuzla çökeltme tuzu olan NaCl bunu azalttı. Bu bileşiklerde argininin gözlenen tuz yeteneği, aromatik gruplara ve protein yüzeyine bağlanmasıyla açıklanabilir. Argininin bu tür çözünürleştirici etkisi, az çözünür organik ilaç maddelerinin çözünürlüğünü arttırmak için kullanılabilir.

Sulu arginin çözeltisi içindeki kumarin çözünürlüğünün sudaki çözünürlüğüne oranı

incelendiğinde, çözünürlük, arginin konsantrasyonu ile artar ve 1 M'de ~%90 artışa yol açar. Kumarin çözünürlüğünde gözlenen artış, gluten çözünürlüğü için gözlenen eğilime benzer. NaCl ilavesi kumarin çözünürlüğünde az da olsa azalmaya neden oldu, yine NaCl'deki gluten çözünürlüğünü andırmaktadır. Sonuçlar esasen PBS'de aynıdır, çözünürlük 1 M arginin içinde ~%75 artar ve 1 M NaCl'de ~%20 azalır (Arakawa vd., 2008).

Cardenas vd. (2013) yaptıkları çalışmada 6-metilkumarinin pH 1.2, 6.8 ve 7.4'te sudaki karışımlarının, 293.15'ten 313.15'e K kadar belirlenen beş sıcaklıktaki çözünürlüğü Van't Hoff ve Gibbs denklemlerine dayalı olarak, termodinamik fonksiyonlar Gibbs enerjisi, entalpi ve çözeltinin entropisi değerlendirildi. Tüm pH değerlerinde çözünürlük, pH'ın bu fizikokimyasal özellik üzerinde hafif bir etkisi olduğunu gösterecek şekilde hemen hemen aynıydı. Çözeltinin tüm termodinamik miktarları, çalışılan tüm pH değerlerinde endotermik ve entropiye dayalı çözünme süreçlerini gösterme pozitifliği. Sonuçlar, çözücü-çözünen ve çözücü-çözücü etkileşimleri, özellikle bu ilacın polar olmayan grupları etrafında hidrofobik hidrasyon açısından tartışıldı.

Deneysel çözünürlük kısmında, pH 1.2, 6.8 ve 7.4'te molariteler ve mol fraksiyonları olarak ifade edilen 6-metilkumarinin deneysel çözünürlüklerini incelendiğinde, ilaç çözünürlüğü sıcaklıkla artar, ancak bu özellik görünüşte pH ile değişmez. Bu nedenle, beş sıcaklıkta farklı pH değerleri ortamlarında elde edilen çözünürlük karşılaştırılarak iki yönlü bir varyans analizi (ANOVA) yapılmıştır. ANOVA sonuçlarına göre pH'ın bu sulu ortamlarda 6-metilkumarinin çözünürlüğünü bir ölçüde etkilediği göstermektedir (Cardenas vd., 2013).

Huang vd. (2019) yaptıkları çalışmada Kumarinin üç sulu çözücü karışımı (metanol + su, etanol + su ve aseton + su) içindeki çözünürlüğü, atmosfer basıncında gravimetrik bir yöntemle deneysel olarak belirlendi. Deneysel çözünürlük verileri, sırasıyla, değiştirilmiş Apelblat denklemi, rastgele olmayan iki-sıvı (NRTL) denklemi, birleşik neredeyse ideal ikili çözücü/Redlich-Kister denklemi ve Jouyban-Acree denklemi kullanılarak değerlendirildi. Tüm denklemlerin deneysel verilerle ilişki kurabildiği kanıtlanmıştır ve değiştirilmiş Apelblat denklemi diğer üç modelden daha iyi korelasyon sonuçları elde edilebilmiştir. Kumarinin çözünürlüğü sıcaklık arttıkça artar. Aynı sıcaklıkta, tek modlu bir eğri gösteren etanol-su sistemi dışında, organik

çözücülerin mol fraksiyonundaki artışla çözünürlük artar. Ek olarak, karıştırma işleminin görünen termodinamik özellikleri, NRTL modeline ve deneysel çözünürlük verilerine dayalı olarak hesaplanmıştır.

Cardenas-Torres vd. (2022) asetonitril + metanol kosolvent karışımlarında farklı sıcaklıklarda sülfamerazinin termodinamik çalışması ve tercihli çözünmesini çalıştılar. (278.15–318.15 K) arası belirlenen dokuz sıcaklıkta Asetonitril (MeCN) + Metanol (MeOH) kosolventinde sülfamerazin (SMR) çözünürlüğünü tartışmaktadır. Burada, en yüksek çalışılan sıcaklıkta bir kosolvent karışımında maksimum SMR çözünürlüğüne ulaşıldı ve minimum SMR çözünürlüğüne, çalışılan en düşük sıcaklıkta saf metanol içinde ulaşıldı. Deneysel veriler kullanılarak, Gibbs ve van't Hoff denklemleri kullanılarak hem çözelti hem de karışım için termodinamik fonksiyonlar hesaplandı, böylece çözelti sürecinin entropik tercihli endotermik olduğu belirlendi. Ayrıca, ters Kirkwood-Buff integralleri (IKBI) yöntemi kullanılarak hesaplanan tercihli çözme parametreleri ($\delta x_{3,1}$) rapor edilir; SMR, tercihen MeOH bakımından zengin karışımlarda MeOH ile çözülür ve orta ve MeCN bakımından zengin karışımlarda, $\delta x_{3,1}$ değerleri, SMR'nin karışımdaki iki solventten (MeCN + MeOH) herhangi biri tarafından tercihli olarak solvatlanmadığını gösterir. Son olarak, sekiz model değerlendirildi (Apelblat, van't Hoff, Yaws, kh, Weibull, NRTL, Wilson ve Wilson modifiye edilmiş), tümü ortalama nispi sapma yüzdeleri (MRD%) %6'nın altındaydı ve bu da deneysel veriler ile iyi bir korelasyona işaret ediyor.

Akay vd. (2021e) yaptıkları çalışmada dokuz sulu- etanolik karışımın yanı sıra saf su ve saf etanolde vanilin denge mol fraksiyonu çözünürlüğü, $T = 293.15$ ile $T = 323.15$ K arasındaki yedi sıcaklıkta belirlendi. Bu karışımlardaki vanilin çözünürlüğü, ortalama yüzde 5,9 ila 18,3'lük sapmalarla iyi bilinen birkaç korelasyon modeliyle yeterince ilişkilendirildi. Çözünme, karıştırma ve çözme işlemleri için ilgili görünen termodinamik fonksiyonlar, yani Gibbs enerjisi, entalpi ve entropi, van't Hoff ve Gibbs denklemleri kullanılarak hesaplandı. Vanilin için entalpi-entropi ilişkisi, saf sudan $w_1 = 0.10$ karışımına ve $0.50 < w_1 < 0.90$ aralığına pozitif eğimli entalpi ile Gibbs çözünme enerjisinin grafiğinde doğrusal değildi, ancak $0.10 < w_1 < 0.50$ aralığında ve $w_1 = 0.90$ 'dan saf etanole kadar negatifti. Buna göre, ilk durumlarda, daha polardan daha az polar solvent sistemlerine vanilin transferi entalpi odaklıdır, ancak sonuncular için entropi odaklıdır. Ayrıca, ters Kirkwood-Buff integralleri aracılığıyla, vanilin'in

suca zengin karışımlarda tercihen su molekülleri tarafından çözüldüğü, ancak tercihen $0.23 < x_1 < 1.00$ karışımlarda etanol molekülleri tarafından çözüldüğü gözlemlenir.

Akay vd. (2021d) yaptığı başka bir çalışmada 5-florourasil (5-FU)'nun 19 sulu etanolik karışımda ve ayrıca saf su ve saf etanolde denge mol fraksiyonu çözünürlüğü (293.15 ile 323.15) K aralığında yedi sıcaklıkta belirlendi. Bu karışımlardaki 5-FU çözünürlüğü, birkaç iyi bilinen korelasyon modeliyle yeterince ilişkilendirildi. Çözünme, karıştırma ve çözme işlemleri için ilgili görünür termodinamik fonksiyonlar (Gibbs enerjisi, entalpi ve entropi), van't Hoff ve Gibbs denklemleri kullanılarak hesaplandı. 5-FU için entalpi-entropi ilişkisi, hemen hemen tüm kompozisyon bölgelerinde değişken fakat pozitif eğimli çözeltinin entalpisine karşı Gibbs enerjisinin grafiğinde doğrusal değildi. Böylece, 5-FU transfer prosesleri için çalıştırma mekanizması entalpi idi. Ek olarak, ters Kirkwood-Buff integralleri aracılığıyla, görünüşe göre 5-FU'nun su açısından zengin karışımlarda tercihen su molekülleri tarafından çözüldüğü, ancak etanol açısından zengin karışımlarda tercihen etanol molekülleri tarafından çözüldüğü gözlemlenmiştir.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1 Kullanılan Kimyasallar

Kumarin ve 6-metil kumarin Sigma/Aldrich'ten (Steinheim, Almanya) temin edilmiştir. Etanol, asetonitril, asetik asit ve formik asit Merck (İstanbul, Türkiye) firmasından sağlanmıştır. Ultra saf su (18,2 MΩ – cm) MilliPore Milli-Q Gradient su arıtma sistemi (Billerica, MA, ABD) kullanılarak laboratuvarında hazırlanmıştır.

3.2 Kullanılan Cihazlar

Zorbax SB Phenyl kolon (4,6 x 150 mm, 5 µm) Agilent Technologies (Santa Clara, CA, ABD) firmasından temin edilmiştir.

Agilent 1290 Infinity Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC, Santa Clara, CA, ABD) çözünürlük numunelerinin kantitatif analizlerinde kullanılmıştır.

Shimadzu DSC-50 serisi Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC, Shimadzu, Japan), Rigaku Smart Lab sistem X-Işını Kırımı (XRD, Tokyo, Japan) ve Perkin Elmer Spectrum 100 ATR Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR, Perkin Elmer, Massachusetts, ABD) katı numunelerin katı faz karakterizasyonu için kullanılmıştır.

İlaç etken maddelerinin kütlelerinin tartımında ve etanolün kütle fraksiyonlarının hazırlanmasında, $\pm 0,1$ mg hassasiyete sahip bir analitik terazi (Kern ABJ 220-4NM, Almanya) kullanılmıştır.

Çözünürlük, çalkalama şişesi (shake flask) methodu ile belirlenmiştir. Çözünürlük düzeneği; katı – sıvı faz dengesinin sağlandığı ve çözünmenin gerçekleştiği bir erlen ile sıcaklık programının yapılabildiği ve erlenin yerleştirilebildiği bir çalkalamalı su banyosundan (Nüve - BM 402) oluşmuştur.

3.3 Yöntem

Çalışma iki aşamada gerçekleştirilmiş olup çalışmanın birinci aşamasında, ilaç etken maddelerinin saf çözücü ve çözücü karışımlarındaki çözünürlükleri araştırılmıştır. Ardından etken maddelerin çözünürlük işlemleri sonrasındaki katı formunun çeşitli analiz yöntemleriyle karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir.

Çözünürlük deneyleri için, aşırı miktarda ilaç etken maddesi 25 mL'lik erlen içindeki saf çözücü veya çözücü karışımlarına ilave edilerek erlenin ağzı kapatılmıştır. Elde edilen süspansiyonun faz dengesine erişebilmesi için erlenler belirli bir süre istenilen sıcaklıkta çalkalamalı su banyosunda karıştırılmıştır. Dengelenme süresinin ardından, doymuş çözeltide kalan çözünen maddenin çökmesi için çözelti santrifüjlenerek süpernatant kısmı (sıvı faz) alınmıştır. Daha sonra bu sıvı faz, çöktürülmeden hemen uygun çözücü karışımlarıyla seyreltilerek HPLC'de kantitatif olarak analiz edilmiştir. Tüm çözünürlük deneyleri ve kantitatif analizler en az üç tekrarla gerçekleştirilmiştir. Doymuş çözeltiden artakalan ve santrifüjlenerek çöktürülen katı faz da çözünürlük sonrasında etken maddelerin katı formunda herhangi bir değişimin olup olmadığını değerlendirmek için kullanılacak olup termal analiz (DSC) ve spektroskopik analiz (XRD ile FT-IR) yöntemleriyle karakterize edilmiştir.

Çalışmanın ikinci aşamasında da, HPLC ölçümlerinden elde edilen deneysel çözünürlük verileri mevcut çözünürlük tahmin modellerinden elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Ek olarak, matematiksel modellere uygun çözücü karışımlarındaki bu ilaçların çözünürlüğünün ve çözücü bileşiminin çözelti termodinamiği üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

3.3.1 Kumarinin çözünürlüğü ve kantitatif analizi

İlaç etken maddesi olarak fitokimyasal sınıfta bir organik bileşik olan kumarin seçilmiş ve kumarinin saf etanol (1), saf su (2) ve {etanol (1) + su (2)} çözücü karışımlarındaki mol fraksiyon çözünürlüğü incelenmiştir.

Çalışmada kullanılan tüm {etanol (1) + su (2)} ikili çözücü karışımları, 50,0 gram (g)'lık koyu cam şişelerde kütlece hazırlanmıştır. Etanolün (1) kütle fraksiyonları, $\pm 0,1$ mg hassasiyete sahip bir analitik terazi kullanılarak 0,1 oranında değiştirilip 0,10 ile 0,90 arasında ayarlanmıştır.

Saf çözücüler ve {etanol (1) + su (2)} ikili çözücü karışımlarındaki kumarinin çözünürlük ölçümleri, çalkalama şişesi yöntemiyle (Higuchi ve Connors, 1965) atmosfer basıncında, (293,15 – 323,15) K sıcaklık aralığında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, her bir deneme için 5,0 g kumarin alınmış ve çeşitli kütle oranlarında çözücü karışımı içeren erlenlere ilave edilerek erlenler sıkıca kapatılmıştır. Daha sonra elde edilen süspansiyon, farklı sıcaklıklarda çalkalanan bir su banyosunda ($\pm 0,1$ K) dengeye ulaşmak için 18 saat doyurulmuştur. Dengelenme süresinin sonunda, kalan katı partikülleri almak için tüm doymuş karışımlar santrifüjlenmiş ve yaklaşık 3 mL süpernatant bir mikropipet ile çekilerek çökelme olmaksızın su-asetonitril karışımıyla (50:50) seyreltilmiştir. Ardından çözünürlük örnekleri, oda sıcaklığında HPLC ile kantitatif olarak analiz edilmiştir.

Kantitatif analizler HPLC’de Zorbax-SB Phenyl (150 × 4.6 mm, 5 µm) kolonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hareketli faz bileşimi su (%0,5 asetik asit – A) ve asetonitril (B) olarak belirlenmiş ve izokratik elüsyon programı, 80:20 (A:B) şeklinde ayarlanmıştır. Numuneler enjeksiyon hacmi 10 mikrolitre (µL), akış hızı 1,0 mL/dk ve dedektörün dalga boyu 278 nanometre (nm) olacak şekilde 3 tekrar ile analiz edilmiştir.

3.3.2 6-Metil kumarinin çözünürlüğü ve kantitatif analizi

İlaç etken maddesi olarak yarı sentetik bir kumarin türü olan 6-metil kumarin seçilmiş ve 6-metil kumarinin saf etanol (1), saf su (2) ve {etanol (1) + su (2)} çözücü karışımlarındaki mol fraksiyon çözünürlüğü incelenmiştir.

Çalışmada kullanılan tüm {etanol (1) + su (2)} ikili çözücü karışımları, 50,0 g’lık koyu cam şişelerde etanolün (1) 0,10 – 0,90 arasında değişen kütle fraksiyonlarında $\pm 0,1$ mg hassasiyete sahip bir analitik terazi kullanılarak hazırlanmıştır.

6-metil kumarinin saf çözücülerdeki ve {etanol (1) + su (2)} ikili çözücü karışımlarındaki çözünürlük ölçümleri, (293,15 – 323,15) K sıcaklık aralığında çalkalama şişesi yöntemiyle (Higuchi ve Connors, 1965) gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, her bir ölçüm için 5,0 g 6-metil kumarin alınmış ve çeşitli kütle fraksiyonlarında çözücü karışımı içeren erlenlere ilave edilerek erlenler sıkıca kapatılmıştır. Elde edilen süspansiyon, farklı sıcaklıklarda çalkalanan bir su

banyosunda ($\pm 0,1$ K) dengeye ulaşmak için 18 saat doyurulmuştur. 18 saatin sonunda, kalan katı partikülleri almak için tüm doymuş karışımlar santrifüjlenmiş ve buradan bir mikropipet yardımıyla alınan yaklaşık 3 mL süpernatant çökelme olmaksızın su-asetonitril karışımıyla (50:50) seyreltilmiştir. Ardından tüm çözünürlük örnekleri, oda sıcaklığında HPLC ile kantitatif olarak analiz edilmiştir.

Kantitatif analizler HPLC’de Zorbax-SB Phenyl ($150 \times 4,6$ mm, $5 \mu\text{m}$) kolonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hareketli faz bileşimi su (%0,5 formik asit – A) ve asetonitril (B) olarak belirlenmiş ve izokratik elüsyon programı, 80:20 (A:B) şeklinde ayarlanmıştır. Numuneler enjeksiyon hacmi $10 \mu\text{L}$, akış hızı $1,0 \text{ mL/dk}$ ve dedektörün dalga boyu 278 nm olacak şekilde 3 tekrar ile analiz edilmiştir.

3.3.3 Katı faz analizleri

Çözünürlük verilerinin yanı sıra, orijinal ve dengelenmiş katı kumarin ile 6-metil kumarin numunelerinin yapısı, çözünürlük ölçümlerinden önce ve sonra DSC, XRD ve FT-IR analizleri ile incelenmiştir.

Diferansiyel taramalı kalorimetri analizi;

Kumarinin ve 6-metil kumarinin DSC termogramları bir Shimadzu DSC-50 serisi ile (Shimadzu, Japonya) kaydedilmiştir. Cihaz standart olarak indium ile kalibre edilmiştir. Kumarin ve 6-metil kumarin numunelerinden yaklaşık $5,0 \text{ mg}$ alınarak kıvrımlı sızdırmaz bir alüminyum kefedeki dakikada 10 K ısıtma hızında ($298 - 833$) K sıcaklık aralığında ısıtılmış ve analizde inert gaz olarak azot kullanılmıştır (20 mL/dk).

X-ışını kırınım analizi;

Hem orijinal kumarin ile 6-metil kumarinin hem de saf su, su-etanol karışımı (0,5:0,5) ve saf etanol içinde dengelenmiş katı kumarin ile 6-metil kumarinin kristal yapısını değerlendirmek için Rigaku Smart Lab sistemi (Tokyo, Japonya) kullanılarak toz X-ışını kırınım analizleri gerçekleştirilmiştir. Kumarinin toz XRD desenleri, $\text{CuK}\alpha$ radyasyonu ($1,5418 \text{ \AA}$) kullanılarak 2θ ’de $\sim 10^\circ - 65^\circ$ arasında kaydedilirken 6-metil kumarinin toz XRD desenleri $\sim 5^\circ - 65^\circ$ arasında kaydedilmiştir.

Fourier dönüşümü kızılötesi analizi;

FT-IR, hem orijinal hem de saf su, su-etanol karışımı (0,5:0,5) ve saf etanol içinde dengelenmiş katı kumarinin doğasını doğrulamak için tamamlayıcı bir teknik olarak kullanılmıştır. Numunelerin FT-IR spektrumları, bir Perkin Elmer Spectrum 100 ATR/FT-IR spektrofotometresi (Perkin Elmer, Massachusetts, ABD) ile 650 - 4000 cm^{-1} tarama aralığında elde edilmiştir.



4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1 Kumarinin Mol Fraksiyon Çözünürlüğü

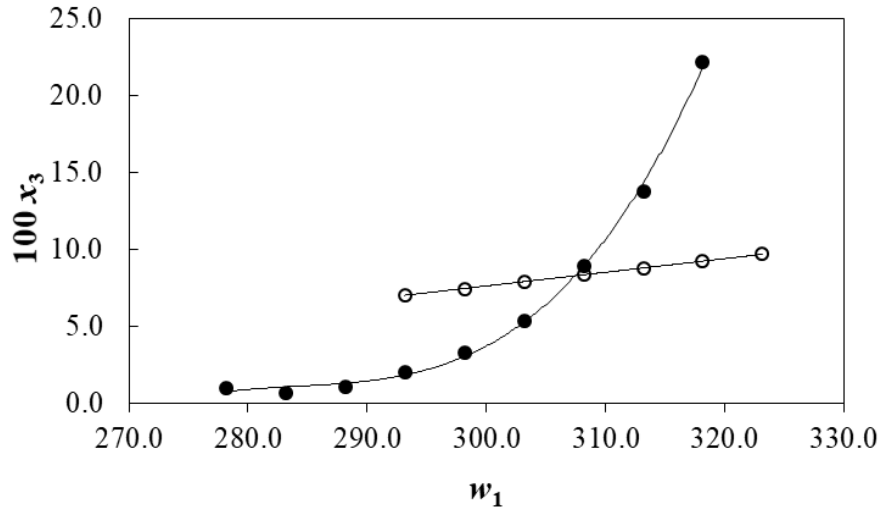
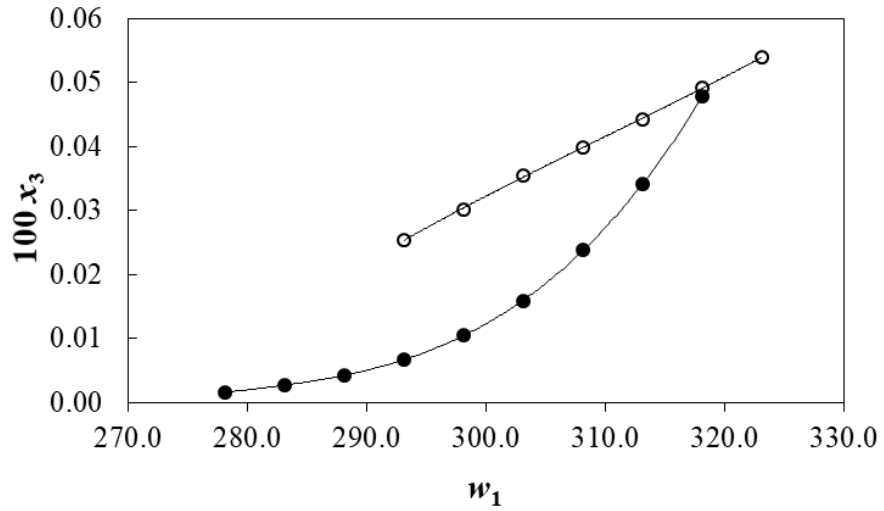
$T = (293,15 \text{ ile } 323,15) \text{ K}$ arasındaki yedi sıcaklıkta ve {etanol (1) + su (2)} karışımlarındaki kumarinin mol fraksiyon çözünürlük değerleri Çizelge 4.1'de gösterilmiştir. Çizelge 4.1'e göre, çalışılan tüm sıcaklıklarda kumarinin saf suda az çözünürken saf etanol içinde oldukça iyi çözündüğü tespit edilmiştir. Ayrıca, beklendiği gibi, kumarinin çözünürlüğü sıcaklık arttıkça artmış, bu da çözünme sürecinin endotermik olduğunu göstermiştir. Yukarıda belirtildiği gibi, Huang vd., (2019) (278,15 ile 318,15) K dokuz sıcaklıkta altı sulu-etanol karışımında ve saf çözücülerde kumarinin çözünürlüğünü incelemiştir. Şekil 4.1, sıcaklığın bir fonksiyonu olarak saf su ve saf etanol içindeki Huang vd., (2019) tarafından rapor edilen sonuçlar ile bu çalışmada elde edilen çözünürlük değerlerinin karşılaştırmasını göstermiştir. İlgili büyüklüklerde ve eğimlerde, özellikle çözünürlüğün sıcaklıkla değişimini belirten eğimlerde önemli farklılıklar gözlenmiştir.

Çizelge 4.1. Kumarinin (x_3) {etanol (1) + su (2)} karışımlarında çeşitli sıcaklıklarda ve $p = 90 \text{ kPa}$ 'da deneysel ve ideal mol fraksiyon çözünürlüğü. ^{a,b}

$w_1^{a,b}$	$x_1^{a,b}$	T / K^b						
		293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	318,15	323,15
0,00	0,0000	$2,54 \times 10^{-4}$	$3,02 \times 10^{-4}$	$3,55 \times 10^{-4}$	$3,98 \times 10^{-4}$	$4,43 \times 10^{-4}$	$4,92 \times 10^{-4}$	$5,39 \times 10^{-4}$
0,10	0,0417	$8,60 \times 10^{-4}$	$1,12 \times 10^{-3}$	$1,42 \times 10^{-3}$	$1,77 \times 10^{-3}$	$2,00 \times 10^{-3}$	$2,31 \times 10^{-3}$	$2,55 \times 10^{-3}$
0,20	0,0891	$1,91 \times 10^{-3}$	$2,43 \times 10^{-3}$	$3,06 \times 10^{-3}$	$3,73 \times 10^{-3}$	$4,30 \times 10^{-3}$	$4,85 \times 10^{-3}$	$5,48 \times 10^{-3}$
0,30	0,1436	$3,38 \times 10^{-3}$	$4,35 \times 10^{-3}$	$5,42 \times 10^{-3}$	$6,28 \times 10^{-3}$	$7,32 \times 10^{-3}$	$8,31 \times 10^{-3}$	$9,86 \times 10^{-3}$
0,40	0,2068	$6,30 \times 10^{-3}$	$7,79 \times 10^{-3}$	$9,51 \times 10^{-3}$	$1,14 \times 10^{-2}$	$1,34 \times 10^{-2}$	$1,56 \times 10^{-2}$	$1,87 \times 10^{-2}$
0,50	0,2812	$1,22 \times 10^{-2}$	$1,38 \times 10^{-2}$	$1,62 \times 10^{-2}$	$1,95 \times 10^{-2}$	$2,32 \times 10^{-2}$	$2,65 \times 10^{-2}$	$2,96 \times 10^{-2}$
0,60	0,3698	$1,86 \times 10^{-2}$	$2,21 \times 10^{-2}$	$2,57 \times 10^{-2}$	$3,02 \times 10^{-2}$	$3,39 \times 10^{-2}$	$3,84 \times 10^{-2}$	$4,25 \times 10^{-2}$
0,70	0,4772	$2,99 \times 10^{-2}$	$3,41 \times 10^{-2}$	$3,80 \times 10^{-2}$	$4,28 \times 10^{-2}$	$4,64 \times 10^{-2}$	$5,10 \times 10^{-2}$	$5,54 \times 10^{-2}$
0,80	0,6101	$4,25 \times 10^{-2}$	$4,69 \times 10^{-2}$	$5,15 \times 10^{-2}$	$5,61 \times 10^{-2}$	$6,09 \times 10^{-2}$	$6,58 \times 10^{-2}$	$7,02 \times 10^{-2}$
0,90	0,7788	$5,67 \times 10^{-2}$	$6,11 \times 10^{-2}$	$6,58 \times 10^{-2}$	$7,02 \times 10^{-2}$	$7,55 \times 10^{-2}$	$8,00 \times 10^{-2}$	$8,44 \times 10^{-2}$
1,00	1,0000	$7,03 \times 10^{-2}$	$7,45 \times 10^{-2}$	$7,92 \times 10^{-2}$	$8,37 \times 10^{-2}$	$8,79 \times 10^{-2}$	$9,24 \times 10^{-2}$	$9,69 \times 10^{-2}$
	İdeal	0,363	0,405	0,452	0,503	0,558	0,619	0,686

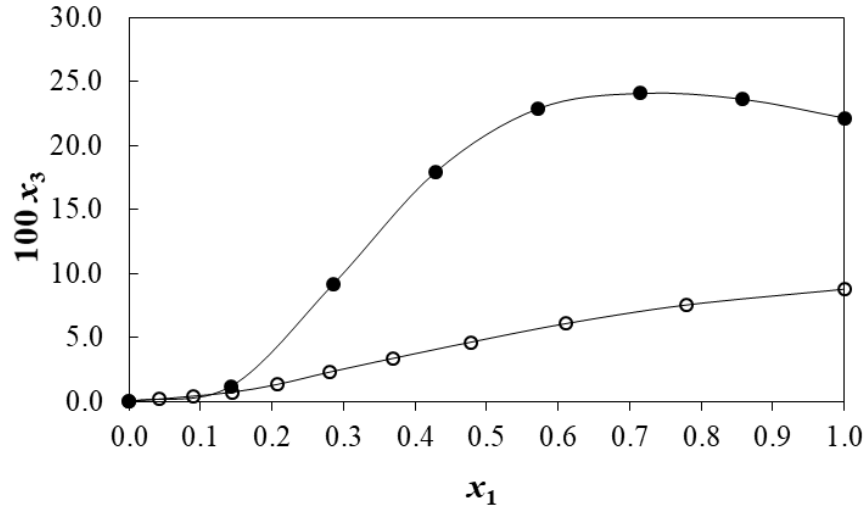
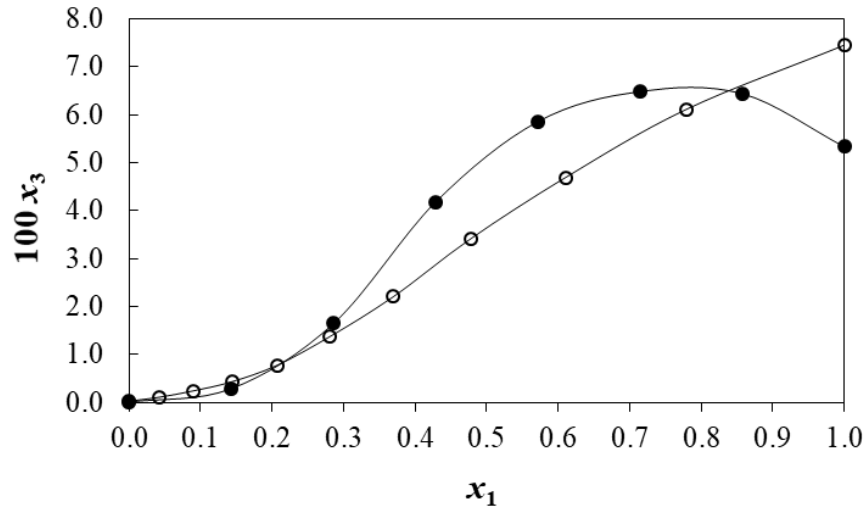
^a p , atmosfer basıncıdır. w_1 ve x_1 , sırasıyla kumarin (3) içermeyen {etanol (1) + su (2)} karışımlarındaki etanol (1)'in kütle ve mol fraksiyonlarıdır.

^b p 'deki standart belirsizlik $u(p) = 3,0 \text{ kPa}$ 'dır. w_1 ve x_1 'deki ortalama nispi belirsizlikler $u(w_1) = 0,0008$ ve $u(x_1) = 0,0008$. T 'deki standart belirsizlik $u(T) = 0,10 \text{ K}$ 'dir. x_3 cinsinden ortalama bağlı belirsizlik, $u_T(x_3) = 0,038$.



Şekil. 4.1. Saf su (üstte) ve saf etanolde (altta) sıcaklığın fonksiyonu olarak kumarinin (x_3) mol fraksiyonu çözünürlüğü, ○: bu çalışma, ●: Huang vd., (2019).

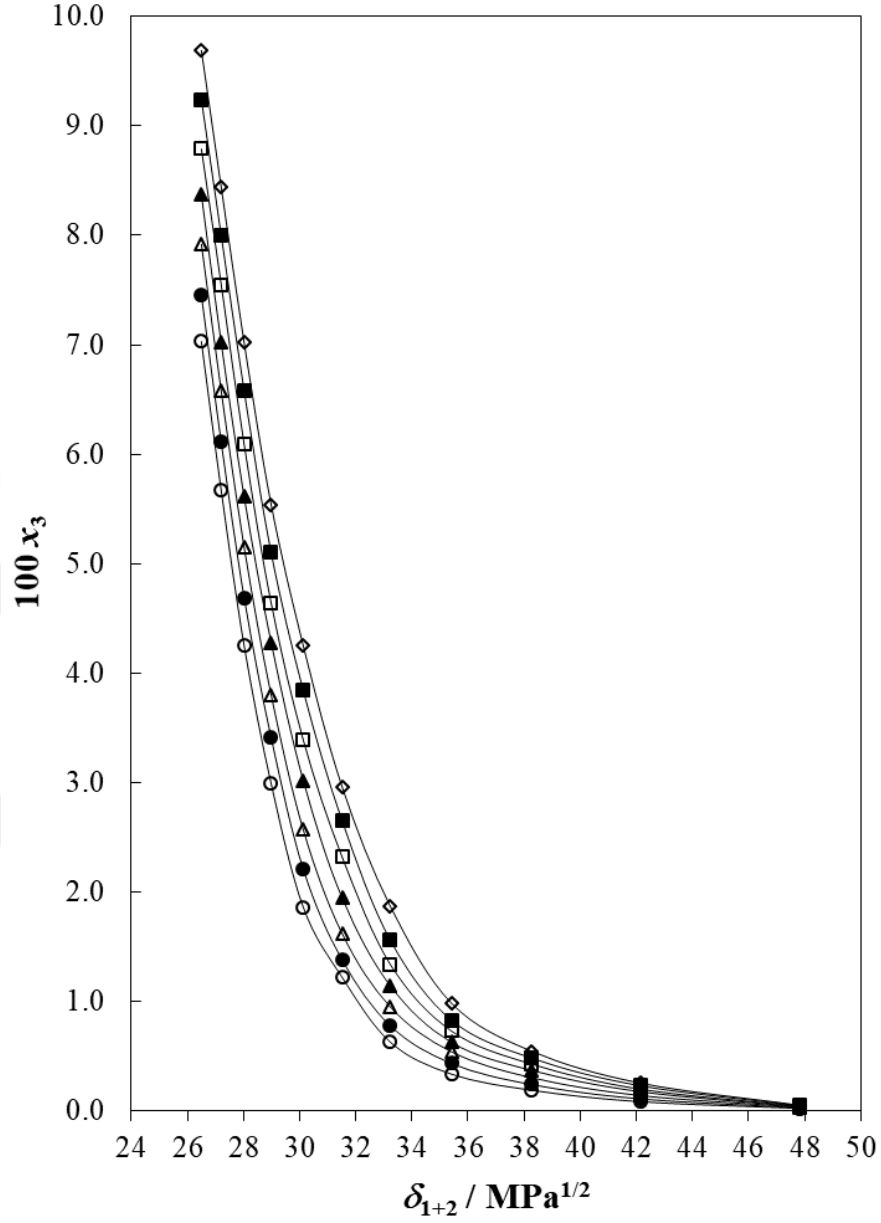
Ayrıca, Şekil 4.2 (298,15 ve 313,15) K'de {etanol (1) + su (2)} karışımlarındaki ilgili çözünürlük değerlerinin karşılaştırmasını sunmuştur (Huang vd., 2019). Şekilden de görüldüğü gibi, özellikle 313,15 K'deki büyüklüklerde ve eğimlerde yüksek farklılıklar tespit edilmiştir. Yine gösterildiği gibi Huang vd., (2019), tarafından gerçekleştirilen çalışmalara göre $x_1 = 0,7$ karışımında maksimum kumarin çözünürlükleri elde edilirken, bu çalışmada daha önce de bahsedildiği gibi saf etanolde maksimum çözünürlükler elde edilmiştir. Bu farklılıkların, farklı doygunluk sürelerinden, farklı kristal formlarından veya her durumda kullanılan farklı analitik prosedürlerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür (Jouyban, 2010).



Şekil 4.2. 298,15 K (üst) ve 313,15 K (alt)'da {etanol (1) + su (2)} karışım bileşiminin fonksiyonu olarak kumarinin (x_3) mol fraksiyon çözünürlüğü, ○: Bu çalışma, ●: Huang vd., (2019).

Ek olarak Şekil 4.3'de, {etanol (1) + su (2)} karışımlarının polaritesinin fonksiyonu olarak kumarinin çözünürlük profillerini göstermiştir. Bilindiği gibi Hildebrand çözünürlük parametresi yaygın olarak kullanılan bir polarite indeksidir ve denklem (4.1)'de, f_i , hacim fraksiyonlarını; δ , Hildebrand çözünürlük parametresini tanımlamıştır. Polariteler, saf çözücülerin δ değerlerinden hesaplanan Hildebrand çözünürlük parametreleri (δ_{1+2}) ile ifade edilmiş, yani etanol için $\delta_1 = 26,5 \text{ MPa}^{1/2}$ ve su için $\delta_2 = 47,8 \text{ MPa}^{1/2}$ (Barton, 1991; Marcus, 1998) olup aşağıdaki gibi toplam hacim fraksiyonlarını varsayarak hesaplanmıştır (Martin vd., 1993b; Connors, 2002) :

$$\delta_{1+2} = \sum_{i=1}^2 f_i \delta_i \quad (4.1)$$



Şekil 4.3. Farklı sıcaklıklarda {etanol (1) + su (2)} karışımlarının Hildebrand çözünürlük parametresinin fonksiyonu olarak kumarinin (x_3) mol fraksiyon çözünürlüğü, $\circ$: $T = 293,15$ K; $\bullet$: $T = 298,15$ K, Δ : $T = 303,15$ K, $\blacktriangle$: $T = 308,15$ K, $\square$: $T = 313,15$ K, $\blacksquare$: $T = 318,15$ K, $\diamond$: $T = 323,15$ K.

Literatüre göre, çözünenler normal olarak aynı veya benzer Hildebrand çözünürlük parametresine sahip çözücü sistemlerinde maksimum çözünürlüklerine ulaşırlar (Rubino, 1988; Yalkowsky, 1999). Bu nedenle, kumarinin δ_3 değerinin, maksimum çözünürlüklerin gözlemlendiği saf etanole karşılık gelen $T = 298,2$ K'de $26,5 \text{ MPa}^{1/2}$ 'ye yakın olması istenmiştir. Bununla birlikte, kumarinin hesaplanan Fedors δ_3 değerinin

Çizelge 4.2’de (23,5 MPa^{1/2}) (Fedors, 1974) gösterildiği gibi istenenden daha düşük olması dikkat çekmiştir. Bu sonuç, maksimum çözünürlüklerin karışım bileşiminde sadece polaritenin değil, diğer fizikokimyasal özelliklerin de rol oynadığını göstermiştir.

Çizelge 4.2. Fedors yöntemine göre kumarinin iç enerjisi, molar hacmi ve hildebrand çözünürlük parametresi.

Grup	Sayı	$\Delta U^\circ / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$V^\circ / \text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$
–CH=	2	$2 \times 4,31 = 8,62$	$2 \times 13,5 = 27,0$
Fenilen	1	31,90	52,4
Halka kapatma ≥ 5 atom	1	1,05	16,0
Halkada konjugasyon	1	1,67	–2,2
–COO–	1	18,00	18,0
	Σ	61,24	111,20
	$\delta_3 = (61,240/111,2)^{1/2} = 23,5 \text{ MPa}^{1/2}$		

4.1.1 Kumarinin çözünürlük tahmininde kullanılan modeller

Çözücü karışımlarının fizikokimyasal özelliklerini ve çözücü karışımlarındaki ilaç çözünürlüklerini hesaplamak için farklı algoritmalar kullanılmıştır (Jouyban ve Acree, 2018,2021). Bu veriler endüstriyel düzeyde oldukça değerlidir ve birçok farmasötik proses tasarımı hesaplamasında talep görmektedir. Farmasötik ve kimyasal literatürde yardımcı çözücü karışımlarındaki çözünürlüğü tahmin etmek için çeşitli yöntemler bildirilmiştir (Jouyban, 2019). Bazıları, belirli bir sıcaklıkta veya çeşitli sıcaklıklarda çözücü karışımlarındaki birkaç ilacın denge çözünürlüğünün korelasyonunda kullanılmıştır (Yalkowsky ve Roseman, 1981; Jouyban vd., 2002). Yardımcı çözücü karışımlarında ilaç çözünürlüğünü tahmin etmek için en basit model, cebirsel karıştırma kuralına dayanan Yalkowsky’nin log-linear modelidir (Jouyban, 2008), denklem (4.2) ve diğer çözücü bileşimlerinde çözünürlüğü tahmin etmek için sadece iki deneysel veri gerektirir.

$$\ln x_{3-(1+2)} = w_1 \ln x_{3(1)} + w_2 \ln x_{3(2)} \quad (4.2)$$

Burada $x_{3-(1+2)}$, çözücü karışımlarındaki ilacın mol fraksiyon çözünürlüğü, $x_{3(1)}$ saf etanol (bileşen 1) içindeki mol fraksiyon çözünürlüğü, $x_{3(2)}$ saf sudaki (bileşen 2) mol fraksiyon çözünürlüğüdür. w_1 ve w_2 , kumarin (3) yokluğunda çözücü karışımlarındaki

etanol (1) ve suyun (2) kütle fraksiyonlarıdır. {etanol (1) + su (2)} karışımlarında kumarinin 293,15; 298,15; 303,15; 308,15; 313,15; 318,15 ve 323,15 K sıcaklıklarındaki çözünürlüğünü hesaplamak için elde edilen ortalama yüzde sapma (MPD) değerleri sırasıyla %23,1; 20,5; 19,2; 19,3; 17,2; 15,5 ve 14,0 olup toplam MPD değeri %18,4 bulunmuştur. MPD aşağıdaki denklem (4.3) kullanılarak hesaplanır: N, deneysel veri noktalarının sayısıdır.

$$MPD = \frac{100}{N} \sum \frac{|x_3^{cal} - x_3|}{x_3} \quad (4.3)$$

Denklem (4.2) tekli-çözücülerdeki çözünürlük verilerinin belirlenmesinden sonra ilaç çözünürlüğünü tahmin edebilir ve denklem (4.4)'teki şekilde uzatılabilir:

$$\ln x_{3(1+2),T} = w_1 \left(A_1 + \frac{B_1}{T} \right) + w_2 \left(A_2 + \frac{B_2}{T} \right) \quad (4.4)$$

Tek bir denklem kullanılarak çeşitli sıcaklıklar ($x_{3(1+2),T}$) için uygulanmıştır. Denklem (4.4)'te, A ve B terimleri model sabitleridir (Jouyban-Gharamaleki, 1998). {etanol (1) + su (2)} karışımlarında kumarinin çözünürlüğü için elde edilen sabitler $A_1 = 0,587$; $B_1 = -1931,973$; $A_2 = 0,954$ ve $B_2 = -2179,393$ 'tür ve bu da %18,5 MPD ile sonuçlanmıştır.

Yukarıda bahsedilen modellere ek olarak, izotermal bir koşulda ilaçların karışık çözücüler içindeki çözünürlüğü, literatürde bildirilen bir dizi yardımcı çözücü modeli kullanılarak ilişkilendirilebilir (Acree, 1992). Bu modeller, doğrusal olmayan modifiye Wilson modelini ve Kısmen Karışan İdeal İkili Çözücü/Redlich-Kister (CNIBS/R-K) denkleminin (Jouyban vd., 2006b) çoklu doğrusal regresyon modelini kapsar. Modifiye Wilson modeli, denklem (4.5) şu şekilde ifade edilir:

$$-\ln x_{3(1+2)} = 1 - \frac{w_1 (1 + \ln x_{3(1)})}{w_1 + w_2 \lambda_{12}^{adj}} - \frac{w_2 (1 + \ln x_{3(2)})}{w_1 \lambda_{21}^{adj} + w_2} \quad (4.5)$$

Burada λ_{12}^{adj} ve λ_{21}^{adj} , doğrusal olmayan en küçük kareler analizi yoluyla değerlendirilebilen modelin ayarlanabilir parametreleridir. Kumarinin her sıcaklıkta {etanol (1) + su (2)} karışımlarında çözünürlük verileri için elde edilen λ_{12}^{adj} , λ_{21}^{adj} ve

MPD değerleri Çizelge 4.3'te listelenmiştir. CNIBS/R-K modeli de denklem (4.6)'da verilmiştir.

$$\ln x_{3(1+2)} = w_1 \ln x_{3(1)} + w_2 \ln x_{3(2)} + w_1 w_2 \sum_{i=0}^2 A_i (w_1 - w_2)^i \quad (4.6)$$

burada A_i terimleri, kesişimsiz en küçük kareler analizi kullanılarak hesaplanan model sabitleridir (Jouyban, 2019). Çizelge 4.3, geri hesaplanmış çözünürlük verileri için elde edilen MPD değerleriyle birlikte kumarinin {etanol (1) + su (2)} içindeki çözünürlüğü için A terimlerini listelemiştir. Denklem (4.5) ve (4.6), {etanol (1) + su (2)} karışımlarında kumarinin çözünürlüğünü sırasıyla %1,3 ve %1,5 toplam MPD ile geri hesaplayabilmiştir.

Çizelge 4.3. CNIBS/R-K ile modifiye wilson modelleri için model sabitleri ve ortalama yüzde sapmaları (MPD).

T / K	A_0	A_1	A_2	MPD	λ_{12}^{adj}	λ_{21}^{adj}	MPD
293,15	1,568	0,846	0,837	1,4	2,004	0,729	2,1
298,15	1,420	0,773	0,477	1,4	1,951	0,725	1,7
303,15	1,285	0,738	0,578	1,1	1,989	0,701	1,6
308,15	1,337	0,809	0,360	1,4	2,033	0,696	1,5
313,15	1,153	0,865	0,469	1,3	2,222	0,628	1,5
318,15	1,032	0,747	0,349	1,1	2,148	0,627	1,2
323,15	0,914	0,695	0,366	1,1	2,166	0,610	1,2
			Toplam	1,3			1,5

Jouyban-Acree modeli (Jouyban, 2019), çeşitli sıcaklıklarda ikili çözücü karışımlarındaki çözünen çözünürlüğünü tanımlar ve Denklem (4.7)'de gösterildiği gibi ifade edilir:

$$\ln x_{3(1+2),T} = w_1 \ln x_{3(1),T} + w_2 \ln x_{3(2),T} + \left(\frac{w_1 w_2}{T} \right) \sum_{i=0}^2 J_i (w_1 - w_2)^i \quad (4.7)$$

burada J_i terimleri, kesişmeyen en küçük kareler analizi kullanılarak hesaplanan model sabitleridir. {etanol (1) + su (2)} içinde kumarinin çözünürlüğü, Denklem (4.7)'ye göre uyarlanmış ve oluşan model aşağıda gösterilmiştir (Denklem (4.8)).

$$\ln x_{3(1+2),T} = w_1 \ln x_{3(1),T} + w_2 \ln x_{3(2),T} + \left(\frac{w_1 w_2}{T} \right) \left[384.635 + 240.703(w_1 - w_2) + 152.213(w_1 - w_2)^2 \right] \quad (4.8)$$

Denklem (4.8)'in F değeri 1913 idi, korelasyon ve model sabitleri $p < 0.0005$ ile anlamlıydı. Denklem (4.7) kumarinin çeşitli sıcaklıklarda {etanol (1) + su (2)} karışımlarındaki çözünürlüğünü, ilgili her T 'de kumarinin etanol ve sudaki çözünürlük verilerini kullanarak hesaplamak için geçerli bulunmuştur. Denklem (4.8) kullanılarak kumarinin geri hesaplanmış çözünürlük verileri için elde edilen MPD değeri %3,0 olarak tespit edilmiştir.

Her ne kadar denklem (4.8) kumarinin {etanol (1) + su (2)} karışımlarındaki çözünürlüğü için doğru bir korelasyon sağlasa da, geri kalan çözünürlük verilerini ikili karışımlar olarak hesaplamak için ilgili herhangi bir sıcaklıkta saf çözücülerdeki deneysel çözünürlük verilerini ($x_{3(1),T}$ ve $x_{3(2),T}$) gerektirmiştir. Burada tam bir tahmin modeli sağlamak için denklem (4.4)'ün düzeltilmiş versiyonu ile denklem (4.8) birleştirilebilir ve elde edilen yeni model denklem (4.9)'da gösterildiği gibidir.

$$\ln x_{3(1+2),T} = w_1 \left(0.587 - \frac{1931.973}{T} \right) + w_2 \left(0.954 - \frac{2179.393}{T} \right) + \left(\frac{w_1 w_2}{T} \right) \left[384.635 + 240.703(w_1 - w_2) + 152.213(w_1 - w_2)^2 \right] \quad (4.9)$$

Denklem (4.9), %3,2 MPD ile çeşitli sıcaklıklardaki ikili çözücü karışımlarda kumarinin çözünürlük verilerini hesaplar ve herhangi bir deneysel girdi verisi gerektirmez.

4.1.2 Karışık çözücülerde kumarinin ideal çözünürlük ve aktivite katsayıları

Sıcaklığın bir fonksiyonu olarak kumarinin ideal çözünürlüğü (x_3^{id}) denklem (4.10) kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\ln x_3^{\text{id}} = - \frac{\Delta_{\text{fus}} H (T_{\text{fus}} - T)}{RT_{\text{fus}} T} + \left(\frac{\Delta C_p}{R} \right) \left[\frac{(T_{\text{fus}} - T)}{T} + \ln \left(\frac{T}{T_{\text{fus}}} \right) \right] \quad (4.10)$$

Burada, $\Delta_{\text{fus}} H$ saf kumarinin molar füzyon entalpisi (erime noktasında: $18,6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$), T_{fus} mutlak erime noktası (342,3 K) (Matos vd., 2009), T mutlak çözelti sıcaklığı, R

gaz sabitidir ($8,3145 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) ve ΔC_p her ikisi de çözelti sıcaklığında, kumarinin kristal formunun molar ısı kapasitesi ile hipotetik aşırı soğutulmuş sıvı formunun molar ısı kapasitesi arasındaki farktır (Cárdenas vd., 2017). ΔC_p bildirilmediğinden, $\Delta_{\text{fus}}H/T_{\text{fus}}$ ($47,4 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) bölümü olarak hesaplanmış ve füzyon entropisine ($\Delta_{\text{fus}}S$) yaklaştırılmıştır. Çizelge 4.1, kumarinin ideal çözünürlüğünün, çalışılan tüm sıcaklıklarda deneysel çözünürlükten daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Çizelge 4.4, Çizelge 4.1’de gösterilen deneysel ve ideal çözünürlüklerden x_3^{id}/x_3 bölümü olarak hesaplanan {etanol (1) + su (2)} karışımlarındaki kumarinin aktivite katsayılarını (γ_3) özetlemektedir. Gözlemlendiği gibi, 298,15 K’deki γ_3 değerleri saf suda 1341’den (daha düşük kumarin çözünürlüğünün gözlemlendiği yerde) saf etanolde (maksimum kumarin çözünürlüğünün gözlemlendiği yerde) 5,44’e kadar değişmiştir. Saf sudan $w_1 = 0,60$ karışımına geçişte γ_3 değerlerinin sıcaklık arttıkça azaldığı; $w_1 = 0,70$ karışımında γ_3 değerlerinin sıcaklıkla hemen hemen değişmediği; ancak $w_1 = 0,80$ karışımından saf etanole γ_3 değerlerinin artan sıcaklıkla arttığı görülmüştür. Tüm aktivite katsayıları $> 1,0$ ’dır, çünkü bütün çözücü sistemlerinde deneysel çözünürlükler $< x_3^{\text{id}}$ ’dir.

Çizelge 4.4. Çeşitli sıcaklıklarda ve $p = 90 \text{ kPa}$ ’da {etanol (1) + su (2)} karışımlarında kumarinin aktivite katsayıları. ^{a,b}

w_1 ^{a,b}	x_1 ^{a,b}	T / K^b						
		293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	318,15	323,15
0,00	0,0000	1426	1341	1272	1263	1261	1259	1273
0,10	0,0417	421,6	361,6	318,0	283,9	279,2	268,2	269,0
0,20	0,0891	189,8	166,7	147,6	134,7	129,9	127,7	125,2
0,30	0,1436	107,3	93,10	83,31	80,03	76,29	74,54	69,58
0,40	0,2068	57,55	51,99	47,48	43,93	41,67	39,71	36,69
0,50	0,2812	29,68	29,35	27,87	25,81	24,07	23,38	23,18
0,60	0,3698	19,48	18,32	17,57	16,64	16,48	16,13	16,14
0,70	0,4772	12,12	11,88	11,88	11,74	12,04	12,15	12,38
0,80	0,6101	8,53	8,63	8,77	8,96	9,17	9,41	9,77
0,90	0,7788	6,39	6,63	6,86	7,16	7,40	7,74	8,13
1,00	1,0000	5,16	5,44	5,70	6,00	6,35	6,70	7,08

^a p , atmosfer basıncıdır. w_1 ve x_1 , sırasıyla kumarin (3) içermeyen {etanol (1) + su (2)} karışımlarındaki etanol (1)’in kütle ve mol fraksiyonlarıdır.

^b T ’deki standart belirsizlik $u(T_{\text{hm}}) = 0,10 \text{ K}$ ’dir. p ’deki standart belirsizlik $u(p) = 3,0 \text{ kPa}$ ’dır. w_1 ve x_1 ’deki ortalama nispi belirsizlikler $u(w_1) = 0,0008$ ve $u(x_1) = 0,0008$. T ’deki standart belirsizlik $u(T) = 0,10 \text{ K}$ ’dir. γ_3 cinsinden ortalama bağıl belirsizlik, $u_r(\gamma_3) = 0,041$.

Ayrıca, denklem (4.11) (Kristl ve Vesnaver, 1995) dikkate alınarak γ_3 değerlerinden çözünen-çözücü moleküller arası etkileşimlerin kaba bir tahmini yapılabilir:

$$\ln \gamma_3 = (e_{11} + e_{33} - 2e_{13}) \frac{V_3 \phi_1^2}{RT} \quad (4.11)$$

Burada alt simge 1, çözücü sistemini ifade eder (katkısız çözücülere veya sulu-etanol ikili karışımlarına karşılık gelir), e_{11} , e_{33} ve e_{13} sırasıyla çözücü-çözücü, çözünen-çözünen ve çözücü-çözünen etkileşim enerjilerini temsil eder. Ancak etanol-sukumarin gibi üçlü sistemlerde su-yardımcı çözücü etkileşimlerinin de mevcut olduğu, ilaçların çözünmesinde ve çözünürlükte önemli bir rol oynadığı akılda tutulmalıdır. V_3 , aşırı soğutulmuş sıvı kumarinin molar hacmi, oysa ϕ_1 doymuş çözeltideki çözücü sisteminin hacim oranıdır. x_3 değerlerinin düşük olması durumunda, $(V_3 \phi_1^2 / RT)$ çözücü sisteminden bağımsız bir sabit olarak kabul edilebilir. Bu nedenle, γ_3 esas olarak e_{11} , e_{33} ve e_{13} 'e bağlı olacaktır (Kristl ve Vesnaver, 1995). e_{11} ve e_{33} terimleri, ilaç çözünürlüğü ve çözünme süreci için elverişsizdir, ancak e_{13} terimi, ilgili ilaç çözünme sürecini desteklemektedir. e_{33} teriminin denge çözünürlüğüne katkısı, çalışılan tüm çözücü sistemlerinde neredeyse sabit olarak kabul edilebilir.

Denklem (4.11)'de tanımlanan e_{11} , e_{33} ve e_{13} enerji terimlerine dayalı olarak nitel bir analiz yapılabilir. Bu nedenle, e_{11} saf suda en yüksek ($\delta = 47,8 \text{ MPa}^{1/2}$) ve saf etanolde en düşük ($\delta = 26,5 \text{ MPa}^{1/2}$) değerdedir (Barton, 1991; Marcus, 1998). Saf su ve su bakımından zengin karışımlar (1200'den yüksek γ_3 değerleri sergileyen) yüksek e_{11} ve düşük e_{13} değerleri anlamına gelirken etanol bakımından zengin karışımlarda (10'dan düşük γ_3 değerleri sergileyen) e_{11} değerleri nispeten düşük ve e_{13} değerleri nispeten yüksek olacaktır.

4.1.3 Çözünmenin görünür termodinamik fonksiyonları

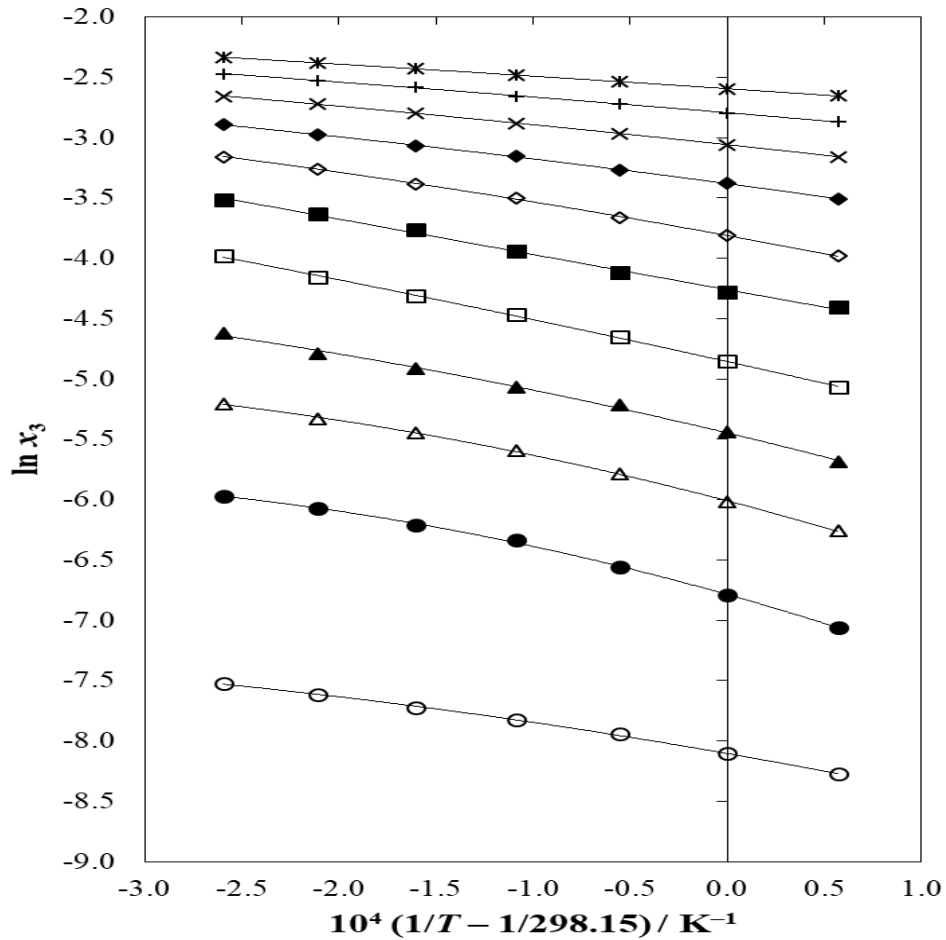
Tüm görünür termodinamik çözünme fonksiyonları, tüm sıcaklıklardaki kumarin çözünürlüğü dikkate alınarak 298,15 K'de tahmin edilmiştir. Böylece, görünür standart çözünme entalpi değişimleri ($\Delta_{\text{soln}} H^\circ$), modifiye van't Hoff denklemi (Jouyban vd., 2020a) (Denklem (4.12)) ile elde edilmiştir.

$$\left(\frac{\partial \ln x_3}{\partial (1/T - 1/298.15 \text{ K})} \right)_P = - \frac{\Delta_{\text{soln}} H^\circ}{R} \quad (4.12)$$

Çözünme süreci ($\Delta_{\text{soln}} G^\circ$) için görünür standart Gibbs enerji değişimleri denklem (4.13)'e göre hesaplanmıştır:

$$\Delta_{\text{soln}} G^\circ = -R \cdot 298.15 \text{ K} \cdot \text{intercept} \quad (4.13)$$

Burada kullanılan kesişimler, $\ln x_3$ 'e karşı $(1/T - 1/298.15 \text{ K})$ lineer regresyonlarından elde edilenlerdir. Şekil 4.4, saf çözücüler ve dokuz {etanol (1) + su (2)} karışımı için van't Hoff çözünürlük grafiğini göstermiştir. Tüm durumlarda belirleme katsayıları 0,990'dan yüksek olan lineer ve kuadratik regresyonlar elde edilmiştir (Bevington, 1969; Barrante, 1998).



Şekil 4.4. Bazı {etanol (1) + su (2)} çözücü sistemlerinde kumarinin çözünürlüğünün van't Hoff grafiği. ○: $w_1 = 0,00$ (saf su), ●: $w_1 = 0,10$; △: $w_1 = 0,20$; ▲: $w_1 = 0,30$; □: $w_1 = 0,40$; ■: $w_1 = 0,50$; ◇: $w_1 = 0,60$; ◆: $w_1 = 0,70$; ×: $w_1 = 0,80$; +: $w_1 = 0,90$; *: $w_1 = 1,00$ (saf etanol).

Çözünme işlemi için standart görünür entropi değişiklikleri ($\Delta_{\text{soln}}S^\circ$), ilgili $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ ve $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ değerlerinin yer aldığı denklem (4.14) (Ruidiaz vd., 2010) kullanılarak elde edilmiştir:

$$\Delta_{\text{soln}}S^\circ = \frac{(\Delta_{\text{soln}}H^\circ - \Delta_{\text{soln}}G^\circ)}{298.15 \text{ K}} \quad (4.14)$$

Çizelge 4.5, 298,15 K’de tüm {etanol (1) + su (2)} çözücü sistemlerinde kumarinin (3) çözünmesi için standart görünür molar termodinamik fonksiyonları özetlemektedir.

Çizelge 4.5. $T = 298,15 \text{ K}$ ve $p = 90 \text{ kPa}$ ’da kumarin (3)’in {etanol (1) + su (2)} karışımlarında çözünme işlemlerine göre görünür termodinamik fonksiyonlar. ^{a,b}

$w_1^{a,b}$	$x_1^{a,b}$	$\Delta_{\text{soln}}G^\circ / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1} b$	$\Delta_{\text{soln}}H^\circ / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1} b$	$\Delta_{\text{soln}}S^\circ / \text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1} b$	$T\Delta_{\text{soln}}S^\circ / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1} b$	ζ_H^c	ζ_{TS}^c
0,00	0,0000	20,09	23,40	11,09	3,36	0,874	0,126
0,10	0,0417	16,82	37,53	69,43	21,04	0,641	0,359
0,20	0,0891	14,90	34,95	67,24	20,37	0,632	0,368
0,30	0,1436	13,50	31,79	61,34	18,59	0,631	0,369
0,40	0,2068	12,04	28,14	54,00	16,36	0,632	0,368
0,50	0,2812	10,56	24,32	46,13	13,98	0,635	0,365
0,60	0,3698	9,45	21,75	41,26	12,50	0,635	0,365
0,70	0,4772	8,38	17,91	31,95	9,68	0,649	0,351
0,80	0,6101	7,58	14,27	22,42	6,79	0,677	0,323
0,90	0,7788	6,93	11,09	13,98	4,24	0,724	0,276
1,00	1,0000	6,43	8,78	7,89	2,39	0,786	0,214
	İdeal	2,24	16,74	48,65	14,50	0,536	0,464

^a p , atmosfer basıncıdır. w_1 ve x_1 , sırasıyla kumarin (3) içermeyen {etanol (1) + su (2)} karışımlarındaki etanol (1)’in kütle ve mol fraksiyonlarıdır.

^b T ’deki standart belirsizlik $u(T) = 0,13 \text{ K}$ ’dir. p ’deki standart belirsizlik $u(p) = 3,0 \text{ kPa}$ ’dır. w_1 ve x_1 ’deki ortalama nispi belirsizlikler $u(w_1) = 0,0008$ ve $u(x_1) = 0,0008$ idi. Gerçek çözünme proseslerinin görünür termodinamik miktarlarındaki ortalama göreceli standart belirsizlik, $u_r(\Delta_{\text{soln}}G^\circ) = 0,039$; $u_r(\Delta_{\text{soln}}H^\circ) = 0,050$; $u_r(\Delta_{\text{soln}}S^\circ) = 0,063$; $u_r(T\Delta_{\text{soln}}S^\circ) = 0,063$ ’tür.

^c ζ_H ve ζ_{TS} , görünür Gibbs çözünme enerjisine entalpi ve entropinin göreceli katkılarıdır.

Kumarin çözünmesinin görünür standart Gibbs enerjileri, entalpileri ve entropileri; endotermik ve entropi güdümlü süreçleri gösteren her durumda pozitiftir. $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ değerleri, düşük polaritelerle daha fazla afiniteye işaret ederek saf sudan saf etanole doğru sürekli azalmıştır. Görüldüğü gibi $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ ve $\Delta_{\text{soln}}S^\circ$ değerleri saf sudan $w_1 =$

0,10 karışımına doğru artmış ve daha sonra saf etanolde minimum değerlere ulaşmak için etanol oranı ile azalmıştır.

Ayrıca, kumarinin çözünme süreçlerindeki entalpik (ζ_H) ve entropik (ζ_{TS}) nispi katkılar aşağıdaki denklem (4.15) ve denklem (4.16) aracılığıyla hesaplanmıştır (Kristl ve Vesnaver, 1995):

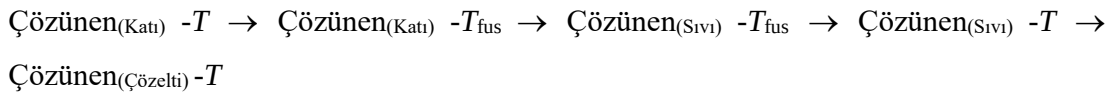
$$\zeta_H = \frac{|\Delta_{\text{soln}} H^\circ|}{|\Delta_{\text{soln}} H^\circ| + |T \Delta_{\text{soln}} S^\circ|} \quad (4.15)$$

$$\zeta_{TS} = \frac{|T \Delta_{\text{soln}} S^\circ|}{|\Delta_{\text{soln}} H^\circ| + |T \Delta_{\text{soln}} S^\circ|} \quad (4.16)$$

Çizelge 4.5'te gösterildiği gibi, kumarinin pozitif standart molar Gibbs çözünme enerjisine ana katkı, tüm bu çözünme süreçlerine karşı enerjik baskınlığı gösteren pozitif entalpidir.

4.1.4 Karışımın görünür termodinamik miktarları

{etanol (1) + su (2)} karışımlarında kumarinin genel çözünme süreci, aşağıdaki varsayımsal aşamalarla temsil edilebilir.



Burada varsayımsal aşamalar: i) kumarinin ısıtılması ve füzyonu, ii) sıvı kumarinin düşünülen sıcaklığa ($T = 298,15 \text{ K}$) soğutulması ve iii) hem hipotetik aşırı soğutulmuş sıvı kumarinin hem de solvent sisteminin bu sıcaklıkta karıştırılmasıdır. Bu, aşağıdaki denklem (4.17) ve denklem (4.18) aracılığıyla genel çözünme işlemine yönelik bireysel termodinamik katkıların hesaplanmasına izin vermiştir.

$$\Delta_{\text{soln}} H^\circ = \Delta_{\text{fus}} H^{298,15} + \Delta_{\text{mix}} H^\circ \quad (4.17)$$

$$\Delta_{\text{soln}} S^\circ = \Delta_{\text{fus}} S^{298,15} + \Delta_{\text{mix}} S^\circ \quad (4.18)$$

Burada $\Delta_{\text{fus}}H^{298.15}$ ve $\Delta_{\text{fus}}S^{298.15}$ kumarin erimesinin termodinamik miktarlarını ve bunun $T = 298,15$ K'da soğumasını temsil eder, bu da sırasıyla denklem (4.19) ve denklem (4.20) aracılığıyla hesaplanır (Jouyban vd., 2020b).

$$\Delta_{\text{fus}}H^{298.15} = \Delta_{\text{fus}}H^{T_{\text{fus}}} - \Delta C_p (T_{\text{fus}} - 298.15 \text{ K}) \quad (4.19)$$

$$\Delta_{\text{fus}}S^{298.15} = \Delta_{\text{fus}}S^{T_{\text{fus}}} - \Delta C_p \ln\left(\frac{T_{\text{fus}}}{298.15 \text{ K}}\right) \quad (4.20)$$

Çizelge 4.6, $T = 298,15$ K'de varsayımsal aşırı soğutulmuş sıvı kumarinin tüm sulu-etanol karışımları ve saf çözücüler ile karıştırılmasının görünür termodinamik miktarlarını özetlemektedir. Kumarinin deneysel çözünürlükleri, yukarıda belirtildiği gibi tüm sıcaklıklarda ideal çözünürlüklerden daha düşük olduğundan, karıştırmanın Gibbs enerjileri her durumda pozitifdir.

Çizelge 4.6. $T = 298,15$ K ve $p = 90$ kPa'da kumarin (3)'in {etanol (1) + su (2)} karışımlarında karıştırma işlemlerine göre görünür termodinamik fonksiyonlar. ^{a,b}

$w_1^{a,b}$	$x_1^{a,b}$	$\Delta_{\text{mix}}G^\circ / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1} \text{ b}$	$\Delta_{\text{mix}}H^\circ / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1} \text{ b}$	$\Delta_{\text{mix}}S^\circ / \text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1} \text{ b}$	$T\Delta_{\text{mix}}S^\circ / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1} \text{ b}$	ζ_H^c	ζ_{TS}^c
0,00	0,0000	17,85	6,65	-37,56	-11,14	0,374	0,626
0,10	0,0417	14,58	20,78	20,79	6,53	0,761	0,239
0,20	0,0891	12,66	18,20	18,59	5,87	0,756	0,244
0,30	0,1436	11,26	15,05	12,69	4,08	0,787	0,213
0,40	0,2068	9,80	11,40	5,35	1,86	0,860	0,140
0,50	0,2812	8,32	7,57	-2,51	-0,53	0,935	0,065
0,60	0,3698	7,21	5,01	-7,38	-2,00	0,715	0,285
0,70	0,4772	6,14	1,17	-16,69	-4,82	0,195	0,805
0,80	0,6101	5,34	-2,48	-26,23	-7,71	0,243	0,757
0,90	0,7788	4,69	-5,65	-34,66	-10,27	0,355	0,645
1,00	1,0000	4,19	-7,96	-40,76	-12,11	0,397	0,603

^a p , atmosfer basıncıdır. w_1 ve x_1 , sırasıyla kumarin (3) içermeyen {etanol (1) + su (2)} karışımlarındaki etanol (1)'in kütle ve mol fraksiyonlarıdır.

^b T 'deki standart belirsizlik $u(T) = 0,13$ K'dir. p 'deki standart belirsizlik $u(p) = 3,0$ kPa'dır. w_1 ve x_1 'deki ortalama nispi belirsizlikler $u(w_1) = 0,0008$ ve $u(x_1) = 0,0008$ idi. Karıştırma proseslerinin görünür termodinamik miktarlarındaki ortalama göreceli standart belirsizlik, $u_r(\Delta_{\text{mix}}G^\circ) = 0,042$; $u_r(\Delta_{\text{mix}}H^\circ) = 0,053$; $u_r(\Delta_{\text{mix}}S^\circ) = 0,068$; $u_r(T\Delta_{\text{mix}}S^\circ) = 0,068$ 'dir.

^c ζ_H ve ζ_{TS} , entalpi ve entropinin görünür Gibbs karıştırma enerjisine göreceli katkılarıdır.

Gözlemlendiği gibi, karıştırma işleminin termodinamik miktarları $\Delta_{\text{mix}}H^\circ$ ve $\Delta_{\text{mix}}S^\circ$ 'nin kumarinin genel çözünme işlemlerine katkıları, karışımın bileşimine bağlı olarak işaret ve büyüklük olarak değişkendir. Böylece $\Delta_{\text{mix}}H^\circ$ değerleri saf sudan $w_1 = 0,70$ karışımına pozitifken, $w_1 \geq 0,80$ karışımında negatiftir. Aksi takdirde, $\Delta_{\text{mix}}S^\circ$ değerleri $0,10 \leq w_1 \leq 0,40$ bileşim aralığında pozitifdir, ancak diğer tüm durumlarda, yani saf su ve etanol bakımından zengin karışımlarda negatiftir. Bu şekilde, kumarin karışımı saf suda ve $0,50 \leq w_1 \leq 0,70$ bileşim aralığında ne entalpi ne de entropi odaklı değilken ($\Delta_{\text{mix}}H^\circ < 0$, $\Delta_{\text{mix}}S^\circ < 0$); $0,10 \leq w_1 \leq 0,40$ bileşim aralığında karıştırma prosesleri entropi odaklıdır ($\Delta_{\text{mix}}H^\circ > 0$, $\Delta_{\text{mix}}S^\circ > 0$); ayrıca, $w_1 \geq 0,80$ 'lik yardımcı çözücü sistemlerinde karıştırma prosesleri entalpi odaklıdır ($\Delta_{\text{mix}}H^\circ < 0$, $\Delta_{\text{mix}}S^\circ < 0$). Ek olarak, entalpi (ζ_H) ve entropinin (ζ_{TS}) karıştırma işlemlerine nispi katkılarını karşılaştırmak için, denklem (4.15) ve denklem (4.16) kullanılmıştır. Bu nedenle, saf su ve $w_1 \geq 0,70$ çözücü sistemlerinde Gibbs'in karıştırma enerjisine yaptığı ana katkı entropidir; $0,10 \leq w_1 \leq 0,60$ karışımlarında ise entalpidir.

4.1.5 Çözünmenin (solvatasyon) termodinamik miktarları

Önceki varsayımsal füzyon-karışım alt süreçlerine ek olarak, kumarinin çözünme süreci varsayımsal aşamalarla da temsil edilebilir: Çözünen(Katı) $\rightarrow$ Çözünen(Buhar) $\rightarrow$ Çözünen(Çözültü) ($T = 298,15$ K), burada, çözünme işlemine yönelik ilgili kısmi işlemler, kumarinin süblimleşmesi ve çözünmesidir (Pacheco ve Martínez, 2007). Bu işlem, sırasıyla denklem (4.21) ve denklem (4.22) aracılığıyla çözünme işlemine süblimasyon ve çözme yoluyla kısmi termodinamik katkıların hesaplanmasına izin verirken, Gibbs çözme enerjisi denklem (4.23) aracılığıyla hesaplanır:

$$\Delta_{\text{soln}}H^\circ = \Delta_{\text{subl}}H^\circ + \Delta_{\text{solv}}H^\circ \quad (4.21)$$

$$\Delta_{\text{soln}}S^\circ = \Delta_{\text{subl}}S^\circ + \Delta_{\text{solv}}S^\circ \quad (4.22)$$

$$\Delta_{\text{soln}}G^\circ = \Delta_{\text{subl}}G^\circ + \Delta_{\text{solv}}G^\circ \quad (4.23)$$

burada, $\Delta_{\text{subl}}G^\circ = 33,6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, $T = 298,15$ K'da $0,131$ Pa olarak rapor edilen katı-buhar basıncından hesaplanmıştır (Perry ve Green, 1984). $\Delta_{\text{subl}}H^\circ = 95,4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Matos vd., 2009)'dan alınmıştır. Son olarak, $T = 298,15$ K'de $\Delta_{\text{subl}}S^\circ = 207,3 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ Gibbs denklemi aracılığı ile $\Delta_{\text{subl}}G^\circ$ ve $\Delta_{\text{subl}}H^\circ$ değerlerinden hesaplanmıştır.

Çizelge 4.7’de özetlenen tüm görünür termodinamik çözünme miktarları, tüm durumlarda entalpi güdümlü olduğunu ve çözünme durumu tarafından kumarin tercihini gösteren negatif değerdedir.

Çizelge 4.7. $T = 298,15$ K ve $p = 90$ kPa’da kumarin (3)’in {etanol (1) + su (2)} karışımlarında çözünme işlemlerine göre görünür termodinamik fonksiyonlar. ^{a,b}

$w_1^{a,b}$	$x_1^{a,b}$	$\Delta_{\text{solv}}G^\circ / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1\text{ b}}$	$\Delta_{\text{solv}}H^\circ / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1\text{ b}}$	$\Delta_{\text{solv}}S^\circ / \text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1\text{ b}}$	$T\Delta_{\text{solv}}S^\circ / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1\text{ b}}$	ζ_H^c	ζ_{TS}^c	ε_H^d	ε_S^d
0,000	0,0000	-13,49	-72,00	-196,24	-58,46	0,552	0,448	0,481	0,901
0,100	0,0417	-16,76	-57,87	-137,90	-40,78	0,587	0,413	0,190	0,379
0,200	0,0891	-18,69	-60,45	-140,09	-41,44	0,593	0,407	0,243	0,399
0,300	0,1436	-20,08	-63,61	-145,99	-43,23	0,595	0,405	0,308	0,451
0,400	0,2068	-21,55	-67,26	-153,33	-45,45	0,597	0,403	0,383	0,517
0,500	0,2812	-23,02	-71,08	-161,19	-47,84	0,598	0,402	0,462	0,587
0,600	0,3698	-24,13	-73,65	-166,07	-49,31	0,599	0,401	0,514	0,631
0,700	0,4772	-25,20	-77,49	-175,38	-52,13	0,598	0,402	0,593	0,714
0,800	0,6101	-26,00	-81,13	-184,91	-55,02	0,596	0,404	0,668	0,800
0,900	0,7788	-26,66	-84,31	-193,34	-57,58	0,594	0,406	0,734	0,875
1,000	1,0000	-27,15	-86,62	-199,44	-59,43	0,593	0,407	0,781	0,929

^a p , atmosfer basıncıdır. w_1 ve x_1 , sırasıyla kumarin (3) içermeyen {etanol (1) + su (2)} karışımlarındaki etanol (1)’in kütle ve mol fraksiyonlarıdır.

^b T ’deki standart belirsizlik $u(T) = 0,13$ K’dir. p ’deki standart belirsizlik $u(p) = 3,0$ kPa’dır. w_1 ve x_1 ’deki ortalama nispi belirsizlikler $u(w_1) = 0,0008$ ve $u(x_1) = 0,0008$ idi. Çözünme proseslerinin görünür termodinamik miktarlarındaki ortalama göreceli standart belirsizlik, $u_r(\Delta_{\text{solv}}G^\circ) = 0,049$; $u_r(\Delta_{\text{solv}}H^\circ) = 0,064$; $u_r(\Delta_{\text{solv}}S^\circ) = 0,081$; $u_r(T\Delta_{\text{solv}}S^\circ) = 0,081$ ’dir.

^c ζ_H ve ζ_{TS} , entalpi ve entropinin görünür Gibbs çözme enerjisine göreceli katkılarıdır.

Entalpi (ζ_H) ve entropinin (ζ_{TS}) nispi katkılarına dayanarak, solvasyon entalpisinin, tüm çözücü sistemlerinde kumarinin solvasyon proseslerinin standart Gibbs enerjisine katkıda bulunan ana kuvvet olduğu sonucu çıkmıştır. Aksi takdirde, kumarinin çözünme sürecinin ana itici gücüne ek olarak, spesifik ve spesifik olmayan çözünen-çözücü etkileşimleri arasındaki denge de önemlidir. Bu nedenle, entalpiler (ε_H) ve entropiler (ε_S) cinsinden spesifik ve spesifik olmayan çözünen-çözücü etkileşiminin nispi oranını tanımlayan bazı parametreler de aşağıdaki tanımlara (denklem (4.24) ve denklem (4.25)) dayalı olarak kullanılmıştır (Perlovich vd., 2004):

$$\varepsilon_H = \left| \frac{\Delta_{\text{spec}}H^\circ}{\Delta_{\text{non-spec}}H^\circ} \right| \quad (4.24)$$

$$\varepsilon_S = \left| \frac{\Delta_{\text{spec}} S^\circ}{\Delta_{\text{non-spec}} S^\circ} \right| \quad (4.25)$$

Burada, $\Delta_{\text{spec}} H^\circ = \Delta_{\text{soln}(\text{solvent-i})} H^\circ - \Delta_{\text{soln}(\text{c-hex})} H^\circ = \Delta_{\text{soln}(\text{c-hex} \rightarrow \text{solvent-i})} H^\circ$, $\Delta_{\text{non-spec}} H^\circ = \Delta_{\text{soln}(\text{c-hex})} H^\circ - \Delta_{\text{subl}} H^\circ = \Delta_{\text{solv}(\text{c-hex})} H^\circ$, $\Delta_{\text{spec}} S^\circ = \Delta_{\text{soln}(\text{solvent-i})} S^\circ - \Delta_{\text{soln}(\text{c-hex})} S^\circ = \Delta_{\text{soln}(\text{c-hex} \rightarrow \text{solvent-i})} S^\circ$, and $\Delta_{\text{non-spec}} S^\circ = \Delta_{\text{soln}(\text{c-hex})} S^\circ$.

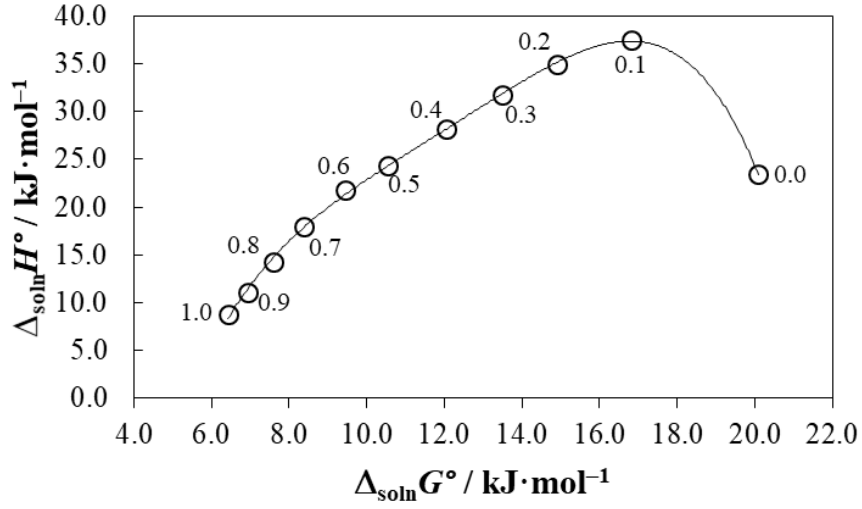
Sikloheksan (c-hex) ‘‘inert’’ bir çözücü olarak seçilmiştir, çünkü kumarin molekülleri ile yalnızca spesifik olmayan etkileşimlerle, yani London dağılma kuvvetleriyle etkileşirken, {etanol (1) + su (2)} karışımları kumarin ile hidrojen gibi özel etkileşimlerle etkileşir. $T = 298,15$ K’da sikloheksan içinde kumarinin çözünme termodinamiği miktarları ilgili literatür çözünürlük değerlerinden hesaplanmıştır (Huang vd., 2015). Elde edilen miktarlar: $\Delta_{\text{soln}(\text{c-hex})} G^\circ = 13,43 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, $\Delta_{\text{soln}(\text{c-hex})} H^\circ = 46,77 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ve $\Delta_{\text{soln}(\text{c-hex})} S^\circ = 111,8 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$.

Çizelge 4.7’de sunulan ε_H ve ε_S değerleri, çalışılan çözücü karışımlarında kumarinin çözünmesi sırasında, spesifik çözünen-çözücü etkileşimlerinin (esas olarak hidrojen bağı), özellikle saf su ve etanol bakımından zengin karışımlarda spesifik olmayan etkileşimlerle ilgili olarak Gibbs enerjisinin entropik terimini önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir. Entalpik terimle ilgili olarak, her durumda spesifik olmayan çözünen-çözücü etkileşimleri baskındır çünkü ε_H değerleri $< 0,78$ olarak bulunmuştur.

4.1.6 Entalpi-entropi dengeleme (kompanzasyon) analizi

Entalpi-entropi dengeleme analizi, organik bileşiklerin fiziksel ve kimyasal süreçlerinde yer alan ana mekanizmaları tanımlamak için güçlü bir araç sağlar (Perlovich vd., 2004; Delgado vd., 2016). Son zamanlarda {etanol (1) + su (2)} karışımlarındaki farklı bileşiklerin çözünme işlemlerinde entalpi-entropi olmayan dengeleme etkileri rapor edilmiştir (Akay vd., 2021a, 2021b, 2021c, 2021d). Bu çalışmalar, daha önce özetlendiği gibi, etanolün ilaçlar üzerindeki yardımcı çözücü etkisine dahil olan ana mekanizmaları belirlemek için gerçekleştirilmiştir. Normalde, böyle bir analiz için $\Delta_{\text{soln}} H^\circ$ ile $\Delta_{\text{soln}} G^\circ$ ’nin ağırlıklı grafikleri kullanılmıştır (Bustamante vd., 1995,1998; Martínez vd., 2011). Şekil 4.5, kumarinin saf sudan $w_1 = 0,10$ karışımına negatif, ancak bu karışımdan saf etanole pozitif eğimli {etanol (1) +

su (2)} karışımlarında $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ - $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ arasında doğrusal olmayan bir eğilim sergilediğini göstermiştir.



Şekil 4.5. Kumarin (3)'in {etanol (1) + su (2)} karışımlarında $T = 298,15$ K'de çözünme süreci için $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ - $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ entalpi-entropi dengeleme grafiği.

Buna göre, birinci durumda saf sudan $w_1 = 0,10$ karışımına kumarin transferi entropi güdümlüdür, bu ilacın polar olmayan grupları etrafında ‘buzdağları’ olarak sınırlanan su moleküllerinin salınmasına atfedilebilir. Aksi takdirde, $w_1 \geq 0,10$ karışımlarında kumarinin daha polar çözücü sistemlerinden daha az polar olanlara transferi için yürütücü mekanizması, muhtemelen daha iyi ilaç çözünmesi nedeniyle entalpidir. Ayrıca, ilgili $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ ve $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ eğilimi, denklem (4.26) olarak gösterilen dördüncü derece düzenli polinom olarak tanımlanabilir.

$$\Delta_{\text{soln}}H^\circ = -124.8 + 43.58 \cdot (\Delta_{\text{soln}}G^\circ) - 5.159 \cdot (\Delta_{\text{soln}}G^\circ)^2 + 0.2878 \cdot (\Delta_{\text{soln}}G^\circ)^3 - 6.009 \cdot 10^{-3} \cdot (\Delta_{\text{soln}}G^\circ)^4 \quad (4.26)$$

4.1.7 Kumarinin tercihli çözünmesi

{etanol (1) + su (2)} karışımlarında kumarinin (bileşik 3) etanol (bileşik 1) tarafından tercih edilen solvasyon parametresi ($\delta x_{1,3}$) olarak tanımlanır (denklem (4.27)) (Marcus, 2002, 2008, 2017):

$$\delta x_{1,3} = x_{1,3}^L - x_1 = -\delta x_{2,3} \quad (4.27)$$

Burada $x_{1,3}^L$, moleküler ortamda kumarine yakın etanolün lokal mol fraksiyonudur ve x_1 , kumarin içermeyen ikili çözücü karışımındaki etanolün toplu mol fraksiyonu bileşimidir. $\delta x_{1,3}$ pozitif ise kumarin tercihen etanol ile çözülür. Aksine, bu parametre negatifse kumarin tercihen su ile çözülür. $\delta x_{1,3}$ değerleri, daha önce açıklandığı gibi (Marcus, 2002, 2008, 2017) aşağıdaki ifadelere (denklem 4.28 - 4.31) dayalı olarak ters Kirkwood-Buff integrallerinden (IKBI) elde edilir:

$$\delta x_{1,3} = \frac{x_1 x_2 (G_{1,3} - G_{2,3})}{x_1 G_{1,3} + x_2 G_{2,3} + V_{\text{cor}}} \quad (4.28)$$

ile,

$$G_{1,3} = RT\kappa_T - \bar{V}_3 + x_2 \bar{V}_2 D/Q \quad (4.29)$$

$$G_{2,3} = RT\kappa_T - \bar{V}_3 + x_1 \bar{V}_1 D/Q \quad (4.30)$$

$$V_{\text{cor}} = 2522.5 \left(r_3 + 0.1363 (x_{1,3}^L \bar{V}_1 + x_{2,3}^L \bar{V}_2)^{1/3} - 0.085 \right)^3 \quad (4.31)$$

Burada κ_T , {etanol (1) + su (2)} karışımlarının izotermal sıkıştırılabilirliğidir. $\bar{V}_1$ ve $\bar{V}_2$, karışımlardaki çözücülerin kısmi molar hacimleri ve $\bar{V}_3$, çözücü karışımlarındaki kumarinin kısmi molar hacmidir. D fonksiyonu, denklem (4.32)'de açıklandığı gibi, ilaçsız çözücü karışımlarında etanolün mol fraksiyonu ile ilgili olarak, kumarinin saf sudan {etanol (1) + su (2)} karışımlarına transferinin standart molar Gibbs enerjilerinin türevine karşılık gelir. Q fonksiyonu, denklem (4.33) (Marcus, 2002, 2008, 2017) ile açıklandığı gibi, karışımlardaki suyun mol fraksiyonu ile ilgili olarak her iki çözücünün (G_{1+2}^{Exc}) karıştırılmasının aşırı molar Gibbs enerjisinin ikinci türevini içerir.

V_{cor} korelasyon hacmidir ve r_3 , N_{Av} 'nin Avogadro sayısı olduğu denklem (4.34) aracılığıyla hesaplanan kumarinin moleküler yarıçapıdır.

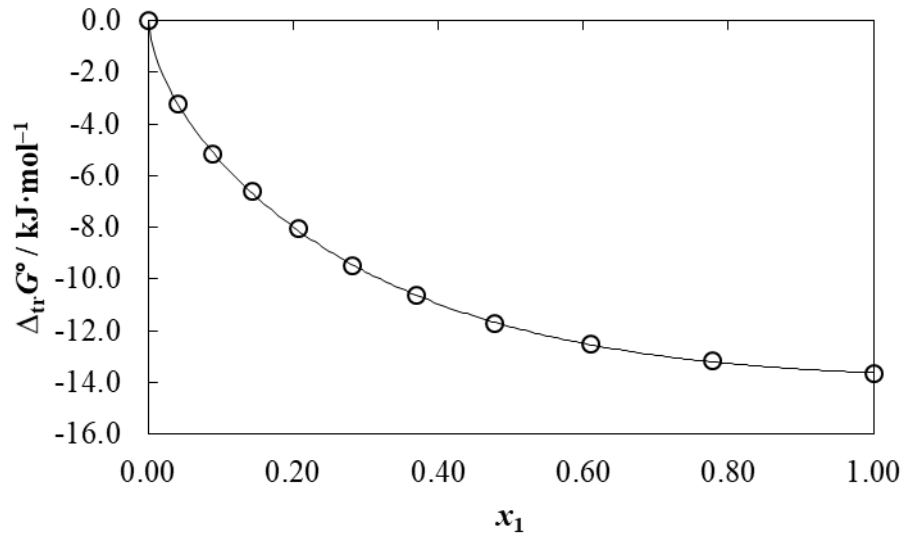
$$D = \left(\frac{\partial \Delta_{\text{tr}} G_{3,2 \rightarrow 1+2}^{\circ}}{\partial x_1} \right)_{T,p} \quad (4.32)$$

$$Q = RT + x_1 x_2 \left(\frac{\partial^2 G_{1+2}^{\text{Exc}}}{\partial x_2^2} \right)_{T,p} \quad (4.33)$$

$$r_3 = \left(\frac{3 \cdot 10^{21} V_3}{4 \pi N_{\text{Av}}} \right)^{1/3} \quad (4.34)$$

Kesin V_{cor} değerleri, kumarin etrafındaki her iki çözücünün lokal mol fraksiyonlarına bağlı olduğundan, yineleme gerektirir. Bu, $x_{1,3}^L$ 'yi değişken olmayan bir V_{cor} değeri elde edilene kadar yeniden hesaplamak için denklem (4.27), (4.28) ve (4.31)'deki $\delta x_{1,3}$ ve V_{cor} 'un değiştirilmesiyle gerçekleştirilir.

Şekil 4.6, 298,15 K'de saf sudan {etanol (1) + su (2)} karışımlarına kumarin transferinin Gibbs enerjilerini göstermektedir.



Şekil 4.6. $T = 298,15 \text{ K}$ 'de kumarin (3)'in saf sudan (2) {etanol (1) + su (2)} karışımlarına transferinin Gibbs enerjisi.

Bu değerler, Çizelge 4.1’de rapor edilen çözünürlük değerlerinden aşağıdakiler kullanılarak hesaplanmıştır (denklem (4.35)):

$$\Delta_{tr}G_{3,2 \rightarrow 1+2}^o = RT \ln \left(\frac{x_{3,2}}{x_{3,1+2}} \right) \quad (4.35)$$

$\Delta_{tr}G_{3,2 \rightarrow 1+2}^o$ değerleri, ayarlanmış $r^2 = 0,9997$, tipik hata = 0,0668 ve $F = 8735$ ile denklem (4.36)’da gösterilen bölüm polinomuyla ilişkilendirilmiştir.

$$\Delta_{tr}G_{3,2 \rightarrow 1+2}^o = \frac{-185.2x_1 - 2873x_1^2}{64.05x_1 + 124.0x_1^2 + 35.97x_1^3} \quad (4.36)$$

Çizelge 4.8’de rapor edilen D değerleri, $x_1 = 0,05$ ’lik adımlarla çözülen denklem (4.36)’nın birinci türevinden hesaplanmıştır. {etanol (1) + su (2)} karışımları için Q , $RT\kappa_T$, $\bar{V}_1$ ve $\bar{V}_2$ değerleri literatürden alınmıştır (Delgado vd., 2013; Jiménez vd., 2014). $\bar{V}_3$, Fedors yöntemiyle hesaplanmış, yani $111,2 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ olarak kabul edilmiştir (Çizelge 4.2).

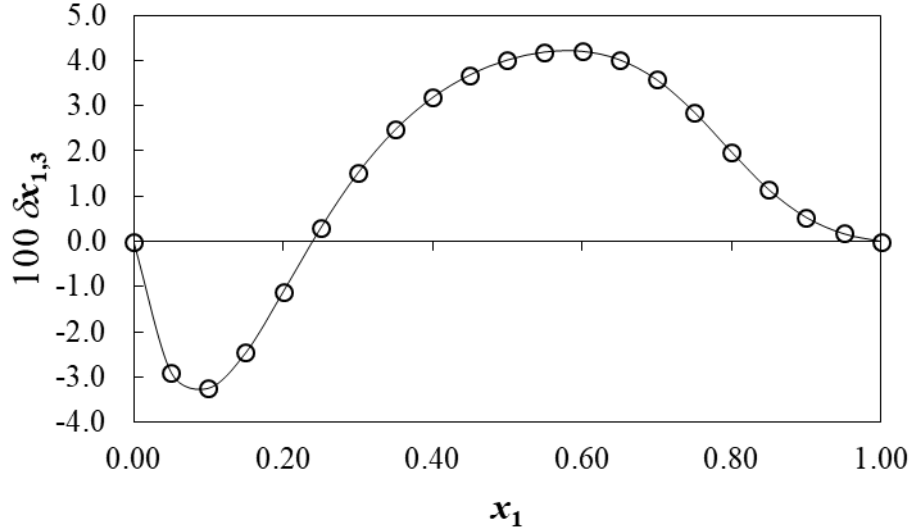
Çizelge 4.8. $T = 298,15$ K’de {etanol (1) + su (2)} karışımlarında kumarin (3)’in tercihli çözünmesiyle ilgili bazı özellikler.

x_1^a	$D /$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$G_{1,3} /$ $\text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	$G_{2,3} /$ $\text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	$V_{\text{cor}} /$ $\text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	$100 \delta x_{1,3}$
0,00	-185,18	-1460,2	-110,1	619	0,00
0,05	-42,78	-440,3	-161,6	633	-2,90
0,10	-31,15	-357,3	-193,0	664	-3,25
0,15	-25,04	-309,3	-218,1	703	-2,46
0,20	-20,69	-271,9	-236,7	746	-1,12
0,25	-17,30	-241,5	-249,8	790	0,29
0,30	-14,57	-216,8	-258,9	832	1,51
0,35	-12,32	-197,0	-265,4	872	2,47
0,40	-10,45	-181,2	-270,7	910	3,18
0,45	-8,87	-168,6	-275,6	947	3,68
0,50	-7,54	-158,4	-280,8	982	4,01
0,55	-6,40	-150,0	-286,3	1016	4,19
0,60	-5,42	-142,7	-291,3	1050	4,21
0,65	-4,57	-136,1	-293,4	1081	4,02
0,70	-3,84	-129,7	-288,8	1111	3,58
0,75	-3,21	-123,3	-272,7	1139	2,86
0,80	-2,65	-117,6	-244,1	1166	1,98
0,85	-2,17	-113,2	-208,8	1193	1,14
0,90	-1,74	-110,5	-175,6	1221	0,53
0,95	-1,36	-109,0	-150,1	1250	0,17
1,00	-1,03	-108,3	-132,8	1281	0,00

^a x_1 , kumarin (3) içermeyen {etanol (1) + su (2)} karışımlarındaki etanolün (1) mol fraksiyonudur.

Çizelge 4.8, tüm çözücü sistemlerinde $G_{1,3}$ and $G_{2,3}$ değerlerinin negatif olduğunu göstermiştir. Çözünen yarıçap değeri (r_3) denklem (4.34) kullanılarak 0,353 nm olarak hesaplanmıştır. Çizelge 4.8’de bildirilen değerleri elde etmek için korelasyon hacimleri üç kez yinelenmiştir. Ayrıca, bu çizelge kumarinin etanol molekülleri tarafından tercih edilen solvasyon parametrelerini ($\delta x_{1,3}$) de göstermiştir.

Şekil 4.7, karışımlardaki etanol oranına ilişkin kumarinin $\delta x_{1,3}$ değerlerinin doğrusal olmayan değişimini göstermiştir. Başlangıçta, suya etanol eklenmesi, $0,00 < x_1 < 0,23$ bileşim aralığında kumarinin $\delta x_{1,3}$ değerlerini negatif yapmıştır. Maksimum negatif $\delta x_{1,3}$ değeri, $\delta x_{1,3} = -3,25 \times 10^{-2}$ ile $x_1 = 0,10$ karışımında elde edilmiştir. Bu $|1,0 \times 10^{-2}|$ ’den yüksektir ve IKBI hesaplamalarındaki belirsizliğin yayılmasının bir sonucundan ziyade su ile gerçek tercihli çözme etkilerinin bir sonucu olarak kabul edilebilir (Ben–Naim, 1990; Marcus, 1990).



Şekil 4.7. $T = 298,15$ K’de {etanol (1) + su (2)} karışımlarında etanol ile kumarinin tercihli solvasyon parametreleri ($\delta x_{1,3}$).

$0,23 < x_1 < 1,00$ bileşimine sahip karışımlarda kumarin molekülleri etrafındaki etanolün lokal mol fraksiyonları, kumarin içermeyen toplu karışımlardakinden daha yüksektir. Maksimum pozitif $\delta x_{1,3}$ değeri $\delta x_{1,3} = 4,21 \times 10^{-2}$ ile $x_1 = 0,60$ karışımında elde edilmiştir, bu da $|1,0 \times 10^{-2}|$ ’den yüksektir ve etanol ile tercihli çözme etkilerinin bir sonucu olarak da düşünülebilir (Ben–Naim, 1990; Marcus, 1990). Bu bileşim aralığında kumarin, polarizasyon etkileri ile etanol molekülleriyle etkileşime girebilir.

4.2 6-Metil Kumarinin Mol Fraksiyon Çözünürlüğü

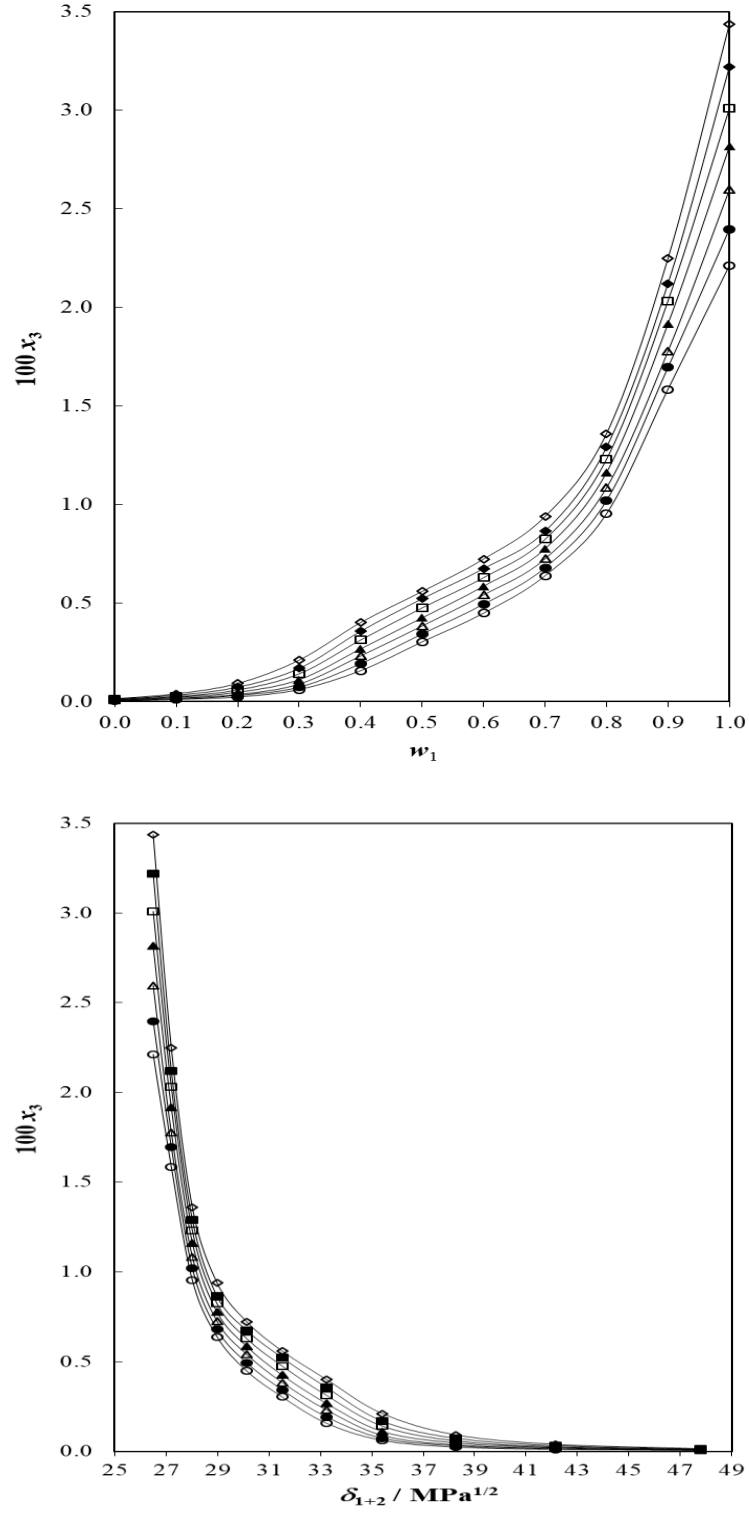
6-metil kumarinin {etanol (1) + su (2)} karışımlarında $T = (293,15 \text{ ile } 323,15)$ K arasındaki yedi sıcaklıkta ve etanolün kütle fraksiyonunun fonksiyonu olarak 90 kPa’lık atmosferik basınçta mol fraksiyonu denge çözünürlük değerleri Çizelge 4.9 ve Şekil 4.8’de gösterilmiştir. Çizelge 4.9’a göre, 6-metil kumarin saf suda az çözünürken saf etanol içinde oldukça iyi çözünmüştür. İncelenen tüm sıcaklıklarda 6-metil kumarin çözünürlüğü sıcaklık arttıkça artmış, bu da çözünme sürecinin endotermik olduğunu göstermiştir.

Çizelge 4.9. 6-metil kumarinin (x_3) {etanol (1) + su (2)} karışımlarında çeşitli sıcaklıklarda ve $p = 90$ kPa’da deneysel ve ideal mol fraksiyon çözünürlüğü. ^{a,b}

$w_{1,a,b}$	$x_{1,a,b}$	T / K^b						
		293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	318,15	323,15
0,00	0,0000	$5,13 \times 10^{-5}$	$6,42 \times 10^{-5}$	$7,25 \times 10^{-5}$	$9,08 \times 10^{-5}$	$1,08 \times 10^{-4}$	$1,28 \times 10^{-4}$	$1,48 \times 10^{-4}$
0,10	0,0417	$1,10 \times 10^{-4}$	$1,36 \times 10^{-4}$	$1,81 \times 10^{-4}$	$2,21 \times 10^{-4}$	$2,58 \times 10^{-4}$	$3,21 \times 10^{-4}$	$3,92 \times 10^{-4}$
0,20	0,0891	$2,36 \times 10^{-4}$	$3,13 \times 10^{-4}$	$3,60 \times 10^{-4}$	$4,69 \times 10^{-4}$	$5,83 \times 10^{-4}$	$7,27 \times 10^{-4}$	$9,18 \times 10^{-4}$
0,30	0,1436	$6,07 \times 10^{-4}$	$7,31 \times 10^{-4}$	$8,87 \times 10^{-4}$	$1,11 \times 10^{-3}$	$1,41 \times 10^{-3}$	$1,68 \times 10^{-3}$	$2,10 \times 10^{-3}$
0,40	0,2068	$1,57 \times 10^{-3}$	$1,92 \times 10^{-3}$	$2,31 \times 10^{-3}$	$2,67 \times 10^{-3}$	$3,12 \times 10^{-3}$	$3,57 \times 10^{-3}$	$4,01 \times 10^{-3}$
0,50	0,2812	$3,03 \times 10^{-3}$	$3,43 \times 10^{-3}$	$3,83 \times 10^{-3}$	$4,25 \times 10^{-3}$	$4,75 \times 10^{-3}$	$5,22 \times 10^{-3}$	$5,59 \times 10^{-3}$
0,60	0,3698	$4,48 \times 10^{-3}$	$4,94 \times 10^{-3}$	$5,41 \times 10^{-3}$	$5,85 \times 10^{-3}$	$6,29 \times 10^{-3}$	$6,75 \times 10^{-3}$	$7,23 \times 10^{-3}$
0,70	0,4772	$6,38 \times 10^{-3}$	$6,79 \times 10^{-3}$	$7,24 \times 10^{-3}$	$7,75 \times 10^{-3}$	$8,23 \times 10^{-3}$	$8,64 \times 10^{-3}$	$9,39 \times 10^{-3}$
0,80	0,6101	$9,53 \times 10^{-3}$	$1,02 \times 10^{-2}$	$1,08 \times 10^{-2}$	$1,16 \times 10^{-2}$	$1,23 \times 10^{-2}$	$1,29 \times 10^{-2}$	$1,36 \times 10^{-2}$
0,90	0,7788	$1,58 \times 10^{-2}$	$1,70 \times 10^{-2}$	$1,78 \times 10^{-2}$	$1,92 \times 10^{-2}$	$2,03 \times 10^{-2}$	$2,12 \times 10^{-2}$	$2,25 \times 10^{-2}$
1,00	1,0000	$2,21 \times 10^{-2}$	$2,40 \times 10^{-2}$	$2,60 \times 10^{-2}$	$2,82 \times 10^{-2}$	$3,01 \times 10^{-2}$	$3,22 \times 10^{-2}$	$3,44 \times 10^{-2}$
	İdeal	0,326	0,365	0,408	0,454	0,505	0,561	0,622

^a p , atmosfer basıncıdır. w_1 ve x_1 , sırasıyla 6-metil kumarin (3) içermeyen {etanol (1) + su (2)} karışımlarındaki etanol (1)’in kütle ve mol fraksiyonlarıdır.

^b p ’deki standart belirsizlik $u(p) = 3,0$ kPa’dır. w_1 ve x_1 ’deki ortalama nispi belirsizlikler $u(w_1) = 0,0008$ ve $u(x_1) = 0,0008$. T ’deki standart belirsizlik $u(T) = 0,10$ K’dir. x_3 cinsinden ortalama bağıl belirsizlik, $u_r(x_3) = 0,032$.



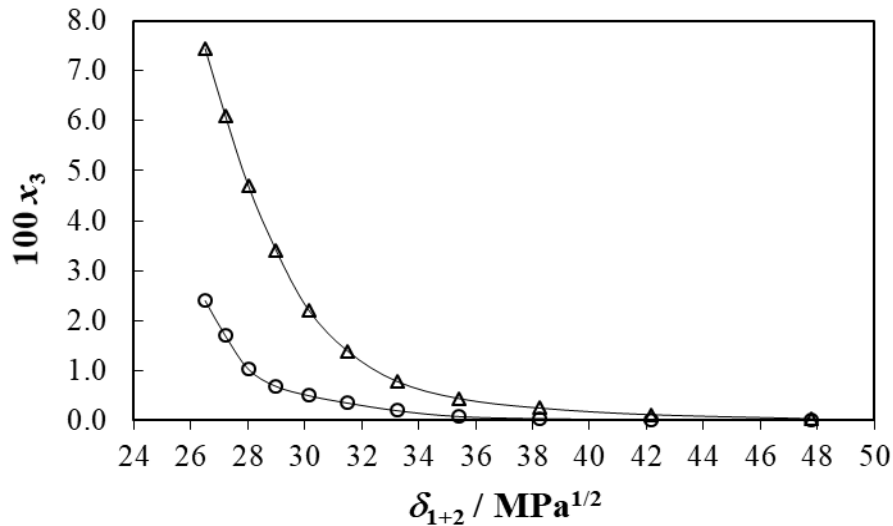
Şekil 4.8. Farklı sıcaklıklarda {etanol (1) + su (2)} karışımlarında etanolün kütle fraksiyonunun (üstte) ve Hildebrand çözünürlük parametresinin (altta) fonksiyonu olarak 6-metil kumarinin (x_3) mol fraksiyon çözünürlüğü. ○: $T = 293,15$ K; ●: $T = 298,15$ K, △: $T = 303,15$ K, ▲: $T = 308,15$ K, □: $T = 313,15$ K, ■: $T = 318,15$ K, ◇: $T = 323,15$ K.

Şekil 4.8, {etanol (1) + su (2)} karışımlarının (δ_{1+2}) Hildebrand çözünürlük parametrelerinin fonksiyonu olarak 6-metil kumarinin çözünürlüğünü göstermiştir. Daha önce denklem 4.1’de verilen δ_{1+2} , saf çözücülere karşılık gelen δ değerlerinden hesaplanmış olup etanol için $\delta_1 = 26,5 \text{ MPa}^{1/2}$ ve su için $\delta_2 = 47,8 \text{ MPa}^{1/2}$ olarak bulunmuştur (Çizelge 4.10).

Çizelge 4.10. Fedors yöntemine göre 6-metil kumarinin iç enerjisi, molar hacmi ve hildebrand çözünürlük parametresi.

Grup	Sayı	$\Delta U^\circ / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$V^\circ / \text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$
-CH ₃	1	4,71	33,5
-CH=	2	$2 \times 4,31 = 8,62$	$2 \times 13,5 = 27,0$
Trisüstitüe edilmiş fenil halkası	1	31,90	33,4
Halka kapatma ≥ 5 atom	1	1,05	16,0
Halkada konjugasyon	1	1,67	-2,2
-COO-	1	18,00	18,0
	Σ	65,95	125,7
$\delta_3 = (65,950/125,7)^{1/2} = 22,9 \text{ MPa}^{1/2}$			

Buna göre, aynı veya benzer Hildebrand çözünürlük parametrelerini sergileyen çözücü sistemlerinde organik bileşikler maksimum çözünürlüğe ulaşır (Rubino, 1988; Yalkowsky, 1999). Bu nedenle, 6-metil kumarinin δ_3 değeri ($22,9 \text{ MPa}^{1/2}$), tüm sıcaklıklarda maksimum çözünürlüklerin gözlemlendiği $T = 298,2 \text{ K}$ ’da δ_1 ’den (saf etanol δ değeri, $26,5 \text{ MPa}^{1/2}$) daha düşük olmuştur.



Şekil 4.9. $T = 298,15 \text{ K}$ ’da {etanol (1) + su (2)} karışımlarında Hildebrand çözünürlük parametresinin fonksiyonu olarak 6-metil kumarin ($\circ$) ve kumarinin (Δ) mol fraksiyon çözünürlüğü.

Ek olarak Şekil 4.9, $T = 298,15$ K’de kumarin (Akay vd., 2021f) ile 6-metil kumarinin denge çözünürlüklerinin karşılaştırmasını göstermiştir. Gözlemlendiği gibi, kumarin her durumda 6-metil kumarinden daha fazla çözünmüştür. Bu çözünürlük farkının, bir hidrojen atomunun kumarine kıyasla 6-metil kumarini biraz daha lipofilik yapan bir metil grubuyla yer değiştirmesi olduğu düşünülmüştür.

4.2.1 6-Metil kumarinin çözünürlük tahmininde kullanılan modeller

Ortam sıcaklığında ve/veya çeşitli sıcaklıklarda yardımcı çözücü karışımlarında ilaç çözünürlüğünü hesaplamak için kullanılan tahmin modelleri arasında, Yalkowsky’nin log-lineer modeli (denklem 4.2), diğer çözücü bileşimlerinde çözünürlüğü tahmin etmek için sadece iki deneysel veri gerektiren en basit modeldir (Jouyban ve Acree 2018; Jouyban-Gharamaleki vd., 1999; Yalkowsky ve Roseman, 1981). Buna göre, {etanol (1) + su (2)} karışımlarında 6-metil kumarinin 293,15; 298,15; 303,15; 308,15; 313,15; 318,15 ve 323,15 K sıcaklıklarındaki çözünürlüğünü hesaplamak için elde edilen MPD değerleri sırasıyla %33,8; 33,5; 34,9; 34,1; 34,1; 33,9 ve 34,4 olup toplam MPD değeri %34,1 bulunmuştur.

Denklem (4.2) tekli-çözücülerdeki çözünürlük verilerinin belirlenmesinden sonra ilaç çözünürlüğünü tahmin edebilir ve denklem (4.4)’teki şekilde modifiye edilmiştir. Bu denklem (4.4)’e göre, 6-metil kumarinin {etanol (1) + su (2)} karışımlarında çözünürlüğü için elde edilen sabitler $A_1 = 0,956$; $B_1 = -1396,627$; $A_2 = 1,576$ ve $B_2 = -3356,198$ ’dir ve bu da %34,3 MPD ile sonuçlanmıştır.

Jouyban-Acree modeli (Jouyban, 2019), çeşitli sıcaklıklarda ikili çözücü karışımlarındaki çözünen çözünürlüğünü tanımlar ve denklem (4.7)’de gösterildiği gibi ifade edilir. {etanol (1) + su (2)} içinde 6-metil kumarinin çözünürlüğü, denklem (4.7)’ye göre uyarlanmış ve oluşan model aşağıda gösterilmiştir (denklem (4.37)).

$$\ln x_{3(1+2),T} = w_1 \ln x_{3(1),T} + w_2 \ln x_{3(2),T} + \left(\frac{w_1 w_2}{T} \right) \left[1152.769 - 498.641(w_1 - w_2) - 914.313(w_1 - w_2)^2 \right] \quad (4.37)$$

Denklem (4.37)’nin F değeri 687 idi, korelasyon ve model sabitleri $p < 0.0005$ ile anlamlıydı. Denklem (4.7) 6-metil kumarinin çeşitli sıcaklıklarda {etanol (1) + su (2)} karışımlarındaki çözünürlüğünü, ilgili her T ’de 6-metil kumarinin etanol ve sudaki

çözünürlük verilerini kullanarak hesaplamak için geçerli bulunmuştur. Denklem (4.37) kullanılarak 6-metil kumarinin geri hesaplanmış çözünürlük verileri için elde edilen MPD değeri %8,5 olarak tespit edilmiştir.

Her ne kadar denklem (4.37) 6-metil kumarinin {etanol (1) + su (2)} karışımlarındaki çözünürlüğü için doğru bir korelasyon sağlasa da, geri kalan çözünürlük verilerini ikili karışımlar olarak hesaplamak için ilgili herhangi bir sıcaklıkta saf etanol ve saf sudaki deneysel çözünürlük verilerini (yani $x_{3(1),T}$ ve $x_{3(2),T}$) gerektirmiştir. Burada tam bir tahmin modeli sağlamak için denklem (4.4)'ün düzeltilmiş versiyonu ile denklem (4.37) birleştirilebilir ve elde edilen yeni model denklem (4.38)'de gösterildiği gibidir.

$$\ln x_{3(1+2),T} = w_1 \left(0.956 - \frac{1396.627}{T} \right) + w_2 \left(1.576 - \frac{3356.198}{T} \right) + \left(\frac{w_1 w_2}{T} \right) \left[1152.940 - 499.288(w_1 - w_2) - 913.886(w_1 - w_2)^2 \right] \quad (4.38)$$

Denklem (4.38), 6-metil kumarinin çeşitli sıcaklıklardaki ikili çözücü karışımlarındaki çözünürlük verilerini %8,6 MPD ile hesaplar ve herhangi bir deneysel girdi verisi gerektirmez. Denklem (4.38)'in pratik uygulamalarında; model, en az yedi deneysel veri noktası kullanılarak geliştirilebilir ve daha sonra önceki bir çalışmada (Dadmand vd., 2019) gösterildiği gibi herhangi bir çözücü bileşimi ve ilgili sıcaklıkta gerekli verilerin geri kalanı tahmin edebilir. Model, 298,15 ve 318,15 K'de (en düşük ve en yüksek sıcaklık) etanol ve sudaki; 298,15 K'de $w_1 = 0,3; 0,5$ ve $0,7$ karışımlarındaki (toplam 7 veri noktası) çözünürlük verileriyle geliştirildiğinde, geri kalan veri noktaları %14,0 MPD ($N = 70$) ile tahmin edilmiştir.

4.2.2 Karışık çözücülerde 6-metil kumarinin ideal çözünürlük ve aktivite katsayıları

6-metil kumarinin (x_3^{id}) ideal çözünürlüğü sıcaklığın bir fonksiyonu olarak denklem (4.10) vasıtasıyla hesaplanmıştır. Burada, saf 6-metil kumarinin molar füzyon entalpisi $\Delta_{fus}H$ (erime noktasında: $19,12 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$), T_{fus} mutlak erime noktası ($347,12 \text{ K}$)'dır (Jouyban vd., 2020b). ΔC_p belirlemedeki zorluk nedeniyle, füzyon entropisi ($\Delta_{fus}S$) ile aynı kabul edilmiştir, ($\Delta_{fus}S = \Delta_{fus}H/T_{fus}$, yani $55,09 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$). Çizelge 4.9, çalışılan

tüm sıcaklıklarda 6-metil kumarinin ideal çözünürlüklerinin deneysel çözünürlüklerden daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Çizelge 4.11, Çizelge 4.9’da gösterilen deneysel ve ideal çözünürlüklerden x_3^{id}/x_3 bölümü olarak hesaplanan {etanol (1) + su (2)} karışımlarındaki 6-metil kumarinin aktivite katsayılarını (γ_3) özetlemektedir.

Çizelge 4.11. Çeşitli sıcaklıklarda ve $p = 90$ kPa’da {etanol (1) + su (2)} karışımlarında 6-metil kumarinin (γ_3) aktivite katsayıları. ^{a,b}

$w_1^{a,b}$	$x_1^{a,b}$	T / K^b						
		293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15	323.15
0.00	0.0000	6362	5687	5622	5003	4697	4386	4194
0.10	0.0417	2969	2694	2257	2058	1957	1749	1590
0.20	0.0891	1381	1166	1133	968	867	772	678
0.30	0.1436	537.4	499.2	459.4	409.9	359.5	333.9	296.0
0.40	0.2068	208.3	190.1	176.1	169.9	161.8	157.3	155.2
0.50	0.2812	107.8	106.5	106.3	107.0	106.4	107.6	111.4
0.60	0.3698	72.8	73.9	75.3	77.6	80.4	83.2	86.1
0.70	0.4772	51.1	53.8	56.3	58.6	61.4	65.0	66.3
0.80	0.6101	34.3	35.8	37.6	39.1	41.1	43.5	45.8
0.90	0.7788	20.6	21.5	22.9	23.7	24.9	26.5	27.7
1.00	1.0000	14.8	15.2	15.7	16.1	16.8	17.4	18.1

^a p , atmosfer basıncıdır. w_1 ve x_1 , sırasıyla 6-metil kumarin (3) içermeyen {etanol (1) + su (2)} karışımlarındaki etanol (1)’in kütle ve mol fraksiyonlarıdır.

^b T ’deki standart belirsizlik $u(T_{hm}) = 0,10$ K’dir. p ’deki standart belirsizlik $u(p) = 3,0$ kPa’dır. w_1 ve x_1 ’deki ortalama nispi belirsizlikler $u(w_1) = 0,0008$ ve $u(x_1) = 0,0008$. T ’deki standart belirsizlik $u(T) = 0,10$ K’dir. γ_3 cinsinden ortalama bağıl belirsizlik, $u_r(\gamma_3) = 0,035$.

Gözlemlendiği gibi, 298,15 K’deki γ_3 değerleri saf suda 5687’den (daha düşük 6-metil kumarin çözünürlüğünün gözlemlendiği yerde) saf etanolde (maksimum 6-metil kumarin çözünürlüğünün gözlemlendiği yerde) 15,2’ye kadar değişmiştir. Saf sudan $w_1 = 0,40$ karışımına geçişte γ_3 değerlerinin sıcaklık arttıkça azaldığı; $w_1 = 0,50$ karışımında γ_3 değerlerinin sıcaklıkla hemen hemen değişmediği; ancak $w_1 = 0,60$ karışımından saf etanole γ_3 değerlerinin artan sıcaklıkla arttığı görülmüştür. Tüm aktivite katsayıları $> 1,0$ ’dır, çünkü bütün çözücü sistemlerinde deneysel çözünürlükler $< x_3^{id}$ ’dir. Öte yandan, ilgili çözünen-çözücü moleküller arası etkileşimlerin kaba bir tahmini, denklem (4.11)’e (Kristl ve Vesnaver, 1995) dayalı olarak γ_3 değerlerinden yapılabilir. Burada etanol-su-6-metil kumarin gibi üçlü

sistemlerde su-yardımcı çözücü etkileşimlerinin de mevcut olduğu, ilaçların çözünmesinde ve çözünürlükte önemli bir rol oynadığı akılda tutulmalıdır. x_3 değerlerinin düşük olması durumunda, $(V_3\phi_1^2/RT)$ çözücü sisteminden bağımsız bir sabit olarak kabul edilebilir. Bu nedenle, γ_3 esas olarak e_{11} , e_{33} ve e_{13} 'e bağlı olacaktır (Kristl ve Vesnaver, 1995). e_{11} ve e_{33} terimleri, ilaç çözünürlüğü ve çözünme süreci için elverişsizdir, ancak e_{13} terimi, ilgili ilaç çözünme sürecini desteklemektedir. e_{33} teriminin 6-metil kumarinin denge çözünürlüğüne katkısı, çalışılan tüm çözücü sistemlerinde neredeyse sabit olarak kabul edilebilir.

Denklem (4.11)'de tanımlanan e_{11} , e_{33} ve e_{13} enerji terimlerine dayalı olarak nitel bir analiz yapılabilir. Bu nedenle, e_{11} saf suda en yüksek ($\delta = 47,8 \text{ MPa}^{1/2}$) ve saf etanolde en düşük ($\delta = 26,5 \text{ MPa}^{1/2}$) değerdedir (Marcus, 1998; Martin vd., 1993). Saf su ve su bakımından zengin karışımlar (1000'den yüksek γ_3 değerleri sergileyen) yüksek e_{11} ve düşük e_{13} değerleri anlamına gelirken etanol bakımından zengin karışımlarda (50'den düşük γ_3 değerleri sergileyen) e_{11} değerleri nispeten düşük ve e_{13} değerleri nispeten yüksek olacaktır.

4.2.3 Çözünmenin görünür termodinamik fonksiyonları

6-metil kumarinin {etanol (1) + su (2)} karışımlarında çözünmesinin tüm görünür termodinamik miktarları, denklem (4.39) (Krug vd., 1976a) kullanılarak hesaplanan ortalama harmonik sıcaklıkta (T_{hm}) tahmin edilmiştir.

$$T_{hm} = n / \sum_{i=1}^n (1/T) \quad (4.39)$$

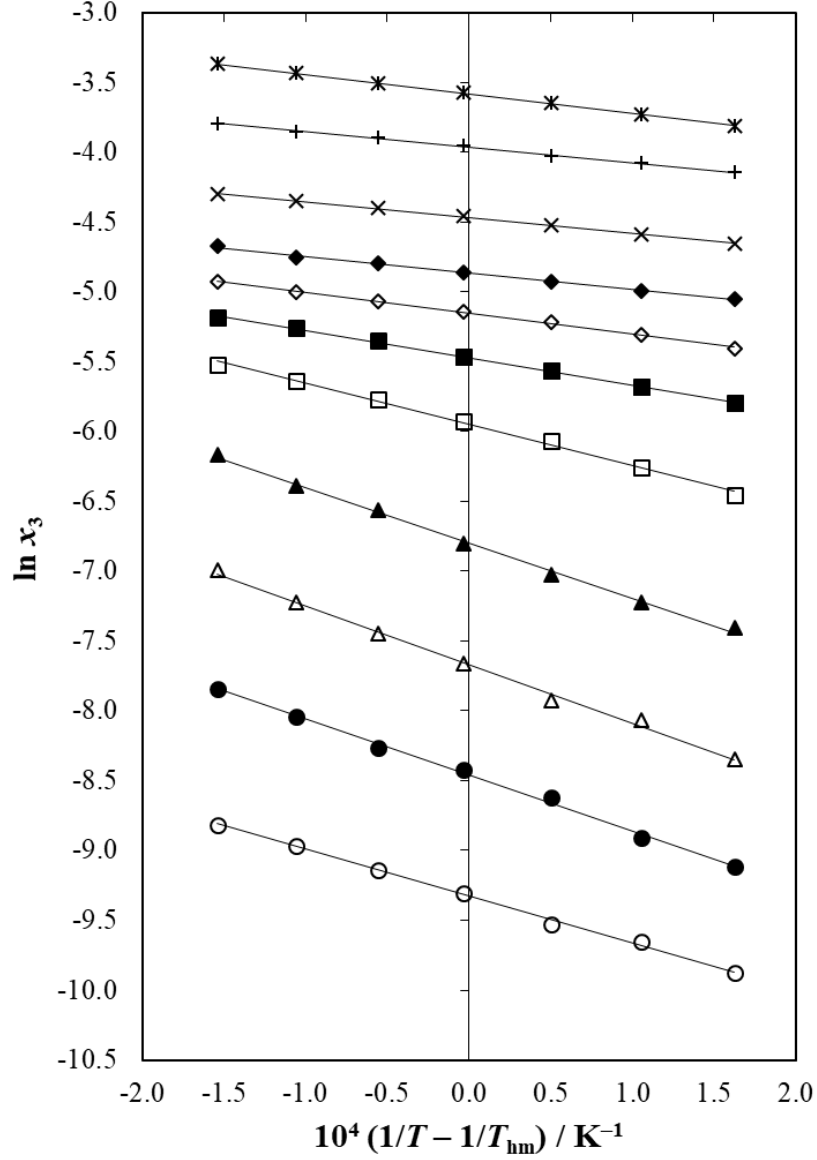
burada, $n = 7$ çalışılan sıcaklıkların sayısıdır. Buradan, (293,15'ten 323,15) K'ye T_{hm} değeri 307,8 K'dır. Böylece, görünür standart çözünme entalpi değişimleri ($\Delta_{soln}H^\circ$), modifiye van't Hoff denklemi (Krug vd., 1976b; Ruidiaz vd., 2010) (denklem (4.40)) ile elde edilmiştir.

$$\left(\frac{\partial \ln x_3}{\partial (1/T - 1/T_{hm})} \right)_p = - \frac{\Delta_{soln}H^\circ}{R} \quad (4.40)$$

Çözünme süreci ($\Delta_{soln}G^\circ$) için görünür standart Gibbs enerji değişimleri denklem (4.41)'e göre hesaplanmıştır.

$$\Delta_{\text{soln}} G^{\circ} = -R \cdot T_{\text{hm}} \cdot \text{intercept} \quad (4.41)$$

Burada kullanılan kesişimler, $\ln x_3$ 'e karşı $(1/T - 1/T_{\text{hm}})$ regresyonlarında elde edilenlerdir. Şekil 4.10, saf çözücüler ve dokuz {etanol (1) + su (2)} karışımı için van't Hoff çözünürlük grafiğini göstermiştir.



Şekil 4.10. 6-metil kumarin (3)'in bazı {etanol (1) + su (2)} çözücü sistemlerinde çözünürlüğünün van't Hoff grafiği. ○: $w_1 = 0.00$ (saf su), ●: $w_1 = 0.10$, □: $w_1 = 0.20$, ▲: $w_1 = 0.30$, □: $w_1 = 0.40$ ■: $w_1 = 0.50$, ◇: $w_1 = 0.60$ ◆: $w_1 = 0.70$, □: $w_1 = 0.80$, +: $w_1 = 0.90$, □: $w_1 = 1.00$ (saf etanol).

Tüm durumlarda belirleme katsayıları 0,990'dan yüksek olan lineer ve kuadratik regresyonlar elde edilmiştir (Bevington, 1969; Carstensen, 1996; Barrante, 1998).

Çözünme işlemi için standart görünür entropi değişiklikleri ($\Delta_{\text{soln}}S^\circ$), ilgili $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ ve $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ değerlerinin yer aldığı denklem (4.42) (Jouyban vd., 2020) kullanılarak elde edilmiştir.

$$\Delta_{\text{soln}}S^\circ = \frac{(\Delta_{\text{soln}}H^\circ - \Delta_{\text{soln}}G^\circ)}{T_{\text{hm}}} \quad (4.42)$$

Çizelge 4.12, $T_{\text{hm}} = 307,8 \text{ K}$ 'de tüm {etanol (1) + su (2)} çözücü sistemlerinde 6-metil kumarinin (3) çözünmesi için standart görünür molar termodinamik fonksiyonları özetlemektedir.

Çizelge 4.12. 6-metil kumarin (3)'in {etanol (1) + su (2)} karışımlarında $T_{\text{hm}} = 307,8 \text{ K}$ ve $p = 90 \text{ kPa}$ 'da çözünme işlemlerine göre görünür termodinamik fonksiyonlar. ^{a,b}

w_1 ^{a,b}	x_1 ^{a,b}	$\Delta_{\text{soln}}G^\circ / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1} \text{ b}$	$\Delta_{\text{soln}}H^\circ / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1} \text{ b}$	$\Delta_{\text{soln}}S^\circ / \text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1} \text{ b}$	$T\Delta_{\text{soln}}S^\circ / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1} \text{ b}$	ζ_H ^c	ζ_{TS} ^c
0,00	0,0000	23,87	27,93	13,18	4,06	0,873	0,127
0,10	0,0417	21,65	33,19	37,49	11,54	0,742	0,258
0,20	0,0891	19,63	35,08	50,20	15,45	0,694	0,306
0,30	0,1436	17,40	32,89	50,34	15,50	0,680	0,320
0,40	0,2068	15,22	24,57	30,37	9,35	0,724	0,276
0,50	0,2812	14,00	16,29	7,43	2,29	0,877	0,123
0,60	0,3698	13,19	12,44	-2,45	-0,75	0,943	0,057
0,70	0,4772	12,45	9,95	-8,13	-2,50	0,799	0,201
0,80	0,6101	11,43	9,37	-6,70	-2,06	0,820	0,180
0,90	0,7788	10,15	9,19	-3,12	-0,96	0,905	0,095
1,00	1,0000	9,17	11,60	7,89	2,43	0,827	0,173
	İdeal	2,31	16,74	46,88	14,43	0,537	0,463

^a p , atmosfer basıncıdır. w_1 ve x_1 , sırasıyla 6-metil kumarin (3) içermeyen {etanol (1) + su (2)} karışımlarındaki etanol (1)'in kütle ve mol fraksiyonlarıdır.

^b T 'deki standart belirsizlik $u(T) = 0,13 \text{ K}$ 'dir. p 'deki standart belirsizlik $u(p) = 3,0 \text{ kPa}$ 'dır. w_1 ve x_1 'deki ortalama nispi belirsizlikler $u(w_1) = 0,0008$ ve $u(x_1) = 0,0008$ idi. Gerçek çözünme proseslerinin görünür termodinamik miktarlarındaki ortalama göreceli standart belirsizlik, $u_r(\Delta_{\text{soln}}G^\circ) = 0,033$; $u_r(\Delta_{\text{soln}}H^\circ) = 0,043$; $u_r(\Delta_{\text{soln}}S^\circ) = 0,054$; $u_r(T\Delta_{\text{soln}}S^\circ) = 0,054$ 'tür.

^c ζ_H ve ζ_{TS} , görünür Gibbs çözünme enerjisine entalpi ve entropinin göreceli katkılarıdır.

6-metil kumarin çözünmesinin görünür standart Gibbs enerjileri ve entalpileri her durumda pozitifdir. Aksi takdirde, görünür entropiler saf sudan $w_1 = 0,50$ karışımına geçişte ve saf etanolde pozitif, ancak $0,60 \leq w_1 \leq 0,90$ karışımlarında negatiftir. Bu, endotermik çözünme süreçleri anlamına gelir ve ilk durumlarda entropi tarafından

yönlendirilir. Ayrıca, $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ değerleri, yarı polar çözücü ortam tarafından 6-metil kumarinin daha fazla afinitesini gösteren saf sudan saf etanole doğru sürekli olarak azalır. Gözlemlendiği gibi, başlangıçta $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ ve $\Delta_{\text{soln}}S^\circ$ değerleri saf sudan sırasıyla $w_1 = 0,20$ ve $w_1 = 0,30$ karışımlarına doğru artar. Daha sonra sırasıyla entalpi ve entropi için $w_1 = 0,90$ ve $w_1 = 0,70$ karışımlarında minimum değerlere ulaşmak için etanol oranı ile azalır. Ek olarak, kumarinin çözünme süreçlerindeki entalpik (ζ_H) ve entropik (ζ_{TS}) nispi katkılar denklem (4.15) ve denklem (4.16) aracılığıyla hesaplanmıştır (Perlovich vd., 2004).

Çizelge 4.12’de gösterildiği gibi, 6-metil kumarinin pozitif standart molar Gibbs çözünme enerjilerine ana katkı, tüm bu çözünme süreçlerine karşı enerjik baskınlığı gösteren, 0,683’ten yüksek değerlerle pozitif entalpidir.

4.2.4 Karışımın görünür termodinamik miktarları

{etanol (1) + su (2)} karışımlarında 6-metil kumarinin genel çözünme süreci, aşağıdaki varsayımsal aşamalarla temsil edilebilir.

$\text{Çözünen}_{(\text{Katı})} - T \rightarrow \text{Çözünen}_{(\text{Katı})} - T_{\text{fus}} \rightarrow \text{Çözünen}_{(\text{Sıvı})} - T_{\text{fus}} \rightarrow \text{Çözünen}_{(\text{Sıvı})} - T \rightarrow \text{Çözünen}_{(\text{Çözelti})} - T$

Burada varsayımsal aşamalar: i) 6-metil kumarinin $T_{\text{fus}} = 347,12$ K’de ısıtılması ve füzyonu, ii) sıvı 6-metil kumarinin düşünülen sıcaklığa ($T_{\text{hm}} = 307,8$ K) soğutulması ve iii) hem hipotetik aşırı soğutulmuş sıvı 6-metil kumarinin hem de çözücü sisteminin bu sıcaklıkta karıştırılmasıdır. Bu, denklem (4.43) ve denklem (4.44) aracılığıyla genel çözünme işlemine yönelik bireysel termodinamik katkıların hesaplanmasına izin vermiştir.

$$\Delta_{\text{soln}}H^\circ = \Delta_{\text{fus}}H^{T_{\text{hm}}} + \Delta_{\text{mix}}H^\circ \quad (4.43)$$

$$\Delta_{\text{soln}}S^\circ = \Delta_{\text{fus}}S^{T_{\text{hm}}} + \Delta_{\text{mix}}S^\circ \quad (4.44)$$

Burada $\Delta_{\text{fus}}H^{T_{\text{hm}}}$ ve $\Delta_{\text{fus}}S^{T_{\text{hm}}}$ 6-metil kumarin füzyonunun termodinamik miktarlarını ve bunun $T_{\text{hm}} = 307,8$ K’da soğumasını temsil eder, bu da sırasıyla denklem (4.45) ve denklem (4.46) aracılığıyla hesaplanır (Jouyban vd., 2020b).

$$\Delta_{\text{fus}} H^{T_{\text{hm}}} = \Delta_{\text{fus}} H^{T_{\text{fus}}} - \Delta C_p (T_{\text{fus}} - T_{\text{hm}}) \quad (4.45)$$

$$\Delta_{\text{fus}} S^{T_{\text{hm}}} = \Delta_{\text{fus}} S^{T_{\text{fus}}} - \Delta C_p \ln \left(\frac{T_{\text{fus}}}{T_{\text{hm}}} \right) \quad (4.46)$$

Çizelge 4.13, $T = 298,15 \text{ K}$ 'de varsayımsal aşırı soğutulmuş sıvı 6-metil kumarinin tüm sulu-etanol karışımları ve saf çözücüler ile $T_{\text{hm}} = 307,8 \text{ K}$ 'da karıştırılmasının görünür termodinamik miktarlarını özetlemektedir. 6-metil kumarinin deneysel çözünürlükleri, yukarıda belirtildiği gibi tüm sıcaklıklarda ideal çözünürlüklerden daha düşük olduğundan, karıştırmanın Gibbs enerjileri her durumda pozitiftir.

Çizelge 4.13. 6-metil kumarin (3)'in {etanol (1) + su (2)} karışımlarında $T_{\text{hm}} = 307,8 \text{ K}$ ve $p = 90 \text{ kPa}$ 'da karıştırma işlemlerine göre görünür termodinamik fonksiyonlar. ^{a,b}

$w_1^{a,b}$	$x_1^{a,b}$	$\Delta_{\text{mix}} G^\circ / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1} b$	$\Delta_{\text{mix}} H^\circ / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1} b$	$\Delta_{\text{mix}} S^\circ / \text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1} b$	$T \Delta_{\text{mix}} S^\circ / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1} b$	ζ_H^c	ζ_{TS}^c
0,00	0,0000	21,56	11,18	-33,70	-10,37	0,519	0,481
0,10	0,0417	19,34	16,45	-9,39	-2,89	0,851	0,149
0,20	0,0891	17,31	18,34	3,32	1,02	0,947	0,053
0,30	0,1436	15,08	16,15	3,46	1,07	0,938	0,062
0,40	0,2068	12,91	7,83	-16,51	-5,08	0,606	0,394
0,50	0,2812	11,69	-0,45	-39,45	-12,14	0,036	0,964
0,60	0,3698	10,88	-4,31	-49,33	-15,18	0,221	0,779
0,70	0,4772	10,14	-6,80	-55,01	-16,93	0,286	0,714
0,80	0,6101	9,12	-7,37	-53,58	-16,49	0,309	0,691
0,90	0,7788	7,83	-7,56	-50,00	-15,39	0,329	0,671
1,00	1,0000	6,85	-5,15	-39,00	-12,00	0,300	0,700

^a p , atmosfer basıncıdır. w_1 ve x_1 , sırasıyla 6-metil kumarin (3) içermeyen {etanol (1) + su (2)} karışımlarındaki etanol (1)'in kütle ve mol fraksiyonlarıdır.

^b T 'deki standart belirsizlik $u(T) = 0,13 \text{ K}$ 'dir. p 'deki standart belirsizlik $u(p) = 3,0 \text{ kPa}$ 'dır. w_1 ve x_1 'deki ortalama nispi belirsizlikler $u(w_1) = 0,0008$ ve $u(x_1) = 0,0008$ idi. Karıştırma proseslerinin görünür termodinamik miktarlarındaki ortalama göreceli standart belirsizlik, $u_r(\Delta_{\text{mix}} G^\circ) = 0,037$; $u_r(\Delta_{\text{mix}} H^\circ) = 0,046$; $u_r(\Delta_{\text{mix}} S^\circ) = 0,059$; $u_r(T \Delta_{\text{mix}} S^\circ) = 0,059$ 'dur.

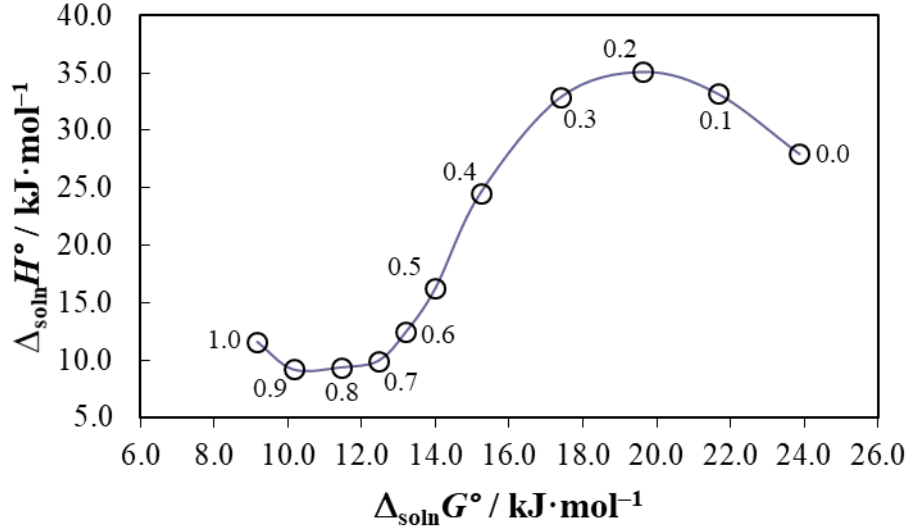
^c ζ_H ve ζ_{TS} , entalpi ve entropinin görünür Gibbs karıştırma enerjisine göreceli katkılarıdır.

Gözlemlendiği gibi, karıştırma işleminin termodinamik miktarları $\Delta_{\text{mix}} H^\circ$ ve $\Delta_{\text{mix}} S^\circ$ 'nin 6-metil kumarinin genel çözünme işlemlerine katkıları, karışımın bileşimine bağlı olarak işaret ve büyüklük olarak değişkendir. Böylece $\Delta_{\text{mix}} H^\circ$ değerleri $0,00 \leq w_1 \leq 0,40$ aralığında pozitifken $0,50 \leq w_1 \leq 1,00$ aralığında negatiftir.

Aksi takdirde, $w_1 = 0,20$ ve $w_1 = 0,30$ karışımları dışında, $\Delta_{\text{mix}}S^\circ$ değerleri hemen hemen tüm durumlarda negatiftir. Bu şekilde, 6-metil kumarin saf suda, $w_1 = 0,10$ ve $w_1 = 0,40$ karışımlarında ne entalpi ne de entropi odaklı değilken ($\Delta_{\text{mix}}H^\circ > 0$, $\Delta_{\text{mix}}S^\circ < 0$); $w_1 = 0,10$ ve $w_1 = 0,20$ karışımlarında karıştırma prosesleri entropi odaklıdır ($\Delta_{\text{mix}}H^\circ > 0$, $\Delta_{\text{mix}}S^\circ > 0$); $0,50 \leq w_1 \leq 1,00$ bileşim aralığında karıştırma prosesleri entalpi odaklıdır ($\Delta_{\text{mix}}H^\circ < 0$, $\Delta_{\text{mix}}S^\circ < 0$). Ek olarak, entalpi (ζ_H) ve entropinin (ζ_{TS}) karıştırma işlemlerine nispi katkılarını karşılaştırmak için, Denklem (4.15) ve Denklem (4.16) kullanılmıştır. Bu nedenle, saf sudan $w_1 = 0,40$ karışımına Gibbs karıştırma enerjisine ana katkı entalpi iken, $w_1 = 0,50$ karışımından saf etanole baskın termodinamik fonksiyon entropidir.

4.2.5 Entalpi-entropi dengeleme (kompanzasyon) analizi

Entalpi-entropi dengeleme analizi gibi ekstra termodinamik çalışmalar, organik bileşikler içeren farklı fiziksel ve kimyasal süreçlerde yer alan ana moleküler mekanizmaları araştırmak için güçlü bir araç sağlar (Tomlinson, 1983; Leffler, 1989). Son zamanlarda {etanol (1) + su (2)} karışımlarındaki farklı bileşiklerin çözünme işlemlerinde entalpi-entropi olmayan dengeleme etkileri rapor edilmiştir (Akay vd., 2021e). Bu çalışmalar, daha önce özetlendiği gibi, etanolün ilaçlar üzerindeki yardımcı çözücü etkisine dahil olan ana mekanizmaları belirlemek için gerçekleştirilmiştir. Normalde, $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ ile $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ 'nin ağırlıklı grafikleri böyle bir analizin gerçekleştirilmesi için kullanılmıştır (Bustamante vd., 1995,1998; Martínez vd., 2011). Şekil 4.11, 6-metil kumarinin saf sudan $w_1 = 0,20$ karışımına ve $w_1 = 0,90$ karışımından saf etanole negatif, ancak $0,20 < w_1 < 0,90$ bileşim aralığında pozitif eğimli {etanol (1) + su (2)} karışımlarında $\Delta_{\text{soln}}H^\circ - \Delta_{\text{soln}}G^\circ$ arasında doğrusal olmayan bir eğilim sergilediğini göstermiştir.



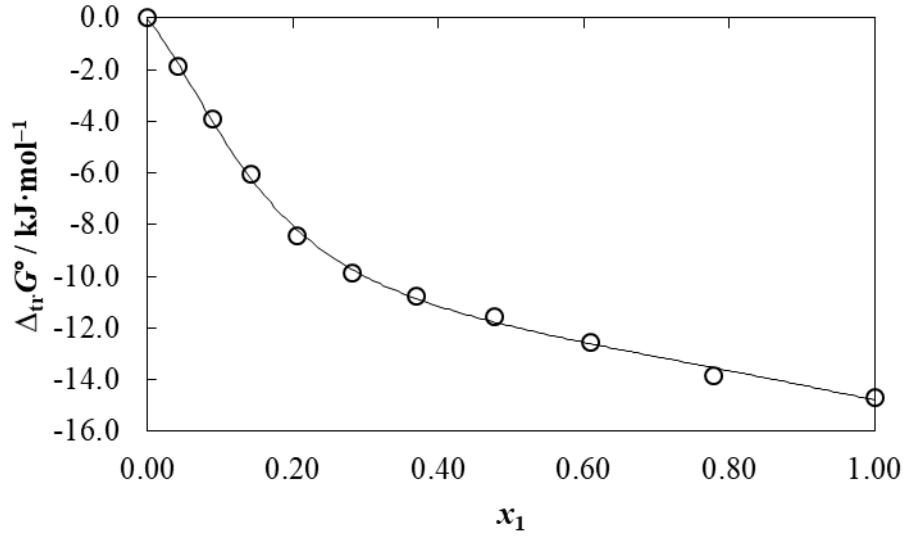
Şekil 4.11. 6-metil kumarin (3)'in {etanol (1) + su (2)} karışımlarında $T_{\text{hm}} = 307,8$ K'da çözünme işlemi için $\Delta_{\text{soln}} H^\circ$ ve $\Delta_{\text{soln}} G^\circ$ entalpi-entropi dengeleme grafiği.

Buna göre, ilk durumda saf sudan $w_1 = 0,20$ karışımına 6-metil kumarin transferi entropi güdümlüdür, bu ilacın polar olmayan grupları (metil, siklik etenil ve fenil grupları) etrafında 'buzdağları' olarak sınırlanan su moleküllerinin salınmasına atfedilebilir. Aksi takdirde, $0,20 < w_1 < 0,90$ bileşim aralığında 6-metil kumarinin daha polar çözücü sistemlerinden daha az polar olanlara transferi için yürütücü mekanizması, muhtemelen daha iyi ilaç çözünmesi nedeniyle entalpidir.

4.2.6 6-metil kumarinin tercihli çözünmesi

{etanol (1) + su (2)} karışımlarında 6-metil kumarinin (bileşik 3) etanol (bileşik 1) tarafından tercih edilen solvasyon parametresi $\delta x_{1,3}$ olarak tanımlanır (Denklem (4.27)) (Marcus, 2002, 2008, 2017). $\delta x_{1,3}$ pozitif ise kumarin tercihen etanol ile çözülür. Aksine, bu parametre negatifse kumarin tercihen su ile çözülür. $\delta x_{1,3}$ değerleri, daha önce açıklandığı gibi (Marcus, 2002, 2008, 2017) (Denklem 4.28 - 4.31) dayalı olarak ters Kirkwood-Buff integrallerinden (IKBI) elde edilir. Burada, kesin V_{cor} değerleri, 6-metil kumarin etrafındaki her iki çözücünün, yani etanolün ve suyun lokal mol fraksiyonlarına bağlı olduğundan, yineleme gerektirir. Bu, $x_{1,3}^L$ 'yi değişken olmayan bir V_{cor} değeri elde edilene kadar yeniden hesaplamak için denklem (4.27), (4.28) ve (4.31)'deki $\delta x_{1,3}$ ve V_{cor} 'un değiştirilmesiyle gerçekleştirilir.

Şekil 4.12, 298,15 K’de saf sudan {etanol (1) + su (2)} karışımlarına kumarin transferinin Gibbs enerjilerini göstermektedir.



Şekil 4.12. 6-metil kumarin (3)’in saf sudan (2) {etanol (1) + su (2)} karışımlarına $T = 298,15 \text{ K}$ ’de transferinin gibbs enerjisi.

Bu değerler, Çizelge 4.9’da rapor edilen çözünürlük değerlerinden denklem (4.35) kullanılarak hesaplanmıştır.

$\Delta_{tr}G_{3,2 \rightarrow 1+2}^\circ$ değerleri, ayarlanmış $r^2 = 0,997$, tipik hata = 0,238 ve $F = 854,6$ ile denklem (4.47)’de gösterilen bölüm polinomuyla ilişkilendirilmiştir.

$$\Delta_{tr}G_{3,2 \rightarrow 1+2}^\circ = \frac{-0.04 - 33.23x_1 - 248.69x_1^2}{1 + 0.73x_1 + 24.61x_1^2 - 7.28x_1^3} \quad (4.47)$$

Çizelge 4.14’te rapor edilen D değerleri, $x_1 = 0,05$ ’lik adımlarla çözülen Denklem (4.47)’nin birinci türevinden hesaplanmıştır. {etanol (1) + su (2)} karışımları için Q , $RT\kappa_T$, $\bar{V}_1$ ve $\bar{V}_2$ değerleri literatürden alınmıştır (Delgado vd., 2013; Jiménez vd., 2014). $\bar{V}_3$, Fedors yöntemiyle hesaplanmış, yani $125,7 \text{ cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ olarak kabul edilmiştir (Çizelge 4.10).

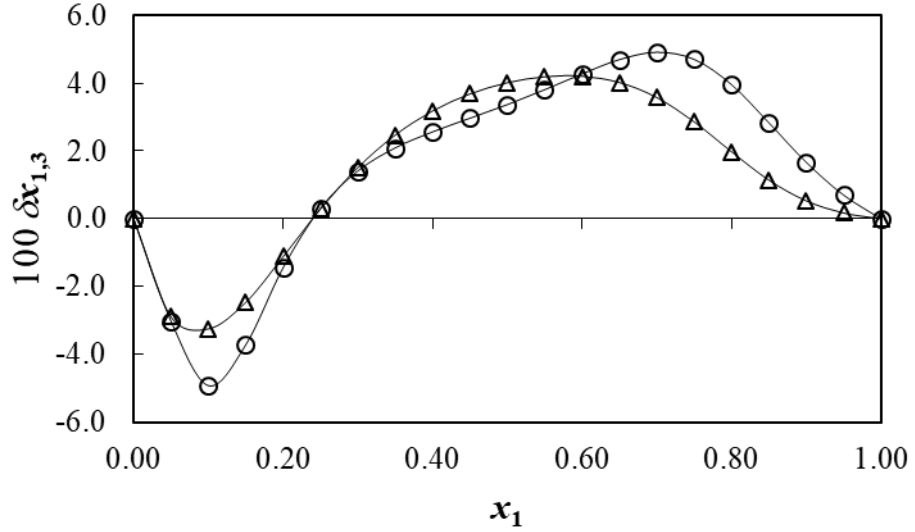
Çizelge 4.14. 6-metil kumarin (3)'in {etanol (1) + su (2)} karışımlarında $T = 298,15$ K'de tercihli çözünmesiyle ilgili bazı özellikler.

x_1^a	$D / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$G_{1,3} / \text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$	$G_{2,3} / \text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$	$V_{\text{cor}} / \text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$	$100 \delta x_{1,3}$
0,00	-33,20	-366,6	-124,6	663	0,00
0,05	-46,89	-486,6	-181,1	677	-3,02
0,10	-44,76	-479,9	-243,8	699	-4,92
0,15	-35,65	-408,3	-278,5	743	-3,72
0,20	-26,45	-331,6	-286,6	795	-1,44
0,25	-19,41	-272,1	-281,4	842	0,31
0,30	-14,53	-231,0	-273,0	885	1,41
0,35	-11,27	-204,0	-266,6	925	2,09
0,40	-9,11	-186,5	-264,6	963	2,57
0,45	-7,70	-175,2	-268,0	1001	2,97
0,50	-6,77	-167,9	-277,7	1038	3,37
0,55	-6,16	-163,0	-294,3	1076	3,81
0,60	-5,79	-159,5	-318,1	1113	4,27
0,65	-5,56	-156,5	-347,8	1150	4,70
0,70	-5,45	-152,9	-378,7	1186	4,91
0,75	-5,43	-147,9	-400,8	1218	4,71
0,80	-5,46	-141,6	-402,3	1247	3,96
0,85	-5,55	-134,9	-379,8	1273	2,83
0,90	-5,67	-129,3	-341,9	1298	1,67
0,95	-5,83	-125,4	-301,2	1325	0,70
1,00	-6,02	-122,8	-265,2	1353	0,00

^a x_1 , 6-metil kumarin (3) içermeyen {etanol (1) + su (2)} karışımlarındaki etanol (1)'ün mol fraksiyonudur.

Çizelge 4.14, tüm çözücü sistemlerinde $G_{1,3}$ and $G_{2,3}$ değerlerinin negatif olduğunu göstermiştir. 6-metil kumarinin yarıçap değeri (r_3) 0,368 nm olarak hesaplanmıştır. Çizelge 4.14'te bildirilen değerleri elde etmek için korelasyon hacimleri üç kez yinelenmiştir. Ayrıca, bu çizelge 6-metil kumarinin etanol molekülleri tarafından tercih edilen solvasyon parametrelerini ($\delta x_{1,3}$) de özetlemiştir.

Şekil 4.13, karışımlardaki etanol oranına ilişkin 6-metil kumarinin $\delta x_{1,3}$ değerlerinin doğrusal olmayan değişimini göstermiştir. Başlangıçta, suya etanol eklenmesi, $0,00 < x_1 < 0,24$ bileşim aralığında 6-metil kumarinin $\delta x_{1,3}$ değerlerini negatif yapmıştır.



Şekil 4.13. 6-metil kumarin (○) ve kumarinin (Δ) etanol ile {etanol (1) + su (2)} karışımlarında $T = 298,15$ K’de tercih edilen çözme parametreleri (Cárdenas vd., 2013).

Maksimum negatif $\delta x_{1,3}$ değeri, $\delta x_{1,3} = -4.92 \times 10^{-2}$ ile $x_1 = 0,10$ karışımında elde edilmiştir. Bu $|1,0 \times 10^{-2}|$ ’den yüksektir ve gerçekleştirilen IKBI hesaplamalarındaki belirsizliklerin yayılmasının bir sonucundan ziyade 6-metil kumarinin su ile gerçek tercihli çözme etkilerinin bir sonucu olarak düşünülebilir (Ben–Naim, 1990; Marcus, 1990).

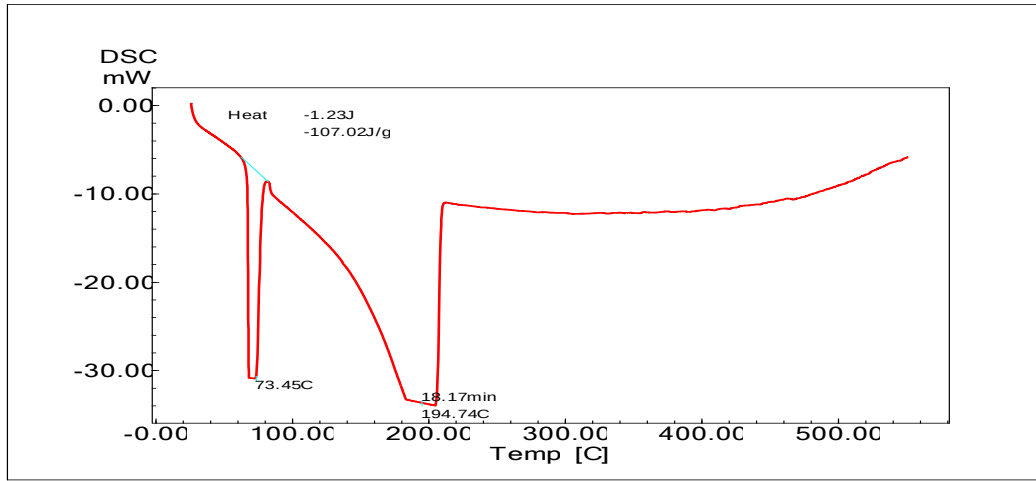
$0,24 < x_1 < 1,00$ bileşimine sahip karışımlarda 6-metil kumarin molekülleri etrafındaki etanolün lokal mol fraksiyonları, 6-metil kumarin içermeyen toplu karışımlardakinden daha yüksektir. Maksimum pozitif $\delta x_{1,3}$ değeri $\delta x_{1,3} = 4,91 \times 10^{-2}$ ile $x_1 = 0,70$ karışımında elde edilmiştir, bu da $|1,0 \times 10^{-2}|$ ’den yüksektir ve etanol ile tercihli çözme etkilerinin bir sonucu olarak da düşünülebilir (Ben–Naim, 1990; Marcus, 1990). 6-metil kumarinde asidik hidrojenlerin olmamasından dolayı, bu bileşim aralığında etanol molekülleri tarafından bu ilacın tercih edilmesinin bazı polarizasyon etkileri ve/veya zayıf dağılma etkileşimlerini içermesi olasıdır (Marcus, 2002).

Sonuç olarak, Şekil 4.13 kumarin (Cárdenas vd., 2013) ile 6-metil kumarinin tercihli çözünme sonuçlarının karşılaştırmasını göstermiştir. Görüldüğü gibi 6-metil kumarin için maksimum negatif ve pozitif $\delta x_{1,3}$ değerleri, onu daha az polar yapan metil grubunun bir sonucu olarak daha yüksektir ve dolayısıyla kumarine kıyasla hidrofobik hidrasyon için daha yüksek kapasiteye sahiptir. Ayrıca, bu metil grubunun, etanolce

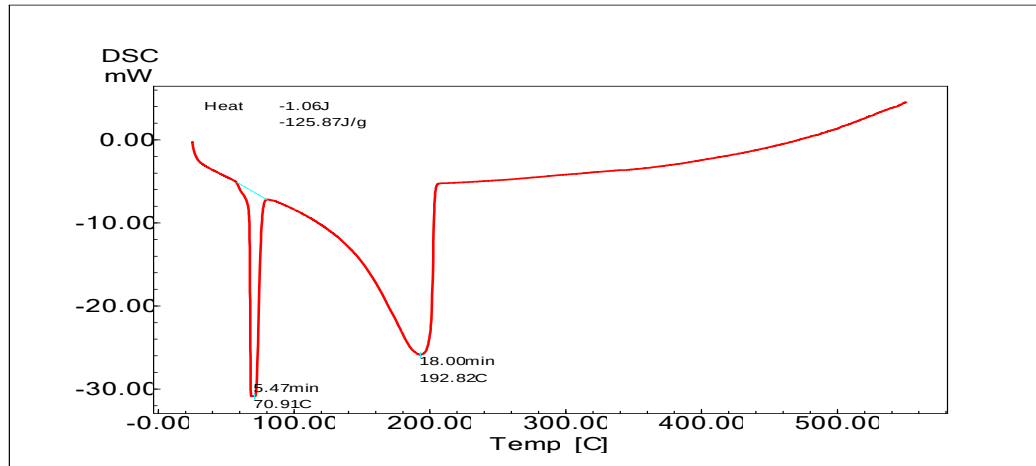
zengin karışımlarda 6-metil kumarin moleküllerini etanol molekülleri ile daha fazla ilişkilendirmesi beklenir.

4.3 Kumarinin Katı Faz Karakterizasyonu

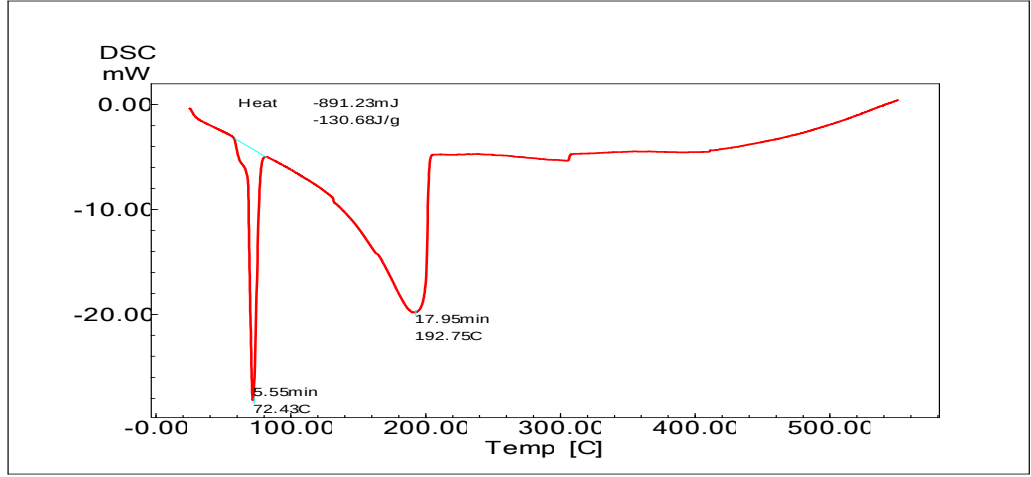
Kumarinin orijinal ve dengelenmiş formlarının doğasını belirlemek için, katı numuneler DSC analizi ile karakterize edilmiştir. Elde edilen DSC termogramları Şekil 4.14 – 4.17’de gösterilmiştir. Termogramlar incelendiğinde, kumarinin erimesine karşılık gelen 342 veya 343 K civarında endotermik pikler gözlenmiş ve literatürde bildirilen değerle aynı olduğu belirtilmiştir (Sabbah ve Watik, 1992; Matos vd., 2009; Huang vd., 2019).



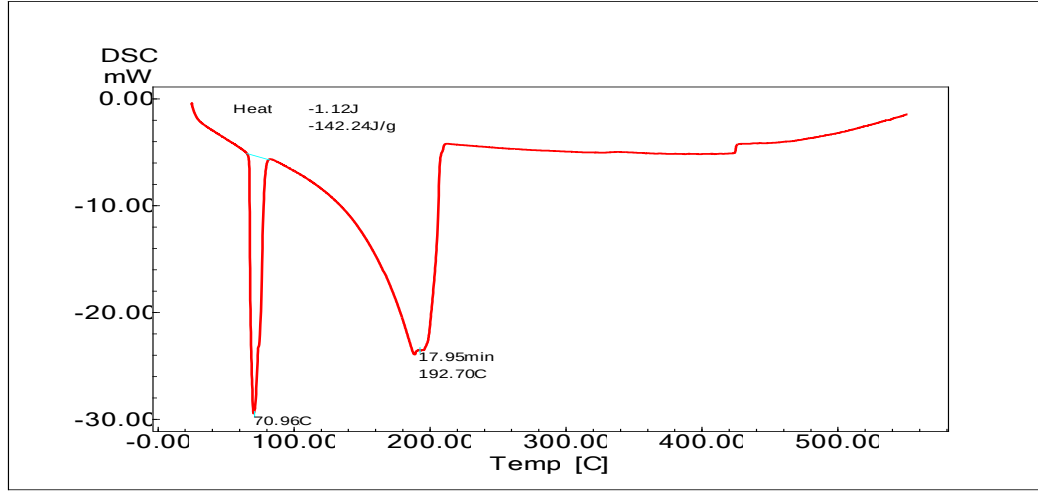
Şekil 4.14. Orijinal kumarinin DSC termogramı.



Şekil 4.15. Saf suda kristalize olan kumarinin DSC termogramı.

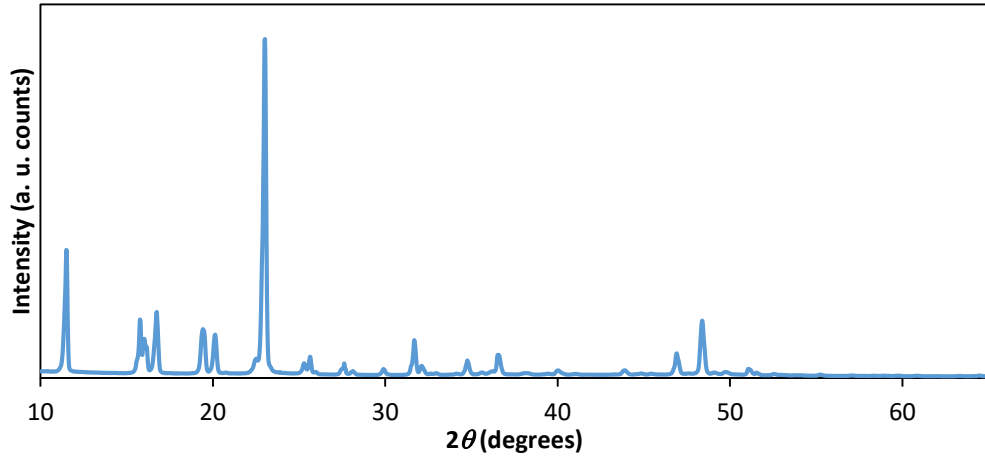


Şekil 4.16. Etanol-su karışımında (0,5:0,5) kristalize olan kumarinin DSC termogramı.

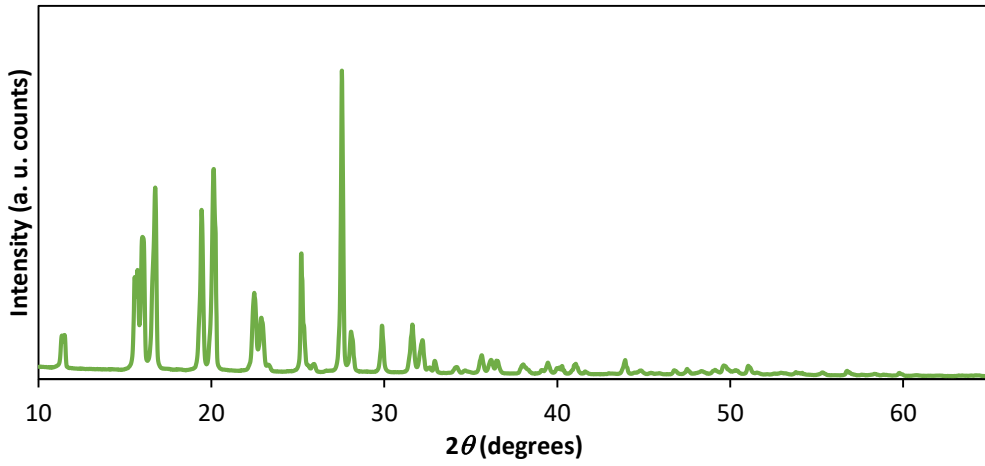


Şekil 4.17. Saf etanolde kristalize olan kumarinin DSC termogramı.

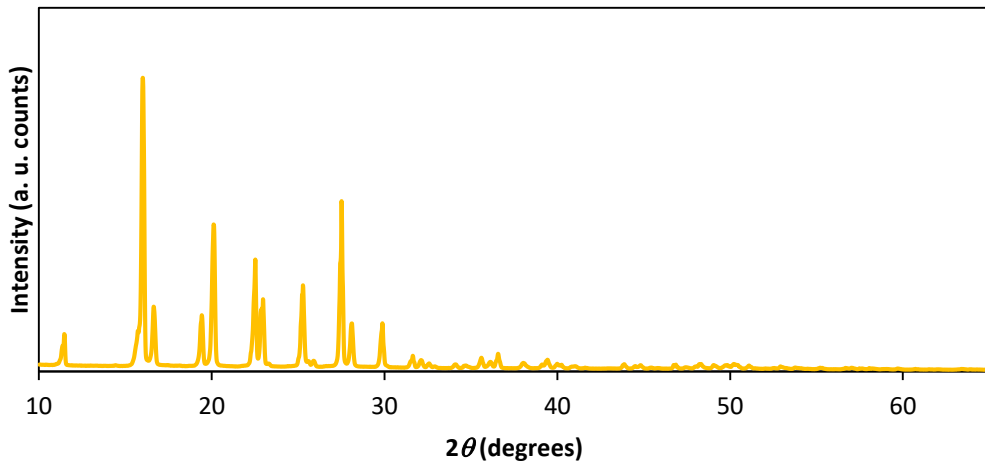
Hem orijinal hem de saf su, su-etanol karışımı (0,5:0,5) ve saf etanol içinde dengelenmiş katı kumarinin kristal yapısını belirlemek için, katı numuneler XRD ile karakterize edilmiştir. Elde edilen XRD spektrumları Şekil 4.18 – 4.21’de gösterilmiştir. Spektrumlar incelendiğinde, kumarinin kristal formunda hiçbir değişikliğin olmadığı ve diğer olası kristal fazlar ile bağlantılı hiçbir pikin gözlenmediği belirtilmiştir. Ayrıca karakteristik piklerin konumlarının tüm numunelerde aynı ve gözlemlenen XRD spektrumlarının literatürde daha önce bildirilenlere çok benzer olduğu tespit edilmiştir (Umashankar vd., 2015; Chen vd., 2018; Huang vd., 2019).



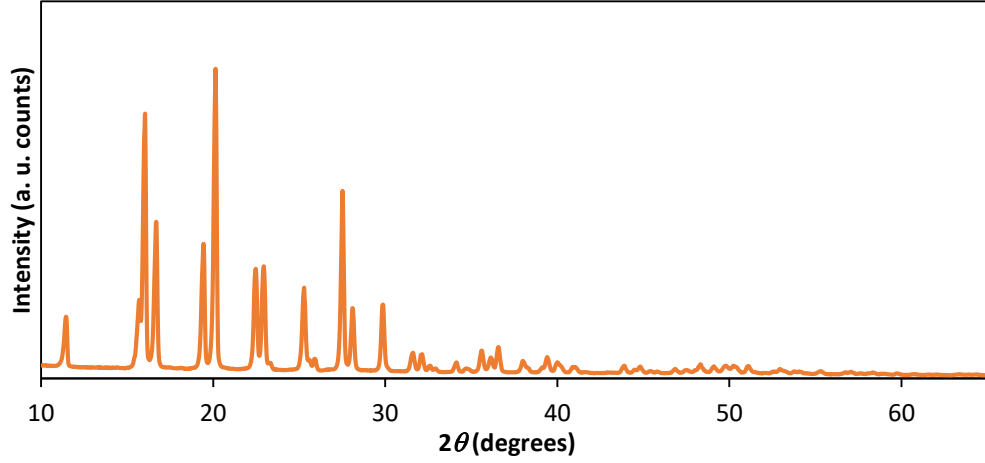
Şekil 4.18. Orijinal kumarinin XRD spektrumu.



Şekil 4.19. Saf suda kristalize olan kumarinin XRD spektrumu.

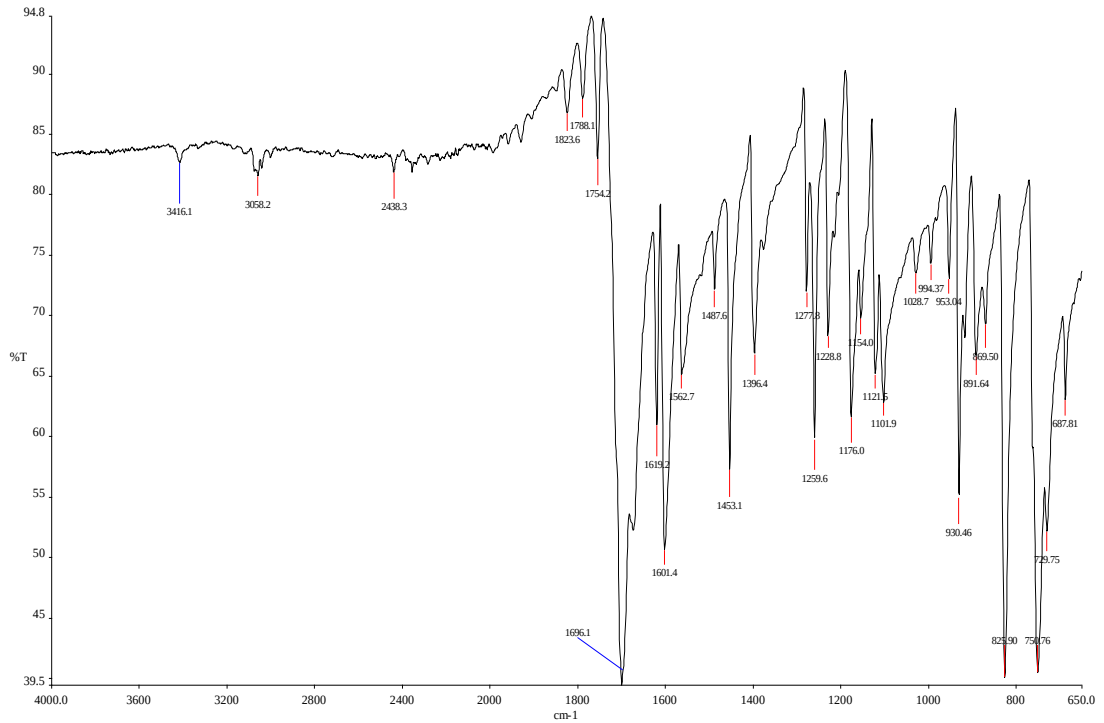


Şekil 4.20. Etanol-su karışımında (0,5:0,5) kristalize olan kumarinin XRD spektrumu.

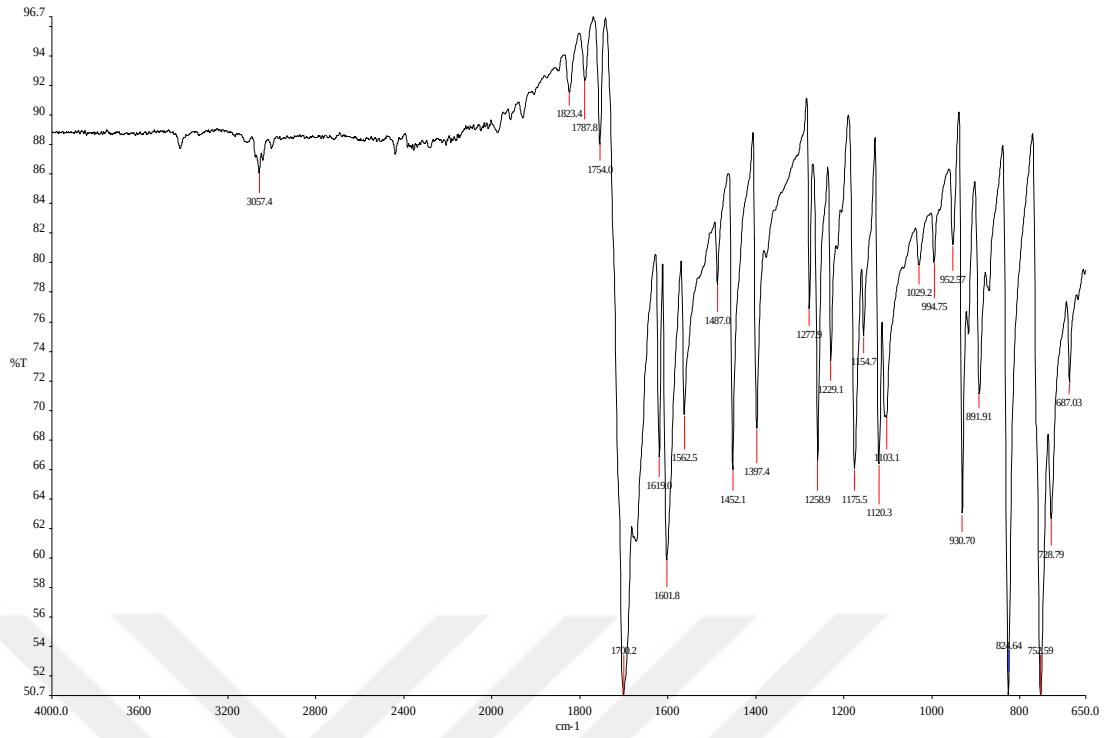


Şekil 4.21. Saf etanolde kristalize olan kumarinin XRD spektrumu.

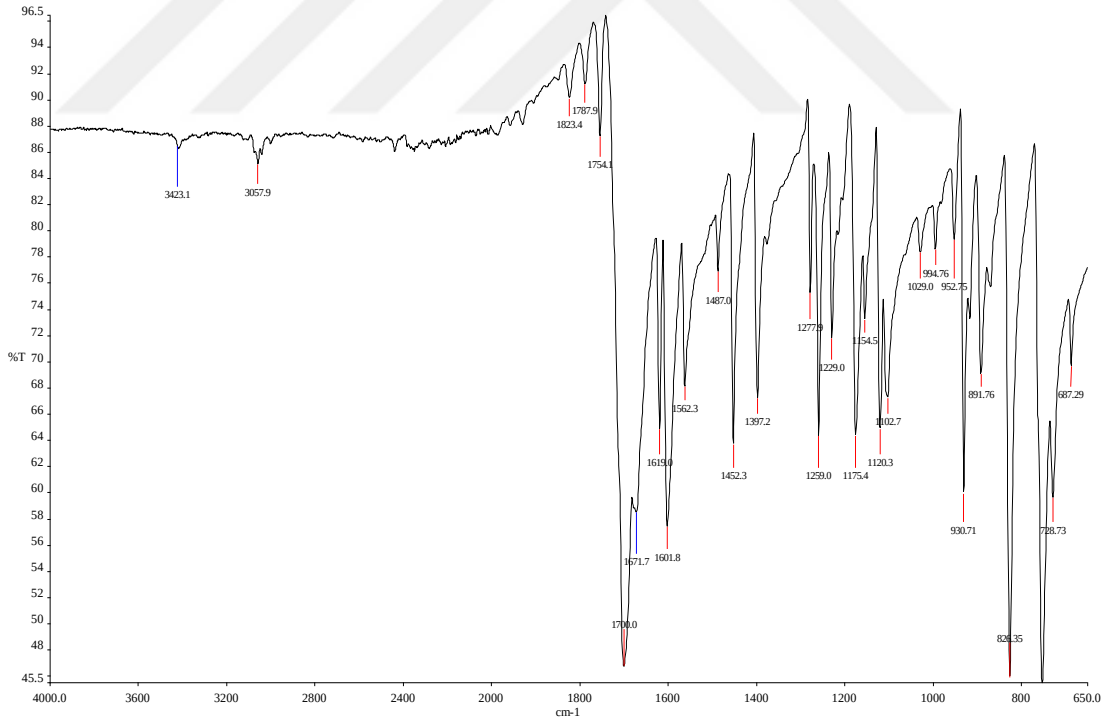
FT-IR, hem orijinal hem de saf su, su-etanol karışımı (0,5:0,5) ve saf etanol içinde dengelenmiş katı kumarinin doğasını doğrulamak için tamamlayıcı bir teknik olarak kullanılmış olup elde edilen FT-IR spektrumları Şekil 4.22 – 4.25'te gösterilmiştir. Spektrumlar incelendiğinde, orijinal kumarin ile dengelenmiş katı kumarinin aynı yapıya sahip olduğu ve literatürde bildirilenlerle uyum gösterdiği belirtilmiştir (Umashankar vd., 2015; Hashim vd., 2017). Sonuç olarak, kumarin kristal polimorfik geçişlere veya solvat oluşumuna maruz kalmamıştır.



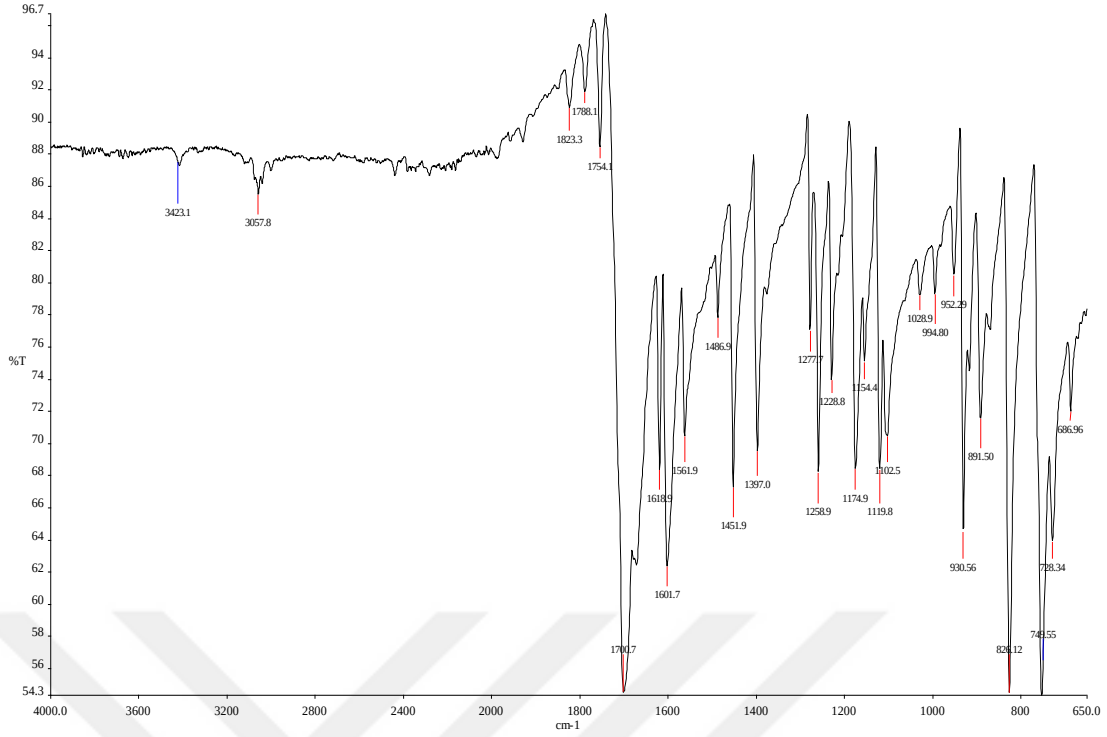
Şekil 4.22. Orijinal kumarinin FT-IR spektrumu.



Şekil 4.23. Saf suda kristalize olan kumarinin FT-IR spektrumu.



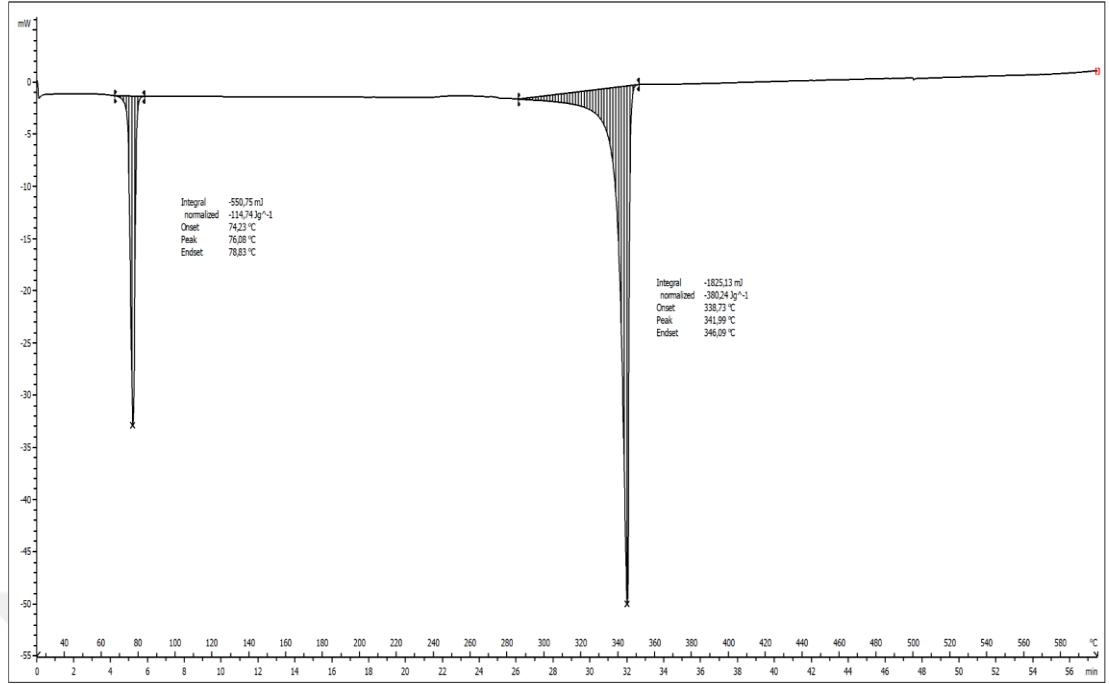
Şekil 4.24. Etanol-su karışımında (0,5:0,5) kristalize olan kumarinin FT-IR spektrumu.



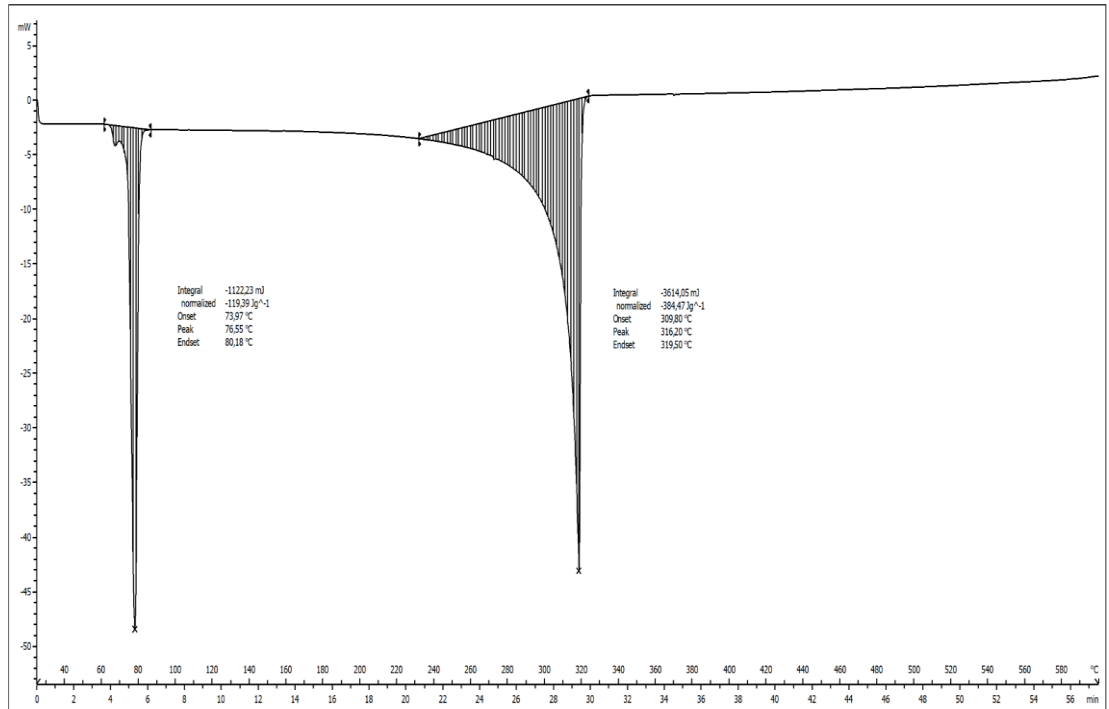
Şekil 4.25. Saf etanolde kristalize olan kumarinin FT-IR spektrumu.

4.4 6-Metil Kumarinin Katı Faz Karakterizasyonu

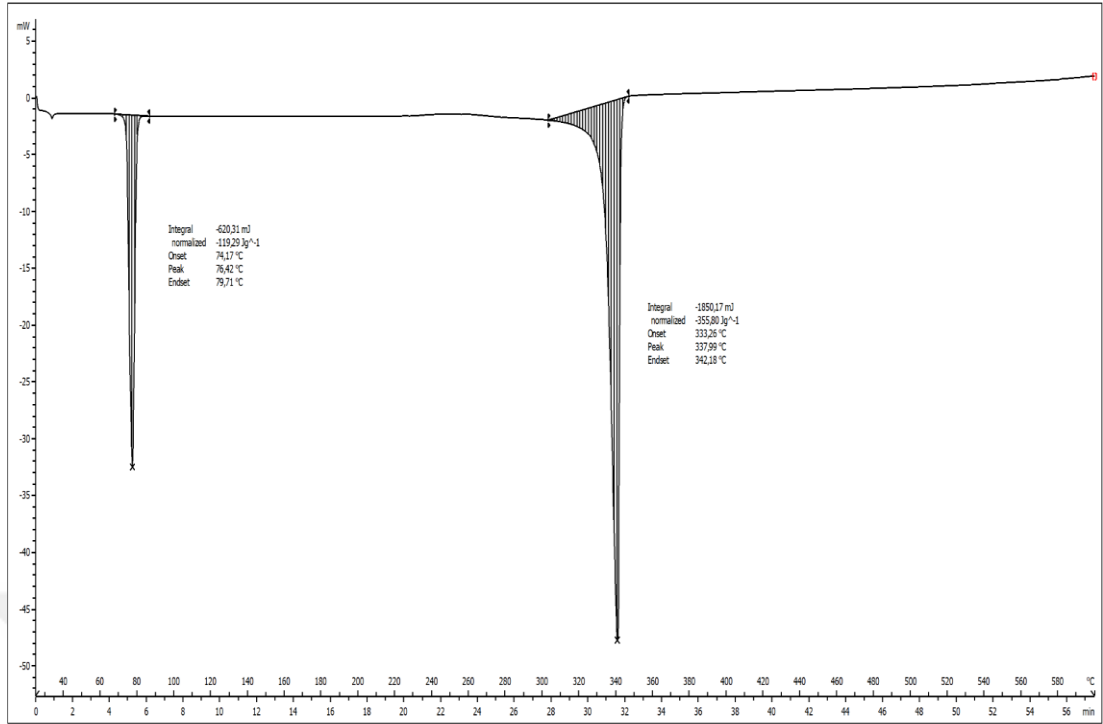
6-metil kumarinin orijinal ve dengelenmiş formlarının doğasını belirlemek için, katı numuneler DSC analizi ile karakterize edilmiştir. Elde edilen DSC termogramları Şekil 4.26 – 4.29’da gösterilmiştir. Termogramlar incelendiğinde, 6-metil kumarinin erimesine ve termal bozunmasına karşılık gelen iki endotermik pikin olduğu tespit edilmiştir. Gözlemlenen erime sıcaklığının başlangıcı (347,1 ile 347,6) K arasında değişirken; en yüksek pik sıcaklıkların (349,2 ile 350,0 K) arasında değişmekte olduğu ve bu sonucun, ABD Ulusal Tıp Kütüphanesi (URL-7) tarafından bildirilen değerle (349,7 K) neredeyse aynı olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, orijinal 6-metil kumarin numunesinin erime ısısı $19,12 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ olarak tespit edilmiş ve literatürde bildirilen değerle ($18,95 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) benzer sonuç verdiği gözlenmiştir (Cárdenas vd., 2013).



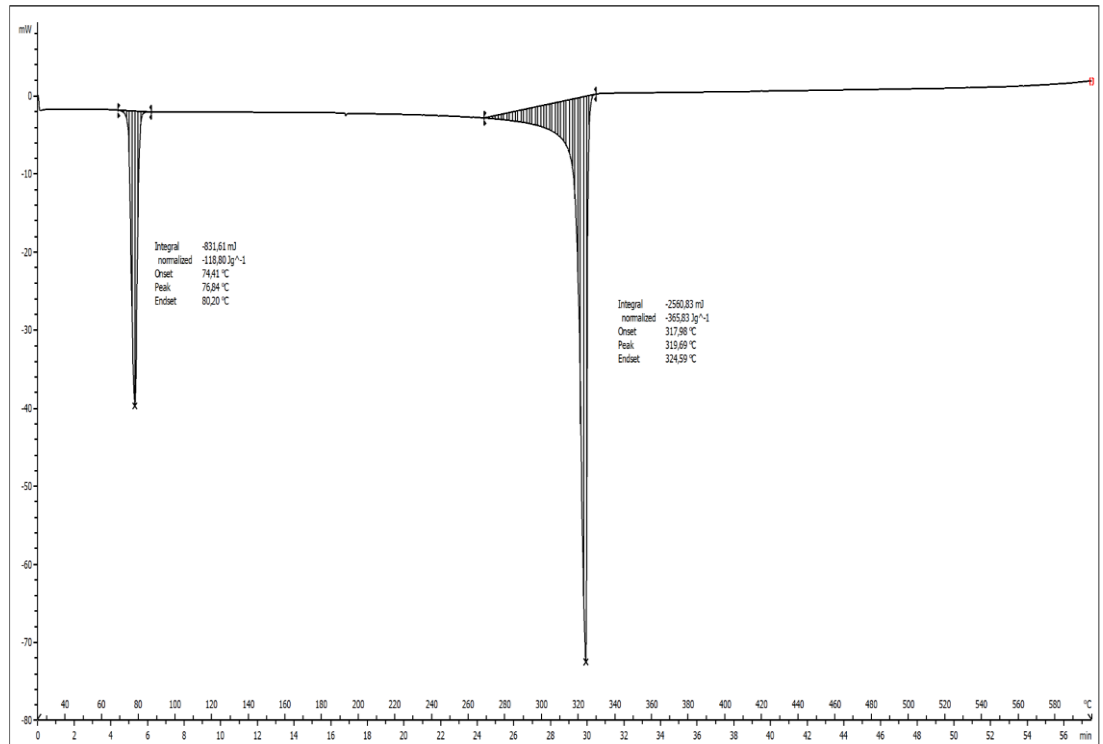
Şekil 4.26. Orijinal 6-metil kumarinin DSC termogramı.



Şekil 4.27. Saf suda kristalize olan 6-metil kumarinin DSC termogramı.

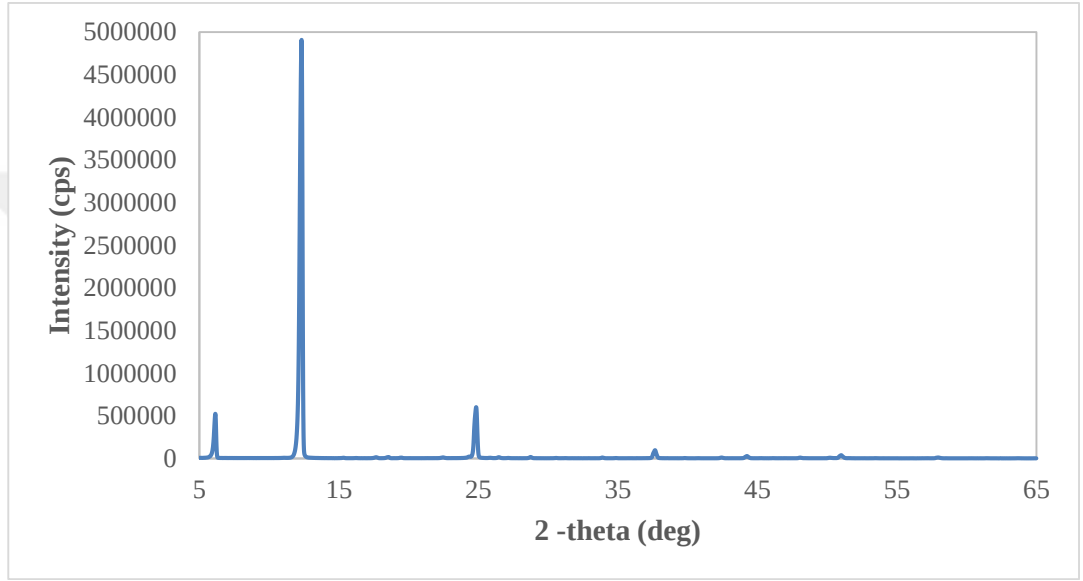


Şekil 4.28. Etanol-su karışımında (0,5:0,5) kristalize olan 6-metil kumarinin DSC termogramı.

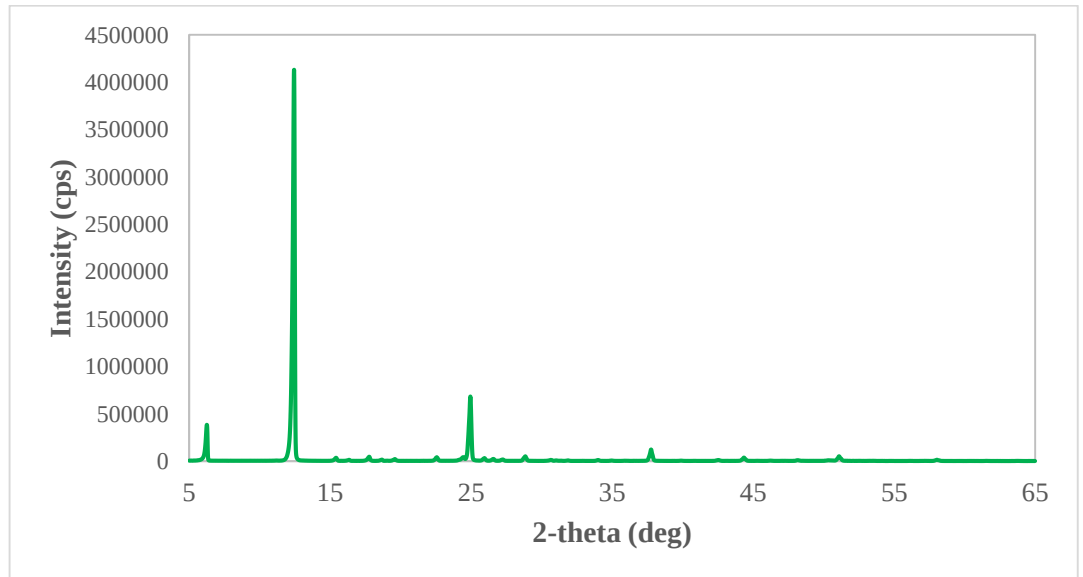


Şekil 4.29. Saf etanolde kristalize olan 6-metil kumarinin DSC termogramı.

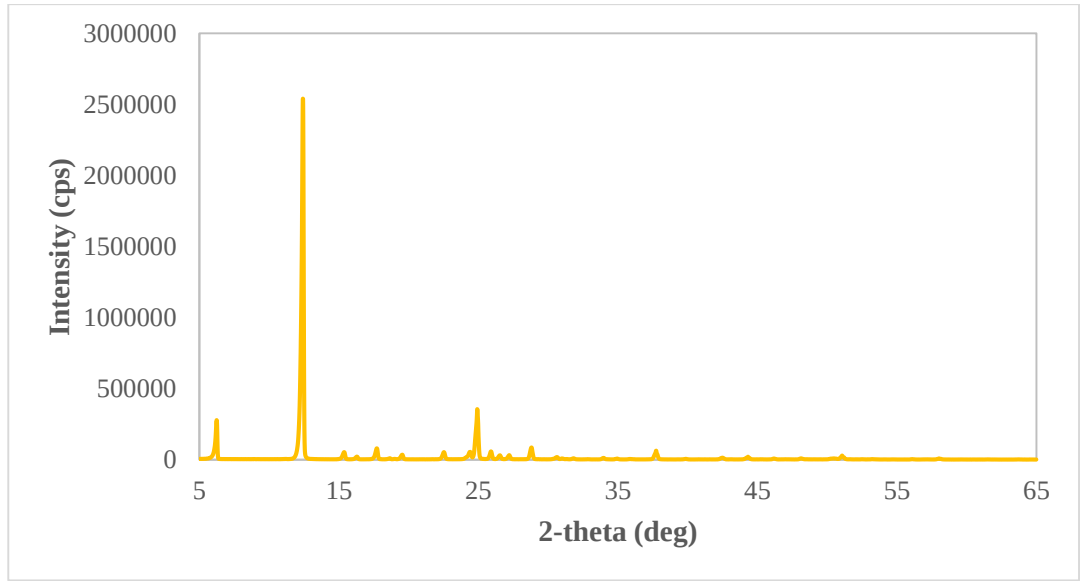
Hem orijinal hem de saf su, su-etanol karışımı (0,5:0,5) ve saf etanol içinde dengelenmiş katı 6-metil kumarinin kristal yapısını belirlemek için, katı numuneler XRD ile karakterize edilmiştir. Elde edilen XRD spektrumları Şekil 4.30 – 4.33’te gösterilmiştir. Spektrumlar incelendiğinde, 6-metil kumarinin kristal formunda hiçbir değişikliğin olmadığı ve karakteristik piklerin konumlarının tüm numunelerde aynı olduğu tespit edilmiştir. Böylece, 6-metil kumarinin, kristal polimorfik geçişlere veya solvat oluşumuna maruz kalmadığı belirtilmiştir.



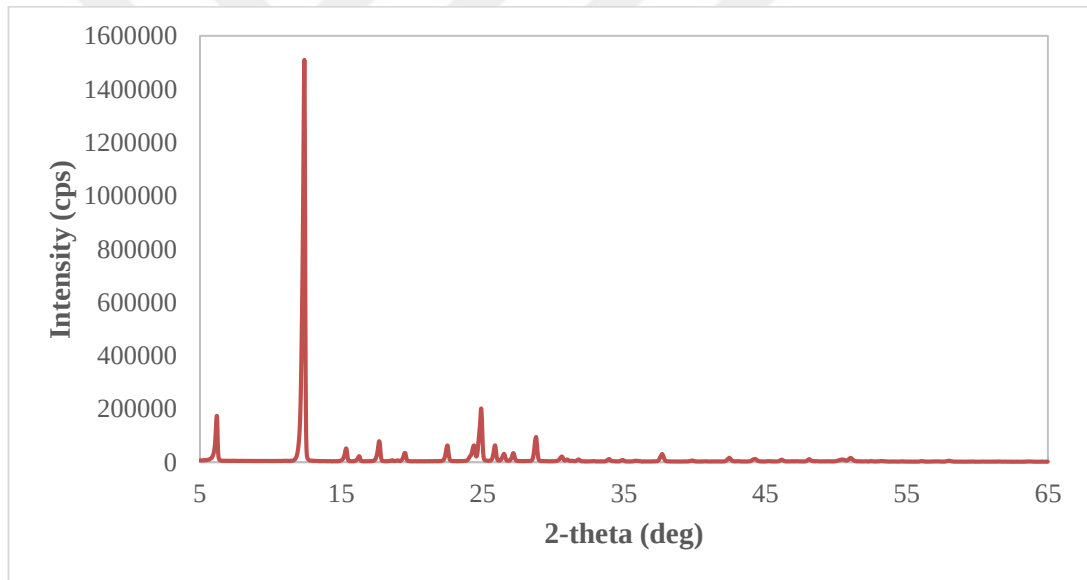
Şekil 4.30. Orijinal 6-metil kumarinin XRD spektrumu.



Şekil 4.31. Saf suda kristalize olan 6-metil kumarinin XRD spektrumu.



Şekil 4.32. Etanol-su karışımında (0,5:0,5) kristalize olan 6-metil kumarinin XRD spektrumu.



Şekil 4.33. Saf etanolde kristalize olan 6-metil kumarinin XRD spektrumu.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kumarin ve 6-metil kumarinin {etanol (1) + su (2)} karışımlarındaki çözünme özellikleri, çözücü bileşimine büyük ölçüde bağlı olduğunu göstermiştir. Bu karışımlardan elde edilen kumarin ve 6-metil kumarinin deneysel çözünürlük değerleri, klasik Jouyban-Acree modeli ve diğer iyi bilinen korelasyon modelleri ile yeterince ilişkilendirilmiştir. Görünür termodinamik çözünme ve karıştırma miktarları da van't Hoff ve Gibbs denklemlerine göre hesaplanmıştır. Bu karışımlarda kumarin için entalpi-entropi ilişkisinin, saf sudan $w_1 = 0,10$ karışımına negatif eğimli ancak bu karışımdan saf etanole pozitif eğimli olan entalpi - Gibbs çözünme enerjisi grafiğinde doğrusal olmadığını göstermiştir. Bu kapsamda, kumarin transfer prosesleri için suca zengin karışımlarda entropi, $0,10 \leq w_1 \leq 1,00$ karışımlarında ise entalpi yürütücü mekanizma olarak gözlemlenmiştir. Ayrıca kumarinin su bakımından zengin karışımlarda tercihen su ile çözülürken, $0,23 < x_1 < 1,00$ karışımlarında tercihen etanol ile çözüldüğü belirtilmiştir. Benzer şekilde, 6-metil kumarin için entalpi-entropi ilişkisi, saf sudan $w_1 = 0,20$ karışımına ve $w_1 = 0,90$ karışımdan saf etanole negatif ancak $0,20 < w_1 < 0,90$ aralığında pozitif eğimli olan entalpi - Gibbs çözünme enerjisi grafiğinde doğrusal değildir; bu da çözücü karışımlarının bileşimi ile ilgili farklı transfer mekanizmalarını göstermiştir. Ayrıca, 6-metil kumarinin su açısından zengin karışımlarda tercihen su ile çözülürken, $T = 298,15$ K'da $0,24 < x_1 < 1,00$ aralığındaki karışımlarda tercihen etanol ile çözüldüğü tespit edilmiştir. Son olarak, sunulan termodinamik sonuçların, kumarin ve 6-metil kumarini içeren farklı fiziksel ve kimyasal süreçlerin optimize edilmesinde faydalı olabileceği belirtilmiştir.

KAYNAKLAR

- Acree, W.E. ve Bertrand, G.L., 1977. Thermochemical investigations of nearly ideal binary solvents. 3. Solubility in systems of nonspecific interactions, *Journal of Physical Chemistry*, 81, 12, 1170–1173.
- Acree, W.E. ve Rytting, J.H., 1982. Solubility in binary solvent systems. I: Specific versus nonspecific interactions, *Journal Pharmaceutical Sciences*, 71, 2, 201-205.
- Acree, W.E. ve Rytting, J.H., 1983a. Solubility in binary solvent systems. III: Predictive expressions based on molecular surface areas, *Journal Pharmaceutical Sciences*, 72, 3, 292-296.
- Acree, W.E. ve Rytting, J.H., 1983b. Solubility in binary solvent systems. IV, Prediction of naphthalene solubilities using the LNJIFAC group contribution model, *International Journal of Pharmaceutics*, 13, 2, 197-204.
- Acree, W.E., 1992. Mathematical representation of thermodynamic properties: Part 2. Derivation of the combined nearly ideal binary solvent (NIBS)/Redlich-Kister mathematical representation from a two-body and three-body interactional mixing model, *Thermochimica Acta*, 198, 71-79.
- Acree, W.E. ve Tucker, S.A., 1994. Thermochemical investigations of hydrogen-bonded solutions Part 6. Comparison of mobile order theory versus Kretschmer-Wiebe association model for describing anthracene solubilities in binary hydrocarbon+alcohol solvent mixtures, *Fluid Phase Equilibria*, 102, 1, 17-29.
- Akay, S., Kayan, B. ve Martínez, F., 2021a. Dissolution thermodynamics and preferential solvation of 2,4-dinitrotoluene in (ethanol + water) mixtures, *Journal of Molecular Liquids*, 330, 115675.
- Akay, S., Kayan, B. ve Martínez, F., 2021b. Solubility of fluconazole in (ethanol + water) mixtures: Determination, correlation, dissolution thermodynamics and preferential solvation, *Journal of Molecular Liquids*, 333, 115987.
- Akay, S., Kayan, B. ve Martínez, F., 2021c. Solubility, dissolution thermodynamics and preferential solvation of 4-nitroaniline in (ethanol + water) mixtures, *Physics and Chemistry of Liquids*, 59, 6, 956–968.
- Akay, S., Kayan, B., Jouyban, A. ve Martínez, F., 2021d. Solubility and dissolution thermodynamics of 5-fluorouracil in (ethanol + water) mixtures, *Journal of Molecular Liquids*, 333, 116038.
- Akay, S., Kayan, B., Jouyban, A., Martínez, F. ve Acree, W.E., 2021e. Equilibrium solubility of vanillin in some (ethanol + water) mixtures: determination, correlation, thermodynamics and preferential solvation, *Journal of Molecular Liquids*, 342, 117529.

- Akay, S., Kayan, B., Jouyban, A., Martínez, F. ve Acree, W.E., 2021f. Solubility of coumarin in (ethanol + water) mixtures: Determination, correlation, thermodynamics and preferential solvation, *Journal of Molecular Liquids*, 339, 116761.
- Aminabhavi, T.M. ve Munk, P., 1979. Preferential adsorption onto polystyrene in mixed solvent systems, *Macromolecules*, 12, 4, 607-613.
- Arakawa, T., Kita, Y. ve Koyama, A.H., 2008. Solubility enhancement of gluten and organic compounds by arginine, *International Journal of Pharmaceutics*, 355, 220–223.
- Barton, A.F.M., 1991. *Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters*, 2nd ed., CRC Press, New York, USA.
- Barrante, J.R., 1998. *Applied Mathematics for Physical Chemistry*, 2nd ed., Prentice Hall, Inc., Upper Saddle River, New Jersey, USA.
- Barzegar-Jalali, M. ve Jouyban-Gharamaleki, A., 1997. A general model from theoretical cosolvency models, *International Journal of Pharmaceutics*, 152, 247–250.
- Ben-Naim, A., 1988. Theory of preferential solvation of nonelectrolytes, *Cell Biophys*, 12, 255-269.
- Ben-Naim, A., 1990. Preferential solvation in two- and in three-component systems, *Pure and Applied Chemistry*, 62, 25-34.
- Bevington, P.R., 1969. *Data Reduction and Error Analysis for the Physical Sciences*, McGraw-Hill Book, Co., New York, USA.
- Bustamante, P., Romero, S. ve Reillo, A., 1995. Thermodynamics of paracetamol in amphiprotic and amphiprotic-aprotic solvent mixtures, *Pharmacy and Pharmacology Communications*, 1, 505-507.
- Bustamante, P., Romero, S., Peña, A., Escalera, B. ve Reillo, A., 1998. Nonlinear enthalpy-entropy compensation for the solubility of drugs in solvent mixtures: paracetamol, acetanilide and nalidixic acid in dioxane-water, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87, 1590-1596.
- Cardenas, P.A., Baena, Y., Aragón, D.M., Jiménez-Kairuz Á.F. ve Martínez, F., 2013. Solution Thermodynamics of 6-methylcoumarin in aqueous media at several pH values, *Latin American Journal of Pharmacy*, 32, 6, 793–801.
- Cardenas, Z.J., Jiménez, D.M., Delgado, D.R., Almanza, O.A., Jouyban, A., Martínez, F. ve Acree Jr., W.E., 2017. Solubility and preferential solvation of some n-alkyl parabens in methanol + water mixtures at 298.15 K, *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 108, 26–37.

- Cardenas-Torres, R.E., Ortiz, C.P., Acree, W.E., Jouyban, A., Martinez, F. ve Delgado, D.R., 2022. Thermodynamic study and preferential solvation of sulfamerazine in acetonitrile + methanol cosolvent mixtures at different temperatures, *Journal of Molecular Liquids*, 349, 118172.
- Carstensen, J.T., 1996. *Modeling and Data Treatment in the Pharmaceutical Sciences*, Technomic Publishing Co., Inc., Lancaster (PA).
- Chen, K.L., Liu, H.T., Yu, J.H., Tung, Y.H., Chou, Y.S., Yang, Ch.Ch., Wang, J.Sh., Shen, J.L. ve Chiu, K.Ch., 2018. Characterization of coumarin-6 polycrystalline films growth from vacuum deposition at various substrate temperatures, *Scientific Reports*, 8, 16740.
- Connors, K.A., 2002. *Thermodynamics of Pharmaceutical Systems: An Introduction for Students of Pharmacy*, Wiley–Interscience, Hoboken, NJ.
- Constable, D.J., Jimenez-Gonzalez, C. ve Henderson, R.K., 2007. Perspective on solvent use in the pharmaceutical industry, *Organic Process Research & Development*, 11, 133–137.
- Dadmand, S., Kamari, F., Acree Jr., W.E. ve Jouyban, A., 2019. Solubility prediction of drugs in binary solvent mixtures at various temperatures using a minimum number of experimental data points, *AAPS PharmSciTech*, 20, 1, 10.
- Delgado, D.R., Peña, M.A. ve Martínez, F., 2013. Preferential solvation of acetaminophen in ethanol + water solvent mixtures according to the inverse Kirkwood-Buff integrals method, *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 42, 298–314.
- Delgado, D.R., Almanza, O.A., Martínez, F., Peña, M.A., Jouyban, A. ve Acree Jr., W.E., 2016. Solution thermodynamics and preferential solvation of sulfamethazine in (methanol + water) mixtures, *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 97, 264–276.
- European Pharmacopeia (EP), Supplement 10.8, 02 Method Of Analysis, 2.2 Physical And Physicochemical Methods, 2.2.34. Thermal Analysis.
- European Pharmacopeia (EP), Supplement 10.8, 02 Method Of Analysis, 2.9 Pharmaceutical Technical Procedures, 2.9.33. Characterisation Of Crystalline And Partially Crystalline Solids By X-ray Powder Diffraction.
- European Pharmacopeia (EP), Supplement 10.8, 04 Reagents, 4.1.1. Reagents, Coumarin.
- European Pharmacopeia (EP), Supplement 10.8, 05 General Texts, 5.11. Characters in Monographs, Solubility.
- Fedors, R.F., 1974. A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids, *Polymer Engineering & Science*, 14, 147-154.

- Gong, Y., Grant, D.J.W. ve Brittain, H.G., 2007. Solvent Systems and Their Selection in Pharmaceuticals and Biopharmaceutics, Principles of Solubility, 1-27, New York, USA.
- Hashim, F.J., Hussain, S.M. ve Shawkat, M.S., 2017. Separation, characterization and anticoagulant activity of coumarin and its derivatives extracted from *Melilotus officinalis*, Biosciences Biotechnology Research Asia, 14, 13–23.
- Higuchi, T., 1949. Solubility. In: Lyman R (ed.), Pharmaceutical Compounding and Dispensing, Lippincott Philadelphia, 176–177.
- Higuchi, T. ve Connors, K.A., 1965. Phase solubility techniques, Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation, 4, 117–212.
- Hilderbrand, J.H. and Scott, R.L., 1950. Solubility of Nonelectrolytes, 3rd edn. Reinhold Pub., New York, USA.
- Huang, X., Wang, J., Hao, H., Ouyang, J., Gao, Y., Bao, Y., Wang, Y. ve Yin, Q., 2015. Determination and correlation of solubility and solution thermodynamics of coumarin in different pure solvents, Fluid Phase Equilibria, 394, 148–155.
- Huang, X., Wang, J., Bairua, A.G. ve Hao, H., 2019. Solid–liquid phase equilibrium and mixing thermodynamic analysis of coumarin in binary solvent mixtures, Physics and Chemistry of Liquids, 57, 2, 204–220.
- Jabbari, M. ve Khosravi, N., 2018. Solubility behavior, dissolution thermodynamics and solute–solvent intermolecular interactions of a solid antioxidant product in water + isopropanol liquid mixtures from 298.15 to 320.15 K, Journal of the Iranian Chemical Society, 15, 2431–2439.
- Jiménez, D.M., Cárdenas, Z.J., Delgado, D.R., Martínez, F. ve Jouyban, A., 2014. Preferential solvation of methocarbamol in aqueous binary cosolvent mixtures at 298.15 K, Physics and Chemistry of Liquids, 52, 726–737.
- Jouyban-Gharamaleki, A., Hanaee, J., 1997. A novel method for improvement of predictability of the CNIBS/RK equation, International Journal of Pharmaceutics, 154, 2, 245–247.
- Jouyban-Gharamaleki, A., 1998. The modified Wilson model and predicting drug solubility in water-cosolvent mixtures, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 46, 1058-1061.
- Jouyban-Gharamaleki, A., Valace, L., Barzegar-Jalali, M., Clark, B.J. ve Acree, W.E., 1999. Comparison of various cosolvency models for calculating solute solubility in water–cosolvent mixtures, International Journal of Pharmaceutics, 177, 93-101.

- Jouyban-Gharamaleki, A., Dastmalchi, S., Chan, H.K., Hanaee, J., Javanmard, A. ve Barzegar-Jalali, M., 2001. Solubility prediction for furosemide in water-cosolvent mixtures using the minimum number of experiments, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 27, 577–583.
- Jouyban, A., Khoubnasabjafari, M., Chan, H.K, Clark, B.J. ve Acree, W.E., 2002a. Solubility prediction of anthracene in mixed solvents using a minimum number of experimental data, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 50, 21–25.
- Jouyban, A., Romero, S., Chan, H.K., Clark, B.J. ve Bustamante. P., 2002b. A cosolvency model to predict solubility of drugs at several temperatures from a limited number of solubility measurements, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 50, 594-599.
- Jouyban, A., Khoubnasabjafari, M. ve Acree, W.E., 2006a. Predicting solubility of anthracene in non-aqueous solvent mixtures using a combination of Jouyban-Acree and Abraham models, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 54, 1124-1130.
- Jouyban, A., Khoubnasabjafari, M., Chan, H.K. ve Acree, W.E., 2006b. Mathematical representation of solubility of amino acids in binary aqueous-organic solvent mixtures at various temperatures using the Jouyban-Acree model, *Pharmazie*, 61, 789-792.
- Jouyban, A., Fakhree, M.A. ve Shayanfar, A., 2008a. Solubility prediction methods for drug/drug like molecules, *Recent Patents on Chemical Engineering*, 1, 3, 220–231.
- Jouyban, A., 2008b. Review of the cosolvency models for predicting solubility of drugs in water-cosolvent mixtures, *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 11, 32-57.
- Jouyban, A., 2010. *Handbook of Solubility Data for Pharmaceuticals*, CRC Press, Boca Raton.
- Jouyban, A. ve Acree, W.E., 2018. Mathematical derivation of the Jouyban-Acree model to represent solute solubility data in mixed solvents at various temperatures, *Journal of Molecular Liquids*, 256, 541-547.
- Jouyban, A., 2019. Review of the cosolvency models for predicting drug solubility in solvent mixtures: An update, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22, 466-485.
- Jouyban, A., Acree, W.E. ve Martínez, F., 2020a. Dissolution thermodynamics and preferential solvation of ketoconazole in some {ethanol (1) + water (2)} mixtures, *Journal of Molecular Liquids*, 313, 113579.
- Jouyban, K., Agha, E.M.H., Hemmati, S., Martinez, F., Kuentz, M. ve Jouyban, A., 2020b. Solubility of 5-aminosalicylic acid in N-methyl-2-pyrrolidone + water mixtures at various temperatures, *Journal of Molecular Liquids*, 310, 113143.

- Jouyban, A. ve Acree, W.E., 2021. A single model to represent physico-chemical properties of liquid mixtures at various temperatures, *Journal of Molecular Liquids*, 323, 115054.
- Khorsandi, M., Shekaari, H. ve 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.
- Kristl, A. ve Vesnaver, G., 1995. Thermodynamic investigation of the effect of octanol–water mutual miscibility on the partitioning and solubility of some guanine derivatives, *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*, 91, 995–998.
- Krug, R.R., Hunter, W.G. ve Grieger, R.A., 1976a. Enthalpy-entropy compensation. 1. Some fundamental statistical problems associated with the analysis of van't Hoff and Arrhenius data, *The Journal of Physical Chemistry*, 80, 2335–2341.
- Krug, R.R., Hunter, W.G. ve Grieger, R.A., 1976b. Enthalpy-entropy compensation. 2. Separation of the chemical from the statistical effect, *The Journal of Physical Chemistry*, 80, 2341–2351.
- Leffler, J.E. ve Grunwald, E. 1989. *Rates and Equilibria of Organic Reactions: As Treated by Statistical, Thermodynamic and Extrathermodynamic Methods*, Dover Publications Inc., New York, USA.
- Li, A. ve Yalkowsky, S.H., 1994. Solubility of organic solutes in ethanol/water mixtures, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83, 1735–1740.
- Marcus, Y., 1983. A quasi-lattice quasi-chemical theory of preferential solvation of ions, *Australian Journal of Chemistry*, 36, 1719-1738.
- Marcus, Y., 1990. Solubility and solvation in mixed solvent systems, *Pure and Applied Chemistry*, 62, 2069–2076.
- Marcus, Y., 1998. *The Properties of Solvents*, John Wiley & Sons, Chichester, UK.
- Marcus, Y., 2002. *Solvent Mixtures: Properties and Selective Solvation*, Marcel Dekker, Inc., New York, USA.
- Marcus, Y., 2008. On the preferential solvation of drugs and PAHs in binary solvent mixtures, *Journal of Molecular Liquids*, 140, 61–67.
- Marcus, Y., 2017. Preferential solvation of drugs in binary solvent mixtures, *Pharmaceutica Analytica Acta*, 8, 1000537.
- Martin, A., Newburger, J. ve Adjei, A.J., 1980. Extended Hildebrand solubility approach: solubility of theophylline in polar binary solvents, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69, 487-491.

- Martin, A. ve Miralles, M.J., 1982. Extended Hildebrand solubility approach: solubility of tolbutamide, acetohexamide, and sulfisomidine in binary solvent mixtures, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71, 439-442.
- Martin, A., 1993a, *Physical Pharmacy*, 4th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 223–224.
- Martin, A., Bustamante, P. ve Chun, A.H.C., 1993b. *Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
- Martínez, F., Peña, M.A. ve Bustamante, P., 2011. Thermodynamic analysis and enthalpy-entropy compensation for the solubility of indomethacin in aqueous and non-aqueous mixtures, *Fluid Phase Equilibria*, 308, 98-106.
- Matos, M.A.R., Sousa, C.C.S., Miranda, M.S., Morais, V.M.F. ve Liebman, J.F., 2009. Energetics of coumarin and chromone, *The Journal of Physical Chemistry B*, 113, 11216–11221.
- Mota, F.L., Carneiro, A.P., Queimada, A.J., Pinho, S.P. ve Macedo, E.A., 2009. Temperature and solvent effects in the solubility of some pharmaceutical compounds: Measurements and modeling, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 37, 3–4, 499–507.
- Pacheco, D.P. ve Martínez, F., 2007. Thermodynamic analysis of the solubility of naproxen in ethanol + water cosolvent mixtures, *Physics and Chemistry of Liquids*, 45, 581-595.
- Pena, M.A., Reillo, A., Escalera, B. ve Bustamante, P., 2006. Pharmaceutical nanotechnology: solubility parameter of drugs for predicting the solubility profile type within a wide polarity range in solvent mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 321, 155-161.
- Perlovich, G.L., Kurkov, S.V., Kinchin, A.N. ve Bauer-Brandl, A., 2004. Thermodynamics of solutions III: Comparison of the solvation of (+)-naproxen with other NSAIDs, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57, 411–420.
- Perry, R.H. ve Green, D., 1984. *Perry's Chemical Handbook. Physical and Chemical Data*, 6th ed., McGraw-Hill, New York, USA.
- Rubino, J.T., 1988. Cosolvents and cosolvency, in: J. Swarbrick, J.C. Boylan (Eds.) *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol 3, Marcel Dekker, Inc., New York, USA.
- Ruckenstein, E. ve Shulgin, I.L., 2003, Solubility of drugs in aqueous solutions Part 1. Ideal mixed solvent approximation, *International Journal of Pharmaceutics*, 258, 193-201.

- Ruidiaz, M.A., Delgado, D.R., Martínez, F. ve Marcus, Y., 2010. Solubility and preferential solvation of indomethacin in 1,4-dioxane + water solvent mixtures, *Fluid Phase Equilibria*, 299, 259–265.
- Sabbah, R. ve El Watik, L., 1992. Thermodynamic study of anthrone, coumarin and phenazine, *Journal of Thermal Analysis*, 38, 803–809.
- Sardari, F. ve Jouyban, A., 2013. Solubility of nifedipine in ethanol + water and propylene glycol + water mixtures at 293.2 to 313.2 K, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 52, 14353–14358.
- Santos, A.D., Morais, A.R.C., Melo, C., Lukasik, R.B. ve Lukasika, E.B., 2013. Solubility of pharmaceutical compounds in ionic liquids, *Fluid Phase Equilibria*, 356, 18–29.
- Subrahmanyam, C.V.S. ve Sarasija, S., 1997. Solubility behavior of carbamazepine in binary solvents. Extended Hildebrand solubility approach to obtain solubility and other parameters, *Pharmazie*, 52, 939–942.
- Shoghi, E., Fuguet, E., Rafols, C. ve Bosch, E., 2009. Kinetic and thermodynamic solubility values of some bioactive compounds, *Chemistry and Biodiversity*, 6, 1789–1795.
- Tomlinson, E., 1983. Enthalpy-entropy compensation analysis of pharmaceutical, biochemical and biological systems, *International Journal of Pharmaceutics*, 13, 115–144.
- Umashankar, T., Govindappa, M., Yarappa-Lakshmikantha, R. ve Padmalatha-Rai, S., 2015. Isolation and characterization of coumarin isolated from endophyte, *Alternaria Species -1* of *Crotalaria pallida* and its apoptotic action on HeLa cancer cell line, *Metabolomics*, 5, 4, 1000158.
- Vahdati, S., Shayanfar, A., Hanaee, J., Martínez, F., Acree, W.E. ve Jouyban, A., 2013. Solubility of carvedilol in ethanol+ propylene glycol mixtures at various temperatures, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 52, 16630–16636.
- Waterbeemd, H.V. ve Testa, B., 2008. Drug Bioavailability: Estimation of Solubility, Permeability, Absorption and Bioavailability, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim.
- Yalkowsky, S.H. ve Roseman, T.J., 1981. Solubilization of drugs by cosolvents. in: Yalkowsky, S.H. ed. *Techniques of Solubilization of Drugs*, Marcel Dekker, New York, USA.
- Yalkowsky, S.H., 1999. *Solubility and Solubilization in Aqueous Media*, American Chemical Society and Oxford University Press, New York, USA.

URL-1

<[https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical and Theoretical Chemistry Textbook Maps/Supplemental Modules \(Physical and Theoretical Chemistry\)/Equilibria/Solubility/Solubility and Factors Affecting Solubility](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_(Physical_and_Theoretical_Chemistry)/Equilibria/Solubility/Solubility_and_Factors_Affecting_Solubility)>

Eriřim Tarihi: 23.05.2022

URL-2 <<https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/ilac/ilac-ruhsatlandirma>>

Eriřim Tarihi: 23.05.2022

URL-3<https://cdn.istanbul.edu.tr/FileHandler2.ashx?f=ou--veteriner-Farmakoloji_ye-giris-ve-ilac-kavrami.pdf>

Eriřim Tarihi: 23.05.2022

URL-4<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12616289/>> Eriřim Tarihi: 24.05.2022

URL-5<<https://www.cancer.gov/search/results?swKeyword=coumarin>>

Eriřim Tarihi: 24.05.2022

URL-6 <<https://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/jecfa-flav/details/en/c/1163/>>

Eriřim Tarihi: 25.05.2022

URL-7 <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6-Methylcoumarin>>

Eriřim Tarihi: 12.06.2022

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Savaş COŞKUN

EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)

Lisans : Uludağ Üniversitesi, Kimya, 1996-2000

Yüksek Lisans : Aksaray Üniversitesi, 2019-2022

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLERİ

1. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Bölümü / Yaz Stajı 2000
2. Kimyager / İstanbul, Yılteks Tekstil 2003-2004
3. Arge Analitik Uzmanı / İstanbul, Fako İlaç 2004-2005
4. Arge Analitik Uzmanı / İstanbul, Bilim İlaç 2005-2015
5. Uzman Kimyager / Yalova, Aksa Akrilik Kimya 2015-2018
6. Arge Analitik Yöneticisi / Kocaeli, Onko İlaç 2018-2021
7. Kalite Kontrol Kıdemli Uzmanı / Yalova, Dem İlaç 2021-Devam Ediyor.

TEZDEN ÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler

1. Akay, S., Kayan, B., Coşkun, S., Jouyban, A., Martinez, F. ve Acree, W.E., 2022. Equilibrium solubility of 6-methylcoumarin in some (ethanol+water) mixtures: determination, correlation, thermodynamics and preferential solvation, Physics and Chemistry of Liquids, DOI: 10.1080/00319104.2022.2037135.



*Eğrensel düşünen
yereli gazeten...*