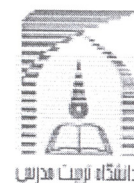


سلام الافضل

بسمه تعالی



دانشکده علوم پایه

تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از رساله دکتری

آقای مجید حاجی حسینی رساله واحدی خود را با عنوان: «انتقال فاز در شرایط بحرانی سیالات جهت استخراج و جداسازی زیرکونیم - هافنیوم و تهیه ذرات با اندازه نانومیکروی برخی ترکیبات دارویی با استفاده از داده های حلالیت در سیال فوق بحرانی» در تاریخ ۸۹/۶/۱۵ ارائه کردند.

اعضای هیات داوران نسخه نهایی این رساله را از نظر فرم و محتوا تایید کرده است و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه دکتری پیشنهاد می کند.

امضاء	رتبه	نام و نام خانوادگی	اعضای هیات داوران
	علمی	آقای دکتر نادر عزیززاده مطلق	۱- استاد راهنما
	استاد	آقای دکتر علیرضا خانجی	۲- استاد راهنمای دوم
	دانشیار	آقای دکتر میرفضل آ... موسوی	۳- استاد ناظر داخلی
	استاد	آقای دکتر ید... یمینی	۴- استاد ناظر داخلی
	استاد	آقای دکتر علی جباری	۵- استاد ناظر خارجی
	استاد	آقای دکتر علیرضا وطن آرا	۶- استاد ناظر خارجی
	استادیار	آقای دکتر ید... یمینی	۷- نماینده شورای تحصیلات تکمیلی

آیین نامه چاپ پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیتهای علمی - پژوهشی دانشگاه است بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده ۱: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله) ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه) عبارت ذیل را چاپ کند:

«کتاب حاضر، حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد/ رساله دکتری نگارنده در رشته
سال در دانشکده

سرکار خانم/جناب آقای دکتر ، مشاوره سرکار خانم/جناب آقای دکتر

و مشاوره سرکار خانم/جناب آقای دکتر از آن دفاع شده است.»

ماده ۳: به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اهدا کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تأدیه کند.

ماده ۵: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت بهای خسارت، دانشگاه می تواند خسارت مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند؛ به علاوه به دانشگاه حق می دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ۶: اینجانب دانشجوی رشته مقطع

تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی:

تاریخ و امضا:

آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش‌های علمی

دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهش‌های علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرح‌های تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان‌نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

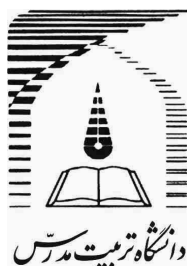
ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجوی مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان‌نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می باشد.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب و یا نرم افزار و یا آثار ویژه حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آئین‌نامه های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/۴/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.



دانشکده علوم پایه

رساله دوره دکتری شیمی (تجزیه)

انتقال فاز در شرایط بحرانی سیالات جهت استخراج و جداسازی زیرکونیوم - هافنیوم و تهیه ذرات با اندازه نانو و میکروی برخی ترکیبات دارویی با استفاده از داده‌های حلالیت در

سیالات فوق بحرانی

نگارنده

مجید حاجی حسینی

اساتید راهنما

دکتر نادر علیزاده مطلق

دکتر علیرضا خانچی

شهریور ۱۳۸۹

تقدیم به :

روح پدرم که در جانم است

مادرم که همواره دعایش روح من است

همسرم که یار روح و جان من است

تقدیر و تشکر

پاس خدای را عزوجل که همه چیز از اوست

استادان کرامی که همواره چون برادرانی مهربان مشتغالی کو دکانه زندگی مرا خط می کشیدند

همسرم که با صبر و بردباری مراد طی انجام دادن رساله همراهی کرد

دوستان باغ زندگی که همیشه مرا یاری کردند

چکیده

پدیده‌های انتقال فاز در حلالهایی مشاهده می‌گردد که دارای نقاط بحرانی جهت تک‌فاز شدن می‌باشند. در مرحله اول توسط افزایش دما و یا افزایش فشار و یا افزایش فشار و دما بصورت همزمان و یا در یک ترکیب درصد بخصوص، حلالها با هم تک فاز می‌شوند در مرحله بعد با کاهش دما و یا کاهش فشار و یا تغییر ترکیب درصد حلالها، محلول تک فاز به دو فاز جدا از یکدیگر تبدیل می‌شود. از این پدیده می‌توان جهت استخراج یک گونه خاص به داخل یکی از فازهای جدا شده استفاده نمود و یا می‌توان از این پدیده جهت تغییر قدرت حل‌کنندگی یکی از حلالها استفاده نمود. در سیال فوق بحرانی در مرحله اول با افزایش دما و فشار تا بالاتر از نقطه بحرانی قدرت حل‌کنندگی سیال افزایش یافته و می‌توان گونه مورد نظر را در سیال حل نمود و در مرحله بعد با شکست فشار و پخش کردن سیال قدرت حلالیت آن را ناگهان کاهش داد و بنابراین گونه بصورت ذرات بسیار ریز راسب می‌شود. در روش رسوب‌گیری با مایع ضد حلال (LAS) محلول آلی گونه مورد نظر با یک محلول آبی مخلوط می‌شود. حلال آلی تمایل بسیار زیادی به آب داشته در نتیجه با تغییر ترکیب درصد، قدرت حل‌کنندگی آن جهت گونه مورد نظر به سرعت کاهش یافته و گونه بصورت ذرات ریزی راسب می‌شود.

در بخش اول رساله از روش استخراج رمبشی با حلال گلووتارونیتریل جهت استخراج و جداسازی سریع، انتخابی و کمی دو عنصر زیرکونیوم و هافنیوم از محلول‌های آبی استفاده گردید. در استخراج رمبشی حلال آلی و آبی در دمای بحرانی به یک فاز همگن تبدیل می‌گردند. از آنجایی که میزان سطح تماس و نفوذ، فاکتورهای تعیین‌کننده سرعت استخراج در روش استخراج مایع - مایع می‌باشد، در روش استخراج رمبشی هر دو فاکتور از بین رفته و سرعت استخراج افزایش می‌یابد. حلال گلووتارونیتریل به دلیل داشتن دو گروه عاملی CN- در ساختمان شیمیایی خود توانایی تشکیل پیوند با یونهای فلزی را دارد و در شرایط دمای رمبش نظیر یک سیال بحرانی عمل می‌کند. یونهای زیرکونیوم و هافنیوم با چهار بار مثبت به دلیل داشتن دانسیته بار بالا تمایل بسیار زیادی جهت هیدرولیز و پلیمریزاسیون دارند. با پلیمریزاسیون این دو عنصر در آب، گروههای هیدروکسیل متصل به پلیمر فلزی با حلال گلووتارونیتریل تشکیل پیوند هیدروژنی داده و آبگریزی افزایش می‌یابد و پس از کاهش دما و جدایی فازها در فاز آلی استخراج می‌گردد. با بهینه نمودن شرایط پلیمریزاسیون و هیدرولیز در حضور فلزت قلیایی، قلیایی خاکی و عناصر واسطه در مدت زمان کمتر از دو دقیقه راندمان استخراج این دو عنصر به بیش از ۹۰ درصد خواهد رسید. در مرحله بعد در شرایطی که رفتار پلیمریزاسیون این دو عنصر متفاوت از یکدیگر باشد از حلال گلووتارونیتریل جهت جداسازی این دو عنصر استفاده شده است. با کنترل شرایط پلیمریزاسیون، هافنیوم از زیرکونیوم در استخراج رمبشی با فاکتور جداسازی ۳۰/۹ و در استخراج غیر رمبشی در حالتی که گلووتارونیتریل در داخل دی‌کلرومتان نقش لیگاند را داشت با فاکتور جداسازی ۱۱۲ جداسازی می‌گردد.

در قسمت دوم رساله از سیال فوق بحرانی جهت تهیه ذرات ریز دو داروی کلوزاپین و لاموتروژین استفاده گردید. حدود دو سوم محصولات صنعت دارویی جامد می‌باشد. خاصیت فراهمی-زیستی داروهایی که به فرم جامد می‌باشند به شدت تحت تاثیر اندازه و شکل ذرات می‌باشد. اولین قدم جهت افزایش خاصیت فراهمی-زیستی داروهای غیر قابل حل در آب، کاهش سایز ذرات این داروها می‌باشد. روش *RESS-SC* یکی از روش‌های کاهش سایز ذرات دارویی می‌باشد که از سیال فوق بحرانی استفاده می‌نماید. در کار حاضر ابتدا اندازه‌گیری حلالیت لاموتروژین و کلوزاپین در داخل سیال فوق بحرانی انجام گردیده است. با توجه به حلالیت کم این دو دارو در داخل سیال فوق بحرانی (بیشترین مقدار حلالیت لاموتروژین: 6×10^{-5} و کلوزاپین: $4/2 \times 10^{-5}$) از حضور منتول جهت افزایش حلالیت به عنوان اصلاحگر استفاده گردید. در حضور منتول حلالیت کلوزاپین ۵۶ برابر (بیشترین مقدار حلالیت: $4/48 \times 10^{-4}$) و حلالیت لاموتروژین ۸ برابر (بیشترین مقدار حلالیت: $0/36 \times 10^{-4}$) گردید. با استفاده از روش *RESS-SC* متوسط سایز ذرات کلوزاپین از ۳۰ میکرومتر به ۳ میکرومتر و لاموتروژین از ۶۰ میکرومتر به ۱۰۰ نانومتر کاهش یافت.

در قسمت سوم رساله: از روش رسوب‌گیری با مایع ضد حلال به همراه التراسونیک جهت تولید ذرات بسیار ریز و یکنواخت آزیترومايسين استفاده شده است. محلول اتانولی آزیترومايسين با محلول آبی به سرعت از انتهای یک نازل مخلوط شده و ذرات آزیترومايسين تولید شد. با استفاده از امواج التراسونیک و سرعت مخلوط کردن بالای دو حلال و افزایش عوامل پایدارکننده پلیمری یا سورفکتانتی که مانع رشد و چسبیدن ذرات می‌شود، ذرات آزیترومايسين با اندازه ۱۰۰ نانومتری تولید شد.

کلید واژه‌ها: زیرکونیوم و هافنیوم، استخراج رمبشی، جداسازی، کلوزاپین و لاموتروژین، ذرات نانو، دارو، سیال فوق بحرانی دی‌اکسید کربن، آزیترومايسين، رسوب‌گیری با مایع ضد حلال.

فهرست مطالب؛

فصل اول: انتفال فاز در شرایط بحرانی سیالات جهت استخراج و جداسازی زیرکونیوم و

هافنیوم

۱-۱-۱- مقدمه.....	۲
۱-۲- تاریخچه.....	۳
۱-۳- خواص فیزیکی عناصر زیرکونیوم و هافنیوم.....	۵
۱-۳-۱- خواص فیزیکی زیرکونیوم.....	۵
۱-۳-۲- خواص فیزیکی هافنیوم.....	۵
۱-۴- خواص شیمیایی عناصر زیرکونیوم و هافنیوم.....	۶
۱-۴-۱- خواص شیمیایی زیرکونیوم و هافنیوم فلزی.....	۶
۱-۴-۲- شیمی محلول‌های آبی زیرکونیوم و هافنیوم.....	۷
۱-۴-۲-۱- پلیمریزاسیون زیرکونیوم و هافنیوم در محلول‌های آبی.....	۸
۵- کاربردها.....	۱۲
۶- جداسازی زیرکونیوم و هافنیوم.....	۱۴
۶-۱- روش استخراج حلال.....	۱۴
۷- روش‌های استخراج با کمک تبدیل فاز.....	۲۲
۷-۱- استخراج به کمک تبدیل فاز (PTE) با استفاده از جدایی فاز با القاء دمایی (TIPS).....	۲۲
۷-۲- استخراج به کمک تبدیل فاز (PTE) با استفاده از فرآیند جدایی فاز با القاء ترکیب در صد (CIPS).....	۲۴
۷-۳- مقایسه استخراج به کمک تبدیل فاز با استخراج مایع-مایع.....	۲۶
۸- نگاه آماری بر استخراج و جداسازی زیرکونیوم و هافنیوم.....	۲۶
۹- بخش تجربی.....	۲۹
۹-۱- مواد شیمیایی مورد نیاز.....	۲۹
۹-۲- وسایل و روش‌های به کار برده شده.....	۲۹
۹-۳- اندازه‌گیری غلظت زیرکونیوم و هافنیوم با استفاده از دستگاه ICP.....	۳۰
۱۰-۱- نتایج و بحث مربوط به استخراج همزمان زیرکونیوم و هافنیوم با استفاده از استخراج رمبشی.....	۳۱
۱۰-۱-۱- اندازه‌گیری تغییرات pH و هدایت محلول‌های زیرکونیوم و هافنیوم با زمان جهت اثبات پدیده هیدرولیز و واکنش‌های تجمعی پلیمریزاسیون.....	۳۱
۱۰-۱-۲- آزمایش‌های اولیه استخراج یون‌های زیرکونیوم و هافنیوم توسط حلال گلو تارونیتریل.....	۳۳
۱۰-۱-۳- مراحل بهینه سازی استخراج رمبشی زیرکونیوم و هافنیوم.....	۳۴

۳۴.....	۱-۳-۱۰-۱- اثر دما و ترمودینامیک استخراج.....
۳۸.....	۱-۳-۱۰-۲- اثر pH.....
۳۹.....	۱-۳-۱۰-۳- اثر زمان پیر شدن.....
۴۰-۱-۴-.....	بررسی اندازه فازهای تولیدی در مخلوط حلال گلو تارونیتریل و آب در دمای
۴۲.....	رمبش.....
۴۰-۱-۵-.....	بررسی مزاحمت حضور یون‌های فلزی و آنیون‌ها در استخراج رمبشی زیرکونیوم و
۴۴.....	هافنیوم.....
۴۵.....	۱-۱۰-۶- ظرفیت بارگیری و استخراج معکوس.....
۴۶.....	۱-۱۱-۱- نتایج و بحث مربوط به جداسازی هافنیوم از زیرکونیوم با استفاده از گلو تارونیتریل.....
۴۸.....	۱-۱۱-۱- وابستگی استخراج با زمان پیر شدن در محلول‌های مجزای زیرکونیوم و
۴۸.....	هافنیوم.....
۴۹.....	۱-۱۱-۲- استخراج از محلول‌های آبی با غلظت مختلف اسید کلریدریک.....
۵۲.....	۱-۱۱-۳- اثر قدرت یونی و دما.....
۵۴.....	۱-۱۱-۴- اثر غلظت یون H^+
۵۵.....	۱-۱۱-۵- اثر اسید استیک و یون استات.....
۵۶.....	۱-۱۱-۶- اثر غلظت یون Cl^-
۵۷.....	۱-۱۱-۷- اثر غلظت یون‌های زیرکونیوم یا هافنیوم در محلول‌های آبی.....
۶۱.....	۱-۱۱-۸- اثر غلظت گلو تارونیتریل در داخل فاز آلی دی کلرومتان.....
۶۲.....	۱-۱۱-۹- تعیین مکانیزم استخراج برای زیرکونیوم.....
۶۴.....	۱-۱۱-۱۰- تعیین مکانیزم استخراج برای هافنیوم.....
۶۵.....	۱-۱۱-۱۱- فاکتور جداسازی.....
۶۸.....	۱-۱۲- نتیجه‌گیری.....
۶۹.....	۱-۱۳- مراجع.....
فصل دوم: اندازه‌گیری حلالیت لاموتروجین و کلوزاپین در سیال فوق بحرانی دی اکسید کربن و پیش‌بینی حلالیت با استفاده از مدل‌های ریاضی بر اساس دانسیته سیال فوق بحرانی	
۷۳.....	۲-۱- مقدمه.....
۷۳.....	۲-۱-۱- لاموتروجین.....
۷۴.....	۲-۱-۱-۱- کاربرد درمانی.....
۷۴.....	۲-۱-۱-۲- فارماکوکینتیک.....
۷۵.....	۲-۱-۱-۳- روشهای اندازه‌گیری لاموتروجین.....
۷۵.....	۲-۱-۲- کلوزاپین.....

۷۶	۱-۲-۱-۲- کاربرد درمانی.....
۷۶	۲-۲-۱-۲- عوارض جانبی.....
۷۷	۳-۲-۱-۲- فارماکوکینیتیک.....
۷۷	۴-۲-۱-۲- مکانیزم اثر و روشهای اندازه‌گیری کلوزاپین.....
۷۸	۳-۱-۲- خواص سیال فوق بحرانی.....
۸۰	۴-۱-۲- اهمیت بررسی حلالیت ترکیبات در سیال فوق بحرانی دی‌اکسیدکربن.....
۸۲	۲-۲- پارامترهای موثر در حلالیت حل شونده‌های گوناگون در سیال فوق بحرانی.....
۸۳	۳-۲- تکنیک‌های اندازه‌گیری حلالیت در سیال فوق بحرانی دی‌اکسیدکربن.....
۸۳	۴-۲- پیش‌بینی حلالیت با استفاده از مدل‌های ریاضی.....
۸۴	۲-۴-۲- پیش‌بینی حلالیت در سیال فوق بحرانی بر اساس دانسیته سیال فوق بحرانی.....
۸۹	۵-۲- بخش تجربی.....
۸۹	۱-۵-۲- مواد شیمیایی مورد نیاز.....
۸۹	۲-۵-۲- وسایل و روش‌های به‌کاربرده شده.....
۸۹	۱-۲-۵-۲- اندازه‌گیری حلالیت گونه‌ها.....
	۲-۲-۵-۲- اندازه‌گیری غلظت کلوزاپین و لاموتروژین در نمونه‌های جمع‌آوری شده.....
۹۰	۶-۲- نتایج و بحث.....
۹۲	۱-۶-۲- بررسی اثرات دما و فشار بر روی حلالیت داروها.....
۹۵	۲-۶-۲- پیش‌بینی داده‌های حلالیت با استفاده از معادلات ریاضی.....
۹۷	۱-۲-۶-۲- همبستگی داده‌های حلالیت با مدل ریاضی Chrastil.....
۱۰۱	۲-۲-۶-۲- همبستگی داده‌های حلالیت با مدل ریاضی K-J.....
۱۰۲	۳-۲-۶-۲- همبستگی داده‌های حلالیت با مدل ریاضی Bartle.....
۱۰۴	۴-۲-۶-۲- همبستگی داده‌های حلالیت با مدل ریاضی M-T.....
۱۰۵	۷-۲- نتیجه‌گیری.....
۱۰۶	۸-۲- مراجع.....
	فصل سوم: اندازه‌گیری حلالیت منتول به‌صورت خالص و حلالیت کلوزاپین و لاموتروژین در حضور منتول در داخل سیال فوق بحرانی دی‌اکسیدکربن و پیش‌بینی حلالیت با استفاده از مدل‌های ریاضی بر اساس دانسیته سیال فوق بحرانی
۱۱۰	۱-۳- مقدمه.....
۱۱۱	۲-۳- حلالیت مخلوط جامدها در سیال فوق بحرانی دی‌اکسیدکربن.....
۱۱۲	۳-۳- حلالیت جامد و رفتار فازی.....
۱۱۲	۱-۳-۳- دیاگرام فازی یک جامد و سیال فوق بحرانی.....

- ۱۱۴.....کاهش نقطه ذوب.....۲-۳-۳
- ۱۱۶.....منتول و دیاگرام فازی منتول و CO₂.....۳-۳-۳
- ۱۱۷.....نقطه اوتکتیک.....۴-۳-۳
- ۱۱۸.....دیاگرام فازی مخلوط جامد در سیال فوق بحرانی.....۵-۳-۳
- ۱۲۰.....قانون فاز.....۶-۳-۳
- ۱۲۱.....افزایش حلالیت در سیستم‌های مخلوط جامدات در سیال فوق بحرانی.....۴-۳
- ۱۲۱.....سیستم‌هایی که حاوی تعادل بخار-جامد می‌باشند.....۱-۴-۳
- ۱۲۲.....سیستم‌هایی با تعادل جامد-مایع-بخار.....۲-۴-۳
- ۱۲۳.....بخش تجربی.....۵-۳
- ۱۲۳.....مواد شیمیایی مورد نیاز.....۱-۵-۳
- ۱۲۳.....وسایل و روش‌های به کار برده شده.....۲-۵-۳
- ۱۲۳.....اندازه‌گیری حلالیت.....۱-۲-۵-۳
-اندازه‌گیری غلظت کلوزاپین، لاموتروژین و منتول در داخل نمونه‌های
گردآوری شده.....۲-۲-۵-۳
- ۱۲۵.....گردآوری شده.....۲-۲-۵-۳
- ۱۲۶.....نتایج و بحث.....۶-۳
- ۱۲۶.....بررسی صحت و اعتمادپذیری سیستم تجهیز شده جهت بررسی حلالیت.....۱-۶-۳
-اندازه‌گیری حلالیت منتول به صورت خالص در داخل سیال فوق بحرانی
دی‌اکسید کربن.....۲-۶-۳
- ۱۲۷.....دی‌اکسید کربن.....۳-۶-۳
-اندازه‌گیری حلالیت کلوزاپین و لاموتروژین در حضور منتول در داخل سیال فوق
بحرانی دی‌اکسید کربن.....۳-۶-۳
- ۱۳۱.....بررسی اثرات دما و فشار بر روی حلالیت کلوزاپین و لاموتروژین در حضور
منتول.....۴-۶-۳
- ۱۳۴.....منتول.....۴-۶-۳
-بررسی تغییرات فازی و توجیه افزایش حلالیت داروهای کلوزاپین و لاموتروژین و کاهش
حلالیت منتول.....۵-۶-۳
- ۱۳۴.....حلالیت منتول.....۵-۶-۳
- ۱۳۵.....اثر فشار بر روی فاکتور افزایش حلالیت.....۶-۶-۳
-پیش‌بینی داده‌های حلالیت کلوزاپین و لاموتروژین در حضور منتول با استفاده از
معادلات ریاضی.....۷-۶-۳
- ۱۳۶.....معادلات ریاضی.....۷-۶-۳
- ۱۴۵.....نتیجه‌گیری.....۷-۳
- ۱۴۶.....مراجع.....۸-۳
- فصل چهارم: استفاده از روش RESS-SC جهت تولید میکرو ذرات کلوزاپین و نانو ذرات
لاموتروژین و بررسی پارامترهای تاثیر گذار بر اندازه ذرات**
- ۱۴۹.....مقدمه.....۱-۴

- ۱۵۱-۲-۴- تهیه ذرات دارویی جامد با اندازه نانو و میکرو.....
- ۱۵۲-۳-۴- روش‌های مختلف تولید میکرو و نانو ذرات دارویی بر اساس فرایندهای فوق بحرانی.....
- ۱۵۳-۱-۳-۴- روش‌های مبتنی بر سیال فوق بحرانی به عنوان حلال.....
- ۱۵۳-۱-۱-۳-۴- RESS.....
- ۱۵۸-۲-۱-۳-۴- RESS-SC.....
- ۱۵۹-۳-۱-۳-۴- RESOLV.....
- ۱۶۰-۲-۳-۴- روش‌های مبتنی بر سیال فوق بحرانی به عنوان ضد حلال.....
- ۱۶۰-۱-۲-۳-۴- SAS یا GAS.....
- ۱۶۱-۲-۲-۳-۴- PCA یا ASES.....
- ۱۶۲-۳-۲-۳-۴- SEDS.....
- ۱۶۵-۳-۳-۴- روش‌های مبتنی بر سیال فوق بحرانی به عنوان حل‌شونده.....
- ۱۶۵-۱-۳-۳-۴- PGSS.....
- ۱۶۶-۲-۳-۳-۴- SAA.....
- ۴-۳-۴- استفاده از سیال فوق بحرانی به عنوان محیطی جهت واکنش‌های تولید کننده ذرات.....
- ۱۶۹-۱-۴-۳-۴- تجزیه حرارتی با سیال فوق بحرانی.....
- ۲-۴-۳-۴- استفاده از سیال فوق بحرانی به عنوان واکنشگر در واکنش‌های سنتزی.....
- ۱۶۹-۳-۴-۳-۴- پوشش دادن ذرات.....
- ۴-۴- نگاه آماری بر روش‌ها و تکنیک‌های استفاده از سیال فوق بحرانی در زمینه تهیه ذرات ریز.....
- ۱۷۰-۵-۴- بخش تجربی.....
- ۱۷۵-۱-۵-۴- وسایل و روش‌های به‌کار برده شده.....
- ۱۷۵-۱-۱-۵-۴- تهیه میکروذرات کلوزاپین و نانوذرات لاموتروژین.....
- ۲-۱-۵-۴- تصویربرداری با میکروسکوپ الکترونی از میکروذرات کلوزاپین و نانوذرات لاموتروژین.....
- ۱۷۷-۳-۱-۵-۴- اندازه‌گیری سایز و توزیع سایز نانوذرات لاموتروژین با استفاده از دستگاه DLS (Dynamic Light Scattering).....
- ۱۷۷-۴-۱-۵-۴- بررسی الگوی پراش اشعه X ذرات کلوزاپین و لاموتروژین.....
- ۱۷۸-۶-۴- نتایج و بحث.....
- ۱۷۸-۱-۶-۴- تهیه میکروذرات کلوزاپین با فرایند RESS-SC.....
- ۱۷۸-۱-۱-۶-۴- اثر فشار و دما در سل فشار بالا بر روی میکروذرات کلوزاپین.....

۴-۱-۲- مقایسه الگوی XRD ذرات کلوزاپین اولیه و میکروذرات کلوزاپین به دست آمده	۱۸۶
از فرایند RESS-SC	
۴-۶-۲- تهیه نانوذرات لاموتروجین با فرایند RESS-SC	۱۸۸
۴-۶-۲-۱- اثر فشار و دما در سل فشار بالا بر روی نانوذرات لاموتروجین	۱۸۸
۴-۶-۲-۲- اندازه‌گیری سایز و توزیع سایز نانوذرات لاموتروجین با استفاده از دستگاه	
DLS (Dynamic Light Scattering)	۱۹۴
۴-۶-۳- مقایسه الگوی XRD ذرات لاموتروجین اولیه و نانوذرات لاموتروجین به دست	
آمده از فرایند RESS-SC	۱۹۵
۴-۷- نتیجه‌گیری	۱۹۷
۴-۸- مراجع	۱۹۸

فصل پنجم: استفاده از روش رسوبگیری با مایع ضد حلال (UA-LAS-P) جهت تولید نانو ذرات
آزیترومایسین در فاز آبی و بررسی پارامترهای تاثیرگذار بر اندازه ذرات

۵-۱- مقدمه	۲۰۲
۵-۱-۱- آزیترومایسین	۲۰۲
۵-۱-۱-۲- فارماکوکنتیک	۲۰۳
۵-۱-۱-۳- روشهای اندازه‌گیری آزیترومایسین	۲۰۳
۵-۲- تهیه ذرات دارویی جامد با روش رسوبگیری با مایع ضد حلال LAS-P	۲۰۳
۵-۳- تهیه ذرات دارویی جامد با روش رسوبگیری با مایع ضد حلال و کمک شده با امواج	
التراسونیک UA-LAS-P	۲۰۶
۵-۴- بخش تجربی	۲۰۸
۵-۴-۱- مواد شیمیایی	۲۰۸
۵-۴-۲- وسایل و روشهای به کار برده شده	۲۰۸
۵-۴-۲-۱- تهیه نانو ذرات آزیترومایسین با تکنیک UA-LAS-P	۲۰۸
۵-۴-۲-۲- تصویربرداری با میکروسکوپ الکترونی از نانو ذرات آزیترومایسین	۲۰۸
۵-۴-۲-۳- اندازه‌گیری سایز و توزیع سایز نانو ذرات آزیترومایسین با استفاده از	
دستگاه DLS	۲۰۹
۵-۴-۲-۴- اسپکتروفتومتر UV-Vis	۲۰۹
۵-۵- نتایج و بحث	۲۱۰
۵-۵-۱- تهیه نانو ذرات آزیترومایسین با فرایند UA-LAS-P	۲۱۰
۵-۵-۲- مقایسه سرعت حلالیت نانوذرات آزیترومایسین بدست آمده از روش UA-LAS-P و	
ذرات اولیه آزیترومایسین	۲۱۳

۲۱۴.....۳-۵-۵ نتیجه گیری

۲۱۶.....۶-۵-۶ مراجع

فهرست شکل‌ها؛

فصل اول: انتقال فاز در شرایط بحرانی سیالات جهت استخراج و جداسازی زیرکونیوم و هافنیوم

- شکل ۱-۱- مقالات منتشره در زمینه استخراج و جداسازی زیرکونیوم و هافنیوم از سال ۱۹۹۰ تا سال ۲۰۱۰..... ۲۷
- شکل ۱-۲- اسامی محققین ایرانی که در زمینه استخراج و جداسازی زیرکونیوم و هافنیوم فعالیت دارند..... ۲۸
- شکل ۱-۳- دستگاه مورد استفاده جهت استخراج یون زیرکونیوم و هافنیوم..... ۲۹
- شکل ۱-۴- تغییرات هدایت و pH با زمان برای یون‌های زیرکونیوم، هافنیوم، در داخل آب مقطر در دمای ۲۵..... ۳۳
- شکل ۱-۵- اثر دما در نسبت توزیع (D_{GN/W}) یون‌های زیرکونیوم، هافنیوم..... ۳۶
- شکل ۱-۶- اثر غلظت H⁺ در استخراج رمبشی یون‌های زیرکونیوم و هافنیوم و شدت سیگنال‌های نثری در ICP برای زیرکونیوم و هافنیوم..... ۳۹
- شکل ۱-۷- اثر زمان پیر شدن در استخراج رمبشی یون‌های زیرکونیوم و هافنیوم در حضور یکدیگر با استفاده از گلوٹارونیتریل..... ۴۲
- شکل ۱-۸- توزیع اندازه ذرات فازهای گلوٹارونیتریل و آب..... ۴۳
- شکل ۱-۹- اثر غلظت اسید استیک..... ۴۷
- شکل ۱-۱۰- وابستگی استخراج با زمان پیر شدن..... ۴۸
- شکل ۱-۱۱- وابستگی درصد استخراج به غلظت HCl..... ۵۰
- شکل ۱-۱۲- تغییرات LogD در مقابل -Log[HCl]..... ۵۲
- شکل ۱-۱۳- وابستگی درصد استخراج به قدرت یونی..... ۵۳
- شکل ۱-۱۴- تغییرات LogD در مقابل pH..... ۵۴
- شکل ۱-۱۵- تغییرات LogD در مقابل لگاریتم غلظت یون استات..... ۵۶
- شکل ۱-۱۶- تغییرات LogD در مقابل لگاریتم غلظت یون کلر..... ۵۷
- شکل ۱-۱۷- تغییرات غلظت تعادلی زیرکونیوم و هافنیوم در فاز آبی و آلی..... ۵۹
- شکل ۱-۱۸- تغییرات LogD در مقابل لگاریتم غلظت ابتدایی هافنیوم یا زیرکونیوم..... ۵۹
- شکل ۱-۱۹- تغییرات لگاریتم غلظت هافنیوم یا زیرکونیوم در فاز آلی در مقابل لگاریتم غلظت تعادلی در فاز آبی..... ۶۰
- شکل ۱-۲۰- تغییرات LogD بر حسب لگاریتم غلظت گلوٹارونیتریل در فاز آلی دی کلرومتان..... ۶۲
- فصل دوم: اندازه‌گیری حلالیت لاموتروجین و کلوزاپین در سیال فوق بحرانی دی اکسید کربن و پیش‌بینی حلالیت با استفاده از مدل‌های ریاضی بر اساس دانسیته سیال فوق بحرانی

- شکل ۲-۱- ساختار شیمیایی لاموتروجین..... ۷۳
- شکل ۲-۲- ساختار شیمیایی کلوزاپین..... ۷۶
- شکل ۲-۳- طرح ساده‌ای از سیستم اندازه‌گیری حلالیت..... ۹۱
- شکل ۲-۴- هم دماهای دانسیته نسبت به فشار برای سیال فوق بحرانی دی اکسید کربن..... ۹۵
- شکل ۲-۵- حلالیت (کسر مولی) کلوزاپین در سیال فوق بحرانی CO₂ نسبت به فشار..... ۹۶
- شکل ۲-۶- حلالیت (کسر مولی) لاموتروجین در سیال فوق بحرانی CO₂ نسبت به فشار..... ۹۷
- شکل ۲-۷- منحنی تغییرات $Lny - \frac{a_2}{T}$ بر حسب $\ln \rho$ برای کلوزاپین و لاموتروجین بر حسب مدل Chrastil..... ۱۰۰
- شکل ۲-۸- مقایسه هم‌دماهای به‌دست آمده از معادله (خطوط) و داده‌های تجربی (نقاط) برای کلوزاپین و لاموتروجین..... ۱۰۳
- فصل سوم: اندازه‌گیری حلالیت منتول به‌صورت خالص و حلالیت کلوزاپین و لاموتروجین در حضور منتول در داخل سیال قوق بحرانی دی‌اکسیدکربن و پیش‌بینی حلالیت با استفاده از مدل‌های ریاضی بر اساس دانسیته سیال فوق بحرانی**
- شکل ۳-۱- دیاگرام فازی برای یک سیستم دوتایی حاوی یک جامد و CO₂ در فشار بالا..... ۱۱۳
- شکل ۳-۲- دیاگرام P-x در دمایی که در روی خط S-L-V قرار گرفته است..... ۱۱۵
- شکل ۳-۳- ساختار شیمیایی منتول..... ۱۱۶
- شکل ۳-۴- دیاگرام فشار-دما (P-T) منتول + CO₂..... ۱۱۷
- شکل ۳-۵- منحنی نقاط ذوب برای مخلوط ۶و۲-DMN و ۷و۲-DMN در فشار ۱ اتمسفر..... ۱۱۸
- شکل ۳-۶- دیاگرام فازی برای یک سیستم سه تایی حاوی دو جامد و CO₂..... ۱۱۹
- شکل ۳-۷- طرح شماتیک دستگاه استفاده شده جهت اندازه‌گیری حلالیت منتول، کلوزاپین-منتول و لاموتروجین-منتول..... ۱۲۶
- شکل ۳-۸- نتایج تجربی حلالیت منتول در CO₂ در دمای ۵۰ و ۶۰ درجه سانتی‌گراد گزارشی در مقالات..... ۱۲۹
- شکل ۳-۹- نتایج تجربی حلالیت منتول در CO₂ در دمای ۳۰ و ۴۰ درجه سانتی‌گراد گزارشی در مقالات..... ۱۲۹
- شکل ۳-۱۰- تغییرات فاکتور افزایش حلالیت با فشار برای کلوزاپین و لاموتروجین در سیستم‌های مخلوط با منتول..... ۱۳۶
- شکل ۳-۱۱- مقایسه نتایج تجربی و محاسباتی حلالیت کلوزاپین و لاموتروجین بر اساس مدل M-T در دماهای مختلف..... ۱۳۹
- شکل ۳-۱۲- مقایسه نتایج تجربی و محاسباتی حلالیت کلوزاپین و لاموتروجین بر اساس مدل M-T اصلاح شده توسط Thakur در دماهای مختلف..... ۱۴۰

- شکل ۳-۱۳- همبستگی داده‌های حلالیت کلوزاپین و لاموتروژین در حضور منتول با استفاده از (a) مدل Chrastil (b) مدل K-J (c) مدل Bartle (d) مدل M-T..... ۱۴۲
- فصل چهارم: استفاده از روش RESS- SC جهت تولید میکروذرات کلوزاپین و نانوذرات لاموتروژین و بررسی پارامترهای تاثیرگذار بر اندازه ذرات**
- شکل ۴-۱- کریستال‌گیری ناپیوسته از سیال فوق بحرانی..... ۱۵۴
- شکل ۴-۲- دستگاه RESS..... ۱۵۵
- شکل ۴-۳- طرح RESS(a) و RESS-SC(b)..... ۱۵۹
- شکل ۴-۴- دستگاه استفاده شده در روش GAS..... ۱۶۰
- شکل ۴-۵- دستگاه استفاده شده در روش ASES..... ۱۶۱
- شکل ۴-۶- دستگاه استفاده شده در روش SEDS..... ۱۶۳
- شکل ۴-۷- نازل با سه مسیر هم‌محور..... ۱۶۴
- شکل ۴-۸- طرح دستگاه استفاده شده در روش PGSS..... ۱۶۵
- شکل ۴-۹- دستگاه ارائه شده جهت روش SAA..... ۱۶۷
- شکل ۴-۱۰- طرح دستگاه پیشنهادی جهت روش SAA استاتیک..... ۱۶۸
- شکل ۴-۱۱- طرح وسیله قابل حمل SAA استاتیک..... ۱۶۸
- شکل ۴-۱۲- رشد مقالات منتشره در زمینه کاربرد سیال فوق بحرانی در تهیه ذرات میکرومتری و نانومتری از سال ۱۹۹۰-۲۰۱۰..... ۱۷۱
- شکل ۴-۱۳- مهمترین مجلاتی که مقالات منتشره از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۰ در زمینه کاربرد سیال فوق بحرانی در تهیه ذرات میکرومتری و نانومتری را به چاپ رسانده‌اند..... ۱۷۳
- شکل ۴-۱۴- طرح شماتیک دستگاه استفاده شده جهت تولید ذرات دارویی با استفاده از فرایند RESS-SC..... ۱۷۶
- شکل ۴-۱۵- توزیع اندازه ذرات (a) و تصویر SEM (b) ذرات کلوزاپین اولیه..... ۱۸۰
- شکل ۴-۱۶- تصاویر SEM برای ذرات کلوزاپین به‌دست آمده در فشار و دماهای مختلف..... ۱۸۱
- شکل ۴-۱۷- تصاویر SEM برای ذرات کلوزاپین به‌دست آمده در فشار و دماهای مختلف..... ۱۸۲
- شکل ۴-۱۸- توزیع سایز ذرات به‌دست آمده کلوزاپین در دما و فشارهای مختلف در سل فشار بالا..... ۱۸۴
- شکل ۴-۱۹- توزیع مجتمع سایز ذرات کلوزاپین در فشار و دماهای مختلف..... ۱۸۶
- شکل ۴-۲۰- آنالیز XRD: (a) ذرات کلوزاپین اولیه (b) ذرات به‌دست آمده از فرایند RESS-SC..... ۱۸۷
- شکل ۴-۲۱- آنالیز XRD ذرات منتول خالص..... ۱۸۸

شکل ۴-۲۲- تصویر SEM (a) توزیع اندازه ذرات (b) ذرات لاموتروجین اولیه..... ۱۹۰
 شکل ۴-۲۳- تصاویر SEM برای ذرات لاموتروجین به دست آمده در فشارها و دماهای مختلف..... ۱۹۱
 شکل ۴-۲۴- توزیع سایز ذرات به دست آمده لاموتروجین در دما و فشارهای مختلف..... ۱۹۲
 شکل ۴-۲۵- توزیع مجتمع سایز ذرات لاموتروجین در فشار و دماهای مختلف..... ۱۹۴
 شکل ۴-۲۶- منحنی توزیع گوسی و توزیع مجتمع سایز نانوذرات لاموتروجین به دست آمده در شرایط
 دمای ۳۲۳ درجه کلون و فشار ۲۱۷ بار از فرایند RESS-SC با دستگاه DLS..... ۱۹۵
 شکل ۴-۲۷- آنالیز XRD: (a) ذرات لاموتروجین اولیه (b) ذرات لاموتروجین به دست آمده از فرایند
 RESS-SC..... ۱۹۶

فصل پنجم: استفاده از روش رسوبگیری با مایع ضد حلال (UA-LAS-P) جهت تولید نانو ذرات آزیترومایسین در فاز آبی و بررسی پارامترهای تاثیرگذار بر اندازه ذرات

شکل ۵-۱- ساختار شیمیایی آزیترومایسین..... ۲۰۲
 شکل ۵-۲- مکانیسم ایجاد رسوب..... ۲۰۵
 شکل ۵-۳- روش رسوبگیری با مایع ضد حلال در حضور عوامل پایدارکننده..... ۲۰۶
 شکل ۵-۴- منحنی توزیع گوسی و توزیع مجتمع سایز نانوذرات آزیترومایسین به دست آمده در شرایط
 آزمایش ۱ تا ۷ جدول ۵-۱ از فرایند UA-LAS-P با دستگاه DLS..... ۲۱۱
 شکل ۵-۵- تصویر SEM نانوذرات آزیترومایسین در آزمایش شماره ۶..... ۲۱۳
 شکل ۵-۶- سرعت حلالیت ذرات آزیترومایسین اولیه (a) و نانو ذرات آزیترومایسین (b)..... ۲۱۴