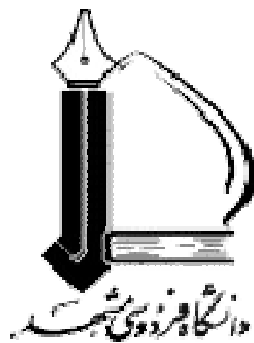


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده مهندسی

گروه مهندسی شیمی

سنتز و تبلور مگنمیک اسید به شیوه ضد حلال در مقیاس آزمایشگاهی و بررسی اثر عوامل عملیاتی مختلف بر خواص بلور نهایی

پایان نامه کارشناسی ارشد فرایندهای جداسازی

فرزانه حریری دیبا

استاد راهنما

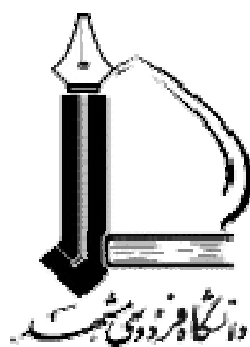
دکتر سید مصطفی نوعی باغبان

دکتر نوید رمضانیان

استاد مشاور

دکتر سید حسین نوعی باغبان

۱۳۹۲



دانشکده مهندسی

گروه مهندسی شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته مهندسی شیمی (فرایندهای جداسازی)

خانم فرزانه حریری دیبا

تحت عنوان

سنتز و تبلور مفاونیک اسید به شیوه ضد حلال در مقیاس آزمایشگاهی و بررسی اثر عوامل عملیاتی مختلف بر خواص بلور نهایی

در تاریخ توسط کمیته تخصصی زیر مورد بررسی و تصویب نهایی قرار گرفت.

- | | |
|--|---|
| ۱- استاد راهنمای پایان نامه | دکتر سید مصطفی نوعی باغبان - دکتر نوید رمضانیان |
| ۲- استاد مشاور پایان نامه | دکتر سید حسین نوعی باغبان |
| ۳- استاد داور خارجی | دکتر علی دشتی |
| ۴- استاد داور داخلی و نماینده تحصیلات تکمیلی | دکتر مجید بنی آدم |

دکتر مهدی پورافشاری

مدیر گروه مهندسی شیمی

تشکر و قدردانی:

انجمن شوق و جود مرا بر نمازگزارانیت توان شکر زرت ذره ذره و جود برای تو و نزدیک شدن بر تو من تپد.

حال که توفیق جمع آوری و تهیه این مجموعه را یافته ام بر خود واجب می دانم از تمامی عزیزانی که در طی انجام این پژوهش از راهنمایی و یاری شان بهره مند گشته ام تشکر و قدردانی کنم و برایشان از درگاه پروردگار مهربان آرزوی سعادت و پیروزی نمایم.

در ابتدا از اساتید راهنمای خود دکتر سید مصطفی نوعی و دکتر نوید رضانیان که با سعه صدر و صبوری مرا راهنمایی نموده و با ارائه نظرات سازنده و رهنمودهای بی دریغشان در پیشبرد این پایان نامه سعی تمام میزول داشتند، کمال تشکر را دارم .

از خانواده عزیزم و بخصوص از همسر مهربانم به پاس محبت های بی دریغشان سپاسگزارم که در طی این مسیر با آرامش ، راهنمایی ها و تشویق های خود همواره در کنار من بوده اند.

در نهایت هم از جناب آقای امامپور مدیریت محترم شرکت پردیس هوا رایحه به واسطه در اختیار گذاشتن امکانات مجموعه خود و تمامی دوستان عزیزم نهایت تشکر و قدردانی را دارم.

تعهد نامه

اینجانب **فرزانه حریری دیبا** دوره کارشناسی ارشد، دانشکده مهندسی، دانشگاه فردوسی مشهد، نویسنده پایان نامه: **سنتر و تبلور مغانبیک اسید به شیوه ضد حلال در مقیاس آزمایشگاهی و بررسی اثر عوامل عملیاتی مختلف بر خواص بلور نهایی**، تحت راهنمایی آقایان **دکتر سید مصطفی نوعی باغبان و دکتر نوید رمضانیان** متعهد می‌شوم:

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است.
- در استفاده از این نتایج محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است.
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه فردوسی مشهد می باشد و مقالات مستخرج با نام «دانشگاه فردوسی مشهد» و یا «Ferdowsi University of Mashhad» به چاپ خواهد رسید.
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیر گذار بوده‌اند در مقالات مستخرج از رساله رعایت شده است.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که از موجود زنده (یا بافت‌های آن‌ها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده است، اصل رازداری و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است.

تاریخ

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، کتاب، برنامه‌های رایانه‌ای، نرم افزارها و تجهیزات ساخته) متعلق به دانشگاه فردوسی مشهد می‌باشد. این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شده است.
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.
- متن این صفحه نیز باید در ابتدای نسخه‌های تکثیر شده وجود داشته باشد.

تقدم به

روح پاک پدرم

و به مادرم،

دریای گل بران فدا کاوی عشق که وجودم بر اش هرگز نرسد بود و

وجودش بر ام هرگز نرسد

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فهرست اشکال	د
فهرست جداول	و
چکیده	۱
پیش گفتار	۲
فصل اول : فرایند تبلور و بررسی روشهای مختلف انجام آن در صنعت داروسازی	۴
۱-۱- تبلور	۵
۱-۱-۱- تبلور در مواد مذاب	۵
۱-۲-۱- تبلور از محلولها	۶
۱-۳-۱- سه مرحله اساسی: القاء فوق اشباعیت، هسته زایی، رشد بلور	۷
۱-۴-۱- اصول اساسی که طراحی و عملیات تبلور را تحت پوشش قرار می دهد	۹
۲-۱- روشهای مختلف تبلور	۹
۱-۲-۱- سرمایش	۹
۲-۲-۱- سرمایش همراه با بذر پاشی	۹
۳-۲-۱- تبخیر حلال	۹
۴-۲-۱- افزودن ضدحلال	۱۰
۳-۱- تولید بلورهای بسیار ریز	۱۰
۴-۱- تولید بلورهای بزرگ	۱۱
۵-۱- دستگاههای بلورساز	۱۲
۱-۵-۱- بلورساز سرمایشی	۱۲
۲-۵-۱- بلورساز تبخیری	۱۲
۳-۵-۱- بلورساز مکش	۱۳
۶-۱- فرایند تبلور در صنعت داروسازی	۱۳
۷-۱- روش های بالا به پایین	۱۵
۸-۱- روش های پایین به بالا	۱۶
۸-۱-۱- دلایل استفاده از نانو ذرات در دارورسانی	۱۶
۸-۲-۱- فناوری سیالات فوق بحرانی	۱۷

۱۸.....	۳-۸-۱- ته نشینی قابل تبخیر
۱۹.....	۴-۸-۱- فرایند ضد حلال
۲۱.....	۱-۴-۸-۱- اصول ته نشینی ضد حلال
۲۳.....	۲-۴-۸-۱- تشدید فرایند
۲۳.....	۳-۴-۸-۱- تاثیر سرعت فراصوت
۲۵.....	۵-۸-۱- فرایند تبلور کروی
۲۷.....	فصل دوم : مروری بر کارهای گذشته
۲۸.....	۱-۲- مقدمه
۲۸.....	۲-۲- مطالعات انجام شده بر روی افزایش حلالیت داروهای مختلف
۴۱.....	فصل سوم : مواد ، تجهیزات و روش آزمایشگاهی
۴۲.....	۱-۳- مقدمه
۴۴.....	۲-۳- مواد مورد استفاده
۴۵.....	۳-۳- تجهیزات مورد استفاده
۴۶.....	۴-۳- سنتز متنامیک اسید
۴۷.....	۱-۴-۳- بررسی اثر دور همزن بر جرم رسوب نهایی
۴۸.....	۲-۴-۳- بررسی اثر ترتیب افزودن مواد اولیه بر میزان رسوب نهایی
۴۸.....	۳-۴-۳- بررسی اثر میزان آب بر جرم رسوب نهایی
۴۹.....	۵-۳- تبلور ضد حلال
۵۰.....	۱-۵-۳- بررسی اثر دبی ضد حلال بر خصوصیات رسوب نهایی
۵۱.....	۲-۵-۳- بررسی اثر امواج فراصوت بر خصوصیات رسوب نهایی
۵۲.....	۶-۳- استفاده از روش سرمایش
۵۳.....	۷-۳- ارزیابی محصول نهایی
۵۴.....	۱-۷-۳- اندازه گیری نقطه ذوب
۵۴.....	۲-۷-۳- اندازه گیری جرم مولکولی
۵۵.....	۳-۷-۳- ارزیابی با استفاده از طیف سنج تبدیل فوریه مادون قرمز
۵۵.....	۴-۷-۳- اندازه گیری اندازه ذرات
۵۶.....	۵-۷-۳- ارزیابی با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی
۵۶.....	۶-۷-۳- اندازه گیری زاویه تماس

۵۷.....	فصل چهارم : بحث و تحلیل نتایج.....
۵۸.....	۱-۴- مقدمه
۵۸.....	۲-۴- نتایج عوامل موثر بر سنتز مگنمیک اسید
۵۸.....	۱-۲-۴- بررسی اثر دور همزن بر جرم رسوب نهایی
۵۸.....	۲-۲-۴- بررسی اثر ترتیب افزودن مواد اولیه بر میزان رسوب نهایی
۶۰.....	۳-۲-۴- بررسی اثر میزان آب بر جرم رسوب نهایی
۶۰.....	۳-۴- ارزیابی پودرهای ساخته شده
۶۰.....	۱-۳-۴- نتایج اندازه گیری نقطه ذوب
۶۱.....	۲-۳-۴- نتایج اندازه گیری جرم مولکولی
۶۱.....	۳-۳-۴- نتایج ارزیابی با استفاده از طیف سنج تبدیل فوریه مادون قرمز
۶۳.....	۴-۴- نتایج حاصل از تبلور مگنمیک اسید
۶۳.....	۱-۴-۴- بررسی اثر دبی ضد حلال بر خصوصیات رسوب نهایی
۶۴.....	۲-۴-۴- بررسی اثر امواج فراصوت بر خصوصیات رسوب نهایی
۶۵.....	۵-۴- استفاده از روش سرمایش
۶۶.....	۶-۴- ارزیابی رسوبها
۶۶.....	۶-۴-۱- نتایج ارزیابی با استفاده از میکروسکوب الکترونی روبشی
۶۸.....	۶-۴-۲- نتایج اندازه گیری زاویه تماس
۷۱.....	۷-۴- مقایسه روش تبلور ضد حلال با شیوه سنتی سرمایش
۷۳.....	فصل پنجم : نتیجه گیری و پیشنهادات.....
۷۴.....	۱-۵- نتیجه گیری
۷۵.....	۲-۵- پیشنهادات
۷۶.....	پیوست ها
۷۷.....	پیوست الف- نمودارهای FTIR بلورهای مگنمیک اسید
۸۰.....	پیوست ب: تصاویر گرفته شده از بلورهای مگنمیک اسید جهت اندازه گیری زاویه تماس با آب
۸۱.....	پیوست ج: نمودارهای توزیع اندازه ذرات بلورهای مگنمیک اسید
۸۵.....	منابع

فهرست اشکال:

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱: الف - تغییر در هسته زایی با درجه ای از سرد شدن - ب تغییر در سرعت رشد بلور با درجه از سرد شدن سریع	۶
شکل ۲-۱: نمودار حلالیت - فوق حلالیت	۷
شکل ۳-۱: تاثیر هم زدن در نرخ رشد بلور سدیم تیو سولفات	۷
شکل ۴-۱: منحنی حلالیت	۸
شکل ۵-۱: نمایی از بلورهای بزرگ (الف) و ریز (ب)	۱۱
شکل ۶-۱: تولید بلورهای بزرگ در شرایط فوق اشباعیت	۱۱
شکل ۷-۱: الف - بلورساز سرمایشی ب - بلورساز تبخیری ج - بلورساز خلاء	۱۳
شکل ۸-۱: شماتیک فرایند تبلور فوق بحرانی	۱۷
شکل ۹-۱: نمونه از ذرات مفرمیک اسید تولید شده بدون استفاده از فرایند تبلور (الف) و با استفاده از فرایند سیال فوق بحرانی (ب)	۱۸
شکل ۱۰-۱: شماتیک فرایند ته نشینی قابل تبخیر (EPAS)	۱۹
شکل ۱۱-۱: شماتیک فرایند تبلور ضدحلال	۲۰
شکل ۱۲-۱: فرایند ته نشینی ذرات	۲۲
شکل ۱۳-۱: تاثیر استفاده از امواج فراصوت بر ساختار بلور سدیم کلراید	۲۵
شکل ۱۴-۱: نمایی از بلورهای ناپروکسن بدون اصلاح (الف) و کروی شده (ب)	۲۶
شکل ۱-۲: تصاویر SEM از بلورهای الف: مفرمیک اسید+ اتانول، ب: مفرمیک اسید+ ایزوپروپانول، ج: مفرمیک اسید+ استون، د: مفرمیک اسید اصلاح نشده	۲۹
شکل ۲-۲: نمودار انحلال بلورهای مفرمیک اسید	۳۰
شکل ۳-۲: ریخت شناسی بلورهای ایندومتاسین الف: شکل آلفا- ب: شکل گاما	۳۲
شکل ۴-۲: مطالعه انحلال توده های کروی مفرمیک اسید	۴۰
شکل ۱-۳: ساختار شیمیایی مفرمیک اسید	۴۲
شکل ۲-۳: نمودار مرحله ای انجام آزمایشات	۴۳
شکل ۳-۳: ساختار شیمیایی مواد اولیه سنتز مفرمیک اسید. (۱) ۳و۲- دی متیل آنیلین، (۲) کلرو بنزویک اسید، (۳) استات مس، (۴) سدیم استات	۴۴
شکل ۴-۳: مواد مورد استفاده در آزمایشات	۴۴
شکل ۵-۳: تجهیزات مورد استفاده در آزمایشات الف: دستگاه اولتراسونیک - ب: ترازو	۴۵
شکل ۶-۳: تجهیزات مورد استفاده در آزمایشات الف: همزن مغناطیسی - ب: پمپ هوا	۴۶

- شکل ۳-۷: شمانیک فرایند تبلور به شیوه ضد حلال ۵۰
- شکل ۳-۸: فرایند تبلور ضدحلال با استفاده از امواج فراصوت ۵۲
- شکل ۴-۱: رسوب بدست آمده از آزمایش ۱ سنتز با تغییر ترتیب افزودن مواد ۵۹
- شکل ۴-۲: نتیجه آزمایش ۲ سنتز با تغییر ترتیب افزودن مواد ۵۹
- شکل ۴-۳: نمودار FTIR برای ۲ و ۳ دی متیل آنیلین ۶۲
- شکل ۴-۴: نمودار FTIR برای O-کلروبنزویک اسید ۶۲
- شکل ۴-۵: رسوب بدست آمده از تبلور ضد حلال با دی افزودن آهسته (۱) - متوسط (۲) - سریع (۳) ضد حلال ۶۴
- شکل ۴-۶: نتایج آزمایش ها با استفاده از امواج فراصوت ۶۵
- شکل ۴-۷: جامد بدست آمده با استفاده از روش سرمایش ۶۶
- شکل ۴-۱۰: زاویه تماس مفا میک اسید قبل از عملیات تبلور ۶۸
- شکل الف- ۱: نمودار FTIR برای تبلور ضدحلال با دی کم (آزمایش ۱) ۷۷
- شکل الف- ۳: نمودار FTIR برای تبلور ضدحلال با دی زیاد (آزمایش ۳) ۷۸
- شکل الف- ۴: نمودار FTIR برای تبلور ضدحلال با استفاده از امواج صوت (آزمایش ۴) ۷۸
- شکل الف- ۵: نمودار FTIR برای تبلور ضدحلال با استفاده از امواج فراصوت و افزودن برعکس ضدحلال (آزمایش ۵) ۷۹
- شکل الف- ۶: نمودار FTIR برای تبلور به روش سرمایش (آزمایش ۶) ۷۹
- شکل ب- ۱: زاویه تماس محصولات تولیدی با روش ضدحلال با دی آهسته (۱) - دی متوسط (۲) - دی سریع (۳) - استفاده از امواج فراصوت (۴) - روش سرمایش (۵) ۸۰
- شکل ج- ۱: توزیع اندازه ذرات بدست آمده از آزمایش شماره ۱ (دی کم) ۸۱
- شکل ج- ۲: توزیع اندازه ذرات بدست آمده از آزمایش شماره ۲ (دی متوسط) ۸۱
- شکل ج- ۳: توزیع اندازه ذرات بدست آمده از آزمایش شماره ۳ (دی سریع) ۸۲
- شکل ج- ۴: توزیع اندازه ذرات بدست آمده از آزمایش شماره ۴ (استفاده از امواج فراصوت) ۸۲
- شکل ج- ۵: توزیع اندازه ذرات بدست آمده از آزمایش شماره ۵ (افزودن برعکس حلال به ضدحلال) ۸۳
- شکل ج- ۶: توزیع اندازه ذرات بدست آمده از آزمایش شماره ۶ (سرمایش) ۸۳

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱-۲: متوسط زاویه تماس برای محلولهای مختلف	۳۰
جدول ۲-۲: روشهای تولید پلیمر ف آلفا داروی ایندومتاسین	۳۱
جدول ۳-۲: شرایط آزمایشگاهی و نتایج تولید پلیمر ف های مختلف ایندومتاسین	۳۳
جدول ۴-۲: شرایط آزمایشگاهی و نتایج روش D	۳۳
جدول ۵-۲: انواع مواد فعال سطحی و غلظت های مورد استفاده	۳۴
جدول ۶-۲: خواص میکرومتریک مفاونیک اسید تجاری و بلورهای تولید شده	۳۵
جدول ۷-۲: خواص فیزیکی پودر و بلور کروی مفاونیک اسید	۳۷
جدول ۸-۲: تاثیر متغیرهای مختلف بر توده های کروی شکل مفاونیک اسید	۳۸
جدول ۹-۲: خواص میکرومتریک مفاونیک اسید خالص و کروی بدست آمده با روش تعویض حلال	۳۸
جدول ۱۰-۲: زاویه تماس و دانسیته ظاهری مفاونیک اسید	۳۹
جدول ۱۱-۳: حلالیت مفاونیک اسید در برخی از حلالهای آلی	۴۲
جدول ۲-۳: جرم مولکولی مواد مورد استفاده برای سنتز مفاونیک اسید	۴۶
جدول ۳-۳: پارامترهای آزمایشات بررسی اثر دبی ضدحلال	۵۱
جدول ۳-۳: نامگذاری آزمایشها برای انجام ارزیابی های مختلف	۵۳
جدول ۱۱-۴: نتایج حاصل اثر دور همزن در سنتز واکنش	۵۸
جدول ۲-۴: نتایج حاصل اثر میزان آب در سنتز واکنش	۶۰
جدول ۳-۴: نتایج نقطه ذوب پودرهای سنتز شده	۶۱
جدول ۴-۴: نتایج جرم مولکولی برخی از پودرهای سنتز شده	۶۱
جدول ۵-۴: نتایج حاصل از نمودار های FTIR	۶۳
جدول ۶-۴: نتایج حاصل از تغییر دبی ضدحلال	۶۴
جدول ۷-۴: نتایج حاصل از اثر امواج فراصوت در فرایند ضدحلال	۶۵
جدول ۸-۴: نتایج حاصل از اندازه گیری زاویه تماس بلورها با آب	۶۹
جدول ۹-۴: ارتباط بین زاویه تماس پودر با خاصیت جریان پذیری آن	۶۹
جدول ۱۰-۴: نتایج حاصل از اندازه ذرات	۷۱
جدول ۱۱-۴: مقایسه دو روش تبلور ضدحلال و سرمایش	۷۲

چکیده

مفنامیک اسید یکی از متداول ترین انواع قرص های مسکن است که در رده داروهایی با انحلال پذیری پایین در آب قرار می گیرد. افزایش انحلال پذیری و بهبود خواص بلوری داروهایی با انحلال پذیری ضعیف در آب در جهت کاهش دوز مصرفی، بهبود فرایندهای قرص سازی و همچنین زمان آزادسازی آنها بسیار با اهمیت می باشد. در میان انواع روش های مختلف برای بهبود انحلال پذیری داروهای مختلف، فرایند تبلور یکی از مهمترین آنها است که در صنعت داروسازی به منظور خالص سازی در مراحل میانی و یا نهایی تولید دارو مورد استفاده قرار می گیرد.

در این پایان نامه ابتدا به سنتز داروی مفنامیک اسید با استفاده از مواد اولیه (۲ و ۳ دی متیل آنلین و O-کلروبنزویک اسید) پرداخته شد و سپس تاثیر پارامترهای سرعت هم زدن در حین انجام واکنش، میزان آب مصرفی و ترتیب افزودن مواد بر جرم رسوب نهایی مورد بررسی قرار گرفت. در این مرحله نتایج اندازه گیری نقطه ذوب و جرم مولکولی محصول تولیدی نشان دهنده تشکیل ماده مورد نظر می باشد. سپس به منظور بهبود خواص بلوری مفنامیک اسید ۲ روش تبلور ضدحلال و سرمایش، بکار گرفته شد و از آنجا که تغییر شرایط انجام این فرایند بر خواص بلور نهایی تاثیر گذار است به بررسی پارامترهای عملیاتی در طول انجام فرایند پرداخته شد. آزمایشات تبلور با تغییر پارامترهای دبی ضدحلال (۱/۳-۱/۹-۵/۶ cc/min) و استفاده از سرعت فراصوت و همچنین افزودن برعکس حلال و حل شونده به ضد حلال انجام گردید.

نتایج ارزیابی های طیف سنج جرمی، اندازه ذرات، زاویه تماس و میکروسکوپ الکترونی روبشی نشان داد که با افزودن ضدحلال هیچ گونه تغییری در ساختار شیمیایی مفنامیک اسید ایجاد نگردید. بعلاوه پارامترهای فوق تاثیری بر شکل بلور تولیدی ندارند و تمامی بلورهای تولیدی سوزنی شکل می باشند. در مورد روش ضدحلال، بلورهای تولیدی با دبی ۱/۳ cc/min، دارای کمترین اندازه ذرات (۶۹ μm) و زاویه تماس با آب (۳۷°) می باشد. استفاده از امواج فراصوت می تواند منجر به کاهش ۱۹% در اندازه ذرات و همچنین کاهش زمان انجام فرایند شود. همچنین با مقایسه دو روش تبلور ضدحلال و سرمایش مشاهده گردید اندازه ذرات روش سرمایش نسبت به روش ضدحلال ۱۵% کمتر است این در حالیست که راندمان روش ضدحلال ۱۹% بیشتر و زاویه تماس آن ۴۷% کمتر است. بعلاوه میزان مصرف انرژی روش سرمایش بیشتر می باشد.

نغات کلیدی: بلور- تبلور- مفنامیک اسید- حلالیت - اندازه ذرات - زاویه تماس

پیش گفتار

تبلور دومین فرایند جداسازی مهم بعد از تقطیر در صنایع شیمیایی است. این فرایند شامل تشکیل فاز جامد درون یک محیط پیوسته که معمولا در سیستم های صنعتی محلول مایع است می باشد. این تشکیل فاز جامد در ۲ مرحله اتفاق می افتد: ظاهر شدن ساختار گذرا بین فاز جامد و سیال یا همان هسته زایی و رشد این ساختار درون اجزاء جامد بلورها. غلظت محلول می بایست بیشتر از غلظت تعادلی در همان دما (حلالیت) باشد تا هسته زایی و رشد بلور اتفاق بیافتد. تفاوت بین غلظت واقعی و غلظت تعادلی فوق اشباعیت نامیده می شود و این همان نیرو محرکه فرایند تبلور است. فوق اشباعیت درون سیستم می تواند با استفاده از فرایندهای مختلفی نظیر سرمایش، تبخیر حلال یا تعویض محیط، اضافه کردن یک ضدحلال که حلالیت را درون محلول حاصل کاهش می دهد و یا تغییر حل شونده با یک واکنش شیمیایی که تولید یک ماده جدید با حلالیت پایین تر می کند، ایجاد شود. و متعاقبا بعد از ایجاد فوق اشباعیت سایر مراحل بعدی جهت توده سازی و شکستن اجزا که بر روی توزیع اندازه محصول نهایی اثر می گذارد اتفاق می افتد [۱].

قطعا تبلور قدیمی ترین فرایند عملیات واحد مهندسی شیمی است برای مثال کلرید سدیم از ابتدای تمدن بشری با استفاده از فرایند تبلور تولید شده است. جدا از این که تبلور یکی از بهترین و ارزان ترین روشهای موجود برای تولید جامدات خالص از محلول های ناخالص است این مزیت را دارد که یک محلول نهایی را که دارای خواص مطلوب و قابل کنترلی است را در دسترس قرار دهد. به واسطه فرایند تبلور صنعتی در تولید بسیاری از مواد اولیه صنعتی مورد نیاز برای مصارف گوناگون نخستین انگیزه ها جهت مطالعات و تحقیقات در این زمینه در اوایل دهه شصت میلادی ایجاد شد. تحقیقات اولیه در در زمینه عملیات واحد تبلور بر درک و پیش بینی طبیعت ذرات بلور متمرکز شده است چرا که داشتن دانش در این زمینه و توانایی کنترل باعث بهبود عملکرد سیستم در زمینه تبلور چه از نظر خالص سازی و چه از نظر جداسازی می گردد. در بخش اول فصل اول پایان نامه حاضر به بررسی بیشتر فرایند تبلور و مکانیسم این فرایند می پردازیم.

تبلور در صنعت داروسازی اغلب برای خالص سازی مواد دارویی انجام می گیرد و نقش مهمی در پایداری و خصوصیات رهش دارو از اشکال دارویی نهایی دارد. در حال حاضر در کنار پیشرفت های بدست آمده در زمینه داروسازی تعداد داروهایی که در آب و دیگر حلالها به میزان جزئی حل می شود رو به افزایش است. در حالیکه بازدهی بدنی و شروع اثر چنین داروهایی برای ایجاد سطح درمانی مورد نیاز کافی نمی باشد. برای حل این مشکلات، چنین داروهایی به صورت نانوسپانسیون جهت تزریق داخل وریدی یا پودر خشک برای اشکال خوراکی تهیه می شوند بنابراین اندازه ذرات باید در محدوده زیر میکرون باشد و در مصارف اختصاصی تر جهت هدف درمانی نیاز به اندازه ذره ای در محدوده ۸۰ نانومتر می باشد.

با توجه به اهمیت مدت زمان آزاد سازی داروهای مسکن و نیاز به تولید آنها در داخل کشور در این پژوهش سعی داریم تا روش هایی را جهت بهبود خواص بلوری آنها که تاثیر مستقیمی بر میزان اثر گذاری آنها در بدن انسان را دارد شناسایی کرده و مورد آزمایش قرار دهیم بنابراین در بخش دوم فصل اول این پایان نامه به معرفی روش های مختلف فرایند تبلور برای تولید ذراتی با خواص و اندازه مورد نظر پرداخته و مزایا و معایب آنها را بررسی کرده در انتها با مقایسه کلی بین روش های مختلف، روش بهینه برای انجام فرایند تبلور داروی مفنامیک اسید را انتخاب نموده و در ادامه از آن جهت انجام آزمایشهای مورد نظر استفاده می کنیم.

در بخش سوم ابتدا با استفاده از مواد اولیه مورد نیاز به سنتز داروی هدف یعنی مفنامیک اسید پرداخته و با تغییر برخی از پارامترهای تاثیر گذار بر فرایند سنتز به بیشترین مقدار جامد از فرایند سنتز دست یافته و سپس با استفاده از فرایند تبلور به شیوه ضد حلال که در بخش دوم انتخاب شده است به خالص سازی آن می - پردازیم در این فصل روش های انجام آزمایش به صورت مفصل توضیح داده می شود و در انتها در بخش پایانی رساله حاضر به بیان نتایج حاصل از آزمایش ها و تفسیر آنها می پردازیم .

فصل اول

فرایند تبلور و بررسی روش‌های مختلف انجام آن در صنعت داروسازی

۱-۱- تبلور

در کل، بلورینگی^۱ یکی از خواص اساسی یک جامد است که بسیاری از خواص فیزیکی- شیمیایی از جمله میزان پایداری آن را تحت الشعاع قرار می‌دهد در یک واحد عملیاتی، واژه تبلور تولید یک جامد تک جزئی دارای فاز بلوری که از یک فاز سیال چند جزئی حاصل شده است را تشریح می‌کند. تبلور برای تولید جامدهای بلوری از بخار، مذاب‌ها یا محلول‌ها می‌باشد که تبلور از محلول‌ها مهمترین آنها است. جهت تکمیل تولید یک جامد خشک و خالص، معمولاً در انتهای عملیات باید محصول بصورت جامد از فاز سیال جداگردد که معمولاً با کمک نیروی گریز از مرکز^۲ و صاف کردن^۳ و سپس خشک کردن این کار انجام می‌شود. اهمیت تبلور در درجه اول به خلوص بدست آمده در طی فرآیند و خواص فیزیکی محصول وابسته است. پودر بلوری معمولاً براحتی قابل کنترل و مدیریت است، پایدار بوده و اغلب دارای خواص سیالی خوب بوده و ظاهر مناسبی نیز دارد.

شرایط تبلور برای خلوص فعالیت محصول و تشکیل شکل بلوری معمولاً از طریق آزمایش بدست می‌آید. اما بعضاً، مطالعه فاکتورهای اساسی که تبلور را کنترل می‌کنند مهم است. اطلاعات بدست آمده از تحقیقات دو مرحله از تبلور محلول‌ها: هسته زایی و رشد بلور را نشان می‌دهند. هسته زایی تشکیل هسته های کوچک را که اطراف بلورهایی که رشد می‌کنند را تشریح می‌کند، بدون تشکیل هسته، رشد بلور اتفاق نمی‌افتد [۲].

۱-۱-۱- تبلور در مواد مذاب

یک ماده مذاب^۴ می‌تواند به صورت مایع ماده تک جزئی یا مایع همگن از ۲ یا چند ماده که از طریق سرمایش جامد شده‌اند تعریف شود. تبلور در چنین سیستمی اینگونه توصیف می‌شود اعمال سرمایش شدید، تشکیل هسته و رشد بلور.

اگر یک مایع تک جزئی به اندازه چند درجه سرد شود، بایستی فوق سرمایش بیشتری اعمال کنیم تا هسته زایی بلورها شروع شود. یک ناحیه نیمه پایدار^۵ مایع در زیر نقطه ذوب وجود دارد که تنها با سرمایش بدست می‌آید. در این حالت نیمه پایدار (ناحیه فوق سرمایش)، عدم وجود هسته زایی از تشکیل و رشد بلورها جلوگیری می‌کند. با این وجود اگر دانه های بلوری^۶ افزوده شود رشد بلور آغاز خواهد شد.

¹ Crystallinity

² Centrifugation

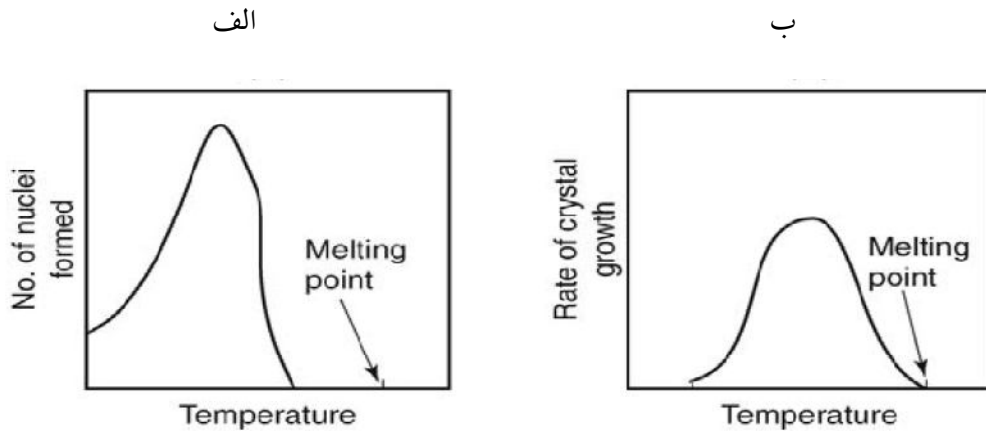
³ Filtration

⁴ Melt

⁵ Metastable zone

⁶ Crystal seed

دانه گذاری دستی در حالت نیمه پایدار، عموماً در تبلور صنعتی اعمال می شود. با سرمایش بیشتر، هسته زایی دائمی معمولاً اتفاق می افتد و گرمای تبلور را آزاد می کند.

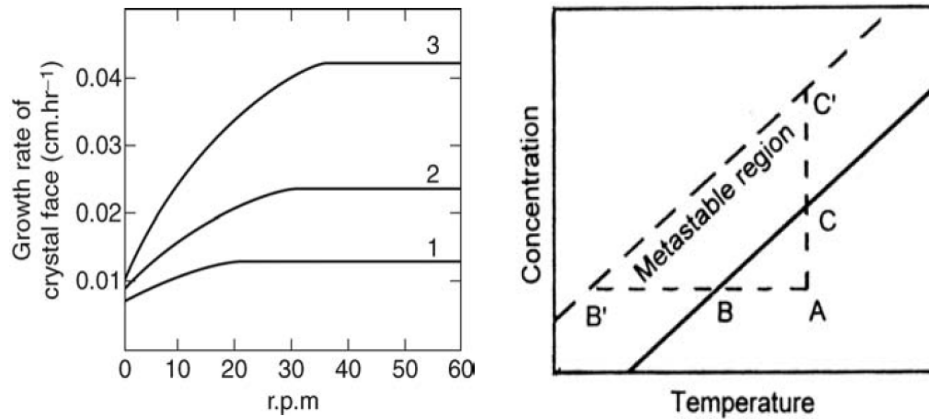


شکل ۱-۱: الف - تغییر در هسته زایی با درجه ای از سرد شدن - ب تغییر در سرعت رشد بلور با درجه از سرد شدن سریع [۲]

تبلور نقطه ذوب را افزایش می دهد تا به نقطه ذوب واقعی اش نزدیک شود. در بعضی از مواد، دماهای پائین ویسکوزیته را افزایش می دهد و از هسته زایی جلوگیری می کند. پس مایع تبدیل به جامد می شود بدون تشکیل بلور این فرآیند به شیشه شدگی مشهور است و محصول بدست آمده را شیشه می گوئیم، بسیاری از مواد آلی از این طریق بدست می آیند. شیشه شدگی ممکن است بویژه بعد از گرما دادن ناگهانی اتفاق بیفتد. گرد و غبار و سایر مواد غیر محلول ممکن است سرعت هسته زایی را افزایش دهند چون بعنوان هسته های تبلور عمل می کنند ناخالصی های محلول ممکن است سرعت هسته زایی و رشد بلور را کاهش یا افزایش دهند. رشد بلور بوسیله جذب ناخالصی ها در سطح بلور تحت تاثیر قرار می گیرد. ناخالصی ها همچنین شکل تبلور ماده متبلور شده را تحت تاثیر قرار می دهند.

۱-۱-۲- تبلور از محلول ها

زمانی که یک ماده از یک محلول متبلور می شود، هسته زایی و رشد بلور به طور همزمان در یک بازه دمایی گسترده اتفاق می افتد به طوریکه مطالعه این فرآیند بسیار مشکل است. در کل، به نظر می رسد که اینها نیز مشابه به هسته زایی و رشد بلور در مواد مذاب می باشند. بطور کلی گرچه فرآیند آنها بسیار شبیه به هسته زایی و رشد بلور در مواد مذاب است اما ۳ مرحله اساسی این فرآیند نیز به صورت فوق اشباعیت، تشکیل هسته و رشد بلور ها را می توان با استفاده از منحنی حلالیت در شکل ۱-۲ توضیح داد.



شکل ۲-۱: نمودار حلالیت - فوق حلالیت [۲]

شکل ۳-۱: تاثیر هم زدن در نرخ رشد بلور سدیم تیو سولفات [۲]

۱-۱-۳- سه مرحله اساسی: القاء فوق اشباعیت، هسته زایی، رشد بلور

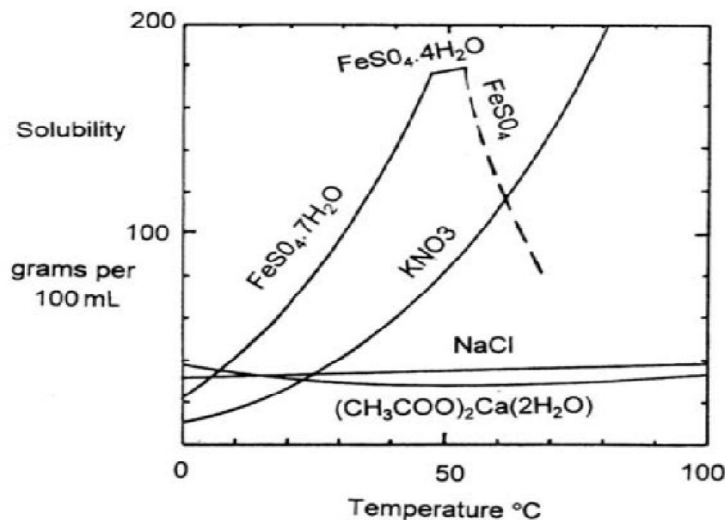
همانطور که منحنی حلالیت در شکل ۲-۱ نشان داده شده است. یک محلول با دما و غلظت نشان داده شده توسط حرف A ممکن است به وسیله سرمایش تا نقطه B یا با حذف حلال (نقطه C) اشباع شده باشد. با سرمایش و یا افزایش غلظت بیشتر، و در ناحیه نیمه پایدار فوق اشباعیت ایجاد می شود. اگر میزان فوق اشباعیت کم باشد تشکیل خودبخودی هسته های بلوری نامحتمل خواهد بود و رشد بلور، اغلب می تواند با افزایش دانه هایی اتفاق بیفتد. با فوق اشباعیت زیاد، هسته زایی خودبخودی محتمل تر شده و ناحیه نیمه پایدار تقریباً محدود به خط B'C' خواهد بود.

اگر محلول تا نقطه B' سرد شود یا با حذف حلال تغلیظ شود (نقطه C')، هسته زایی خودبخودی قابل ملاحظه خواهد بود، رشد بلور نیز در چنین شرایطی اتفاق خواهد افتاد. سرعت رشد بلور اغلب بر اثر کاهش دما افت می کند. در طی رشد بلور، تخریب سطح بلور باعث خالی شدن فوری مولکول های لایه های مجاور می شود. نیرو محرکه گرادیان غلظتی از فوق اشباعیت در محلول تا غلظت های پائین در سطح بلور می باشد. یک درجه فوق اشباعیت بالا سرعت رشد بلور را افزایش می دهد. واکنش روی سطح که مولکول های حل شونده در شبکه بلوری قرار می گیرند مقاومت دوم را برای رشد بلور ایجاد می کنند و باعث کاهش رشد بلور می شود. در این حین نیز گرمای تبلور باید به بیرون هدایت شود. به هم زدن سرعت رشد بلور را در شرایط دمایی و اشباعیت داده شده بهینه می کند. ابتدا هم زدن سریعاً سرعت رشد بلور را با کاهش ضخامت

لایه مرزی و مقاومت نفوذی افزایش می‌دهد. با این حال زمانی که هم زدن شدید می‌شود یک عامل محدود کننده به وجود می‌آید که تاثیر هم زدن روی سینتیک واکنش‌های سطحی می‌باشد.

در شکل ۱-۳، تاثیر هم زدن روی سرعت رشد بلور در محلول‌های سدیم تیوسولفات که دارای اشباعیت متفاوتی هستند بررسی گردید. ناخالصی‌های محلول در مواد مذاب سرعت هسته‌زایی را می‌تواند افزایش یا کاهش دهند و ناخالصی‌های نامحلول ممکن است مانند یک هسته عمل کرده و تبلور را تسریع نمایند. ناخالصی ممکن است شکل بلورها را نیز تحت تاثیر قرار دهد. در بعضی موارد ناخالصی‌ها برای اینکه ظاهر خوبی به بلور بدهند و شکل قالب را نگیرند و نیز برای بهبود ویژگی‌های جریان آن به طور عمده به محلول اضافه می‌شوند.

دمایی که تبلور در آن رخ می‌دهد با توجه به شکل بلور مورد نظر یا درجه تشکیل جامد^۷ مورد نظر برای محصول، تعیین می‌گردد. با توجه به منحنی‌های حلالیت داده شده در شکل ۱-۴ نشان می‌دهد که تبلور $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ در دمای 50°C و $\text{FeSO}_4 \cdot \text{N} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ در 60°C و FeSO_4 در دمای 70°C منجر می‌شود.



شکل ۱-۴: منحنی حلالیت [۲]

⁷ Hydration