

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	مقدمه .....
۳	<b>فصل اول: مباحث نظری</b>
۴	۱-۱ تاریخچه فناوری نانو .....
۴	۱-۱-۱ کاربرد فناوری نانو در داروسازی نوین .....
۵	۲-۱-۱ روش های تولید نانو ذرات .....
۷	۲-۱ فرآیند رسوب گیری سریع .....
۸	۱-۲-۱ فوق اشباعیت .....
۸	۲-۲-۱ تبلور .....
۹	۱-۲-۲-۱ هندسه بلور .....
۱۲	۳-۲-۱ هسته زایی و رشد .....
۱۳	۱-۳-۲-۱ هسته زایی .....
۱۳	۱-۱-۳-۲-۱ هسته زایی اولیه .....
۱۳	۲-۱-۳-۲-۱ هسته زایی ثانویه .....
۱۴	۲-۳-۲-۱ مراحل رشد بلور .....
۱۶	۴-۲-۱ زمان القاء .....
۱۷	۵-۲-۱ کاهش تعداد ذرات .....
۱۷	۱-۵-۲-۱ اگلومراسیون .....
۱۸	۲-۵-۲-۱ استوالد ریپنینگ .....
۱۸	۳-۵-۲-۱ پایدار کننده .....
۱۹	۳-۱ پدیده اختلاط .....

۲۰	..... ۱-۳-۱ اختلاط آشفته
۲۱	..... ۲-۳-۱ نقش اختلاط در رسوب گیری
۲۱	..... ۳-۳-۱ عدد دام کهلر
۲۲	..... ۴-۳-۱ اختلاط برخوردی
۲۳	..... ۵-۳-۱ زمان اختلاط
۲۳	..... ۶-۳-۱ جت های برخوردی
۲۵	..... ۴-۱ شکل ظاهری نانو ذرات
۲۵	..... ۱-۴-۱ اثرات شکل ظاهری دارو
۲۵	..... ۲-۴-۱ توصیف اشکال دارویی
۲۶	..... ۵-۱ طراحی آزمایش
۲۷	..... ۱-۵-۱ تعیین و طبقه‌بندی متغیرها
۲۸	..... ۲-۵-۱ الگوریتم طراحی آزمایش

#### فصل دوم: مروری بر مطالعات انجام شده ۲۹

۳۰	..... ۱-۲ روش های تولید نانو ذرات
۳۰	..... ۱-۱-۲ روش های بالا به پایین
۳۰	..... ۲-۱-۲ روش های پایین به بالا
۳۴	..... ۲-۲ نرخ هسته زایی و زمان القاء و زمان اختلاط
۳۶	..... ۳-۲ کاربرد جت های برخوردی در رسوب گیری سریع
۳۸	..... ۴-۲ خلاصه مقالات دارویی
۴۰	..... ۵-۲ داروی لوراتادین

#### فصل سوم: مواد و روش کار ۴۲

۴۳	..... ۱-۳ مواد اولیه
۴۴	..... ۲-۳ تجهیزات آزمایش

۴۵	..... شرح دستگاه و فرآیند	۳-۳
۴۷	..... روش آزمایش	۴-۳
۴۸	..... تهیه محلول ها	۱-۴-۳
۴۸	..... پمپ کردن محلول ها در درون رآکتور و اختلاط	۲-۴-۳
۴۹	..... فرورنشانی و یکنواخت سازی	۳-۴-۳
۴۹	..... نمونه گیری	۴-۴-۳
۵۰	..... تعیین خصوصیات نمونه ها	۵-۴-۳
۵۰	..... آنالیز میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)	۱-۵-۴-۳
۵۲	..... آنالیز طیف نگاری مادون قرمز با تبدیل فوریه (FTIR)	۲-۵-۴-۳
۵۲	..... آنالیز پراش اشعه ایکس (XRD)	۳-۵-۴-۳
۵۳	..... تأثیر پارامترهای مختلف و طراحی آزمایش	۵-۳
۵۴	..... بررسی اثر متغیرها جهت انجام طراحی آزمایش	۱-۵-۳
۵۵	..... بررسی شکل ذرات	۲-۵-۳
۵۵	..... طراحی آزمایش	۳-۵-۳
۵۸	..... بررسی اثر فرورنشانی	۶-۳
۵۹	..... بررسی نحوه یکنواخت سازی محصول	۷-۳
۶۱	<b>فصل چهارم: نتایج و بحث</b>	
۶۲	..... بررسی اثر متغیرها جهت انجام طراحی آزمایش	۱-۴
۶۲	..... غلظت	۱-۱-۴
۶۳	..... پایدار کننده	۲-۱-۴
۶۳	..... دبی محلول	۳-۱-۴
۶۴	..... نسبت دبی ها	۴-۱-۴
۶۵	..... بررسی شکل ذرات	۲-۴
۶۷	..... بررسی اثر فرورنشانی	۳-۴

۶۸	۴-۴ بررسی نحوه یکنواخت سازی محصول
۶۸	۵-۴ نتایج تجربی بر اساس طراحی آزمایش
۷۷	۶-۴ نتایج حاصل از آنالیز طیف نگاری مادون قرمز با تبدیل فوریه (FTIR)
۷۸	۷-۴ نتایج حاصل از آنالیز پراش اشعه ایکس (XRD)
۷۸	۶-۴ بررسی آماری نتایج
۷۹	۱-۶-۴ نتایج حاصل از آنالیز واریانس
۸۴	۲-۶-۴ بررسی اثر متغیرها روی میانگین اندازه ذرات تولید شده
۸۴	۱-۲-۶-۴ رسم نمودارهای کانتور
۸۹	۲-۲-۶-۴ رسم نمودارهای تقابل

## ۹۱ فصل پنجم: نتیجه گیری و پیشنهادات

۹۲	۱-۵ نتیجه گیری
۹۳	۲-۵ پیشنهادات

## ۹۵ مراجع

## فهرست شکل ها

- شکل ۱-۱ طبقه بندی روش های تولید نانوذرات ..... ۶
- شکل ۲-۱ نمودار حلالیت ..... ۱۰
- شکل ۳-۱ حلالیت l-asparagine در محلول آبی ..... ۱۲
- شکل ۴-۱ نمای شماتیک از فرآیند رسوب گیری ..... ۱۵
- شکل ۵-۱ نمای شماتیک از استوالد ریپینینگ ..... ۱۸
- شکل ۱-۲ نمودار حلالیت CFA تجاری و نانو ذرات CFA ..... ۳۳
- شکل ۲-۲ نرخ هسته زایی و زمان القاء برای سیستم اسپارجین ..... ۳۵
- شکل ۳-۲ تأثیر استفاده از مافوق صوت بر روی زمان اختلاط ..... ۳۵
- شکل ۴-۲ تأثیر استفاده از مافوق صوت بر روی عدد دام کهلر ..... ۳۶
- شکل ۵-۲ عکس های SEM از (a) ذرات اصلی لوراتادین (b) ذرات میله ای شکل لوراتادین (c) میکرو ذرات کروی لوراتادین ..... ۴۱
- شکل ۱-۳ ساختار مولکول لوراتادین ..... ۴۳
- شکل ۲-۳ پمپ پرستالتیک ..... ۴۵
- شکل ۳-۳ نمای شماتیک از اندازه محفظه و جت های ورودی ..... ۴۶
- شکل ۴-۳ تصاویری از رآکتور ..... ۴۶
- شکل ۵-۳ تصویر سیستم جریان ..... ۴۷
- شکل ۶-۳ تصویر ورودی های رآکتور ..... ۴۸
- شکل ۷-۳ تصویر محصول نهایی بر روی همزن ..... ۴۹
- شکل ۸-۳ نمونه های پخش شده بر روی فویل در لحظات ابتدایی ..... ۵۰
- شکل ۹-۳ دستگاه پوشش دهنده یونی ..... ۵۱
- شکل ۱۰-۳ دستگاه میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) ..... ۵۱
- شکل ۱۱-۳ تصویری از دستگاه طیف نگاری مادون قرمز با تبدیل فوریه (FTIR) ..... ۵۲

- شکل ۴-۱ اثر غلظت بر روی سایز ذرات ..... ۶۲
- شکل ۴-۲ اثر پایدار کننده بر روی سایز ذرات ..... ۶۳
- شکل ۴-۳ اثر دبی محلول بر روی سایز ذرات ..... ۶۴
- شکل ۴-۴ اثر نسبت دبی ضدحلال به دبی محلول بر روی سایز ذرات ..... ۶۴
- شکل ۴-۵ تصویر SEM از ذرات اولیه داروی لوراتادین ..... ۶۶
- شکل ۴-۶ تصاویر SEM از (الف) نمونه P12، (ب) نمونه P13، (پ) نمونه P14، (ت) نمونه P15 ..... ۶۷
- شکل ۴-۷ اثر نسبت فرونشانی بر روی سایز ذرات ..... ۶۷
- شکل ۴-۸ تصاویر SEM از نمونه های (الف) U5، (ب) U6 ..... ۶۸
- شکل ۴-۹ تصویر SEM با بزرگ نمایی ۲۰۰۰۰ از نمونه ۹ به همراه نمودار فراوانی بر حسب قطر ذرات ..... ۷۶
- شکل ۴-۱۰ تصویر SEM با بزرگ نمایی ۲۰۰۰۰ از نمونه ۱۵ به همراه نمودار فراوانی بر حسب قطر ذرات ..... ۷۶
- شکل ۴-۱۱ تصویر SEM با بزرگ نمایی ۵۰۰۰ از نمونه ۳۰ به همراه نمودار فراوانی بر حسب قطر ذرات ..... ۷۶
- شکل ۴-۱۲ طیف های مادون قرمز (a) پودر لوراتادین قبل از انجام آزمایش (b) پودر لوراتادین برای نمونه ۱۵ ..... ۷۷
- شکل ۴-۱۳ آنالیز پراش اشعه ایکس (a) پودر لوراتادین قبل از انجام آزمایش (b) پودر لوراتادین برای نمونه ۱۵ ..... ۷۸
- شکل ۴-۱۲ میانگین اندازه ذرات پیش بینی شده توسط مدل بر حسب مقادیر واقعی ..... ۸۲
- شکل ۴-۱۳ باقیمانده میان مدل و آزمایش بر حسب ترتیب انجام آزمایش برای اندازه ذرات ..... ۸۳
- شکل ۴-۱۴ نمودار تابع احتمال نرمال خطاهای مدل ارائه شده ..... ۸۴
- شکل ۴-۱۵ نمودار اثر هم زمان غلظت و دبی محلول بر روی میانگین اندازه ذرات در صورت عدم حضور پایدارکننده ..... ۸۵
- شکل ۴-۱۶ نمودار اثر هم زمان غلظت و دبی محلول بر روی میانگین اندازه ذرات با حضور پایدار کننده ..... ۸۵
- شکل ۴-۱۷ نمودار اثر هم زمان غلظت و نسبت دبی ها بر روی میانگین اندازه ذرات در صورت عدم حضور پایدارکننده ..... ۸۶
- شکل ۴-۱۸ نمودار اثر هم زمان غلظت و نسبت دبی ها بر روی میانگین اندازه ذرات با حضور پایدارکننده ..... ۸۷
- شکل ۴-۱۹ نمودار اثر هم زمان نسبت دبی ها و دبی محلول بر روی میانگین اندازه ذرات  
در صورت عدم حضور پایدار کننده (غلظت ۲۰ mg/ml) ..... ۸۷
- شکل ۴-۲۰ نمودار اثر هم زمان نسبت دبی ها و دبی محلول بر روی میانگین اندازه ذرات  
در صورت عدم حضور پایدار کننده (غلظت ۴۰ mg/ml) ..... ۸۸
- شکل ۴-۲۱ نمودار اثر هم زمان نسبت دبی ها و دبی محلول بر روی میانگین اندازه ذرات

- 
- در صورت عدم حضور پایدار کننده (غلظت ۶۰ mg/ml) ..... ۸۸
- شکل ۴-۲۲ نمودار اثر هم زمان پارامتر غلظت و پایدار کننده بر روی میانگین اندازه ذرات ..... ۸۹
- شکل ۴-۲۳ نمودار اثر هم زمان پارامتر نسبت دبی ها و پایدار کننده بر روی میانگین اندازه ذرات ..... ۹۰

## فهرست جدول ها

۲۴	جدول ۱-۱ نرخ تقریبی اتلاف انرژی در تجهیزات فرآیندی
۳۴	جدول ۱-۲ تأثیر نوع حلال و ضد حلال بر روی بلوریت دارو
۳۸	جدول ۲-۲ اطلاعات خلاصه شده از مقالات دارویی
۵۴	جدول ۱-۳ آزمایشات اولیه برای بررسی اثر متغیرها
۵۵	جدول ۲-۳ فاکتورها و سطوح مورد بررسی در طراحی آزمایش
۵۶	جدول ۳-۳ طرح مرکب مرکزی برای انجام آزمایش ها
۵۹	جدول ۴-۳ آزمایشات انجام شده برای تعیین اثر فرونشانی
۶۰	جدول ۵-۳ آزمایشات انجام شده به کمک امواج مافوق صوت
۶۷	جدول ۱-۴ آزمایش های مربوط به بررسی شکل ذرات لوراتادین
۷۰	جدول ۲-۴ نتایج تجربی حاصل از آزمایش ها بر اساس طرح مکعب مرکزی
۸۰	جدول ۳-۴ نتایج حاصل از آنالیز واریانس



## مقدمه

در سال های اخیر افق های روشنی در زمینه کنترل و درمان بیماری ها پیدا شده است که معلول دستاوردهای نوین در سنتز و خالص سازی داروها است. بنابر طبقه بندی سیستم دارو شناسی زیستی<sup>۱</sup> (BCS) داروها بر اساس پارامترهای حلالیت و نفوذپذیری خود به چهار دسته تقسیم می شوند: دسته اول داروهایی با حلالیت زیاد- نفوذ پذیری بالا، دسته دوم با حلالیت کم- نفوذ پذیری بالا، دسته سوم با حلالیت زیاد- نفوذ پذیری پایین و دسته چهارم با حلالیت کم- نفوذ پذیری پایین هستند. همان طور که از دسته بندی داروها برمی آید، بخش قابل توجهی از داروها حلالیت قابل قبولی در بعضی حلال ها مانند آب ندارند به طوری که گفته می شود حدود ۴۰٪ از داروها، در آب حل نمی شوند. این نوع داروها در طبقه بندی صنایع دارویی جزء دسته دوم و چهارم هستند [۱-۲]. پایین بودن حلالیت این دو دسته دارو، باعث کاهش فراهمی زیستی<sup>۲</sup> آنها می شود و این امر نتیجه ای ندارد جز آنکه بسیاری از این ترکیبات هرگز کارایی لازم در مصرف بالینی را نخواهند یافت. متأسفانه استفاده از مواد جانبی برای افزایش حلالیت داروها همیشه مشکل حلالیت پایین این مولکولهای دارویی را حل نمی کند. در موارد بسیاری، غلظت های معمول از این مواد جانبی برای تهیه یک فرمولاسیون مناسب کافی نیست و هنگامی که از غلظت های بالای آنها استفاده می شود عوارض جانبی متعددی بروز می نماید که به نوبه خود باعث عدم تایید فرمولاسیون<sup>۳</sup> توسط مراجع قانونی می شود [۲].

مشکلات پیش روی فرمولاسیون بسیاری از داروها با مسائل پیچیده ای همراه است. این مشکلات عبارتند از: حلالیت پایین دارو، فراهمی زیستی پایین دارو، پایداری ناکافی دارو در داخل و خارج از بدن، عوارض جانبی فراوان ناشی از دارو رسانی غیر انتخابی (بدون هدف گیری). علاوه بر این، مشکلات مختص افزایش مقیاس تولید دارو از سطح آزمایشگاهی به سطح صنعتی<sup>۴</sup> نیز وجود دارد [۲]. موارد ذکر شده نشان می دهد که مشکلات پیش روی محققین داروسازی بسیار گسترده تر از آن است که محدود به یک یا چند فاکتور آزمایشگاهی باشد و شامل مسائل فیزیکی (حلالیت)، شیمیایی (تجزیه پذیری) و مهندسی (خطوط تولید صنعتی) می شود. در حال حاضر تلاش محققین این رشته برای فائق آمدن بر این مشکلات همچنان ادامه دارد و تا کنون هیچ روش عملی و جامعی برای غلبه همزمان بر تمام این مسائل معرفی نشده است. در سال های اخیر ورود نانوفناوری به عرصه داروسازی نوید بخش پیدایش یک راه حل همه جانبه برای تمام مشکلات ذکر شده گردیده است. حلالیت داروهای کم محلول را می توان با

<sup>1</sup> Biopharmaceutics Classification System

<sup>2</sup> Bioavailability

<sup>3</sup> Formulation

<sup>4</sup> Scale-up

کاهش اندازه ذره ای به طرز چشمگیری افزایش داد. با افزایش سرعت حلالیت و افزایش حلالیت اشباع ماده دارویی می توان فراهمی زیستی دارو را نیز تا حد قابل قبولی افزایش داد. ذرات ریزتر سریعتر در بدن جذب شده، در نتیجه مقدار کمتری از آن لازم بوده و اثرات جانبی آن کمتر شده و میزان کنترل روی رهائش آن افزایش می یابد. همچنین با تبدیل ذرات دارو به نانو بلور<sup>۵</sup> های دارویی، هم پایداری آن ها زیاد می شود و هم با دور نمودن ماده دارویی از حلال، تجزیه دارو توسط حلال به حداقل می رسد. به عنوان مثال چنانچه داروی مورد تحقیق در آب محلول بوده و در عین حال به شدت به هیدرولیز حساس باشد می توان نانوسوسپانسیون از آن را در روغن تهیه نمود. به این ترتیب هم دارو در دسترس آب نبوده و پایداری آن بیشتر می شود و هم سرعت جذب آن چندان کم نمی شود. در حالیکه تهیه یک ماکروسوسپانسیون از همان دارو در روغن گرچه پایداری دارو را افزایش می دهد، باعث کاهش شدید سرعت جذب دارو می شود. با مکانیزم مشابهی میزان طول عمر نانوذرات دارویی در داخل بدن نیز افزایش می یابد. از سوی دیگر با کاهش اندازه ذرات، میزان اتصال نانوذرات دارویی به مخاط بدن نیز افزایش می یابد و به این ترتیب هم میزان جذب دارو بیشتر شده و هم مدت زمان بیشتری در بدن باقی خواهد ماند. همچنین نانوذرات به طور ذاتی از مزیت هدف گیری غیرفعال نیز برخوردار هستند و به این ترتیب می توانند در بافت های توموری متمرکز گردند. این خاصیت نانوذرات می تواند به عنوان یک عامل کلیدی در داروهای ضد سرطانی استفاده گردد. سرانجام پتانسیل تولید صنعتی آسان نانوذرات نیز یکی دیگر از عوامل مهم در افزایش رویکرد صنایع به این دسته از مواد است [۲].

در حال حاضر تعداد بسیار کمی از کارخانه های داروسازی در ایران، داروها را به روش های قدیمی و هزینه بر میکرونیزه می کنند. بنابراین تحقیق و بررسی در زمینه تولید داروها با روش های نوین، تأثیر قابل توجهی در صنایع داروسازی دارد. هدف از اجرای این طرح تولید ریز ذرات داروی لوراتادین با استفاده از جت های برخوردی، به منظور افزایش حلالیت این دارو می باشد. با استفاده از طراحی آزمایش، شرایط عملیاتی مختلف که در اندازه ذرات تولید شده مؤثرند، آزمایش می شوند. در نهایت نیز شرایط بهینه برای داشتن ذرات ریزتر انتخاب می شود. در فصل اول مطالعات اولیه و خلاصه ای از مباحث تئوری لازم برای بیان مسئله آورده شده است. در فصل دوم مروری بر تحقیقات انجام شده در گذشته ارائه شده است. فصل سوم مربوط به روش کار و جزئیات طراحی آزمایش است. دو فصل آخر نیز شامل نتایج بدست آمده و پیشنهادات می باشد.

---

<sup>5</sup> Crystal

فصل اول

مباحث نظری

## ۱-۱ تاریخچه فناوری نانو

اولین جرعه فناوری نانو (البته در آن زمان هنوز به این نام شناخته نشده بود) در سال ۱۹۵۹ زده شد. در این سال ریچارد فاینمن<sup>۱</sup> طی یک سخنرانی با عنوان "فضای زیادی در سطوح پایین وجود دارد" ایده فناوری نانو را مطرح ساخت. سخنرانی او شامل این مطلب بود که می‌توان تمام دایره‌المعارف بریتانیکا را بر روی یک سنجاق نگارش کرد. یعنی ابعاد آن به اندازه ۱/۲۵۰۰۰ ابعاد واقعیش کوچک می‌شود. او همچنین از دوتایی کردن اتم‌ها برای کاهش ابعاد کامپیوترها سخن گفت (در آن زمان ابعاد کامپیوترها بسیار بزرگتر از ابعاد کنونی بودند اما او احتمال می‌داد که ابعاد آنها را بتوان حتی از ابعاد کامپیوترهای کنونی نیز کوچکتر کرد. او همچنین در آن سخنرانی توسعه بیشتر فناوری نانو را پیش‌بینی نمود. وی این نظریه را ارائه داد که در آینده‌ای نزدیک می‌توانیم مولکول‌ها و اتم‌ها را به صورت مسقیم دست کاری کنیم. با وجود موقعیت‌هایی که توسط بسیاری تا آن زمان کسب شده بود، ریچارد فاینمن را به عنوان پایه گذار این علم می‌شناسند. در سال ۱۹۸۶ واژه نانو توسط اریک درکسلر<sup>۲</sup> در کتابی تحت عنوان "موتور آفرینش: آغاز دوران فناوری نانو" بازآفرینی و تعریف مجدد شد. وی این واژه را به شکل عمیق‌تری در رساله دکترای خود مورد بررسی قرار داده و بعدها آن را در کتابی تحت عنوان "نانو سیستم‌ها ماشین‌های مولکولی چگونگی ساخت و محاسبات آنها" توسعه داد.

فناوری نانو، فناوری است که بر پایه دست کاری تک‌تک اتم‌ها و مولکول‌ها استوار است، بدین منظور که بتوان ساختاری پیچیده را با خصوصیات اتمی تولید کرد.

## ۱-۱-۱ کاربرد فناوری نانو در داروسازی نوین

امروزه نانو تکنولوژی در زمینه‌های بسیاری رسوخ کرده که شاید بتوان گفت مهم‌ترین آن داروسازی می‌باشد که منجر به وجود آمدن دارورسانی نوین شده است. دارورسانی در بهبود روند درمان، امیدهای بسیاری ایجاد کرده است که از جمله می‌توان به کاربردهای آن در بیماری‌های صعب‌العلاج اشاره نمود.

دارورسانی نوین موفقیت‌های چشم‌گیر خود را مدیون نانوذرات می‌باشد، که نانوذرات نیز به نوبه خود مدیون خصوصیاتِ همچون:

۱- ظرفیت بالا برای حمل دارو

۲- سطح فعال بسیار وسیع برای واکنش

<sup>۱</sup> Richard Fineman

<sup>۲</sup> Eric Derksler

۳- اندازه مناسب برای عبور از سطوح خونی

۴- قابلیت تجمع در بافت هدف

۵- سمیت پایین خود می باشند.

صنعت داروسازی از نقطه نظر دارورسانی، تا کنون از طریق فناوری نانو به دست آوردهای چشم گیری رسیده است. در سیستم دارویی قدیم به علت غیر واقعی بودن دوز دارویی، از لحاظ مقدار نیاز برای درمان، بسیاری از آن در دستگاه گوارش، گردش خون و بافت های واسط به هدر می رفت تا مقدار مورد نظر به سلول های هدف برسد. این داروهای جذب شده می تواند در طول مسیر ایجاد عوارض جانبی کند که در بیماری های دیابتی و سرطان، باعث ریزش مو و عوارض بسیاری خواهند شد و یا تزریق مکرر باعث دردناک شدن بافت ها می شود که برای بیمار، غیرقابل تحمل است. اما فناوری نانو در دارورسانی، راه حل هایی اندیشیده است. دارورسانی نوین عبارت است از رساندن دارو در یک زمان معین و با دوز کنترل شده با اهداف دارویی خاص. این کار به نحو چشم گیری ایمن تر و بسیار مؤثرتر از پخش دارویی در تمام بدن است که سبب می شود عوارض جانبی و دوز مصرفی کاهش یابد. استفاده بهتر از دارورسانی، اجازه استفاده از روش های درمانی جدید را می دهد. این فناوری جدید، امکان استفاده از داروهای بسیار سمی را نیز می دهد. سیستم های دارورسانی نوین برای اینکه قادر به رساندن دوز مورد نیاز دارو در زمان معین به سطح هدف باشند از سیستم های طراحی شده نانومتری فعال یا غیر فعال استفاده می کنند. پس باید این گونه گفت که گذر از گذرگاه نانوتکنولوژی برای رسیدن به اهداف نهایی دارورسانی الزامی است.

### ۱-۱-۲ روش های تولید نانو ذرات

تشکیل نانو ذرات توسط دو روش عمده قابل توضیح است: روش بالا به پایین<sup>۱</sup> و روش پایین به بالا<sup>۲</sup>. شکل ۱-۱ نموداری از طبقه بندی این دو روش را نشان می دهد.

الف) در روش بالا به پایین ذرات جامد بزرگتر به ذرات کوچکتر تبدیل می شوند. بدین صورت که ذرات بزرگ از طریق روشهای مکانیکی به ذرات با سایز کوچکتر شکسته می شوند. روشهایی مانند آسیاب کردن<sup>۳</sup> [۴] و یا همگن سازی<sup>۴</sup> در فشار بالا [۵] از این دسته اند. این دو روش قابلیت تولید ذرات با توزیع مناسب را دارند و همچنین به راحتی قابل تبدیل به مقیاس های بزرگ صنعتی هستند [۴]، اما با توجه به اینکه به صورت مکانیکی کار می کنند، بسیار هزینه بر هستند و انرژی بسیاری مصرف می

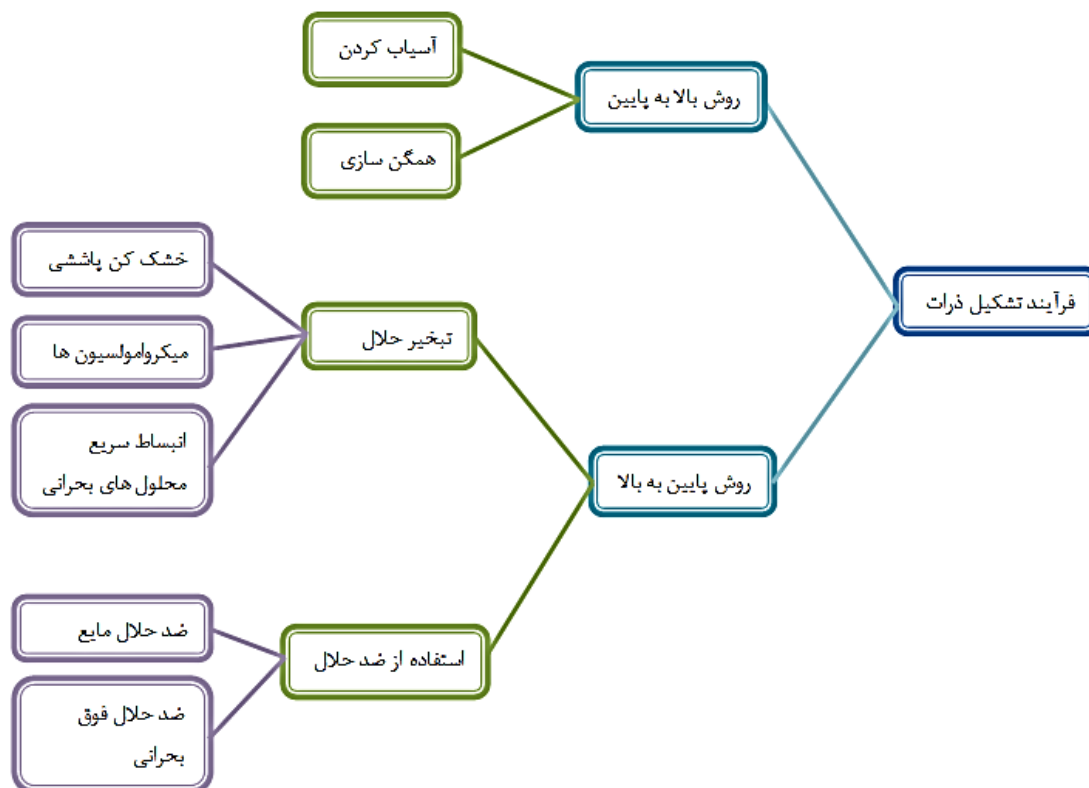
<sup>1</sup> Top – Down

<sup>2</sup> Bottom – Up

<sup>3</sup> Milling

<sup>4</sup> Homogenization

کنند [۶-۱۰]. مشکلات دیگر این روشها آسیب دیدن ساختار بلورین مواد [۱۱-۱۳] و ایجاد آلودگی و چسبندگی در وسایل می باشد [۱۳-۱۴].



شکل ۱-۱ طبقه بندی روش های تولید نانوذرات [۳]

ب) از طرفی دیگر در روش پایین به بالا ذرات کوچکتر مولکولی تبدیل به نانو ذرات می شوند، بنابراین در این روش کنترل بهتری بر روی خصوصیات ذرات (سایز، شکل ظاهری، میزان بلوریت) وجود دارد [۱۳]. نانو ذرات از طریق تبلور و حذف حلال به وجود می آیند و با توجه به طریقه تشکیل ذرات بلور و حذف حلال به دو دسته تبخیر حلال<sup>۱</sup> و ضد حلال<sup>۲</sup> طبقه بندی می شوند. در تبخیر حلال، ذرات زمانی شکل می گیرند که حلال به صورت فیزیکی (حرارت، انجماد و یا خشک کردن با ایجاد خلأ) از بین برود. در روش ضد حلال، ذرات از طریق اختلاط حلال با ضد حلال به وجود می آیند که باعث کم شدن میزان حلالیت ذرات تشکیل شده می شود [۳]. یکی از معمول ترین روش های تبخیر حلال، خشک کن های افشانه ای<sup>۳</sup> هستند که

<sup>1</sup> Solvent Evaporation

<sup>2</sup> Antisolvent

<sup>3</sup> Spray Drying

کاربرد فراوانی دارند [۱۵-۱۷]. روش های دیگری نظیر میکرو امولسیون ها و رسوب گذاری قابل تبخیر در محلول آبی<sup>۱</sup> [۱۸-۱۹] نیز وجود دارند. همه این روش ها به صورت تک مرحله ای پودر خشک تولید می کنند که این مسئله از مزایای اینگونه سیستم ها است، اما از معایب مهم آنها بازدهی پایین و تخریب داروهای حساس به دما می باشد [۱۳ و ۲۰ و ۲۱]. یکی دیگر از شیوه های متداول در روش پایین به بالا استفاده از سیالات فوق بحرانی برای رسوب گذاری نانو ذرات است که بسیار مورد مطالعه قرار گرفته است [۲۲-۲۳]. اما این فرآیند ها نیز معایب مختلفی دارند از قبیل اینکه نیازمند ایجاد فشارها و دماهای بالا و طراحی نازل های مخصوص می باشند که همه آنها باعث افزایش هزینه های فرآیند می شوند. علاوه بر این ممکن است این نازل ها در هر زمانی مسدود شوند و مشکلات عملیاتی به بار آورند.

فرآیند رسوب گیری به کمک ضد حلال<sup>۲</sup> جایگزین بسیار مناسبی برای اکثر روش های ذکر شده می باشد. این شیوه روند مناسب و راحتی دارد و در هر دما و فشاری انجام پذیر است. بنابراین نیازی به تجهیزات گران قیمت ندارد و در مقایسه با روش های ذکر شده به راحتی قابل تبدیل به مقیاس های بزرگتر است [۳]. در این روش ماده مورد نظر در یک حلال حل می شود و به روش های متفاوت این محلول با ضد حلال خود مخلوط شده و ذرات رسوب داده می شوند. باید توجه شود که ماده در ضد حلال خود حل نشدنی باشد اما حلال وضد حلال انتخاب شده باید در هم به خوبی حل شوند.

## ۱-۲ فرآیند رسوب گیری سریع

فرآیند رسوب گیری در مراحل زیر انجام می شود :

- اختلاط محلول دارویی با ضد حلال

- ایجاد فوق اشباعیت<sup>۳</sup>

- تبلور که خود شامل مراحل هسته زایی و رشد است

- کاهش تعداد ذرات توسط دو پدیده اگلومراسیون<sup>۴</sup> و استوالد ریپنینگ<sup>۵</sup>

نیروی محرکه اصلی در این فرآیند، فوق اشباعیت است. فرآیند رسوب گیری در فوق اشباعیت های بالا رخ می دهد و اغلب بسیار سریع است. تمامی خصوصیات مهم ذرات تشکیل شده در طول فرآیند، از قبیل سایز، شکل ظاهری<sup>۶</sup> و خلوص ذرات، به میزان فوق اشباعیت وابسته اند. هنگامی که فوق اشباعیت رخ می دهد، هسته زایی خودبخود شروع می شود و به دنبال آن رشد بلور ها به سرعت انجام می شود.

<sup>1</sup> Evaporative Precipitation into Aqueous Solution (EPAS)

<sup>2</sup> Liquid Antisolvent (LAS)

<sup>3</sup> Supersaturation

<sup>4</sup> Agglomeration

<sup>5</sup> Ostwald ripening

<sup>6</sup> Morphology

## 1-2-1 فوق اشباعیت

فوق اشباعیت به معنی بالاتر بودن غلظت حل شونده از میزان حلالیت آن در محلول است. حد حلالیت یک حل شونده در شرایط عملیاتی معین،  $C_s$ ، بالاترین غلظتی است که در آن محلول از نظر ترمودینامیکی پایدار می باشد. این غلظت اشباع حل شونده در محلول بوده که از تعادل فازی نتیجه می شود و با برابر قرار دادن پتانسیل شیمیایی حل شونده در فاز جامد بلوری و فاز مایع تعیین می گردد. هنگامی که غلظت حل شونده در محلول،  $C$ ، فراتر از حد حلالیت باشد، اصطلاحاً آن محلول را فوق اشباع می گویند. نسبت فوق اشباعیت به صورت نسبت غلظت توده به حد حلالیت تعریف می شود:

$$S = \frac{C}{C_s} \quad (1-1)$$

انرژی ای که مانع رسوب گذاری ذرات از محلول فوق اشباع می شود، به پهنای ناحیه ناپایدار وابسته است. این ناحیه شامل محدوده ای از غلظت ها است که با گذر زمان تبلوری در آن مشاهده نمی شود. بنابر تحقیقات گوو و همکاران [۲۴] اگر پهنای ناحیه ناپایدار زیاد باشد، القای هسته زایی سخت تر می شود. بنابراین برای رسیدن به نرخ بالای هسته زایی بهتر است که پهنای ناحیه ناپایدار کم شود.

1-2-2 تبلور<sup>۱</sup>

تبلور، فرآیند تشکیل ذرات جامد بلوری شکل از یک فاز سیال همگن است. در حالت ایده آل، بلورها گونه شیمیایی خالصی با شکل و اندازه یکنواخت و دلخواه می باشند. تبلور یکی از قدیمی ترین عملیات جداسازی شناخته شده است که سابقه آن به بازبایی کلرید سدیم از آب به صورت بلورهای نمکی به روش تبخیر برمی گردد. حتی امروزه نیز معمول ترین کاربردهای تبلور، تولید نمک های معدنی از محلول های آبی می باشد که در آن نمک معدنی حل شده به بلور تبدیل می شود و آب حلالی است که در فاز مایع باقی می ماند.

برای تشکیل بلور های آلی، حلال های آلی نظیر اسید استیک، اتیل استات، متانول، اتانول، استون، هیدروکربن های کلردار و یا برش های نفتی می توانند به کار روند. اما هنگامی که این حلال ها سمی یا اشتعال پذیر باشند، باید در به کارگیری آنها دقت نمود.

هم در محلول های آلی و هم در محلول های آبی تبلور از طریق سرد کردن محلول، تبخیر حلال و یا تلفیقی از هر دو صورت می گیرد. در بعضی موارد مخلوطی از دو یا چند حلال بهترین گزینه است که مثال های آن شامل آب با الکل ها و پارافین های نرمال با حلال های کلردار است. همچنین، بعضی اوقات اضافه نمودن یک حلال دوم برای کاستن از حلالیت حل شونده

<sup>1</sup> Crystallization



به کار می رود. هنگامی که این حلال دوم آب باشد، فرآیند را آب گیری<sup>۱</sup> و هنگامی که این حلال دوم حلال آلی باشد که به یک محلول آبی اضافه شود، فرآیند را نمک گیری<sup>۲</sup> می گویند. در هر دوی این حالات تبلور سریع و یا رسوب گیری می تواند رخ دهد که نتیجه آن تعداد فراوانی از بلور های کوچک است. همچنین هنگامی که محصول دو سیال واکنش دهنده، جامدی با حلالیت پایین باشد، رسوب گیری اتفاق می افتد. به طور مثال، هنگامی که محلول های آبی نیترات نقره و کلرید سدیم مخلوط گردند رسوب کلرید نقره انحلال ناپذیر تشکیل شده و محلول آبی عمدتاً حاوی نیترات سدیم باقی می ماند.

تبلور یک گونه شیمیایی از یک محلول آبی رقیق معمولاً پس از تبخیر در یک یا چند محفظه که به آن افکت<sup>۳</sup> گفته شده و محلول را تغلیظ می کند صورت می گیرد. پس از تبلور نیز جداسازی جزء به جزء و شستشوی بلور ها از ماده باقی مانده که به آن ماگما<sup>۴</sup> می گویند، با سانتریفیوژ و یا فیلتراسیون انجام می شود. این فرآیند با خشک کردن بلور ها تا یک میزان رطوبت مشخص کامل می گردد [۲۵].

#### ۱-۲-۲-۱ هندسه بلور

در جامدات، حرکت مولکول ها، اتم ها و یا یون ها محدود به نوسان حول مکان های ثابتی است. اگر جامد کریستالی باشد این مکان ها به صورت شبکه ای و منظم چیده شده اند ولی در یک جامد آمورف<sup>۵</sup> بدین گونه نیست. جامدات آمورف ایزوتروپیک<sup>۶</sup> می باشند. یعنی خواص فیزیکی آنها مستقل از جهت اندازه گیری است. جامدهای کریستالی آنیزوتروپیک<sup>۷</sup> هستند مگر اینکه ساختار بلور آنها مکعبی باشد. اگر در هنگام رشد، بلور ها با سطوح دیگری نظیر دیواره های ظرف و یا بلور های دیگر محدود نگردند چند وجهی هایی با وجوه صاف و گوشه های تیز تشکیل می دهند.

بلور ها هیچ گاه به شکل کروی نمی باشند. اگر چه دو بلور از یک گونه شیمیایی ممکن است از لحاظ اندازه و یا شکل متفاوت باشند ولی همواره دارای یک ویژگی مشترک هستند، بدین صورت که زاویه بین وجوه متناظر همه بلور های یک ماده ثابت است. زوایای بین سطوح و ابعاد شبکه را می توان به طور دقیق با کریستالوگرافی با اشعه  $X$  اندازه گیری نمود. بلورهای واقعی یک ماده با وجود شباهتی که ذکر شد می توانند ظاهر متفاوتی داشته باشند. زیرا وجوه آنها با نرخ های متفاوتی رشد می کنند. بنابراین از یک ماده می توان هم بلور های بشقابی<sup>۸</sup> و هم سوزنی<sup>۹</sup> داشت. هنگامی که از یک ماده

<sup>1</sup> Watering ou

<sup>2</sup> Salting out

<sup>3</sup> Effect

<sup>4</sup> Magma

<sup>5</sup> Amorphous

<sup>6</sup> Isotropic

<sup>7</sup> Anisotropic

<sup>8</sup> Plate

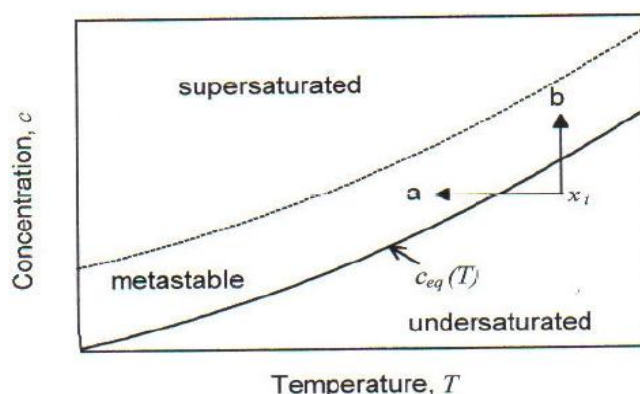
<sup>9</sup> Needle

بلورهایی با یک شکل خاص مورد نظر باشد، مطالعات تجربی برای شناخت شرایط عملیاتی لازم مورد نیاز است. معمولاً بلورهایی با اشکال خاص با اضافه نمودن ناخالصی به محلول به دست می‌آیند.

محلول‌های فوق اشباع از نظر ترمودینامیکی ناپایدار بوده و این حالت غیرتعادلی برای تبلور ضروری می‌باشد.

تبلور به طرق مختلفی انجام می‌شود. این روش‌ها عبارتند از:

(۱) تغییر دمای محلول در روش تبلور از طریق سرد کردن<sup>۱</sup>: در این روش دمای محلول از دمای اشباعش پایین‌تر آورده می‌شود. با توجه به شکل ۱-۳ اگر پایین آوردن دما باعث شود که محلول در ناحیه ناپایدار قرار گیرد (خط  $a$ )، تا وقتی که شرایط از ناحیه ناپایدار عبور نکرده باشد و به ناحیه فوق اشباعیت نرسد، تبلور خودبخودی به وجود نمی‌آید. در ناحیه فوق اشباع است که بلورها یا به صورت خودبخودی و یا با روش‌هایی مثل هم زدن به وجود می‌آیند. سرد کردن بیشتر نیاز به روش‌هایی برای القا تبلور دارد به خصوص برای موادی که حلالیت بالایی دارند.



شکل ۱-۲ نمودار حلالیت [۲۶]

(۲) تبخیر حلال در روش تبلور از طریق تبخیر<sup>۲</sup>: اغلب از این روش برای رسیدن به فوق اشباعیت استفاده می‌شود که در آن تبخیر حلال باعث افزایش غلظت می‌شود. این پدیده می‌تواند در دمای ثابت با گرم کردن محلول در نقطه جوش<sup>۳</sup> آن صورت گیرد. نقطه جوش را می‌توان با ایجاد خلأ پایین آورد. در نمودار ۱-۲ خط  $b$  این پدیده را نمایش می‌دهد. راه یابی از ناحیه ناپایدار به ناحیه فوق اشباع، تا زمانی که فوق اشباعیت سطحی که از آن تبخیر صورت می‌گیرد بیشتر از داخل محلول باشد، به ندرت صورت می‌گیرد. بلورهایی که در سطح رشد می‌کنند تمایل دارند که داخل محلول پایین بیایند، بنابراین مرحله رشد در ناحیه ناپایدار اتفاق می‌افتد.

<sup>۱</sup> Cooling Crystallization

<sup>۲</sup> Evaporative Crystallization

<sup>۳</sup> Boiling Point

(۳) تبلور از طریق انجام واکنش های شیمیایی: به این روش اصطلاحاً تبلور واکنشی<sup>۱</sup> می گویند که در آن یک محلول واکنشگر به محلول دیگر اضافه می شود. این عامل اضافی سبب انجام یک واکنش شیمیایی در محلول و تولید یک گونه شیمیایی دیگر به شکل رسوب می شود که در محلول حاصله نامحلول است.

(۴) تغییر در ترکیب حلال در روش تبلور به کمک ضد حلال<sup>۲</sup>: در این روش محلول حاوی ماده مورد نظر با ضد حلال آن ماده مخلوط می شود. حلالیت ماده در این مخلوط بسیار کمتر از حلالیت آن در محلول اولیه شده و فوق اشباعیت بوجود می آید.

به دو روش اول تبلور محلول<sup>۳</sup> نیز می گویند. در این روش ها غلظت حل شونده از حلالیت آن بالاتر رفته و بلور پدید می آید. در این نوع از تبلور میزان فوق اشباعیت کم است، از هسته زایی اولیه اجتناب می شود و رشد بلورها آرام است. از بسیاری جهات فرآیند رسوب گیری برعکس تبلور محلولی است. رسوب گیری شامل حل شونده هایی است که به طور جزئی انحلال پذیرند [۲۵].

در تبلور صنعتی سه روش اصلی برای ایجاد نیروی محرکه وجود دارد:

(۱) سرد کردن: حلالیت یک حل شونده در محلول تابعی از دما بوده و اغلب با سرد کردن محلول کاهش می یابد که می توان فوق اشباعیت لازم برای تبلور را به این طریق ایجاد نمود. این نوع از داده های حلالیت اغلب در صنعت برای تعیین پروفایل سرمایی در کریستالایزر بکار می رود [۲۷-۲۸]. یکی از مضرات این روش این است که میزان قابل ملاحظه ای سرما برای ایجاد یک فوق اشباعیت مناسب مورد نیاز است.

(۲) تبخیر: با گرم کردن یک محلول تا نقطه جوش آن، حلال تبخیر شده و با فراتر رفتن غلظت حل شونده در محلول از حد حلالیت آن، فوق اشباعیت ایجاد می شود. بنابراین برای این روش در یک محلول آبی در فشار اتمسفری دمایی بالاتر از ۱۰۰ درجه سانتی گراد مورد نیاز است. باید توجه نمود که هنگامی که محلول نسبت به حرارت حساس می باشد این روش چندان مفید نیست مگر اینکه تبخیر در شرایط خلاء انجام گیرد.

(۳) اضافه نمودن یک رسوب زای<sup>۴</sup> امتزاج پذیر: هنگامی که یک رسوب زا نظیر الکل های آلیفاتیک معمولی یا استون به محلول آبی بسیاری از حل شونده ها اضافه شود، حلالیت حل شونده به میزان قابل ملاحظه ای کاهش می یابد. به طور مثال حلالیت l-asparagine در محلول آبی دارای ۲- پروپانول در شکل ۱-۳ نشان داده شده است [۲۹]. این روش کاربرد گسترده ای در بلوریزاسیون داشته و خصوصاً در بلوریزاسیون مواد دارویی بکار می رود زیرا محلولی با فوق اشباعیت بالا

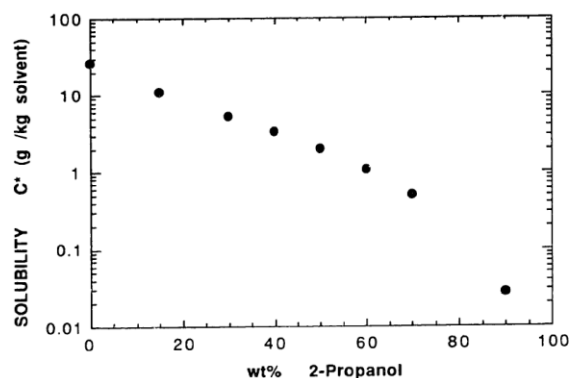
<sup>1</sup> Reactive Crystallization

<sup>2</sup> Antisolvent Crystallization

<sup>3</sup> Solution Crystallization

<sup>4</sup> Precipitant

در دمای اتاق قابل ایجاد است. با بکارگیری این روش همراه با یکی از دو روش بالا می توان بازده فرآیند را افزایش داد. نکته قابل توجه در این روش این است که بلورها پس از فیلتر شدن از لیکور مادر<sup>۱</sup> باید توسط یک ضد حلال شسته شده تا اثرات رسوب زا زدایش گردد. لیکور مادر غالباً مخلوط آبی به همراه رسوب زا می باشد که باید در یک برج تقطیر جدا شود. بنابراین یک رسوبزای مناسب رسوب زایی است که با محلول واکنش ندهد، فوق اشباعیت بالا ایجاد کند و به آسانی توسط تقطیر از مخلوط آبی جدا شود. الکل‌های آلیفاتیک غالباً به این دلایل بکار می روند.



شکل ۳-۱-۳ حلالیت 1-asparagine در محلول آبی [۲۹]

### ۳-۲-۱ هسته زایی و رشد

طراحی بهینه فرآیند رسوب گیری نیازمند آن است که وابستگی سینتیک های هسته زایی و رشد به فوق اشباعیت به خوبی تعیین گردد تا با کنترل نرخ های نسبی هسته زایی و رشد، محصول نهایی با کیفیت دلخواه بدست آید. هسته زایی همان شکل گیری فاز جامد است و زمانی اتفاق می افتد که تعدادی از مولکول ها دور هم جمع شوند تا توده<sup>۲</sup> اولیه را بسازند. دو فرآیند هسته زایی و رشد برای مصرف فوق اشباعیت با هم در رقابت هستند [۳۰-۳۲]. بنابراین اندازه ذرات بوجود آمده بستگی به نتیجه این رقابت دارد. در فوق اشباعیت های بالا، فرآیند هسته زایی فوق اشباعیت بیشتری مصرف می کند. بنابراین نرخ بالای هسته زایی منجر به تولید تعداد زیادی هسته ریز می شود. در فوق اشباعیت های پایین، فرآیند رشد فوق اشباعیت بیشتری مصرف می کند. در نتیجه نرخ کم هسته زایی باعث بوجود آمدن ذرات درشت تر می شود [۳۳]. بنابراین برای بدست آوردن ذراتی با توزیع اندازه مناسب باید: (۱) فوق اشباعیت با درجه بالا بوجود آید. (۲) توزیع غلظت در محلول یکنواخت شود. (۳) رشد بلور ها ناچیز شود [۳۰، ۳۲، ۳۴].

در قسمت بعد توضیحاتی درباره مکانیزم های مختلف هسته زایی و رشد بلور داده می شود.

<sup>۱</sup> Mother liquor

<sup>۲</sup> Embryo