

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ



دانشگاه صنعتی اصفهان

دانشکده مهندسی شیمی

بررسی آزمایشگاهی و مدل سازی سنتز نانو ذرات داروهای ضد سرطان و
آنتی بیوتیک با روش ضد حلال فوق بحرانی

رساله دکتری مهندسی شیمی

نادیا اسفندیاری

استاد راهنما

دکتر سید محمد قریشی



دانشگاه صنعتی اصفهان


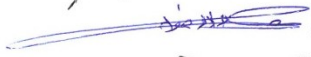
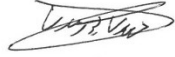



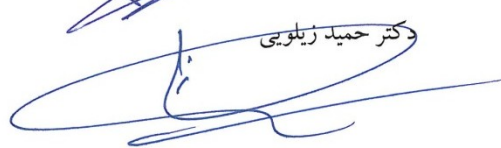
دانشکده مهندسی شیمی

رساله دکتری رشته مهندسی شیمی خانم نادیا اسفندیاری

تحت عنوان

بررسی آزمایشگاهی و مدل سازی سنتز نانو ذرات داروهای ضد سرطان و آنتی بیوتیک با
روش ضد حلال فوق بحرانی

در تاریخ ۹۲/۴/۲۹ توسط کمیته تخصصی زیر مورد بررسی و تصویب نهایی قرار گرفت.

- | | | |
|---|------------------------|-------------------------------|
|  | دکتر سید محمد قریشی | ۱- استاد راهنمای رساله |
|  | دکتر علی اکبر دادخواه | ۲- استاد مشاور رساله |
|  | دکتر مهدی پورمدنی | ۳- استاد مشاور رساله |
|  | دکتر محمد رضا احسانی | ۴- استاد داور |
|  | دکتر مهران غیائی | ۵- استاد داور |
|  | دکتر تورج توکلی قینانی | ۶- استاد داور |
|  | دکتر حمید زیلویی | سرپرست تحصیلات تکمیلی دانشکده |

تشر و قدردانی

سپاس بی کران پروردگار یکتا را که هستی مان بخشید و بدون اذنش کاری شروع نشده و خاتمه نمی یابد و همواره لطف بی کرانش شامل حال ما است.

از استاد بزرگوار و ارجمندم جناب آقای دکتر قریشی که در تمام مراحل انجام این پایان نامه صمیمانه مرا یاری رساندند سپاسگزاری می کنم. همچنین از اساتید محترم جناب آقای دکتر دادخواه و جناب آقای دکتر پورمدنی که با راهنمایی های خود باعث پربارتر شدن این پایان نامه شدند تشکر می کنم.

از همسر و فرزند عزیزم که در این مدت صبورانه مرا همراهی نمودند، سپاسگزاری کنم. همچنین از مادر و پدر مهربانم که مرا صمیمانه یاری کردند تشکر و قدردانی می کنم.

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات،
ابتکارات و نوآوریهای ناشی از تحقیق موضوع
این رساله متعلق به دانشگاه صنعتی اصفهان است.

فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
هفت	فهرست مطالب.....
یازده	فهرست شکل ها.....
پانزده	فهرست جدول ها.....
شانزده	فهرست نمادها.....
۱	چکیده.....
۲	فصل اول: مقدمه
۵	فصل دوم: سیال فوق بحرانی
۵	۱-۲- تعریف سیال فوق بحرانی.....
۶	۲-۲- انواع سیال فوق بحرانی.....
۸	۳-۲- دی اکسید کربن فوق بحرانی.....
۸	۴-۲- خواص سیال فوق بحرانی.....
۸	۱-۴-۲- دانسیته سیالات فوق بحرانی.....
۹	۲-۴-۲- ویسکوزیته سیالات فوق بحرانی.....
۱۰	۳-۴-۲- نفوذپذیری در سیالات فوق بحرانی.....
۱۱	۵-۲- کاربرد سیال فوق بحرانی.....
۱۱	۱-۵-۲- کاربرد سیال فوق بحرانی در استخراج.....
۱۲	۲-۵-۲- کاربرد سیال فوق بحرانی در تولید نانو کاتالیست.....
۱۳	۳-۵-۲- کاربرد سیال فوق بحرانی در تولید نانو ذرات دارویی.....
۱۴	فصل سوم: روش های تولید نانو ذرات توسط سیال فوق بحرانی
۱۴	۱-۳- مقدمه.....
۱۵	۲-۳- انبساط سریع محلول فوق بحرانی (RESS).....
۱۶	۳-۳- ضد حلال فوق بحرانی و فرآیندهای مرتبط.....
۱۶	۱-۳-۳- ضد حلال فوق بحرانی (SAS).....
۱۷	۲-۳-۳- ضد حلال گازی (GAS).....
۱۷	۳-۳-۳- استخراج حلال از قطرات معلق شده (ASES).....
۱۹	۴-۳-۳- افزایش پراکنندگی محلول به وسیله سیال فوق بحرانی (SEDS).....
۱۹	۵-۳-۳- تولید ذرات از محلول اشباع گازی (PGSS).....

۲۱	فصل چهارم: مروری بر تحقیقات گذشته
۲۱	۱-۴- مروری بر تحقیقات آزمایشگاهی گذشته.....
۲۱	۱-۱-۴- مطالعات صورت گرفته بر روی فرآیند RESS.....
۲۶	۲-۱-۴- مطالعات صورت گرفته بر روی فرآیند SAS.....
۲۹	۳-۱-۴- مطالعات صورت گرفته بر روی فرآیند GAS.....
۳۱	۴-۱-۴- مطالعات صورت گرفته بر روی فرآیند ASES.....
۳۲	۵-۱-۴- مطالعات صورت گرفته بر روی فرآیند SEDS.....
۳۳	۶-۱-۴- مطالعات صورت گرفته بر روی فرآیند PGSS.....
۳۴	۲-۴- مروری بر تحقیقات مدل سازی گذشته.....
۳۴	۱-۲-۴- مدل سازی ترمودینامیکی فرآیند GAS.....
۳۶	۲-۲-۴- مدل سازی سینتیکی فرآیند GAS.....

۳۷ فصل پنجم: انتخاب شرایط ترمودینامیکی برای تولید نانو ذرات با فرآیند GAS

۳۷	۱-۵- مقدمه.....
۳۸	۲-۵- تئوری.....
۳۸	۱-۲-۵- انبساط حجمی.....
۳۹	۲-۲-۵- مدل ترمودینامیکی.....
۴۲	۳-۵- سیستم تعادلی دو جزئی دی اکسید کربن-دی متیل سولفو کسید.....
۴۴	۴-۵- سیستم تعادلی سه جزئی (دی اکسید کربن-دی متیل سولفو کسید-آمی سیلین) و (دی اکسید کربن-دی متیل سولفو کسید-۵ فلوروراسیل).....
۴۴	۱-۴-۵- محاسبه خواص آمپی سیلین و ۵ فلوروراسیل.....

۵۰ فصل ششم: آزمایشات برای تولید نانو ذرات با فرآیند GAS

۵۰	۱-۶- مقدمه.....
۵۰	۲-۶- مواد.....
۵۱	۳-۶- تجهیزات فرآیند.....
۵۲	۱-۳-۶- سیلندر دی اکسید کربن.....
۵۲	۲-۳-۶- ستون غربال مولکولی.....
۵۳	۳-۳-۶- کندانسور.....
۵۳	۴-۳-۶- پمپ.....
۵۴	۵-۳-۶- شیر کنترل جریان خروجی دی اکسید کربن از پمپ.....
۵۴	۶-۳-۶- آون.....
۵۵	۷-۳-۶- مبدل حرارتی چرخشی.....
۵۵	۸-۳-۶- کریستالیزور.....

۵۵ ۹-۳-۶- فیلتر
۵۵ ۱۰-۳-۶- شیر تنظیم کننده فشار برگشتی
۵۶ ۴-۶- اندازه گیری مشخصات ذرات
۵۶ ۱-۴-۶- آشنایی با میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)
۵۸ ۲-۴-۶- آشنایی با دستگاه Zetasizer NanoZS
۶۰ ۳-۴-۶- آشنایی با طیف سنجی تبدیل فوریه FTIR
۶۱ ۴-۴-۶- آشنایی با کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC)
۶۳ ۵-۶- روش آزمایش
۶۳ ۶-۶- روش آنالیز HPLC

فصل هفتم: مدل سازی سینتیکی

۶۴ ۱-۷- مقدمه
۶۵ ۲-۷- معادله موازنه جمعیت
۶۵ ۳-۷- معادله موازنه جرم
۶۶ ۴-۷- شرایط اولیه
۶۶ ۵-۷- شرایط مرزی
۶۷ ۶-۷- روش عددی
۶۷ ۱-۶-۷- مقدمه
۶۸ ۲-۶-۷- روش لاکس-واندروف
۶۹ ۳-۶-۷- روش کرانک-نیکلسون
۶۹ ۴-۶-۷- روش کرانک-نیکلسون/لاکس-واندروف
۷۲ ۷-۷- بهینه سازی
۷۲ ۱-۷-۷- تابع هدف
۷۲ ۲-۷-۷- fminsearch

فصل هشتم: نتایج و بحث

۷۳ ۱-۸- مقدمه
۷۳ ۲-۸- نتایج مدل سازی ترمودینامیکی
۷۳ ۱-۲-۸- محاسبات سیستم تعادلی دو جزئی دی اکسید کربن-دی متیل سولفو کسید
۷۸ ۲-۲-۸- محاسبه خواص آمپی سیلین
۷۹ ۳-۲-۸- محاسبه خواص ۵ فلوروراسیل
۷۹ ۴-۲-۸- نتایج محاسبات سیستم تعادلی سه جزئی دی اکسید کربن-دی متیل سولفو کسید-آمی سیلین
۸۳ ۵-۲-۸- نتایج محاسبات سیستم تعادلی دی اکسید کربن-دی متیل سولفو کسید-۵ فلوروراسیل
۸۶ ۳-۸- نتایج آزمایشات ۵ فلوروراسیل

۸۶۱-۳-۸ تاثیر فشار بر روی تولید نانو ذرات ۵ فلوروراسیل
۸۹۲-۳-۸ تاثیر سرعت افزودن ضد حلال بر روی تولید نانو ذرات ۵ فلوروراسیل
۹۱۳-۳-۸ تاثیر دما بر روی تولید نانو ذرات ۵ فلوروراسیل
۹۳۴-۳-۸ تاثیر غلظت حل شونده اولیه بر روی تولید نانو ذرات ۵ فلوروراسیل
۹۴۵-۳-۸ نتیجه آنالیز HPLC فلوروراسیل
۹۴۶-۳-۸ نتیجه آنالیز FTIR ۵ فلوروراسیل
۹۶۴-۸ نتایج آزمایشات آمپی سیلین
۹۶۱-۴-۸ تاثیر فشار بر روی تولید نانو ذرات آمپی سیلین
۹۷۲-۴-۸ تاثیر سرعت افزودن ضد حلال بر روی تولید نانو ذرات آمپی سیلین
۹۹۳-۴-۸ تاثیر دما بر روی تولید نانو ذرات آمپی سیلین
۱۰۱۴-۴-۸ تاثیر غلظت حل شونده اولیه بر روی تولید نانو ذرات آمپی سیلین
۱۰۱۵-۴-۸ نتیجه آنالیز HPLC آمپی سیلین
۱۰۳۶-۴-۸ نتیجه آنالیز FTIR آمپی سیلین
۱۰۳۵-۸ نتایج مدل سازی سینتیکی
۱۰۳۱-۵-۸ نتایج مدل سازی سینتیکی جهت تولید نانو ذرات آمپی سیلین با روش GAS
۱۰۸۲-۵-۸ نتایج مدل سازی سینتیکی جهت تولید نانو ذرات ۵ فلوروراسیل با روش GAS

فصل نهم: نتیجه گیری و پیشنهادات

۱۱۳۱-۹ مقدمه
۱۱۳۲-۹ نتایج
۱۱۵۳-۹ پیشنهادات
۱۱۵۱-۳-۹ انتخاب حلال های جدید
۱۱۵۲-۳-۹ انتخاب حلال های مخلوط
۱۱۵۳-۳-۹ تغییر حجم کریستالیزور

۱۱۶	مراجع
-----	-------

فهرست شکل ها

صفحه

عنوان

شکل ۱-۲-۱- نمایش مراحل ناپدید شدن تفاوت بین سطح مایع و بخار دی اکسید کربن با افزایش دما	۶
شکل ۲-۲- نمودار فشار بر حسب دما برای یک ماده خالص و محدوده فوق بحرانی	۶
شکل ۳-۲- تغییرات دانسیته CO ₂ بر حسب دما و فشار	۹
شکل ۴-۲- ویسکوزیته دی اکسید کربن در دماها و فشارهای مختلف	۱۰
شکل ۵-۲- نفوذ پذیری دی اکسید کربن بر حسب دما در فشارهای مختلف	۱۱
شکل ۱-۳- شمایی از فرآیند انبساط سریع محلول فوق بحرانی	۱۶
شکل ۲-۳- شمایی از فرآیند SAS	۱۷
شکل ۳-۳- شمایی از فرآیند GAS	۱۸
شکل ۴-۳- شمایی از فرآیند ASES	۱۸
شکل ۵-۳- تجهیزات فرآیند SEDS	۱۹
شکل ۶-۳- شمایی از فرآیند PGSS	۲۰
شکل ۱-۵- الگوریتم محاسبات تعادل بخار - مایع در سیستم دو جزئی	۴۳
شکل ۲-۵- ساختمان آمپی سیلین با نام آیوپاک	۴۶
شکل ۳-۵- ساختمان ۵ فلورواسیل با نام آیوپاک	۴۷
شکل ۴-۵- الگوریتم محاسبات تعادلی بخار- مایع- جامد در سیستم سه جزئی	۴۹
شکل ۱-۶- شمایی از تجهیزات فرآیند GAS	۵۱
شکل ۲-۶- سیلندر گاز دی اکسید کربن	۵۲
شکل ۳-۶- ستون غربال مولکولی	۵۲
شکل ۴-۶- سیستم سرمایش و چرخش اتیلن گلیکول	۵۳
شکل ۵-۶- پمپ با فشار بالا جهت انتقال دی اکسید کربن مایع	۵۳
شکل ۶-۶- شیر کنترل جریان دی اکسید کربن خروجی از پمپ	۵۴
شکل ۷-۶- آون جهت کنترل دما	۵۴
شکل ۸-۶- فیلتر و کریستالیزور مورد استفاده در آزمایشات	۵۵
شکل ۹-۶- شیر تنظیم کننده فشار برگشتی	۵۶
شکل ۱۰-۶- نمودار شماتیکی از اجزاء اصلی یک میکروسکوپ الکترونی روبشی	۵۶
شکل ۱۱-۶- ارتعاش های کششی متقارن و نامتقارن در یک مولکول	۶۰
شکل ۱۲-۶- نمودار ساده یک طیف نور سنج مادون قرمز	۶۱
شکل ۱۳-۶- اجزای سیستم HPLC	۶۲
شکل ۱-۷- الگوریتم مدل سازی جهت تعیین پارامترهای سرعت رشد و هسته سازی	۷۱
شکل ۱-۸- تغییرات حجم مولی نسبی فاز مایع بر حسب فشار محاسبه شده توسط معادله پنکگ - رایینسون با قوانین	

- ۷۴ ۳۱۳ K دمای سولفو کسید در دمای
 شکل ۸-۲- حجم مولی جزئی حلال ها بر حسب جزء مولی دی اکسید کربن در دمای ۲۹۸ K
 شکل ۸-۳- حجم مولی جزئی دی اکسید کربن بر حسب جزء مولی دی اکسید کربن در دمای ۲۹۸ K
 شکل ۸-۴- تغییرات حجم مولی نسبی فاز مایع بر حسب جزء مولی دی اکسید کربن در فاز مایع، محاسبه شده توسط معادله پنگ-راینسون با قوانین اختلاط ویدال و میچلسن برای سیستم دو جزئی دی اکسید کربن- دی متیل سولفو کسید در دمای ۳۱۳ K
 شکل ۸-۵ - تغییرات حجم مولی نسبی فاز مایع بر حسب جزء مولی دی اکسید کربن در فاز مایع، محاسبه شده توسط معادله پنگ - راینسون با قوانین اختلاط ویدال و میچلسن برای سیستم دو جزئی دی اکسید کربن- دی متیل سولفو کسید در دمای ۳۱۳، ۳۰۸ و ۳۱۳ K
 شکل ۸-۶- مقایسه تعادل مایع - بخار برای سیستم دو جزئی دی اکسید کربن- دی متیل سولفو کسید در دمای ۳۰۸، ۳۱۳ و ۳۱۳ K بر اساس معادله حالت پنگ - راینسون با قوانین اختلاط ویدال و میچلسن
 شکل ۸-۷- حلالیت آمپی سیلین در فاز مایع منبسط شده توسط دی اکسید کربن فوق بحرانی در سیستم سه جزئی دی اکسید کربن - دی متیل سولفو کسید - آمپی سیلین
 شکل ۸-۸- تغییرات حجم مولی فاز مایع بر حسب فشار، محاسبه شده با معادله حالت پنگ - راینسون با قوانین اختلاط ویدال و میچلسن برای سیستم سه جزئی دی اکسید کربن - دی متیل سولفو کسید - آمپی سیلین در دمای ۳۰۸ K
 شکل ۸-۹- تغییرات حجم مولی فاز مایع بر حسب فشار، محاسبه شده با معادله حالت پنگ - راینسون با قوانین اختلاط ویدال و میچلسن برای سیستم سه جزئی دی اکسید کربن - دی متیل سولفو کسید - آمپی سیلین در دمای ۳۰۸، ۳۱۳ و ۳۱۹ K
 شکل ۸-۱۰- جزء مولی فاز مایع در سیستم سه جزئی دی اکسید کربن - دی متیل سولفو کسید - آمپی سیلین در دمای ۳۰۸ K توسط مدل
 شکل ۸-۱۱- حلالیت ۵ فلوروراسیل در فاز مایع منبسط شده توسط دی اکسید کربن فوق بحرانی در سیستم سه جزئی دی اکسید کربن - دی متیل سولفو کسید - ۵ فلوروراسیل
 شکل ۸-۱۲- تغییرات حجم مولی فاز مایع بر حسب فشار، محاسبه شده با معادله حالت پنگ - راینسون با قوانین اختلاط ویدال و میچلسن برای سیستم سه جزئی دی اکسید کربن - دی متیل سولفو کسید - ۵ فلوروراسیل در دمای ۳۰۸ K
 شکل ۸-۱۳- تغییرات حجم مولی فاز مایع بر حسب فشار، محاسبه شده با معادله حالت پنگ - راینسون با قوانین اختلاط ویدال و میچلسن برای سیستم سه جزئی دی اکسید کربن - دی متیل سولفو کسید - ۵ فلوروراسیل در دمای ۳۰۸، ۳۱۳ و ۳۱۹ K
 شکل ۸-۱۴- جزء مولی فاز مایع در سیستم سه جزئی دی اکسید کربن - دی متیل سولفو کسید - ۵ فلوروراسیل در دمای ۳۰۸ K توسط مدل
 شکل ۸-۱۵- تصویر SEM از ۵ فلوروراسیل به دست آمده توسط فرآیند GAS در دمای $34^{\circ}C$ ، شدت جریان دی اکسید کربن 2 mL/min ، غلظت حل شونده اولیه 60 mg/mL و فشار 12 MPa
 شکل ۸-۱۶- تصویر SEM از ۵ فلوروراسیل به دست آمده توسط فرآیند GAS در دمای $34^{\circ}C$ ، شدت جریان دی اکسید کربن 2 mL/min ، غلظت حل شونده اولیه 60 mg/mL و فشار 15 Mpa

- شکل ۸-۱۷- توزیع اندازه ذرات ۵ فلوروراسیل به دست آمده توسط فرآیند GAS در دمای 34°C ، سرعت افزودن
 ۸۸ ضد حلال 2 mL/min و غلظت اولیه ۵ فلوروراسیل 60 mg/mL در فشارهای متفاوت ۹، ۱۲ و 15 MPa
- شکل ۸-۱۸- متوسط اندازه ذرات ۵ فلوروراسیل به دست آمده توسط فرآیند GAS در دمای 34°C ، سرعت افزودن
 ۸۸ ضد حلال 2 mL/min و غلظت اولیه ۵ فلوروراسیل 60 mg/mL در فشارهای متفاوت.....
- شکل ۸-۱۹- توزیع اندازه ذرات ۵ فلوروراسیل به دست آمده توسط فرآیند GAS در دمای 34°C ، فشار 12 MPa
 ۸۹ و غلظت اولیه ۵ فلوروراسیل 60 mg/mL در سرعت افزودن ضد حلال متفاوت $1/6$ ، ۲ و $2/4\text{ mL/min}$
- شکل ۸-۲۰- متوسط اندازه ذرات ۵ فلوروراسیل به دست آمده توسط فرآیند GAS در دمای 34°C ، فشار 12 MPa
 ۹۰ و غلظت اولیه ۵ فلوروراسیل 60 mg/mL در سرعت افزودن ضد حلال متفاوت.....
- شکل ۸-۲۱- خط اشباع و خط فوق اشباع بحرانی تابعی از انبساط حجمی برای دی اکسید کربن در محلول حلال/
 حل شونده (در شرایط هم دما)، تغییر شکل کیفی سیستم در طی سه آزمایش GAS انجام شده در سه سرعت افزودن
 دی اکسید کربن، انبساط حجمی متفاوت مشاهده می شود. منحنی A (انبساط شدید)، B (انبساط متوسط) و C
 (انبساط آهسته). در تمام حالت ها نقطه شروع α در ناحیه محلول پایدار است، سپس سیستم به نقطه β در مرز بین
 ۹۱ منطقه کم ثبات و هسته سازی می رسد و در نهایت به نقطه ω می رسد.....
- شکل ۸-۲۲- توزیع اندازه ذرات ۵ فلوروراسیل به دست آمده توسط فرآیند GAS در فشار 12 MPa ، غلظت اولیه
 ۵ فلوروراسیل 60 mg/mL ، سرعت افزودن ضد حلال متفاوت $2/4\text{ mL/min}$ و در دماهای متفاوت 34 ، 40
 ۹۲ و 46°C
- شکل ۸-۲۳- متوسط اندازه ذرات ۵ فلوروراسیل به دست آمده توسط فرآیند GAS در فشار 12 MPa ، غلظت اولیه
 ۵ فلوروراسیل 60 mg/mL ، سرعت افزودن ضد حلال متفاوت $2/4\text{ mL/min}$ و در دماهای متفاوت.....
 ۹۲
- شکل ۸-۲۴- توزیع اندازه ذرات ۵ فلوروراسیل به دست آمده توسط فرآیند GAS در فشار 12 MPa ، در دمای
 40°C ، سرعت افزودن ضد حلال متفاوت 2 mL/min و در غلظت اولیه ۵ فلوروراسیل متفاوت 20 ، 60 و
 ۹۳ 100 mg/mL
- شکل ۸-۲۵- متوسط اندازه ذرات ۵ فلوروراسیل به دست آمده توسط فرآیند GAS در فشار 12 MPa ، در دمای
 40°C ، سرعت افزودن ضد حلال متفاوت 2 mL/min و در غلظت اولیه ۵ فلوروراسیل متفاوت.....
 ۹۴
- شکل ۸-۲۶- نتیجه آنالیز HPLC ذرات ۵ فلوروراسیل قبل و بعد از فرآیند GAS.....
 ۹۵
- شکل ۸-۲۷- طیف حاصل از آنالیز FTIR ذرات ۵ فلوروراسیل قبل و بعد از فرآیند GAS.....
 ۹۵
- شکل ۸-۲۸- تصویر SEM از آمپی سیلین به دست آمده توسط فرآیند GAS در دمای 34°C ، شدت جریان
 دی اکسید کربن 2 mL/min ، غلظت حل شونده اولیه 60 mg/mL و فشار 12 MPa
 ۹۶
- شکل ۸-۲۹- تصویر SEM از آمپی سیلین به دست آمده توسط فرآیند GAS در دمای 34°C ، شدت جریان
 دی اکسید کربن 2 mL/min ، غلظت حل شونده اولیه 60 mg/mL و فشار 15 Mpa
 ۹۶
- شکل ۸-۳۰- توزیع اندازه ذرات آمپی سیلین به دست آمده توسط فرآیند GAS در دمای 34°C ، سرعت افزودن
 ضد حلال 2 mL/min و غلظت اولیه آمپی سیلین 60 mg/mL در فشارهای متفاوت ۹، ۱۲ و 15 MPa
 ۹۷
- شکل ۸-۳۱- متوسط اندازه ذرات آمپی سیلین به دست آمده توسط فرآیند GAS در دمای 34°C ، سرعت افزودن
 ضد حلال 2 mL/min و غلظت اولیه آمپی سیلین 60 mg/mL در فشارهای متفاوت.....
 ۹۸
- شکل ۸-۳۲- توزیع اندازه ذرات آمپی سیلین به دست آمده توسط فرآیند GAS در دمای 34°C ، فشار 12 MPa و

- ۹۸ غلظت اولیه آمپی سیلین ۶۰ mg/mL در سرعت افزودن ضد حلال متفاوت ۱/۶، ۲ و ۲/۴ mL/min
 شکل ۳۳-۸- توزیع اندازه ذرات آمپی سیلین به دست آمده توسط فرآیند GAS در فشار ۱۲ MPa، غلظت اولیه
- ۹۹ آمپی سیلین ۶۰ mg/mL، سرعت افزودن ضد حلال متفاوت ۲/۴ mL/min و در دماهای متفاوت ۳۴، ۴۰ و ۴۶ °C ...
 شکل ۳۴-۸- متوسط اندازه ذرات آمپی سیلین به دست آمده توسط فرآیند GAS در فشار ۱۲ MPa، غلظت اولیه
- ۱۰۰ آمپی سیلین ۶۰ mg/mL، سرعت افزودن ضد حلال متفاوت ۲/۴ mL/min و در دماهای متفاوت
 شکل ۳۵-۸- توزیع اندازه ذرات آمپی سیلین به دست آمده توسط فرآیند GAS در فشار ۱۲ MPa، در دمای
 ۴۰ °C، سرعت افزودن ضد حلال متفاوت ۲ mL/min و در غلظت اولیه آمپی سیلین متفاوت ۲۰، ۶۰ و
- ۱۰۰ ۱۰۰ mg/mL
 شکل ۳۶-۸- متوسط اندازه ذرات آمپی سیلین به دست آمده توسط فرآیند GAS در فشار ۱۲ MPa، در دمای
- ۱۰۱ ۴۰ °C، سرعت افزودن ضد حلال متفاوت ۲ mL/min و در غلظت اولیه آمپی سیلین متفاوت
 شکل ۳۷-۸- مقایسه کروماتوگرام آنالیز HPLC آمپی سیلین قبل و بعد از فرآیند GAS
 شکل ۳۸-۸- مقایسه آنالیز FTIR ذرات آمپی سیلین قبل و بعد از فرآیند GAS
 شکل ۳۹-۸- مقایسه توزیع اندازه ذرات به صورت درصد حجمی پیش بینی شده توسط مدل با داده های
 آزمایشگاهی آمپی سیلین در سرعت افزودن ضد حلال مختلف (الف) ۱/۶ mL/min، (ب) ۲ mL/min و
- ۱۰۵ (پ) ۲/۴ mL/min
 شکل ۴۰-۸- بیشترین مقدار سرعت هسته سازی اولیه و ثانویه پیش بینی شده با مدل در سرعت افزودن ضد حلال
- ۱۰۶ متفاوت (۱/۶، ۲ و ۲/۴ mL/min)
 شکل ۴۱-۸- هسته سازی اولیه و ثانویه بر اساس زمان اجرا در شدت افزودن ضد حلال ۱/۶ mL/min
 شکل ۴۲-۸- مقایسه بین متوسط اندازه ذرات حاصل از آزمایش و مدل
 شکل ۴۳-۸- مقایسه توزیع اندازه ذرات به صورت درصد حجمی پیش بینی شده توسط مدل با داده های
 آزمایشگاهی ۵-فلوروراسیل در سرعت افزودن ضد حلال مختلف (الف) ۱/۶ mL/min، (ب) ۲ mL/min و
- ۱۰۹ (پ) ۲/۴ mL/min
 شکل ۴۴-۸- ماکزیمم مقدار سرعت هسته سازی اولیه پیش بینی شده با مدل در سرعت افزودن ضد حلال متفاوت
- ۱۱۰ (۱/۶، ۲ و ۲/۴ mL/min)
 شکل ۴۵-۸- ماکزیمم مقدار سرعت هسته سازی ثانویه پیش بینی شده با مدل در سرعت افزودن ضد حلال متفاوت
- ۱۱۰ (۱/۶، ۲ و ۲/۴ mL/min)
 شکل ۴۶-۸- هسته سازی اولیه بر اساس زمان اجرا در شدت افزودن ضد حلال ۱/۶ mL/min
 شکل ۴۷-۸- هسته سازی ثانویه بر اساس زمان اجرا در شدت افزودن ضد حلال ۱/۶ mL/min

فهرست جدول ها

صفحه	عنوان
۷	جدول ۱-۲- انواع سیالات فوق بحرانی غیر آلی.....
۷	جدول ۲-۲- انواع سیالات فوق بحرانی آلی.....
۸	جدول ۳-۲- مقایسه خواص فیزیکی گازها، مایعات و سیال فوق بحرانی.....
۱۵	جدول ۱-۳- نقش های متفاوت دی اکسید کربن فوق بحرانی در تولید ریز ذرات.....
۳۸	جدول ۱-۵- نتایج منتشر شده از سیستم دو جزئی دی اکسید کربن- دی متیل سولفو کسید.....
۳۸	جدول ۲-۵- خواص دی متیل سولفو کسید و دی اکسید کربن.....
۴۵	جدول ۳-۵- تابع انتخابی برای هر خاصیت.....
۴۶	جدول ۴-۵- مقادیر ثابت های جهانی.....
۷۸	جدول ۱-۸- گروه های مرتبه اول و دوم در تجزیه آمپی سیلین.....
۷۸	جدول ۲-۸- خواص آمپی سیلین محاسبه شده.....
۷۹	جدول ۳-۸- گروه های مرتبه اول، دوم و سوم در تجزیه ۵ فلوروراسیل.....
۸۰	جدول ۴-۸- خواص ۵ فلوروراسیل محاسبه شده.....
	جدول ۵-۸- پارامترهای سینتیکی محاسبه شده سرعت های رشد و هسته سازی نانو ذرات ترسیب شده آمپی سیلین با
۱۰۳	روش GAS.....
۱۰۸	جدول ۶-۸- مومنتوم، اندازه ذرات متوسط و ضریب انحراف پیش بینی شده توسط مدل.....
	جدول ۷-۸- پارامترهای سینتیکی محاسبه شده سرعت های رشد و هسته سازی نانو ذرات ترسیب شده ۵ فلوروراسیل
۱۰۸	با روش GAS.....
۱۱۲	جدول ۸-۸- مومنتوم، اندازه ذرات متوسط و ضریب انحراف پیش بینی شده توسط مدل.....

فهرست نمادها

a ($\text{J m}^3/\text{mol}^2$)	پارامتر معادله حالت
a_v (m^2/m^3)	سطح ویژه موثر
b (m^3/mol)	پارامتر معادله حالت
B ($\#/\text{m}^3 \text{ s}$)	سرعت هسته سازی
B' ($\#/\text{m}^3 \text{ s}$)	سرعت هسته سازی اولیه
B'' ($\#/\text{m}^3 \text{ s}$)	سرعت هسته سازی ثانویه
cv	ضریب انحراف
c_p (mol/m^3)	غلظت مولی جزء A در فاز مایع
D (m/s)	ضریب نفوذ حل شونده در فاز مایع
d_M (m)	قطر مولکولی
F	تابع هدف
f_p^L (Pa)	فوغاسیته حل شونده خالص مایع
f_p^S (Pa)	فوغاسیته حل شونده خالص جامد
\hat{f}_i^α (Pa)	فوغاسیته ترکیب A در فاز مایع
g	توان سرعت رشد نسبت به فوق اشباعی
G (m/s)	سرعت رشد
G^E (J/mol)	انرژی گیس اضافه
H (J/mol)	گرمای نهان
k (J/K) ; $k = 1.38 \times 10^{-23}$	ثابت بولتزمن
k_a	ضریب شکل سطحی
k_g (m/s)	ضریب سرعت رشد
k_v	ضریب شکل حجمی
L (m)	طول مشخصه ذرات
\bar{L} (m)	متوسط اندازه ذرات
m_i (m^i/m^3)	مومنتوم A تابع دانسیته جمعیت
n ($\#/\text{m}^4$)	تابع دانسیته جمعیت
N_A ($1/\text{mol}$) ; $N_A = 6.022 \times 10^{23}$	عدد آووگادرو
N_α (mol)	مول باقیمانده در فاز α
P (Pa)	فشار
Q_A (mol/s)	شدت جریان مولی ضد حلال
R ($\text{J}/\text{mol K}$) ; $R = 8.314$	ثابت جهانی گازها
S	فوق اشباعی

t (s)	زمان
T (K)	دما
V (m ³)	حجم کل
v_{α} (m ³ /mol)	حجم مولی
\bar{v}_i (m ³ /mol)	حجم مولی جزئی ترکیب i
x_i	جزء مولی ترکیب i در فاز مایع
y_i	جزء مولی ترکیب i در فاز بخار
z	ضریب تراکم پذیری

علائم یونانی

Δ	تغییر خواص
φ	ضریب فوگاسیته
ω	ضریب بی مرکزی
α	ضریب تاثیر پارامتر جذب
γ_i	ضریب فعالیت
γ (J/m ²)	تنش بین سطحی
η (Pa s)	ویسکوزیته دینامیکی فاز مایع
α''	ضریب سرعت هسته سازی ثانویه

اندیس

0	شرایط مرجع
1	ضد حلال
2	حلال
3	حل شونده
A	ضد حلال
b	جوش
c	بحرانی
E	اضافی
tp	نقطه سه گانه
L	مایع
m	ذوب
V	بخار
S	جامد

P
exp
model

حل شونده
آزمایش
مدل

چکیده

ذرات دارویی اغلب انحلال کمی در آب دارند. کاهش اندازه ذرات دارویی باعث افزایش سطح تماس و افزایش انحلال آن‌ها در بدن می‌شود. در نتیجه قابلیت جذب آن‌ها بالا می‌رود و میزان مصرف پایین می‌آید. روش‌های تولید نانو ذرات دارویی با استفاده از سیال فوق بحرانی به علت توانایی کنترل اندازه و توزیع اندازه ذرات و درجه خلوص بالای محصول مورد توجه بسیار قرار گرفته است. اندازه ذرات و توزیع اندازه ذرات با تغییر پارامترهای عملیاتی مثل فشار، دما، غلظت اولیه حل شونده و شدت افزودن ضد حلال کنترل می‌شود. روش ضد حلال فوق بحرانی یکی از روش‌های تولید نانو ذرات دارویی به وسیله سیال فوق بحرانی است که در آن از سیال فوق بحرانی به عنوان ضد حلال استفاده می‌شود. با استفاده از این روش می‌توان نانو ذراتی با توزیع اندازه ذرات کنترل شده داشت که تغییر ماهیت نداده و عاری از حلال است. هدف از این رساله، تولید نانو ذرات آمپی سیلین از خانواده آنتی بیوتیک‌ها و ۵ فلوروراسیل به عنوان ضد سرطان با روش ضد حلال فوق بحرانی بود. در فرآیند ضد حلال فوق بحرانی یک حل شونده درون حلال آلی حل می‌شود و سپس دی اکسید کربن فوق بحرانی به محلول اضافه می‌گردد. از آنجائیکه هر حلال یک قدرت حل مشخصی دارد، در نتیجه حل شدن دی اکسید کربن در حلال قدرت انحلال آن را کاهش می‌دهد. در نتیجه، حل شونده ابتدایی به صورت رسوب از محلول جدا می‌شود. فرآیند ترسیب با روش ضد حلال فوق بحرانی در هر شرایط دما و فشار صورت نمی‌گیرد. جهت تعیین این شرایط بررسی مدل سازی ترمودینامیکی ضروری است. مدل سازی ترمودینامیکی این دو ماده جهت تعیین شرایط بهینه آزمایش مورد بررسی قرار گرفت. تغییرات حجم مولی مایع و جزء مولی بررسی شد. مدل ترمودینامیکی سیستم سه جزئی دی اکسید کربن - دی متیل سولفوکسید - آمپی سیلین نشان داد که فشار فرآیند باید بالاتر از ۷/۳ MPa در دمای ۳۰۸ K، ۸ MPa در دمای ۳۱۳ K و بالاتر از ۸/۹۷ MPa در دمای ۳۱۹ K باشد. آزمایشاتی جهت ترسیب نانو ذرات آمپی سیلین و ۵ فلوروراسیل و بررسی پارامترهای موثر بر ترسیب همانند سرعت افزودن ضد حلال، فشار، دما و غلظت اولیه حل شونده بر روی توزیع اندازه ذرات و متوسط اندازه ذرات صورت گرفت. تاثیر شدت افزودن ضد حلال در سه سطح (۱/۶، ۲ و ۲/۴ mL/min)، دما (۳۴، ۴۰ و ۴۶ °C)، غلظت حل شونده (۲۰، ۶۰ و ۱۰۰ mg/mL) و فشار (۹، ۱۲ و ۱۵ MPa) بر روی اندازه و توزیع اندازه ذرات مطالعه شد. نتایج آزمایشات نشان داد که متوسط اندازه ذرات با افزایش سرعت افزودن ضد حلال و افزایش فشار کاهش می‌یابد. در صورتیکه دما و غلظت اولیه حل شونده تاثیر برعکس بر روی ذرات داشت یعنی با افزایش دما و غلظت اولیه حل شونده اندازه ذرات افزایش یافت. معادلات موازنه جرم و جمعیت جهت تعیین پارامترهای سینتیکی و توزیع اندازه ذرات در نظر گرفته شد. ترکیبی از روش‌های عددی کرانک نیکلسون و لاکس و اندروف جهت حل معادله موازنه جمعیت استفاده شد. صحت مدل با مقایسه نتایج پیش بینی شده توسط مدل با داده‌های آزمایشگاهی هنگامیکه پارامترهای سینتیکی بهینه شده بودند مورد بررسی قرار گرفت. تطابق بسیار خوب نتایج مدل با داده‌های آزمایشگاهی ($R^2 = 0.99$) نشان داد که مدل به دست آمده به خوبی قابلیت پیش بینی روند آزمایشات را در تولید نانو ذرات با روش ضد حلال فوق بحرانی دارد. هنگامیکه شدت افزودن ضد حلال زیاد شد، سرعت هسته سازی افزایش یافت و اندازه ذرات کاهش یافت.

فصل اول

مقدمه

از آنجائیکه اغلب ذرات دارویی انحلال کمی در آب دارند و این باعث کاهش جذب بیولوژیکی آنها در بدن می شود، بررسی روش های افزایش قدرت انحلال آن ها از اهمیت بالایی برخوردار است. یکی از روش ها جهت افزایش انحلال مواد دارویی در بدن کاهش اندازه ذرات آن ها می باشد. کاهش اندازه ذرات باعث افزایش سطح تماس موثر دارو شده و قابلیت جذب بیولوژیکی آن را بالا برده و میزان مصرف دارو را کاهش می دهد. در حال حاضر روش های متداول جهت کاهش اندازه ذرات همانند آسیاب کردن، خشک کردن با استفاده از خشک کن های پاششی، خشک کردن انجمادی و کریستالیزاسیون از محلول وجود دارد [۲،۱]. اغلب این روش ها تحت فشار و تنش بالا صورت گرفته و دما افزایش یافته و باعث تغییر ماهیت ذرات دارویی می گردد. میزان انرژی مصرفی بالا و مشکل زدودن حلال همراه بلور از دیگر معایب این روش ها شمرده می شود. عدم کنترل اندازه و توزیع اندازه ذرات تولیدی عیب دیگر این روش ها به حساب می آید.

بنابراین نیاز به روشی جهت تولید ذرات دارویی است که تا حدودی مشکلات فوق را در بر نداشته باشد و ذرات تولید شده از نظر شکل، اندازه و توزیع اندازه قابل کنترل باشند. روش های تولید نانو ذرات با استفاده از سیال فوق بحرانی می تواند جایگزین خوبی برای روش های متداول فعلی باشد. در این روش ها از سیال فوق بحرانی استفاده می گردد.

کاربرد سیال فوق بحرانی به عنوان جایگزینی جهت فرآیند ترسیب متداول در دو دهه گذشته مورد مطالعه قرار گرفته و نوآوری و مطالعات بسیاری در این خصوص صورت گرفته است. انگیزه اصلی جهت این جایگزینی، خواص ویژه سیالات فوق بحرانی به خصوص دی اکسید کربن فوق بحرانی است که به صورت عمده در فرآیندهای

ترسیب مورد استفاده قرار می گیرد. خواص سیالات فوق بحرانی اغلب بین خواص مایع و گاز قرار دارد و این خواص به راحتی با تغییر دما و فشار تغییر می کنند. در مورد دی اکسید کربن، منطقه فوق بحرانی می تواند در فشار و دمای متوسط ($T_c=304.2 \text{ K}$, $P_c=7.38 \text{ Mpa}$) بوجود آید. بنابراین کار با دی اکسید کربن فوق بحرانی در نزدیکی دمای محیط امکان پذیر است و از تجزیه مواد حساس به دما جلوگیری می شود. به علاوه استفاده از سیال فوق بحرانی باعث حذف و یا کاهش استفاده از حلال های آلی سمی یا آلوده خواهد شد. جداسازی سیال فوق بحرانی از محصول حاصل به آسانی توسط کاهش فشار صورت می گیرد و حلالیت بالای اغلب حلال های آلی در سیالات فوق بحرانی باعث تشکیل محصول عاری از حلال خواهد شد. به همین دلیل فرآیندهای ترسیبی متعدد با استفاده از سیال فوق بحرانی گسترش یافته است [۳]. در این نوع از فرآیند ها نیاز به دمای بالا نیست و بنابراین ذرات دارویی ریز شده با این فرآیند تغییر ماهیت نمی دهند. حاصل این فرآیند نانو ذراتی عاری از حلال و با توزیع اندازه ذرات باریک است [۴]. در فصل دوم این رساله راجع به سیال فوق بحرانی، خواص و کاربردهای آن توضیح داده شد.

از جمله روشهای تولید نانو ذرات بوسیله سیال فوق بحرانی می توان به فرآیند انبساط ناگهانی محلول فوق بحرانی (RESS)^۱ [۵، ۶]، فرآیند ضد حلال گازی (GAS)^۲ [۴، ۷]، ضد حلال فوق بحرانی (SAS)^۳ [۸، ۹]، انبساط حلال تعلیقی (ASES)^۴ [۱۰، ۱۱]، بهبود پراکندگی محلول با سیال فوق بحرانی (SEDS)^۵ [۱۲، ۱۳] و تولید ذرات از محلول اشباع گازی (PGSS)^۶ [۱۴] اشاره کرد. در فصل سوم در مورد هر یک از روش ها توضیحاتی داده شده است. در فرآیند RESS، سیال فوق بحرانی به عنوان حلال استفاده می شود. اما متأسفانه این فرآیند فقط برای موادی مورد استفاده قرار می گیرد که قطبیت کم و حلالیت مناسبی در دی اکسید کربن فوق بحرانی دارند.

زمانیکه ماده ی مورد نظر ما انحلال بسیار کمی در سیال فوق بحرانی داشته باشد، سیال فوق بحرانی به عنوان یک ضد حلال عمل کرده که باعث می شود موادی که در ابتدا در یک حلال مایع حل شده اند ته نشین شوند. ماده ی جامد ابتدا در یک حلال آلی معمولی حل می شود، سپس یک گاز با فشار بالا یا سیال فوق بحرانی به درون محلول تزریق می شود که باعث انبساط محلول می گردد. کاهشی که در دانسیته ایجاد می شود ضمن کاهش قدرت انحلال حلال آلی، باعث فوق اشباع شدن محلول مایع می گردد که این امر باعث رسوب ماده حل شده در مخزن ترسیب به صورت ذرات ریز با توزیع اندازه ذرات باریک می شود. مهمترین ملاک امکانپذیری این فرآیند این است که ضد حلال باید به مقدار زیادی در حلال قابل حل باشد، در حالیکه ماده حل شده یا قابل حل در ضد حلال نباشد و یا به مقدار بسیار کمی در آن حل شود تا فرآیند رسوب گیری تسریع گردد. در فصل چهارم مروری بر روی تولید نانو ذرات دارویی با استفاده از سیال فوق بحرانی شده است.

با توجه به اینکه داروهایی همانند ضد سرطان ها و آنتی بیوتیک ها میزان مصرف بالایی داشته و اغلب از سایر کشورها وارد می شوند و هزینه بالایی در بر دارد، بنابراین تولید نانو ذرات دارویی ارزشمند از این دو گروه مد نظر

^۱ Rapid expansion of supercritical solutions

^۲ Gas antisolvent

^۳ Supercritical antisolvent

^۴ Aerosol solvent extraction system

^۵ Solution enhanced dispersion by supercritical fluids

^۶ Particle from gas saturated solution