

تعیین اثر پارامترهای عملیاتی بر خواص ذرات در فناوری تولید ریز ذرات به روش پاشش سیال فوق بحرانی در محیط مایع^۱

فاطمه ذبیحی^{۱*}، مریم اوتادی^۲، مازیار شریفزاده^۱

۱- آمل، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد آیت اله آملی، دانشکده فنی و مهندسی، گروه مهندسی شیمی

۲- تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکز، دانشکده فنی و مهندسی، گروه مهندسی شیمی

پیام نگار: Elyze_125@hotmail.com

چکیده

از روش پاشش ناگهانی جت فوق بحرانی در محیط مایع جهت تولید ریز ذرات یک ماده دارویی و افزایش سرعت انحلال پذیری آن استفاده شده است. این روش به دلیل اعتدال شرایط عملیاتی بالاخص برای مواد زیست‌شناختی، ترکیبات آلی، مواد دارویی و غذایی بیشتر از سایر روش‌های تولید ریز ذرات مورد استقبال قرار گرفته است. پاشش سیال فوق بحرانی به درون محیط فشرده مایع، می‌تواند منجر به تولید ذراتی ریز و یکنواخت گردد. هدف اصلی این تحقیق بررسی اثر شرایط محیط دریافت دارنده جت پاششی بر خواص ذرات است. نتایج نشان می‌دهند که اگر مایع دریافت‌کننده جت دمای پایین (کمتر از 10°C) قرار داشته باشد، ذرات تولید شده، درشت و نسبتاً کریستالی بوده و از سرعت انحلال پذیری چندان بالایی برخوردار نخواهند بود. گذشته از دمای مایع، استفاده از محلول پلیمری به جای آب خالص، می‌تواند به بهبود کیفیت ذرات کمک کند. ترکیب مدل انتخاب شده در این آزمایش ایسوبروفن است که دارویی ضد درد و التهاب بوده و عموماً به صورت خوراکی مصرف می‌شود. جذب این دارو در بدن به دلیل نامحلول بودن آن، بسیار کم است. کاهش اندازه ذرات این ترکیب جامد، موجب افزایش سطح ویژه و سرعت انحلال پذیری آن می‌شود. سیال به کار گرفته شده نیز گاز CO_2 است که در شرایط کاملاً معتدل (فشار 72 bar و دمای $31/1^{\circ}\text{C}$) به نقطه بحرانی می‌رسد. به علاوه غیر سمی و ارزان قیمت بوده و بر ماهیت شیمیایی مواد تاثیر نمی‌گذارد.

کلمات کلیدی: پاشش ناگهانی، جت پاششی، دی اکسید کربن فوق بحرانی، ریز ذرات دارویی، محلول پلیمری

۱- مقدمه

می‌شود. در تمامی فرایندهای فیزیکی و شیمیایی که با دخالت ترکیبات جامد انجام می‌گیرند، سرعت انجام فرایند و بازدهی آن متأثر از اندازه ذرات جامد است. قابلیت انحلال ذرات جامد در یک سیال، واکنش‌های شیمیایی دو فازی، فرایند جذب یک سیال بر روی سطح یک جاذب جامد، واکنش‌های کاتالیزی، خواص محلول‌های ناهمگن (انواع سوسپانسیون) و عبور ذرات جامد

یکی از کلیدی‌ترین عوامل مؤثر بر کارایی مواد جامد به خصوص مواد آلی و غیر آلی که به صورت پودری و گرانولی مصرف می‌شوند، اندازه ذرات و دانه‌ها و اندازه سطح ویژه آنها است. سطح ویژه یک ذره، کل سطح در دسترس با محیط به ازای واحد جرم تعریف

1. RESOLV

جهت تولید ریز ذرات هنوز در مراحل اولیه توسعه قرار دارد، تا به امروز بسیاری از مواد آلی و غیر آلی (طبیعی و سنتزی) با این روش فرآورش شده و نتایج حاصل از بررسی اثر پارامترهای عملیاتی (دما، فشار، ابعاد تجهیزات و سایر پارامترهای عملیاتی) در مورد آنها در منابع و مراجع موجود می‌باشد. خواص بی‌نظیر سیالات در منطقه فوق بحرانی از جمله دارا بودن توأم رفتارهای فازی گاز و مایع، قابلیت فشرده‌گی زیاد، چگالی تغییرپذیر، نفوذپذیری بالا، گرانبه بودن سیال، انرژی درونی زیاد و قدرت انحلال‌پذیری چشمگیر، این فناوری را با مزایایی چون امکان کنترل ساده شرایط عملیاتی، کنترل خواص فیزیکی، عدم زوال و تغییر ویژگی‌های شیمیایی، کنترل توزیع اندازه و خلوص محصولات، تک مرحله‌ای بودن فرایند و امکان بازیابی حلال و قابلیت کاربرد برای انواع ترکیبات حساس به گرما به دور از ایجاد مشکلات زیست محیطی، همراه می‌سازد [۱۰-۱۲].

سیالات فوق بحرانی در فرایندهای تولید ریز ذرات می‌توانند به عنوان حلال یا ضد حلال مورد استفاده قرار گیرند. یک حلال فوق بحرانی می‌تواند جامد مورد نظر را در خود حل کند، سپس با عبور از یک ابزار پاشش (نازل) دچار افت فشار ناگهانی شود (فرایند پاشش ناگهانی). این افت فشار ناگهانی در کمتر از 10^{-5} ثانیه موجب رسوب کردن ماده حل‌شونده به صورت ذرات بسیار ریز می‌شود. همچنین اگر ترکیب جامدی را در یک حلال مایع یا گاز که به شدت قابل حل شدن در حلال فوق بحرانی باشد، حل نماییم، با تزریق مستقیم حلال فوق بحرانی در محلول، می‌توان موجب رسوب کردن ماده مورد نظر به صورت ذرات جامد شد. روش اول به دلیل برخورداری از مزیت بکارگیری ابزار پاشش، بسیار مورد توجه می‌باشد (پاشش ناگهانی). عبور محلول فوق بحرانی از یک نازل با قطر بسیار کم و رسیدن سرعت آن به سرعت صوت در مدت بسیار کوتاه، موجب پیدایش ذراتی در مقیاس میکرو و نانومتریک، با توزیع یکنواخت می‌شود [۱۳-۱۶]. به علاوه شرایط عملیاتی این فرایند نسبتاً معتدل است و برای فرآورش مواد آلی زیست‌شناختی که عموماً به گرما حساس هستند، پیشنهاد می‌شود [۲۰-۱۷]. ترکیب مدل در تحقیق حاضر ایزوبوتیل فنیل پروپیونیک اسید (ایسوبروفن) می‌باشد. این ماده دارویی که همواره به صورت قرص جامد و خوراکی تجویز می‌شود، مانند اغلب داروهایی که به صورت قرص

6. Rapid Expansion of Supercritical Solvent

(خوراکی، دارویی، ویتامین‌ها و مکمل‌ها) از لایه مایعات مخاطی دستگاه گوارش، به منظور جذب و رسیدن به اندام هدف، همگی تابع توزیع اندازه ذرات جامد و اندازه سطح ویژه آنهاست. چنانچه یک ذره با حفظ خواص اولیه به قطعات کوچکتر تقسیم شود. سطح ویژه کل ذرات به دست آمده تا چندین برابر نسبت به سطح ویژه ذره اولیه بزرگتر خواهد بود [۱].

لزوم به‌کارگیری مواد جامد در قالب ریز ذرات، به کشف و توسعه روش‌های مختلفی جهت تولید ذرات ریز در مقیاس‌های میکرومتری و نانومتری منتج شد. در واقع می‌توان این روش‌ها را در دو گروه اصلی روش‌های مکانیکی و روش‌های متکی بر انحلال‌پذیری (مانند رسوب‌گیری و کریستالیزاسیون) جای داد. آسیاب کردن، متداول‌ترین روش مکانیکی تبدیل مواد جامد به ذرات بسیار ریز است. با اینکه قابلیت این روش در تولید ذرات بسیار ریز محدود است و فشارهای مکانیکی و گرمای حاصل از اصطکاک در فرایند آسیاب کردن، ممکن است به ذرات آسیب برساند، این روش بدلیل سادگی در اجرا، همواره در مقیاس‌های مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲-۴].

از میان روش‌هایی که بر اساس انحلال‌پذیری طراحی شده‌اند، پاشش خشک^۱، بدلیل دمای عملیاتی بالا (بالتر از ۱۵۰ درجه سلسیوس) برای فرآورش ترکیبات حساس، مانند مواد زیست‌شناختی، دارویی و آنزیمی، پیشنهاد نمی‌شود [۵]. رسوب ذرات از طریق پاشش انجمادی^۲ محلول نیز روشی بسیار سریع با بازدهی مناسب است، که با مشکل نامناسب بودن شرایط عملیاتی و امکان تخریب ترکیبات جامد همراه می‌باشد. فرایندهایی مانند رسوب‌گیری از محلول مایع^۳ و تبلور^۴ نیز علی‌رغم دامنه کاربردی وسیع می‌توانند با اثراتی چون تخریب شیمیایی ماده جامد و به هدر رفتن حلال، همراه باشند [۶-۸].

با گشایش مبحث سیالات فوق بحرانی در زمینه تولید نانو و میکرو ذرات در چند دهه اخیر، امکان حذف مشکلات و معایب فوق‌مورد بررسی قرار گرفت و اولین مشاهدات مربوط به مطالعه پارامترهای عملیاتی این فناوری به دهه ۱۹۸۰ باز می‌گردد [۹].

هرچند مطالعات در زمینه به‌کارگیری فناوری سیال فوق بحرانی

1. Ball Milling & Jet Milling
2. Spray Drying
3. Freeze Drying
4. Liquid Solvent Precipitation
5. Crystallization

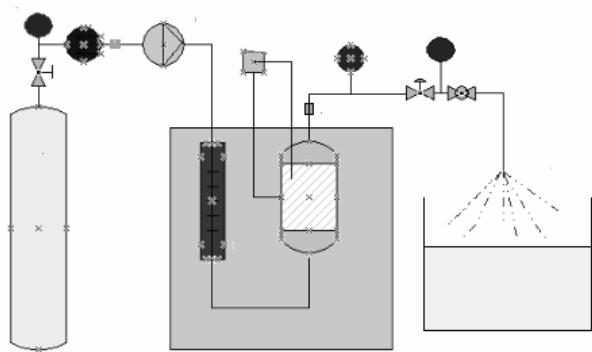
[۲۶]. استفاده از آب خالص در دمای محیط و تأثیر به‌کارگیری محلول‌های پلی‌مری، پیشاپیش، توسط گروه‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفته است [۲۷]. در این تحقیق، عمدتاً بر نقش دمای مایع دریافت‌دارنده جت پاششی، درصد و جرم مولکولی پلیمر مورد استفاده در مایع دریافت‌کننده جت پاششی تأکید شده است. مکانیزم تشکیل ذرات بلافاصله پس از پاشش توسط دو مرحله کنترل می‌شود: ۱- پیدایش هسته‌های اولیه ۲- رشد و بهم پیوستن احتمالی ذرات.

اگر پاشش به‌طور مستقیم در یک محیط با چگالی بالا مثل محیط مایع انجام شود، به دلیل فشردگی و تراکم محیط، امکان رشد و به هم چسبیدگی ذرات به حداقل رسیده و انتظار به دست آمدن ذراتی ریزتر، بسیار منطقی به نظر می‌رسد. چگالی محلول دریافت‌دارنده جت، تابع دما است. همچنین با افزودن نوعی ماده فعال در سطح با غلظت‌های مختلف به محیط مایع، می‌توان احتمال کلوخه شدن و به هم چسبیدن ذرات را کاهش داد.

۲- عملیات آزمایشگاهی تولید ریز ذرات

۲-۱ سیستم آزمایشگاهی

سیستم آزمایشگاهی بر پا شده جهت تولید ریز ذرات با استفاده از پاشش ناگهانی محلول فوق بحرانی، طبق اولگوی متداول فرایند پاشش ناگهانی ساخته شده است. طرح اجمالی این فرایند در شکل (۱) نشان داده شده است.



شکل ۱- طرح اجمالی ساده فرایند RESS

مصرف می‌شوند، در معده و روده کوچک به عوامل سازنده‌اش تجزیه شده و ترکیب موثر آن با حل شدن در مایع پوشاننده دیواره داخلی اندام هاضمه، از غشاء آن عبور کرده و وارد جریان خون می‌شود. در اینجا به ذکر این نکته بسنده می‌کنیم که مولکول ایوبروفن به دلیل جرم مولکولی زیاد، ساختار فضایی حجیم و قطبیت نه چندان زیاد، قدرت حل شونده‌ی بسیار ضعیفی در آب دارد و یکی از راه‌های افزایش انحلال‌پذیری آن، افزایش سطح تماس از طریق کاهش اندازه ذرات است. کاهش اندازه ذرات پودری ماده موثر ایوبروفن با توزیع یکنواخت موجب افزایش نرخ انحلال‌پذیری آن می‌شود [۲۱].

یکی از کاربردی‌ترین ترکیباتی که به عنوان سیال فوق بحرانی مورد استفاده قرار می‌گیرد گاز دی‌اکسیدکربن است. این سیال دارای دما و فشار بحرانی معتدل ($T_c = 31.1^\circ\text{C}$ و $P_c = 72\text{ bar}$) بوده و از نظر شیمیایی خورنده و سمی نمی‌باشد. از طرفی دیگر دی‌اکسیدکربن فوق بحرانی به دلیل غیرقطبی بودن به راحتی قادر به حل کردن ایوبروفن است. همچنین گاز دی‌اکسیدکربن از نظر تأثیرات زیست محیطی کاملاً خنثی و بدون ضرر بوده و موجب تخریب فیزیکی و شیمیایی ترکیب فراورش شونده، نمی‌شود. در واقع برای فراورش مواد جامد زیست‌شناختی و دارویی که به لحاظ شیمیایی بسیار حساس و تخریب پذیر هستند، دی‌اکسیدکربن فوق بحرانی، مناسب‌ترین حلال محسوب می‌شود [۲۵-۲۲].

هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر پارامترهای اصلی فرایندی روش انبساط سریع بر خواص ذرات به دست آمده، بخصوص در شرایط معتدل عملیاتی، به منظور دستیابی به شرایط بهینه فرایندی و توسعه این روش در جهت تولید محصولی با خواص فیزیکی دلخواه با کمترین مشکلات عملیاتی است. طبق آنچه پیرامون جزئیات فرایند RESS شرح داده شد، می‌توان نتیجه گرفت که کنترل مرحله پیدایش و رشد هسته‌های تشکیل شده، یکی از مهمترین اقداماتی است که می‌توان جهت دستیابی به محصولاتی با کیفیت دلخواه انجام داد. از جمله، ایجاد تغییراتی در شرایط دریافت‌کننده جت پاششی که عامل اصلی موثر بر مکانیزم رشد هسته‌ها و تشکیل احتمالی خوشه‌های به هم پیوسته ذرات است، می‌تواند به بهبود خواص ذرات تشکیل شده، از جمله، کاهش قطر متوسط و یکنواختی آن کمک کند. یکی از راهکارهایی که بدین منظور پیشنهاد می‌شود، استفاده از پاشش ناگهانی محلول فوق بحرانی در محیط مایع است

همانطور که در شکل مشاهده می‌شود، این سیستم دارای دو بخش اصلی است:

- ۱- بخش استخراج
- ۲- بخش پاشش

ابتدا حلال خالص با فشار منبع اصلی (کپسول دی اکسید کربن)، از آن خارج می‌شود و پس از عبور از شیر که جهت کنترل جریان بر سر راه آن قرار گرفته است، وارد خنک کن می‌گردد و تا 18°C - سرد و تبدیل به مایع می‌شود. فرایند سرد سازی توسط یک حمام سردی^۱ با قابلیت تنظیم دما در محدوده 100°C - (27°C) انجام می‌گیرد.

دی اکسید کربن مایع با استفاده از پمپ^۲ HPLC به فشار مورد نظر می‌رسد و وارد پیش گرمکن، که یک لوله فولادی مارپیچ به قطر داخلی اسمی $0/125$ اینچ است، می‌شود. با عبور از مسیر پیش گرمکن CO_2 به دمای مورد نظر که در تمام آزمایش‌ها 35°C می‌باشد، می‌رسد و تحت دما و فشار کنترل شده وارد سلول انحلال‌پذیری می‌شود. سلول انحلال‌پذیری، استوانه‌ای از جنس فولاد مقاوم به فشار و حرارت، به قطر داخلی 7 میلیمتر و ارتفاع 27 سانتیمتر با ضخامت دیواره حدود 2 سانتیمتر و از جنس ضد خوردگی است. این ستون در هر آزمایش با حدود 30 گرم نمونه جامد (ایبوبروفن خالص) پر می‌شود. سیال هنگام تماس با نمونه جامد در حالت فوق بحرانی قرار دارد. مجموعه ستون انحلال‌پذیری و پیش گرمکن داخل یک محفظه الکتریکی مجهز به کنترل گرما و نمایشگر دیجیتالی با دقت اندازه گیری $0/2^{\circ}\text{C} \pm$ قرار داده می‌شوند.

پس از حل شدن ترکیب جامد در حلال فوق بحرانی، محلول به دست آمده از ستون خارج شده و وارد شیر فشار شکن ($0/25$ اینچ، فولاد مقاوم در مقابل فشار و حرارت) می‌شود. بلافاصله بعد از شیر فشار شکن، یک شیر میکرومتری ($0/125$ اینچ، فولادی مقاوم در مقابل فشار و حرارت) به منظور تنظیم شدت جریان قرار داده شده است. سر دیگر شیر فشار شکن مستقیماً به تجهیزات پاشش (نازل) متصل است. نازل مورد استفاده در این آزمایش‌ها یک لوله فولاد به قطر داخلی $0/1$ میلیمتر، قطر خارجی اسمی $0/25$ اینچ و طول $0/4$ سانتیمتر است و پاشش به‌طور مستقیم بر روی صفحه لام

میکروسکوپی شیشه‌ای انجام می‌گیرد.

بر اثر کاهش ناگهانی فشار، چگالی حلال به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد و از قدرت انحلال‌پذیری آن کاسته می‌شود. در نتیجه ترکیب جامد، به صورت ذرات بسیار ریزی از محیط محلول فوق بحرانی رسوب می‌کند. پاشش در دما و فشار محیط انجام می‌شود و این شرایط مانند سایر شرایط عملیاتی در تمام آزمایش‌ها کاملاً ثابت و یکسان نگهداشته شده‌اند. لام شیشه‌ای که محل جمع‌آوری نمونه محصولات است بر روی یک پایه فلزی مجهز به قاب نگهدارنده^۳ صفحه شیشه‌ای با قابلیت تنظیم زاویه نگهداری صفحه و تغییر فاصله آن از نوک نازل قرار دارد. تمامی مسیر خط لوله و شیرها از خروجی کپسول CO_2 تا خروجی نازل همگی به وسیله المنت‌های حرارتی با قابلیت تنظیم دما و مجهز به نوار عایق حرارتی پوشانده شده است. دمای سیال در محل‌های مختلف از جمله دو سوی سیستم سرد کننده، دو سوی پیش گرمکن، پیش از فشار شکن و دمای نازل همگی با قرار دادن حسگر دما در محل مورد نظر (زیر نوار حرارتی و عایق) و به کمک صفحه دیجیتالی نمایش داده شده و کنترل می‌گردد. دو عدد صافی 2 میکرونی فولادی و مقاوم در برابر فشار در قسمت‌های قبل از پمپ و بعد از ستون انحلال‌پذیری قرار داده شده‌اند. کنترل فشار سیال پیش از سرد شدن و پس از پمپ، داخل سلول انحلال‌پذیری و پیش از فشار شکن توسط فشار سنجهای محفظه فولادی (WIKA,0-250bar) انجام می‌شود. نازل به‌صورت کاملاً عمودی روی سطح مایع قرار گرفته و خروجی آن کاملاً مماس با سطح مایع می‌باشد. ظرف محتوی مایع به وسیله یک ژاکت حرارتی مجهز به حسگر و کنترلگر دما پوشیده شده است.

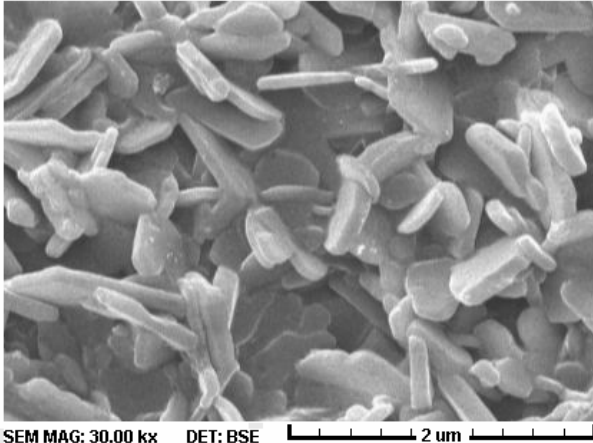
۲-۲ آنالیز محصولات

در هر قسمت بلافاصله پس از انجام فرایند، از سوسپانسیون تشکیل شده، نمونه‌گیری به عمل می‌آید و نمونه‌ها درون ظروف در بسته و در دمای محیط به مدت 72 ساعت نگهداری می‌شوند و پس از سپری شدن این مدت جهت انجام آنالیزهای آزمایش سرعت انحلال‌پذیری، توزیع اندازه ذرات و SEM فرستاده می‌شوند. فاصله زمانی بین انجام آزمایش و آنالیز به منظور تحقیق پایداری محصول در نظر گرفته شده است.

1. F-ME,julabo,GERMANY
2. LCA,SHIMAD ZU
3. Swagelock-Kprs
4. Hooke

۲-۳ مطالعه اثر دما بر قطر ذرات

در دمای (۴۰-۶۰) °C می‌باشد. در بازه دمایی زیر ۱۰ °C ذرات به‌طور ذاتی درشت می‌باشند. در حالی که در دامنه (۴۰-۶۰) °C به‌نظر می‌رسد، ذرات اولیه تشکیل شده درشت نبوده، بلکه به دلیل حرارت زیاد به یکدیگر متمایل شده و توده‌های درشتی از ذرات ریز اولیه تشکیل داده‌اند. همچنین در این بازه دمایی، چگالی مایع و نیز همپوشانی مولکول‌های آن در اطراف ذرات جاهد کاهش می‌یابد.



شکل ۳- SEM ذرات حاصل از پاشش در آب خالص ۲۷۳ کلوین

مکانیزم تشکیل ذرات بر اثر افت فشار ناگهانی، به‌وسیله دو پدیده اصلی کنترل می‌شود.

۱- پیدایش هسته‌های اولیه

۲- رشد هسته‌ها و تشکیل احتمالی کلوخه‌ها

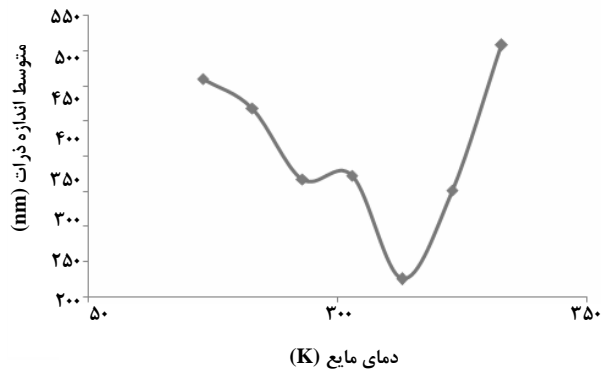
سرعت پیدایش هسته‌های اولیه ذرات از رابطه زیر به‌دست می‌آید [۲۸-۲۹].

$$I_f = \alpha \left[\frac{p}{kT} \right]^2 \left[\frac{2\delta^{1/2} v}{(2\pi m) I^{1/2}} \right] \quad (1)$$

$$\exp \left[\frac{-16\pi}{3} \left(\frac{\delta}{kT} \right)^3 \left(\frac{v}{\ln s} \right)^2 \right]$$

در رابطه فوق عبارت غیر نمایی، بیانگر اثر فرکانس برخورد بین هسته‌های اولیه است. در طول فرایند پاشش به دلیل افت ناگهانی چگالی ضریب فوق اشباع (S) نیز به‌شدت کاهش می‌یابد. در نازل‌های لوله‌ای (100 < L/D < 50) دانسیته و فشار در مسیر نازل

ابتدا از آب خالص به‌عنوان محیط دریافت دارنده جت پاشش استفاده شده است. همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، ظرف محتوی آب خالص توسط یک ژاکت حرارتی که در آن از روغن با گرانش کم به عنوان سیال عامل استفاده می‌شود، پوشیده شده است. دمای آب درون ظرف توسط یک دما سنج متصل به حسگر و نمایشگر دیجیتال و سیستم کنترل دما با دقت ۰/۱ کنترل و اندازه‌گیری می‌شود. با استفاده از تجهیزات فوق و تحت شرایطی که در مبحث پیش توضیح داده شد، عملیات پاشش در هشت دمای مختلف (۰-۶۰ °C) انجام شد. فواصل دمایی تعیین شده بین نقاط عملیاتی ۱۰ درجه سلسیوس بوده است.



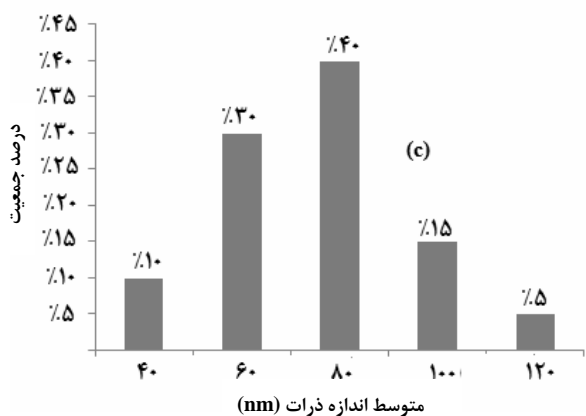
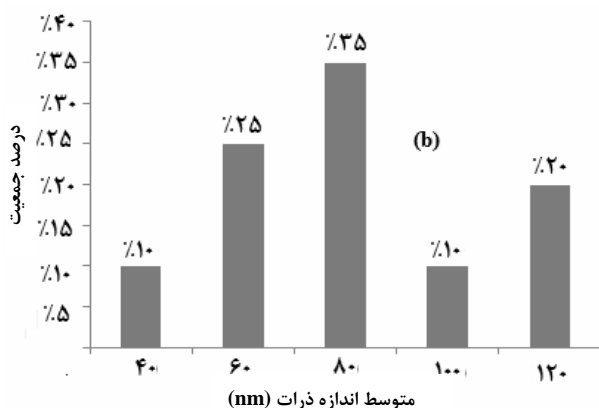
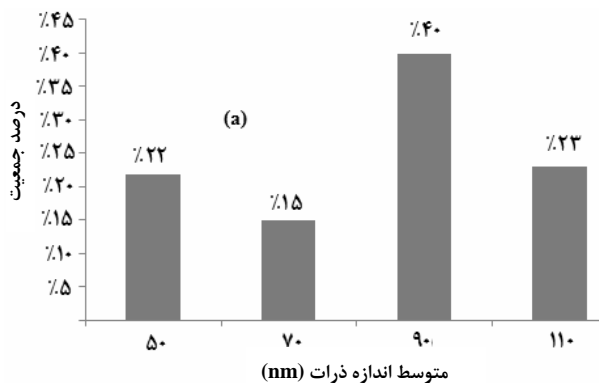
شکل ۲- روند تأثیر دمای محیط دریافت دارنده جهت

(محیط مایع آب خالص)

جدول ۱- متوسط اندازه ذرات حاصل از پاشش در آب خالص

| دما (K) | ۲۷۳ | ۲۸۳ | ۲۹۳ | ۳۰۳ | ۳۱۳ | ۳۲۳ | ۳۳۳ |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| متوسط اندازه ذرات (nm) | ۴۱۹ | ۴۶۰ | ۲۱۸ | ۹۸ | ۷۶ | ۵۴۶ | ۶۵۱ |

در آب خالص بین دمای (۱۰-۰) درجه سلسیوس، ذرات تشکیل شده نسبتاً درشت و غیر یکنواخت می‌باشند. این روند در حالیکه با افزایش دما تا ۴۰ درجه سلسیوس تغییر قطر متوسط و توزیع متوسط ذرات با روند کاهشی همراه بوده است، از دمای ۴۰ تا ۶۰ درجه سلسیوس مجدداً رشد متوسط ذرات مشاهده می‌شود. البته تفاوت اصلی در ریخت‌شناسی ذرات در بازه (۱۰-۰) °C نسبت به بازه



شکل ۴- منحنی‌های ذرات حاصل از پاشش در محلول‌های (a) ۲۵٪، (b) ۵۰٪ و (c) ۷۵٪ پلی اتیلن گلیکول

۲-۵ اثر جرم مولکولی پلی مر پوشش‌دهنده

به منظور مطالعه تأثیر جرم مولکولی زنجیره پلی‌مری، سه نمونه پلیمر اتیلن گلیکول به‌عنوان ماده فعال در سطح در محلول دریافت دارنده جت پاششی با یکدیگر مقایسه شده‌اند. این سه نمونه شامل پلی اتیلن گلیکول ۱۰^۵، ۶۰۰۰ و ۷۰۰ می‌باشند که در جدول (۳) قطر متوسط محصولات نشان داده شده‌اند.

به‌طور تدریجی کاهش می‌یابند. این کاهش با افزایش تدریجی همزمان فاکتور فوق اشباع (S) که عامل اصلی تشکیل هسته است همراه می‌باشد.

$$s = \frac{y_E (T_E, P_E)}{y^*(T, P)} \quad (2)$$

هر چه اختلاف غلظت ناشی از افت چگالی، بین منطقه بعد و قبل از پاشش بیشتر باشد، مقدار عددی S بزرگتر و طبق رابطه (۱) سرعت تشکیل هسته بیشتر خواهد بود. افزایش دمای محلول موجب افزایش چگالی آن و غلظت (y*) آن شده و ارزش عددی S و در پی آن سرعت تشکیل هسته را کاهش می‌دهد. طبیعی است هسته‌هایی که با سرعت کمتری تشکیل می‌شوند، فرصت رشد بیشتری پیدا خواهند کرد. این اثر حتی در لحظه خروج سیال از نازل که اوج افزایش مقدار عددی S در آن مشاهده می‌شود نیز دیده می‌شود.

۲-۴ اثر به‌کارگیری محلول پلیمری به‌عنوان محیط دریافت دارنده جت پاششی

در این بخش از فعالیت‌های آزمایشگاهی اثر غلظت محلول دریافت کننده جت آزاد (محیطی که پاشش و رسوبدهی در آن انجام می‌شود)، بر اندازه متوسط ذرات تولید شده مورد بررسی قرار گرفت. بدین ترتیب که فرایند پاشش، تحت سه شرایط عملیاتی مختلف تکرار گردید. با این تفاوت که به جای پاشش به درون آب خالص به دمای ۴۰°C به ترتیب به درون محلول‌های ۲۵٪، ۵۰٪ و ۷۵٪ پلی اتیلن گلیکول که یک ماده فعال در سطح مناسب می‌باشد، پاشش شد در شکل (۴) نتایج به‌دست آمده از آنالیز توزیع اندازه ذرات (PSD) محصولات این آزمایشها با یکدیگر مقایسه شده‌اند. آنالیز تمام نمونه‌ها حدوداً ۷۲ ساعت پس از تولید انجام گرفت.

جدول ۲- اثر استفاده از بسیار پوشش‌دهنده بر قطر ذرات (جرم

مولکولی پلی مر = ۷۰۰۰)

| قطر متوسط (mm) | درصد پلی مر |
|----------------|-------------|
| ۱۱۰ | ۲۵٪ |
| ۹۸ | ۵۵٪ |
| ۸۵ | ۷۵٪ |

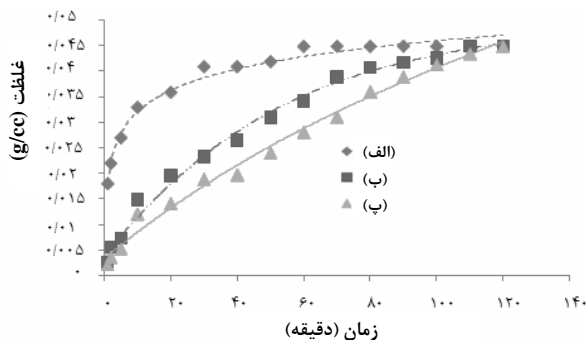
جدول ۳- اثر جرم مولکولی پلی مر پوشش دهنده بر قطر ذرات حاصل از پاشش در ۳۱۳ کلوین

| جرم مولکولی پلی مر | قطر متوسط (nm) |
|--------------------|----------------|
| ۶۰۰ | ۲۰۱ |
| ۷۰۰۰ | ۱۱۰ |
| ۱۰ ^۵ | ۶۷ |

مشاهده می شود که کیفیت یا به عبارت بهتر قطر متوسط و توزیع متوسط ذرات به دست آمده برای نمونه های تهیه شده در پلیمر PEG با جرم مولکولی ۱۰^۵، از دو نمونه دیگر به وضوح بهتر می باشد. دلیل این امر را می توان در پوشش دهی هر چه مناسب تر، توسط پلیمری که جرم مولکولی آن بسیار بالا است، جستجو نمود. یک زنجیره پلیمری سنگین با هسته های اولیه تشکیل شده همپوشانی بسیار خوبی ایجاد می کند و علاوه بر جلوگیری از رشد آنها مانع بهم چسبیدن ذرات و تشکیل خوشه های درشت می شود (شکل (۵)).

۶-۲ مطالعه سرعت انحلال پذیری دارو هدف اصلی از تبدیل ماده جامد دارویی (ایبوبروفن) به ریز ذرات، ایجاد سطح تماس زیاد به منظور افزایش سرعت انحلال پذیری دارو در بدن می باشد. بدین منظور سوسپانسیون حاصل از پاشش در محلول ۵۰٪ پلی اتیلن گلیکول ۱۰^۵ با قطر متوسط ذرات، ۷۶ نانومتر، به عنوان یک نمونه مطلوب برگزیده شد و سرعت انحلال پذیری آن را به وسیله آزمایش تعیین سرعت انحلال پذیری، به همراه دو نمونه دیگر، یکی نمونه نا مطلوب به دست آمده از پاشش در آب خالص در ۲۷۳ کلوین با قطر متوسط ۴۶۰ نانومتر و دیگری نمونه ایبوبروفن خالص فراورش نشده با قطر متوسط حدود ۵۰۰ میکرومتر و توزیع متوسط ۳۰۵ میکرومتر، مورد مقایسه قرار گرفت.

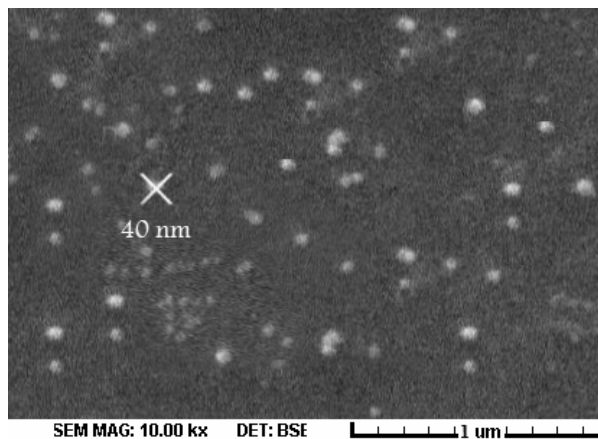
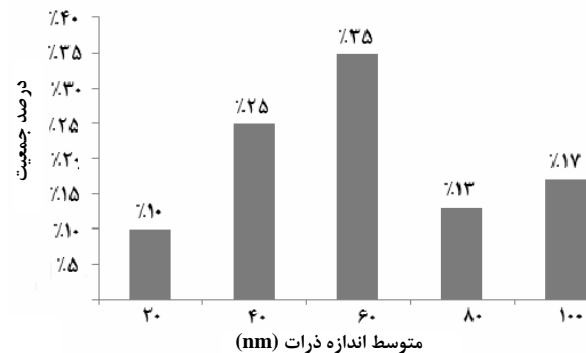
در شکل (۶) سرعت انحلال پذیری این سه نمونه به صورت منحنی غلظت ماده جامد در محلول بافر بر حسب زمان، نشان داده شده است.



شکل ۶- (الف) سوسپانسیون حاصل از پاشش در محلول ۵۰٪ پلی اتیلن گلیکول ۱۰^۵ با قطر متوسط ذرات ۷۶ نانومتر، (ب) نمونه به دست آمده از پاشش در آب خالص در ۲۷۳ کلوین با قطر متوسط ۴۶۰ نانومتر، (پ) ایبوبروفن خالص فراورش نشده

غلظت ایبوبروفن در محیط آبی (محلول بافر) به وسیله سیستم طیف سنجی در طول موج (nm) $\lambda = 221$ و در زمان های ۱، ۲، ۵، ۱۰ دقیقه و سپس هر ۱۰ دقیقه یکبار اندازه گیری شد و اندازه گیری نهایی پس از گذشت ۱۲۰ دقیقه انجام گرفت.

شکل (۵) نشان می دهد که سرعت انحلال پذیری ذرات (ب) علیرغم کوچک بودن اندازه ذرات نسبت به نمونه ایبوبروفن فراورش نشده، افزایش چندانی حاصل نموده و در واقع هدف مورد نظر از کاهش



شکل ۵- منحنی توزیع قطر متوسط ذرات و تصویر SEM ذرات حاصل از پاشش در محلول ۷۵٪ پلی اتیلن گلیکول ۱۰^۵ در دمای ۳۱۳ کلوین

مراجع

- [1] Y. P. Sun, R. Guduru, F. Lin, "A Static Methods Coupled with Gravimetric Analysis for the Determination of Solubility of Solids in Supercritical Carbon Dioxide," *Ind. Eng. Chem. Res.*, 39, 4463-4669, (2000).
- [2] R. L. True, J. Keith P., W. Robert, "Solution-Based Particle Formation of Pharmaceutical Powders by Supercritical or Compressed Fluid CO₂ and Cryogenic Spray-Freezing Technologies," *Drug Development and Industry Pharmacy Drug Development and Industry Pharmacy*, 27, 10, 1003-1015, (2001).
- [3] M. J. Meziani, P. Pathak, R. Hurezeanue, *Angew*, "Formation and Stabilization of Ibuprofen Nanoparticles in Supercritical Fluid Processing," *Chem. Int. Ed.*, 43, 704, (2004).
- [4] S. Sethia, E. Squinlante, "Solid Dispersions: Revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery," *Journal of pharmaceutical Science*, 91, 9, 1948-1957, (2002).
- [5] T. Ranjit, G. Ram, "Supercritical CO₂ Based Silica Coating of Gold Nano-particles Using Water-in-Oil Microemulsions," *Ind. Eng. Chem. Res.*, 44, 7380-7387, (2005).
- [6] G. Ashish Kumar Gupta, "Synthesis and Surface Engineering of Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications," *Biomaterials*, 26, 3995-4021, (2005).
- [7] Y. Kawashima, P. York, "Improved flowability and compactibility of spherically agglomerated crystals of ascorbic acid for direct for direct tableting designed by spherical crystallization process," *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60, 297-446, (2008).
- [8] P. Pankaj, M. Mohammed, D. Tarang, S. Ya-ping, "Formation and Stabilization of Ibuprofen Nanoparticles in Supercritical Fluid Processing," *Ya-ping Sun, J. of Supercritical Fluids*, 37, 268-279, (2006).
- [9] Z. Fatemeh, A. Mohammad Mehdi, V. Ali., A. Mehdi, S. Ali Akbar, "Drug Nano-Particles Formation by Supercritical Rapid Expansion Method; Operational Condition Effects Investigation," *IJCCE*, Accepted on October, (2009).
- [10] J. Wang, J. Chen, Y. Yang, "Supercritical Technology in Brazil: System Investigated, *J. of Supercritical Fluids*," *J. Supercritical Fluids*, 33, 159-172, (2005).
- [11] S. Victor, E. Inga B., Z. Xuyean, "Production of Nanocrystalline RDX by Rapid Expansion of Supercritical Solutions," *Explosives, Pyrotechnics*, 30, 105-108, (2005).
- [12] M. Bancherri; Ferri A., L.Manna, "Dye uptake and partition ratio of disperse dyes between a PET yarn and supercritical carbon dioxide," *J. Supercritical Fluids*, 37, 1, 107-114, (2006).

اندازه ذرات به دست نیامده است. در حالی که ذرات (الف)، بدلیل کمروی و غیر کریستالی بودن و همچنین اندازه ریز و توزیع یکنواخت، به سرعت و با اختلاف زمانی حدود ۹۰ دقیقه به میزان انحلال خود رسیده است. بدین ترتیب می توان نتیجه گرفت که مزیت روش پاشش ناگهانی در شرایط نامناسب، بهم ریختن فرم کریستالی ذرات و متعاقب آن افزایش قابل توجه سرعت انحلال پذیری ذرات می باشد و این میزان از تغییر ریخت شناسی نسبت به نمونه اصلی (فراورش نشده) توسط هیچ روش دیگری قابل دستیابی نیست. از سوی دیگر، عامل اصلی بر هم ریختگی شکل کریستالی ذرات به دست آمده توسط روش RESS را می توان در قدرت نفوذ پذیری شدید حلال، فعالیت و انرژی مولکولی زیاد آن در شرایط فوق بحرانی جستجو کرد. بدیهی است که سرعت انحلال پذیری یک ذره کمروی و یا بی ریخت نسبت به ذره ای با ساختار کریستالی، بسیار بیشتر می باشد.

۳- نتیجه گیری

طی تحقیقات حاضر، به این نتیجه رسیدیم که دمای پایین (کمتر از ۱۰°C) برای مایع دریافت کننده جت، موجب تولید ذرات درشت (بیشتر از ۴۰۰nm) و نسبتاً کریستالی می شود، که سرعت انحلال پذیری چندان بالایی ندارند. همچنین، استفاده از محلول پلیمری (پلی اتیلن گلیکول) بجای آب خالص، مستقل از غلظت آن می تواند به میزان زیادی کیفیت ذرات را افزایش دهد. البته پلیمرهای سنگین تر ($M_w = 10^5$) در این زمینه بسیار مفیدتر از پلیمرهای سبک عمل می کنند. همچنین آزمون سرعت انحلال پذیری نشان داد که ذرات تولیدی هر چه بی شکلتر و یکنواخت تر باشند، سرعت انحلال پذیری بالاتری داشته و به عنوان دارو از دسترسی زیست شناختی بیشتری برخوردار خواهند بود. در تمام آزمایش ها از دی اکسید کربن به عنوان سیال فوق بحرانی استفاده شد.

۴- تقدیر و تشکر

ضمن تشکر از اداره محترم پژوهش واحد دانشگاه آزاد اسلامی - واحد آیت اله املی، اعلام می دارد مقاله حاضر منتج از طرح پژوهشی است که هزینه های آن از محل بودجه پژوهشی آن واحد تأمین شده است.

1. Bioavailability

- [13] A. Tandy, F. Dehghani, N. R. Foster, "Nanomaterial and Supercritical Fluids," *J. Supercritical Fluids*, 37, 272-278, (2006).
- [14] Y. Nuray, S. Tuna, O. Duker, "Particle size design of digitoxin in supercritical fluids," *J. Supercritical Fluids*, 41, 440-451, (2007).
- [15] F. Rmer, T. Kraska, "Molecular Dynamics Simulation of Naphthalene Particle Formation by Rapid Expansion of a Supercritical Solution," *J. Phys. Chem. C*, 113, 19021-19038, (2009).
- [16] M. Mohammed J., P. Pankaj Pathak, H. Razvan, T. Mark C., E. Robert M., S. Ya-Ping Sun, "Supercritical-Fluid Processing Technique for Nanoscale Polymer Particles," *Angewandte*, 43, 6, 704-707, (2004).
- [17] M. Mohammed J. Meziani, S. Ya-Ping Sun, "Protein-Conjugated Nanoparticles from Rapid Expansion of Supercritical Fluid Solution into Aqueous Solution," *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 26, 8015-8018, (2003).
- [18] W. Markus Weber, R. Lynn M., D. Pablo G., "Hydrodynamics Modeling and Analysis of Rapid Expansion Systems of Supercritical Solutions (RESS)," *J. of Supercritical Fluids*, 23, 65-81, (2002).
- [19] A. Nagi, S. Mariana N., Z. Hana F. Zamri, "Extraction of Essential Oil from *Nigella sativa* Using Supercritical Carbon Dioxide: Study of Antibacterial Activity," *American J. Pharmacology and Toxicology*, 3, 4, 225-228, (2008).
- [20] B. Helfgen, P. Hils, Ch. Holzknach, M. Turk, K. Schaber, "Time-Resolved Aerosol Collector for CCSEM/EDX Single-Particle," *Analysis Aerosol Science*, 32, 295-319, (2001).
- [21] P. Hirunsit, Z. Huang, T. Srinophakon, M. Charoenchaitrakool, S. Kawi, Powder Tech., "Particle Formation of Ibuprofen- Supercritical CO₂ System from Rapid Expansion of Supercritical Solution," *Powder Technology*, 154, 83-94, (2005).
- [22] D. Kyrak, U. Akman, O. Hortacsu, "The solubilities of xanthone and xanthene in supercritical carbon dioxide: Structure effect", *J. of supercritical Fluids*, 26, 17-31, (2003).
- [23] Y. Cherniyak, F. Henon, R. B. Herris, R.D. Gould, "Metal Nanoparticles Prepared in Supercritical Carbon Dioxide," *Ind. Eng. Chem. Res.*, 40, 26, 6118-6026, (2001).
- [24] F. Jaques, L. Hubert, L. Jean-Jaques, S. Martial, "A three step supercritical process to improve the dissolution rate of Eflucimibe," *Powder Technol.*, 141, 219-226, (2004).
- [25] T. Michael, L. Ralph, "Particle Production by Supercritical Antisolvent Processing," *Techniques AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5, 103-111, (2004).
- [26] M. L. Corazza, L. Cardozo Filho, C. Dariva, "Modeling and simulation of rapid expansion of supercritical solutions," *Braz. J. Chem. Eng.*, 23, 3, 214-219, (2006).
- [27] S-D. Yeo, E. Kiran, "Formation of polymer particles with supercritical fluids: a review," *J. of Supercritical Fluids*, 34, 278-308, (2005).