

بررسی اثر متغیرهای عملیاتی در تولید نانو ذره‌های ایندومتاسین با روش جت‌های برخوردی محدود شده

مهشید خرمیان، سید سیامک اشرف طالش*⁺

رشت، دانشگاه گیلان، دانشکده فنی، گروه مهندسی شیمی، صندوق پستی ۳۷۵۶-۴۱۶۳۵

چکیده: مشکل عمده بسیاری از داروها در صنعت داروسازی، فراهمی زیستی ناچیز آن‌ها، به واسطه حلالیت و نرخ انحلال پذیری ضعیف در بسیاری از حلال‌ها (به ویژه آب) می‌باشد. کاهش اندازه ذره‌های دارویی تا مقیاس نانو از جمله روش‌هایی است که در رفع این مشکل مؤثر شناخته شده است. در پژوهش حاضر، تولید نانو ذره‌های ایندومتاسین با استفاده از روش جت‌های برخوردی محدود شده طی فرایند رسوب گذاری ضد حلالی صورت پذیرفته است. همچنین اثر متغیرهای عملیاتی مؤثر در فرایند مانند سرعت همزن، نسبت فرونشانی، غلظت محلول دارویی و شدت جریان کل به صورت تجربی مورد بررسی قرار گرفته است. با توجه به نتیجه‌های به دست آمده از تصاویرهای میکروسکوپ الکترونی رویشی دیده شد که با افزایش سرعت همزن از شرایط بدون هم‌زدن به ۴۰۰ و ۱۲۰۰ rpm، اندازه ذره‌ها از ۲۱۵ تا ۸۸ nm کاهش یافته است. در بررسی تغییرهای نسبت فرونشانی به صورت ۱:۱/۵، ۱:۵ و ۱:۱۲، کاهش اندازه ذره‌ها از ۱۲۹ تا ۸۶ و ۸۰ nm دیده شد. بررسی افزایش متغیر غلظت از ۱۰ تا ۵۰ mg/mL، کاهش اندازه ذره‌ها از ۹۸ تا ۷۷ nm را همراه با تجمع در ذره‌ها نشان داد. در بررسی تغییرهای شدت جریان کل نیز تأثیر این متغیر در کاهش اندازه ذره‌ها از ۹۵ تا ۸۶ nm به ازای افزایش آن از ۳۰۰ تا ۶۰۰ ml/min دیده شد. همچنین نتیجه‌های آنالیز گرماسنجی پویایی تفاضلی مؤید این امر است که روش جت برخوردی به خوبی قادر به تولید پلی مورف‌های شبه پایدار خالص α داروی ایندومتاسین می‌باشد که می‌تواند به طور چشمگیری انحلال پذیری این ماده دارویی را افزایش دهد.

واژه‌های کلیدی: نرخ انحلال؛ ایندومتاسین؛ جت‌های برخوردی؛ نانو ذرات.

KEYWORDS: Dissolution rate; Indomethacin; Confined impinging jets; Nanoparticles.

مقدمه

مهم ترین عامل‌های محدود کننده میزان جذب و در نتیجه فراهمی زیستی^(۱) آن‌ها می‌باشد. از سویی سینتیک انحلال، نیرو محرکه اصلی ویژگی‌های داروشناختی این ترکیب‌های کم محلول در بدن می‌باشد [۱]. در نتیجه نرخ انحلال در فرمولاسیون^(۲)

طی سال‌های اخیر، مشکل عدم حلالیت و یا حلالیت ناچیز بخش چشمگیری از داروهای نوظهور در صنعت داروسازی، مانع‌های جدی در گسترش و تجاری سازی این صنعت ایجاد کرده است. برای بسیاری از داروهای کم محلول در آب، نرخ انحلال یکی از

*عهدہ دار مکاتبات

+E-mail: s_ashraf@guilan.ac.ir

(۱) Bioavailability

(۲) Formulation

نرخ هسته زایی و تنها یک افزایش کوچک در نرخ رشد می‌شود. بنابراین در فراسیری‌های بالا، فرایند هسته‌زایی مکانیسم اصلی تشکیل رسوب بوده و نرخ بالای هسته‌زایی منجر به تولید تعداد بسیار زیاد هسته‌های ریز می‌شود. اما هنگامی که فراسیری کم است، فرایند رشد غالب شده و انباشتگی ذره‌ها بر روی همدیگر به تدریج انجام می‌شود. در نتیجه تمایل کم‌تری به تشکیل تعداد هسته‌های بیش‌تر وجود داشته و در این شرایط است که ذره‌های بزرگ‌تری به دست می‌آید.

شرط ایجاد فراسیری‌های بالا و همگن، بهبود شرایط اختلاط و ایجاد اختلاط بسیار مؤثر است و این امر زمانی محقق می‌شود که اختلاط در مقیاس مولکولی^(۶) رخ دهد [۹]. دستیابی به اختلاط در مقیاس مولکولی ایده آل و سریع در دستگاه‌های اختلاط پیوسته با زمان تماس کوتاه و بیش‌ترین انرژی اختلاط امکان پذیر است. راکتور جت‌های برخوردی محدود شده^(۷) از جمله تجهیزات اختلاط سریع است که در آن دو جت با سرعت خطی بالا، در یک محفظه اختلاط کوچک برخورد می‌کنند. این راکتورها با ایجاد منطقه ای با اتلاف انرژی^(۸) بسیار بالا، در اثر برخورد غیر الاستیک بین جت‌های سرعت بالا و اطمینان از عبور نکردن جریان‌های اختلاط بدون جریان کنارگذر از این منطقه، به ترتیب شدت مناسب برای اختلاط و حفظ نسبت مولی مورد دلخواه جریان‌ها در طی فرایند اختلاط را فراهم می‌کنند که به این ترتیب رسیدن به اختلاط در مقیاس مولکولی ایده آل در مقیاس آزمایشگاهی را تضمین می‌کنند [۹، ۱۲]. از سوی دیگر کوچک‌تر بودن زمان مشخصه اختلاط در مقیاس مولکولی از زمان مشخصه القای^(۹) هسته‌زایی در فرایندهایی مانند رسوب گذاری، که تأثیرپذیری متغیرهای فرایند از ویژگی‌های اختلاط را کمینه می‌کنند، ویژگی مهم دیگری است که کارایی جت‌های برخوردی محدود شده را به عنوان یک فناوری نوین اختلاط پیوسته توسعه بخشیده است [۱۲، ۱۳].

ماه‌جان^(۱۰) و همکاران [۱۲] جت‌های برخوردی محدود شده را در مشخصه سازی زمان اختلاط در مقیاس مولکولی فرایند رسوب‌گذاری سریع، به صورت تابعی از شرایط هیدرودینامیکی و

این دسته از داروها نقش حیاتی دارد. طی سال‌های اخیر، تلاش‌های گسترده‌ای به‌منظور غلبه بر این مشکل صورت گرفته است. در این بین، کاهش اندازه ذره‌ها به عنوان یک روش مؤثر در حل مشکل انحلال پذیری پایین می‌باشد به طوری که این کاهش به عنوان یک امر اثبات شده و برتری مهم محسوب می‌شود [۳، ۲]. نرخ انحلال دارو در بدن، تابعی از حلالیت ذاتی و سطح ویژه ی ذره‌های آن است. با کاهش اندازه، سطح تماس مؤثر ذره‌ها افزایش یافته و در نتیجه نرخ انحلال آن‌ها نیز افزایش خواهد یافت. به این ترتیب در یک زمان معین، ذره‌ها با سرعت بیش‌تری در بدن حل شده و فراهمی زیستی آن‌ها افزایش خواهد یافت [۴]. روش رسوب گذاری به کمک ضد حلال مایع^(۱)، از جمله روش‌های کاهش اندازه ذره‌ها است که به دلیل کنترل مؤثر اندازه ذره‌ها و نیز قابلیت افزایش مقیاس در مقایسه با سایر فناوری‌های موجود در این زمینه، بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۵، ۶]. در این روش ماده دارویی مورد نظر در حلال مناسب حل شده و طی روش‌های گوناگون اختلاط، با ضد حلال مناسب که به طول معمول آب است، مخلوط می‌شود. سپس رسوب‌گذاری ماده حل شده، به واسطه حضور ضد حلال انجام می‌شود [۷]. رسوب‌گذاری ذره‌ها در این فرایند، نتیجه ی انجام همزمان مکانیسم‌های هسته زایی^(۲) و رشد مولکولی^(۳) و به دنبال آن فرایندهای ثانویه مانند تجمع^(۴) است. نیرو محرکه ی اصلی وقوع این مکانیسم‌ها فرا سیر شدن^(۵) می‌باشد که تمامی ویژگی‌های مهم ذره‌های تشکیل شده همچون اندازه، توزیع اندازه ذرات، شکل ظاهری و خلوص را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این پارامتر به صورت نسبت غلظت حقیقی حل شونده در محلول به غلظت تعادلی آن در مخلوط حلال و ضد حلال تعریف می‌شود [۸].

هسته‌زایی و رشد پدیده‌های رقابت کننده در فرا سیر شدن هستند و اندازه ذره‌ها به وجود آمده به نتیجه ی این رقابت بستگی دارد [۹]. از دیدگاه کمی، سرعت هسته‌زایی با افزایش فرا سیری به صورت توانی افزایش می‌یابد و در مقابل، سرعت فرایند رشد به صورت خطی با افزایش فرا سیری زیاد می‌شود [۱۰، ۱۱]. به تعبیر دیگر یک افزایش کوچک در هسته زایی، منجر به افزایش چند برابری

(۱) Liquid antisolvent precipitation

(۲) Nucleation

(۳) Growth

(۴) Agglomeration

(۵) Supersaturation

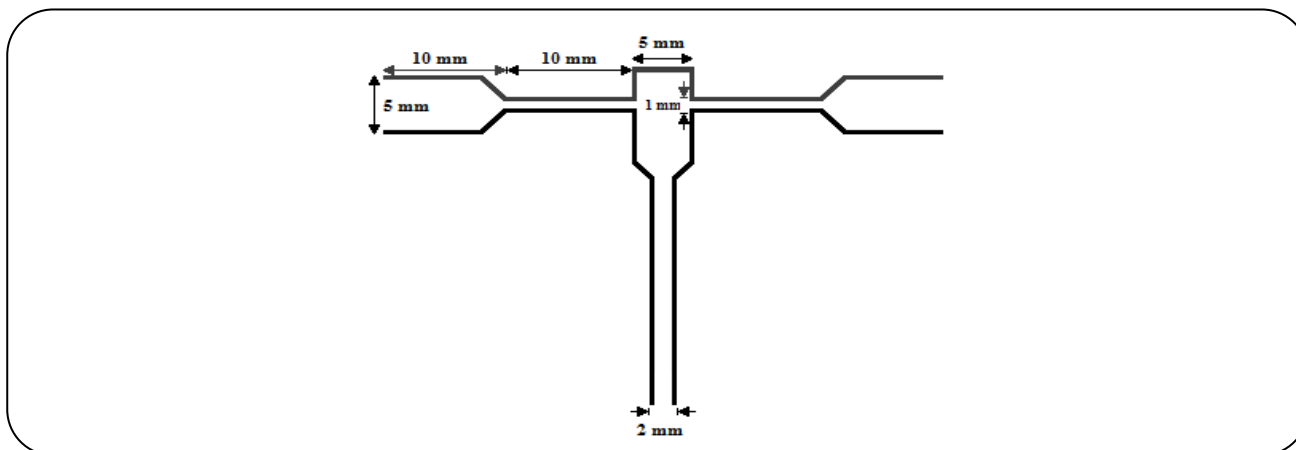
(۶) Micromixing

(۷) Confined two-impinging jets reactor

(۸) Energy dissipation

(۹) Induction time

(۱۰) Mahajan



شکل ۱- نمای شمایی راکتور جت‌های برخوردی محدود شده.

در کنترل تب و تسکین دردهای عضلانی و مفصلی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۴، ۱۵]. استون به عنوان حلال و آب نیز به عنوان ضد حلال داروی ایندومتاسین در طول فرایند مورد استفاده قرار گرفته است. به منظور تحلیل نتیجه‌های به دست آمده از ذره‌های به دست آمده نیز از آنالیز میکروسکوپ الکترونی روبشی^(۶) و گرماسنجی پویایی افتراقی^(۷) استفاده شده است.

بخش تجربی

مواد

ایندومتاسین به صورت پودر سفید رنگ و با فرمول شیمیایی $C_{19}H_{16}ClNO_4$ (پلی مورف ۷)، شرکت بهداشت کار، استون با خلوص ۹۹٪، شرکت مرک^(۸)، به عنوان حلال آلی داروی ایندومتاسین مورد استفاده قرار گرفته است. آب مقطر یونیزه شده نیز به عنوان ضدحلال به کار رفته است.

تهیه نانو ذره‌های ایندومتاسین

شکل ۱ شمایی کلی راکتور جت‌های برخوردی مورد استفاده در فرایند تولید نانو ذره‌های ایندومتاسین را نشان می‌دهد که همانند راکتور طراحی شده توسط *ماهاجان* و *همکاران* [۱۲] می‌باشد. این راکتور (به شکل یک مخلوط کننده T شکل) از دو جت برخوردی هم صفحه، سرعت بالا و با قطر یکسان تشکیل شده است

هندسه‌ی راکتور، با استفاده از واکنش دو مرحله‌ای بورن^(۱) بین ۱- نفتول^(۲) و دیازوسولفانیلیک اسید^(۳) مورد بررسی قرار دادند. نتیجه‌های آن‌ها نشان داد که زمان مشخصه‌ی اختلاط در مقیاس مولکولی در این راکتور می‌تواند حداقل به کوچکی ۶۵ میلی ثانیه باشد. همچنین آن‌ها رسوب‌گذاری داروی لواستاتین^(۴) را در شرایط اختلاط در مقیاس مولکولی انجام دادند. با اندازه‌گیری زمان مشخصه و القای هسته زایی دیده شد، هنگامی که زمان اختلاط در مقیاس مولکولی بزرگ‌تر از زمان القای هسته‌زایی باشد، توزیع اندازه ذره‌ها گسترده‌تر بوده و متوسط اندازه ذره‌ها بزرگ‌تر خواهد بود و این در حالی است که در عکس این حالت، ذره‌ها با اندازه کوچک‌تر و توزیع اندازه ذره‌های باریک‌تر به دست خواهد آمد. در این پژوهش روش رسوب‌گذاری ضد حلال مایع با استفاده از جت‌های برخوردی محدود شده با طراحی همانند *ماهاجان* و *همکاران* [۱۲] به صورت تجربی مورد بررسی قرار گرفته است. هدف از این پژوهش، بررسی اثر پارامترهای مؤثر در فرایند مانند غلظت محلول دارویی، شدت جریان حجمی کل، نسبت حجمی شدت جریان محلول به ضد حلال، نسبت فرونشانی و سرعت همزن بر اندازه ذره‌های نهایی به دست آمده می‌باشد. برای این منظور داروی ایندومتاسین^(۵) با حلالیت ناچیز در آب (حدود $5 \mu\text{g/mL}$) به عنوان داروی هدف در نظر گرفته شده است. این ماده دارویی، یک عامل غیر استروئیدی اسیدی است که به نحو مؤثری

(۱) Bourne

(۲) 1-naphthol

(۳) Diazosulfanilic acid

(۴) Lovastatin

(۵) Indomethacin

(۶) Scanning electron microscopy

(۷) Differential scanning calorimetry

(۸) Merck

الکترونی روبشی (مدل JEOL, JSM-6701 ساخت کشور ژاپن) استفاده شد. برای این منظور، ابتدا نمونه‌ها به وسیله دستگاه پوشش دهنده یونی (مدل KYKY SBC-12, Beijing ساخت کشور چین) و با اعمال ولتاژ ۵۰ mA به مدت ۶ دقیقه پوشش طلا داده شدند تا سطح آن‌ها هدایت الکتریکی کافی برای دفع الکترون‌ها را پیدا کند. سپس نمونه‌ها درون دستگاه قرار گرفته و ولتاژی معادل ۲۵ کیلو وات، به منظور شتاب دادن به الکترون‌ها اعمال شد و عکس برداری صورت گرفت. همچنین تحلیل ساختار بلوری ایندومتاسین با استفاده از ترموگرام^(۲)‌های به دست آمده از گرماسنجی پویایی تفاضلی (مدل DSC-6200, Seiko Instruments Inc. ساخت کشور ژاپن) انجام شد. بدین ترتیب که نمونه‌های یاد شده در قالب‌های پلاتینی قرار گرفت و ویژگی گرمایی آن‌ها با اعمال گرما، با سرعت $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ و بین $20-220^{\circ}\text{C}$ مورد بررسی قرار گرفت.

نتیجه‌ها و بحث

بررسی اثر سرعت همزن

از جمله پارامترهای مؤثر بر اندازه نهایی ذرات، سرعت همزن می باشد. جهت بررسی اثر این پارامتر، دو دور ۴۰۰ و ۱۲۰۰ rpm مورد بررسی قرار گرفته و آزمایشی نیز در شرایط همانند و بدون همزدن انجام شده است. انتخاب مقدار 400rpm به عنوان حد پایین پارامتر سرعت همزن، به دلیل ایجاد نشدن اختلاط خوب به واسطه حجم به نسبت زیاد ضد حلال موجود در ظرف جمع‌آوری فرآورده می‌باشد. حد بالای سرعت همزن نیز به دلیل محدودیت دستگاه همزن مورد استفاده و نیز به منظور جلوگیری از ایجاد گردابه و تأثیر آن بر اندازه و شکل ذره‌های به دست آمده، 1200rpm انتخاب شد. با توجه به تصویرهای میکروسکوپ الکترونی ارایه شده در شکل ۲ دیده می شود در حالتی که همزدن صورت نمی‌گیرد، متوسط اندازه ذره‌های به دست آمده 215nm می‌باشد (شکل ۲- الف) و با افزایش سرعت همزن از 400 به 1200rpm ، اندازه ذره‌ها به ترتیب به صورت 151 و 88nm کاهش یافته است (شکل ۲- ب و ۲- پ). بنابراین در تمامی آزمایش‌ها سرعت همزن 1200rpm در نظر گرفته شده است. مکانیسم کاهش اندازه ذره‌ها به وسیله افزایش سرعت همزن نیز می تواند توسط تشدید اختلاط بین فازها با افزایش شدت همزدن تحلیل شود. اختلاط شدیدتر، مقاومت انتقال جرم را کاهش و میزان نفوذ بین فازها را

که در یک محفظه اختلاط استوانه ای کوچک با مقطع مخروطی و با اندازه‌های طول 10mm و قطر داخلی 5mm به هم برخورد کرده و از لوله خروجی آن با قطر خارجی 2mm خارج می‌شوند. مکانیسم تولید ریز ذره‌ها در جت‌های برخوردی محدود شده به این صورت است که با برخورد جت‌ها در محفظه اختلاط، یک فیلم مایع در مرکز فاصله برخورد دو جت تشکیل می‌شود که اندازه آن با افزایش عدد رینولدز جت‌ها افزایش می‌یابد. این فیلم تا هنگامی که جت‌ها در نقطه برخورد دارای مومنتوم مساوی باشند، به صورت عمودی باقی می‌ماند و سرانجام به قطره‌های کوچک تجزیه می شود. ماهاجان و همکاران در آزمایش‌های خود دیدند که برای تشکیل یک فیلم مایع به صورت ایده آل و پایدار، نسبت طول نازل جت به قطر آن باید در حدود 10 و یا بزرگتر باشد [۱۲]. به همین دلیل طول نازل‌ها 10mm و قطر داخلی آن‌ها 1mm در نظر گرفته شد.

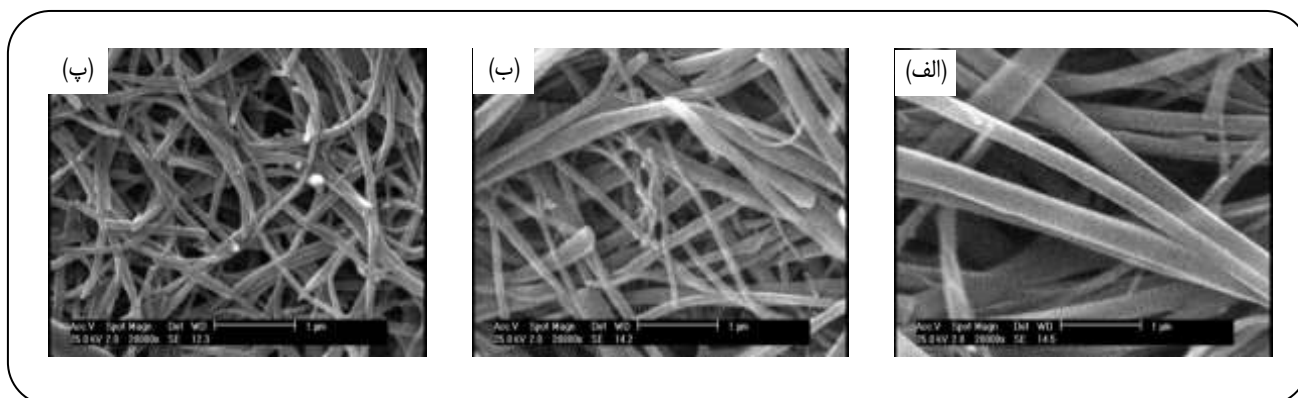
برای انجام آزمایش‌ها، محلول دارویی ایندومتاسین - استون در غلظت‌های مشخص 10 ، 20 ، 30 و 50mg/mL که در تمامی آن‌ها ایندومتاسین به طور کامل در حلال استون انحلال پذیر است، آماده شدند. سپس محلول دارویی و ضد حلال (آب دیونیزه) توسط پمپ‌های پرستالتیک^(۱) (مدل‌های P466 و P422HS) ساخت شرکت SABZ ZIST KIMIYA که برای رسیدن به شدت‌های اختلاط گوناگون، در نسبت حجمی ثابت $1:5$ ، به ترتیب در شدت جریان‌های 25 ، 50 ، 100mL/min و 125 ، 250 ، 500mL/min تنظیم شدند، از جهت‌های مخالف به داخل راکتور پمپ شدند. در ادامه با برخورد جت‌ها در محفظه اختلاط، رسوب گذاری ذره‌ها به سرعت صورت گرفته و سوسپانسیون شیری به دست آمد که دارای نانو ذره‌های ایندومتاسین می‌باشد، به منظور پایدارسازی و رشد کامل بلورها از خروجی راکتور به ظرف جمع‌آوری فرآورده که دارای 500 میلی لیتر ضد حلال بوده و با سرعت همزن 1200rpm قرار دارد افزوده شد و برای مدت زمان ثابت 10 دقیقه یکنواخت شد. پس از گذشت مدت زمان مورد نظر، از سوسپانسیون به دست آمده نمونه‌گیری شده و در جریان هوای اتاق خشک شد. در پایان نیز نمونه‌های خشک شده مورد آنالیز قرار گرفتند.

تعیین ویژگی‌های نانوذره‌ها به وسیله میکروسکوپ الکترونی روبشی و گرماسنجی پویایی تفاضلی

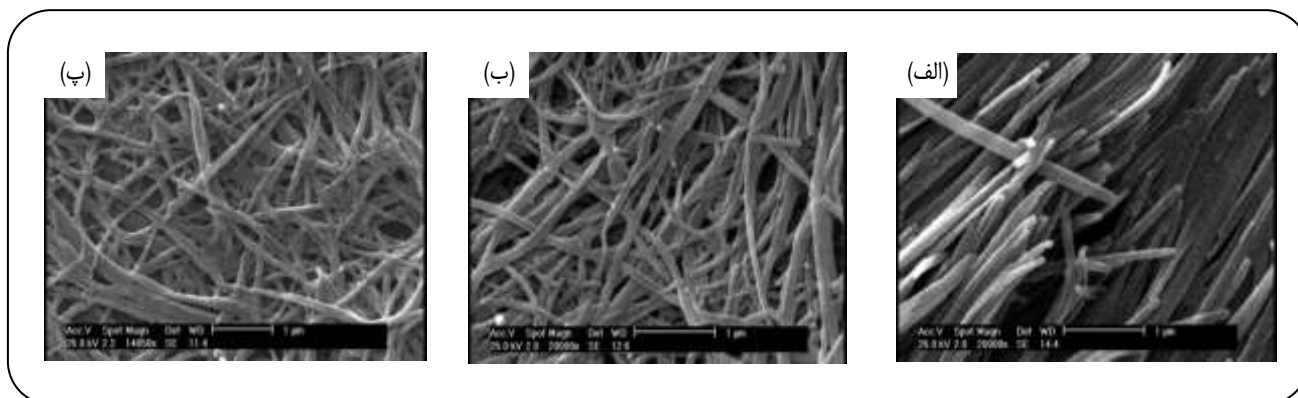
به منظور شکل شناسی و تعیین اندازه ذره‌ها از میکروسکوپ

(۱) Peristaltic pumps

(۲) Thermogram



شکل ۲- تصویرهای میکروسکوپ الکترونی نانو ذره‌های ایندومتاسین در شرایط بدون هم‌زدن (الف) و سرعت هم‌زن‌های گوناگون ((ب) - (پ))؛ (ب) ۴۰۰ rpm، (پ) ۱۲۰۰ rpm. (تمامی شرایط در غلظت ۲۰ mg/mL، شدت جریان محلول ۵۰ mL/min، نسبت حجمی ۱:۵ و نسبت فرونشانی: ۱:۵ ثابت نگه داشته شده است.)



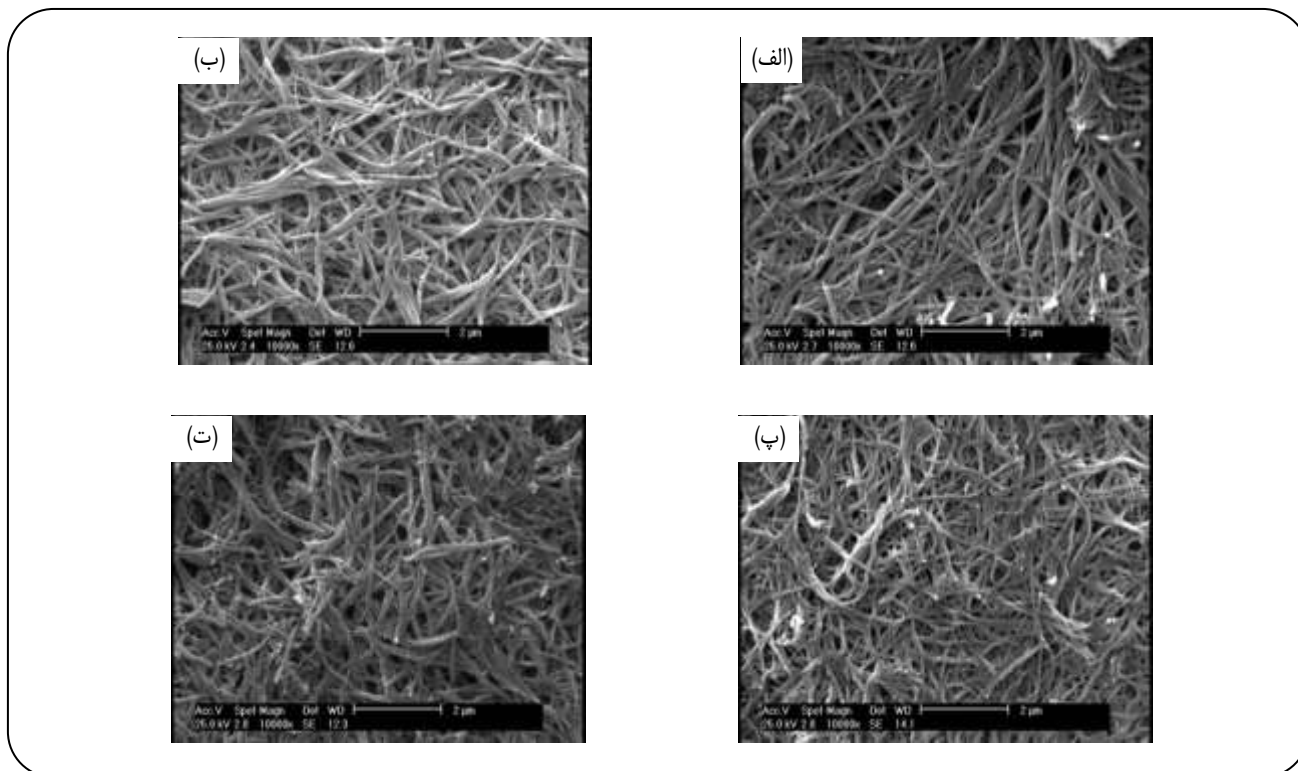
شکل ۳- تصویرهای میکروسکوپ الکترونی نانوذره‌های ایندومتاسین به دسته آمده در نسبت‌های فرونشانی گوناگون؛ (الف) ۱:۱/۵، (ب) ۱:۵، (پ) ۱:۱۲. (تمامی شرایط در غلظت ۲۰ mg/mL، شدت جریان محلول ۵۰ mL/min، نسبت حجمی ۱:۵ و سرعت هم‌زن ۱۲۰۰ ثابت نگه داشته شده است.)

در نظر گرفته شد. روند کاهش اندازه ذره‌ها با افزایش نسبت فرونشانی نیز می‌تواند با دو دلیل توضیح داده شود. با افزوده شدن محلول دارویی به ضد حلال (آب مقطر یونیزه شده) غلظت دارو کاهش می‌یابد و مادامی که حجم ضد حلال به کار رفته افزایش می‌یابد، کاهش غلظت تندتر صورت گرفته و این امر منجر به رسوب گذاری سریع‌تر دارو به صورت نانو ذره‌ها خواهد شد. در واقع با افزایش حجم ضد حلال به کار رفته، نسبت حجمی محلول به ضد حلال افزایش یافته و به دنبال آن فرا سیری بالاتری ایجاد خواهد شد که منجر به هسته زایی سریع‌تر و تولید ذره‌های کوچک‌تر می‌شود. دلیل دیگر برای کاهش اندازه ذره‌ها بدین صورت است که هم‌زمان با افزوده شدن محلول دارو به ضد حلال و آغاز هسته زایی، رشد ذره‌ها نیز آغاز می‌شود. با افزایش حجم ضد حلال به کار رفته برای فرونشانی، فاصله نفوذ

افزایش می‌دهد. این امر موجب می‌شود فرا سیری همگن بیش‌تر در زمان کوتاه‌تری صورت گیرد و هسته‌زایی سریع‌تر انجام شود و در نتیجه ذره‌ها با اندازه کوچک‌تر تولید شود [۱۶].

بررسی اثر نسبت فرونشانی

همان‌گونه که در تصویرهای میکروسکوپ الکترونی ارایه شده در شکل ۳ دیده می‌شود، بین نسبت فرونشانی و متوسط اندازه ذره‌های به دست آمده نسبت وارون وجود دارد. در نسبت ۱:۱/۵ متوسط اندازه ذره‌ها حدود ۱۲۹ nm بوده و با افزایش آن تا ۱:۵ و ۱:۱۲ اندازه ذره‌ها به ۸۶ nm و ۸۰ nm کاهش یافته و از تجمع ذره‌ها نیز کاسته شده است. همچنین با افزایش زیاد نسبت فرونشانی از ۱:۵ به ۱:۱۲، کاهش اندازه ذره‌ها تغییر چشمگیری نداشته است و به همین دلیل در تمامی آزمایش‌ها، نسبت فرونشانی مقدار ثابت ۱:۵



شکل ۴- تصویرهای میکروسکوپ الکترونی نانوذره‌ها ایندومتاسین به دست آمده در غلظت‌های گوناگون؛ (الف) 10 mg/mL ، (ب) 20 mg/mL ، (پ) 30 mg/mL ، (ت) 50 mg/mL . (تمامی شرایط درشت‌د جریان محلول 50 mL/min ، نسبت حجمی ۱:۵، سرعت همزن 1200 و نسبت فرونشانی ۱:۵ ثابت نگه داشته شده است.)

سرعت رشد ذره‌ها، سرعت هسته‌زایی وابستگی بیش‌تری به فرا سیری داشته و به شدت اندازه ذره‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در نتیجه با افزایش غلظت، سطح فراسیری و نرخ هسته‌زایی افزایش یافته و این امر منجر به تولید ذره‌ها کوچک‌تر می‌شود. از سوی دیگر با توجه به تصویرهای میکروسکوپ الکترونی دیده می‌شود که در غلظت‌های بالاتر، ذره‌ها به دست آمده تمایل به تجمع یافتن دارند. به عبارت دیگر در غلظت‌های بالا، تعداد هسته‌های تشکیل شده در فصل مشترک دو فاز افزایش یافته و در نتیجه این امر نفوذ ماده حل شده از حلال به ضد حلال کاهش یافته و به این ترتیب ذره‌ها تجمع می‌یابند [۱۸]. همچنین اثر گرانروی بر غلظت محلول را نیز می‌توان دلیل دیگری بر این ادعا دانست. به طور کلی با افزایش غلظت، گرانروی محلول افزایش یافته و این امر منجر به ایجاد فرا سیری غیر یکنواخت و در نتیجه کاهش سرعت نفوذ ماده حل شده از حلال به ضد حلال می‌شود. به این ترتیب ذره‌ها حاصل تجمع یافته و توزیع اندازه آن‌ها نیز گسترده می‌شود [۱۹].

برای ذره‌ها در حال رشد افزایش یافته و به این ترتیب نفوذ مرحله محدود کننده رشد ذره‌ها خواهد بود. در نتیجه رشد ذره‌ها به کندی صورت گرفته و ذره‌ها با اندازه کوچک‌تر تولید خواهد شد [۱۷].

بررسی اثر غلظت محلول

برای بررسی اثر غلظت، مقادیر 10 ، 20 ، 30 و 50 mg/mL در شرایط شدت جریان محلول و نسبت شدت جریان محلول به ضد حلال ثابت 50 mL/min و $1:5$ مورد آزمایش قرار گرفت. مطابق تصویرهای میکروسکوپ الکترونی ارائه شده در شکل ۴ دیده می‌شود که با افزایش غلظت از 10 تا 50 mg/mL ، اندازه ذره‌ها از 77 nm به 77 کاهش پیدا می‌یابد. روند کاهشی اندازه ذره‌ها را می‌توان با توجه به رقابت مکانیسم‌های مؤثر در فرایند رسوب گذاری توضیح داد. همان‌گونه که گفته شد، فرایند رسوب گذاری شامل مرحله‌های اصلی هسته‌زایی و رشد ذره‌ها است. نیرو محرکه لازم برای وقوع هر دو مرحله نیز فراسیری می‌باشد. اما در مقایسه با

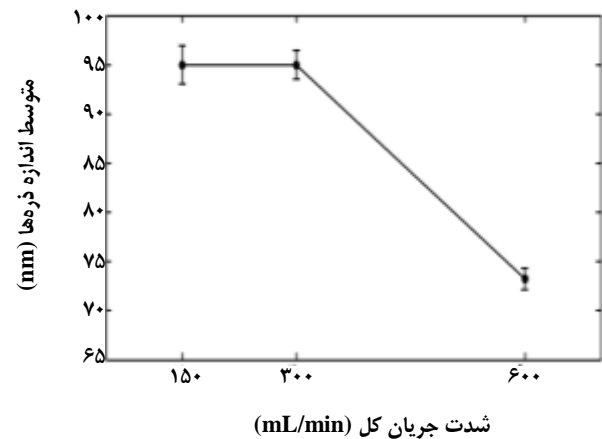


شکل ۵ - تصویرهای میکروسکوپ الکترونی نانوذره‌های ایندومتاسین به دست آمده با شدت جریان های کل گوناگون؛ (الف) 150 mg/mL ، (ب) 300 mg/mL ، (پ) 600 mg/mL . (تمامی شرایط در شدت جریان محلول 20 mg/mL ، نسبت حجمی ۱:۵، سرعت همزن 1200 و نسبت فرونشانی ۱:۵ ثابت نگه داشته شده است.)

تشکیل شده بزرگ‌تر و در شدت جریان‌های بالاتر که اختلاط دو فاز تندتر صورت می‌پذیرد، اندازه ذره‌ها کاهش می‌یابد. به طور کلی سرعت و شدت اختلاط دو فاز، سرعت رشد و در نتیجه اندازه ذره‌های به دست آمده را تحت تأثیر قرار می‌دهد. افزایش شدت اختلاط بین محلول و ضد حلال، تا هنگامی که زمان اقامت لازم و کافی برای دو فاز فراهم باشد، آشفستگی شدیدتر و در نتیجه اختلاط در مقیاس مولکولی بهتر بین دو فاز را امکان‌پذیر می‌سازد. در نتیجه نفوذ بین دو فاز با سرعت بیش‌تری صورت گرفته و توزیع غلظت یکنواختی در مقیاس مولکولی ایجاد خواهد شد که منجر به ایجاد فراسیری موضعی یکنواخت می‌شود. در نتیجه سرعت هسته‌زایی افزایش یافته و تعداد هسته‌های زیادی با اندازه کوچک‌تر تشکیل خواهد شد [۱۸].

آنالیز نانو ذره‌های

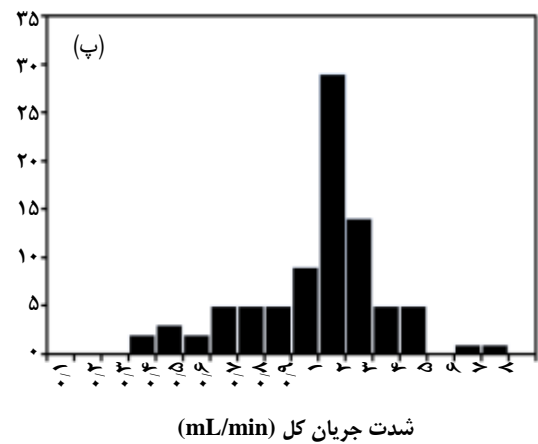
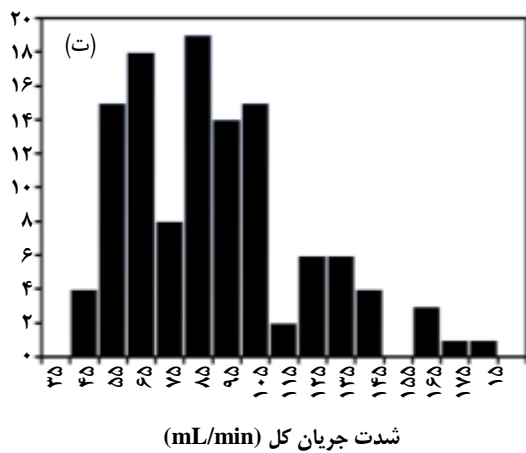
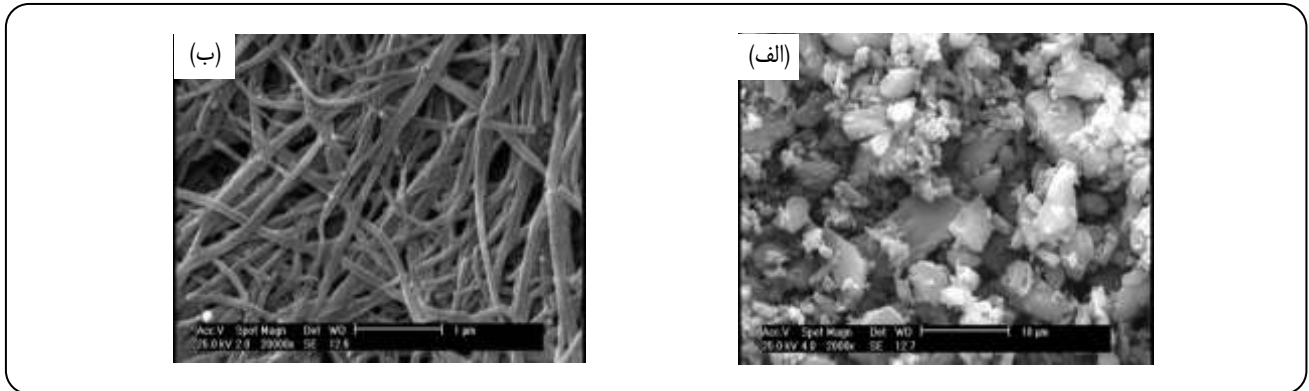
با توجه به تصویرهای میکروسکوپ الکترونی مربوط به داروی اولیه و پس از فرایند جت برخوردی مطابق با شکل‌های (۷-الف) و (۷-ب)، داروی اولیه دارای ساختار بشقابی و به تقریب بی‌شکل است که همانند ساختار پلی مورف پایدار ۷ این ماده دارویی می‌باشد. این در حالی است که برای داروی فرایند شده تنها ساختار سوزنی شکل دیده شده است که با ساختار پلی مورف شبه پایدار α مطابقت دارد [۲۰]. تأیید این مشخصه‌های بلوری پیش‌بینی شده برای داروی اولیه و داروی فرایند شده، توسط سنجش رفتار گرمایی آن‌ها، با آنالیز گرماسنجی پویایی تفاضلی انجام شده است. همان‌گونه که در شکل ۸ دیده می‌شود، ترموگرام داروی اولیه یک پیک گرم‌گیر تیز را



شکل ۶ - نمودار تغییر اندازه ذره‌های ایندومتاسین با افزایش شدت جریان حجمی کل.

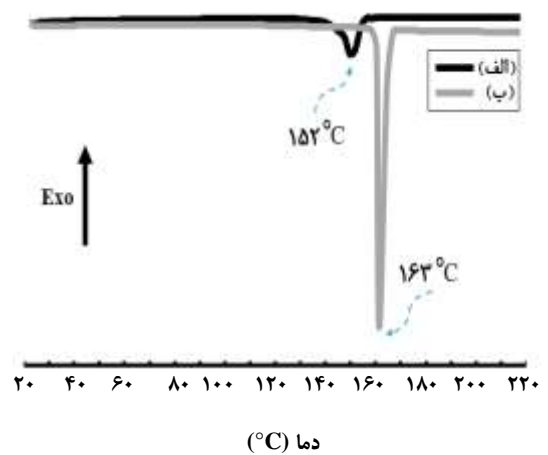
بررسی اثر شدت جریان کل

به منظور بررسی اثر شدت جریان کل بر اندازه ذره‌های به دست آمده، غلظت و نسبت حجمی به ترتیب در 20 mg/mL و $1:5$ ثابت نگه داشته شده و شدت جریان کل از 150 به 300 و 600 mL/min افزایش داده شده است. نتیجه‌های به دست آمده از این بررسی در شکل‌های ۵ و ۶ ارایه شده است. با توجه به شکل ۶ دیده می‌شود که با افزایش شدت جریان حجمی کل از 150 mL/min تا 300 mL/min ، متوسط اندازه ذره‌ها تغییر چندانی نداشته و به تقریب برابر با 95 nm می‌باشد، اما با افزایش بیش‌تر آن تا مقدار 600 mL/min ، اندازه ذره‌ها به 86 nm کاهش می‌یابد. به عبارت دیگر می‌توان بیان نمود که در شدت جریان‌های پایین‌تر که اختلاط آهسته محلول دارویی و ضد حلال وجود دارد، ذره‌های



شکل ۷- تصویرهای میکروسکوپ الکترونی (الف) داروی ایندومتاسین اولیه؛ (ب) داروی ایندومتاسین مورد فرآیند قرار گرفته در شرایط غلظت ۲۰ mg/mL، شدت جریان محلول ۵۰ mL/min، نسبت حجمی ۵:۱، سرعت همزن ۱۲۰۰ rpm و نسبت فرونشانی ۱:۵؛ (پ) توزیع اندازه ذرات مربوط به تصویر (الف)؛ (ت) توزیع اندازه ذره‌های مربوط به تصویر (ب).

در حدود دمای 163°C نشان می‌دهد که مطابق با نقطه ذوب شکل پایدار γ داروی ایندومتاسین می‌باشد. در حالی که پیک ذوب نمونه فرایند شده در حدود دمای 152°C دیده می‌شود که نشان دهنده تبلور داروی اولیه به صورت پلی مورف شبه پایدار α است. همچنین وجود تنها یک پیک در ترموگرام نمونه داروی تحت فرایند قرار گرفته، نشان دهنده وجود پلی مورف‌های α به صورت خالص و بدون وجود هیچ پلی مورف دیگر می‌باشد که در تمامی تصویرهای میکروسکوپ الکترونی ارائه شده نیز قابل دیدن است. این پدیده می‌تواند با توجه به فرا سیری تند صورت گرفته در فرایند رسوب گذاری در جت‌های برخوردی تحلیل شود که در نتیجه آن زمان کافی برای تشکیل پلی مورف‌های دیگر ایندومتاسین وجود نداشته است [۲۱].



شکل ۸ - ترموگرام های گرماسنجی پویشی تفاضلی (الف) داروی ایندومتاسین اولیه؛ (ب) داروی ایندومتاسین فرایند شده.

این متغیر می‌تواند برای تشکیل ذره‌های کوچک‌تر مفید باشد. بررسی‌های مربوط به نسبت فرونشانی و سرعت همزن نیز نشان داد که افزایش این دو متغیر به نفع کاهش اندازه ذره‌ها خواهد بود. همچنین دیده شد در تمامی آزمایش‌های انجام شده، نانو ذره‌های به دست آمده به صورت پلی مورف‌های شبه پایدار خالص α با ساختار سوزنی شکل هستند که براساس پژوهش‌های پیشین صورت گرفته تشکیل این پلی مورف‌ها می‌تواند به طور چشم‌گیری نرخ انحلال‌پذیری و حلالیت ظاهری داروی ایندومتاسین را در مقایسه با پلی مورف γ این ماده دارویی افزایش دهد. بنابراین با توجه به این نتیجه‌ها می‌توان نتیجه گرفت که فناوری جت‌های برخوردی محدود شده می‌تواند روش مناسبی جهت تولید نانو ذره‌های داروی ایندومتاسین و افزایش حلالیت آن باشد.

قدردانی

از شرکت بهداشت کار به سبب همکاری برای در اختیار قرار دادن ماده دارویی ایندومتاسین کمال تشکر را داریم.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۴/۱ ؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۳/۳۱

همچنین با توجه به شکل‌های (۷-پ) و (۷-ت)، پلی مورف‌های α شکل گرفته، اندازه ذره‌ها بسیار کوچکتر و توزیع اندازه باریک‌تری (۱۸۵-۳۷ nm) نسبت به پلی مورف‌های γ اولیه (۸-۴/۰ μm) دارند. در نتیجه با توجه به آنچه که مشاهده‌ها نشان می‌دهد، تشکیل پلی مورف‌های شبه پایدار خالص می‌تواند به طور چشم‌گیری نرخ انحلال‌پذیری و حلالیت ظاهری داروهای کم محلول را افزایش دهد [۲۲].

نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر، کاهش اندازه ذره‌های داروی ایندومتاسین با فناوری جت‌های برخوردی محدود شده مورد بررسی قرار گرفت. نتیجه‌ها نشان داد که این روش به خوبی قادر به تولید ذره‌های ایندومتاسین در مقیاس نانومتر می‌باشد. همچنین دیده شد که تنظیم متغیرهای مؤثر در فرایند می‌تواند به طور مؤثری منجر به تغییر در اندازه ذره‌ها شود. بررسی این تغییرها نشان داد، افزایش مقدار متغیر غلظت تا زمانی که منجر به تجمع ذره‌ها نشود، به دلیل افزایش سطح فراسیری و در نتیجه نرخ هسته‌زایی، اندازه ذره‌ها را کاهش خواهد داد. در بررسی اثر تغییرهای شدت جریان کل دیده شد تا هنگامی که زمان اقامت لازم و کافی برای مایع در محفظه اختلاط راکتور وجود داشته باشد، افزایش مقدار

مراجع

- [1] Zhao H., Wang J., Zhang H., Shen Z., [Facile Preparation of Danazol Nanoparticles by High-Gravity Anti-solvent Precipitation \(HGAP\) Method](#), *Chinese Journal of Chemical Engineering*, **17**: 318-323 (2009).
- [2] Thorat A., Dalvi S., [Liquid Antisolvent Precipitation and Stabilization of Nanoparticles of Poorly Water Soluble Drugs in Aqueous Suspensions: Recent Developments and Future Perspective](#), *Chemical Engineering Journal*, **181**: 1-34 (2012).
- [3] Wu L., Zhang J., Watanable W., [Physical and Chemical Stability of Drug Nanoparticles](#), *Advanced Drug Delivery Reviews*, **63**: 456-469 (2011).
- [4] Liversidge G.G., Cundy K.C., [Particle size Reduction for Improvement of Oral Bioavailability of Hydrophobic Drugs: I. Absolute Oral Bioavailability of Nanocrystalline Danazol in Beagle Bogs](#), *International Journal of Pharmaceutics*, **125**: 91-105 (1995).
- [5] Wang J.X., Zhang Q.X., Zhou Y., Shao L., Chen J.F., [Microfluidic Synthesis of Amorphous Cefuroxime Axetil Nanoparticles with Size-Dependent and Enhanced Dissolution Rate](#), *Chemical Engineering Journal*, **162**: 844-851 (2010).

- [6] Dalvi S.V., Dave R.N., [Controlling Particle Size of a Poorly Water-Soluble Drug using Ultrasound and Stabilizers in Antisolvent Precipitation](#), *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **48**: 7581-7593 (2009).
- [V] صادق زاده نامور، علی؛ صادق مقدس، جعفر، [اثر زاویه تزریق در اختلاط جتی](#)، *نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران*، (۲): ۳۰ تا ۵۳ (۱۳۹۰).
- [8] Lince F., Marchisio D.L., Barresi A.A., [Smart Mixers and Reactors for the Production of Pharmaceutical Nanoparticles: Proof of Concept](#), *Chemical Engineering Research and Design*, **87**: 543-549 (2009).
- [9] Beck C., Dalivi S.V., Dave R.N., [Controlled Liquid Antisolvent Precipitation Using a Rapid Mixing Device](#), *Chemical Engineering Science*, **56**: 5669-5675 (2010).
- [10] Akhbarifar S., Shirvani M., Zahedi S., Zahiri M.R., Shamsai Y., [Improving Cyclone Efficiency by Recycle and Jet Impingement Streams](#), *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering (IJCCE)*, **30**(2): 119-124 (2011).
- [11] Li W., Wei Y., Tu G., Shi Z., Liu H., Wang F., [Experimental Study about Mixing Characteristic and Enhancement of T-jet](#), *Chemical Engineering Science*, **144**: 116-121 (2016).
- [12] Mahajan A.J., Kirwan, D.J., [Micromixing Effects in a Two-Impinging-Jets Precipitator](#), *AIChE Journal- Fluid Mechanics and Transport Phenomena*, **42**: 1801-1814 (1996).
- [13] Liu W.J., Ma C.Y., Liu J.J., Zhang Y., Wang X.Z., [Analytical Technology Aided Optimization and Scale-Up of Impinging Jet Mixer for Reactive Crystallization Process](#), *AIChE Journal*, **61**: 503-517 (2015).
- [14] Lee H.E., Lee M.J., Kim W.S., Jeong M.Y., Cho Y.S., Choi G.J., [In-line Monitoring and Interpretation of an Indomethacin Anti-Solvent Crystallization Process by Near-Infrared Spectroscopy \(NIRS\)](#), *International Journal of Pharmaceutics*, **420**: 274-281 (2011).
- [15] Thorson M.R., Goyal S., Gong Y., Zhang G.G.Z., Kenis, P.J.A., [Microfluidic Approach to Polymorph Screening Through Antisolvent Crystallization](#), *Cryst. Eng. Comm.*, **14**: 2404-2408 (2012).
- [16] Sheng F., Chow P.S., Dong Y., B.H. Tan. R., [Preparation of \$\beta\$ -carotene Nanoparticles by Antisolvent Precipitation under Power Ultrasound](#), *Journal of Nanoparticle Research*, **16**: 2772-2781 (1-9) (2014).
- [17] Shah S.R., Parikh R.H., Chavda J.R., Sheth N.R., [Application of Plackett–Burman Screening Design for Preparing Glibenclamide Nanoparticles for Dissolution Enhancement](#), *Powder Technology*, **235**: 405-411 (2013).
- [18] Zhang H.X., Wang J.X., Shao L., Chen J.F., [Microfluidic Fabrication of Monodispersed Pharmaceutical Colloidal Spheres of Atorvastatin Calcium with Tunable Sizes](#), *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **49**: 4156-4161 (2010).

- [19] Zhao H., Wang J.X., Wang Q.A., Chen J.F., Yun J., [Controlled liquid Antisolvent Precipitation of Hydrophobic Pharmaceutical Nanoparticles in a Microchannel Reactor](#), *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **46**: 8229-8235 (2007).
- [20] Takiyama H., Minamisono T., Osada Y., Matsuoka M., [Operation Design for Controlling Polymorphism in the Anti-Solvent Crystallization by Using Ternary Phase Diagram](#), *Chemical Engineering Research and Design*, **88**: 1242-1247 (2010).
- [21] Varughese P., Li J., Wang W., Winstead D., [Supercritical Antisolvent Processing of \$\gamma\$ -Indomethacin: Effects of Solvent, Concentration, Pressure and Temperature on SAS Processed Indomethacin](#), *Powder Technology*, **201**: 64-69 (2010).
- [22] Miller D.A., McConville J.T., Yang W., Williams III R.O., McGinity J.W., [Hot-Melt Extrusion for Enhanced Delivery of Drug Particles](#), *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **96**: 361-376 (2007).