

## تولید پیوسته و کنترل شده نانوذره‌های دگزامتازون در یک سامانه میکروسیالی

پیام زاهدی<sup>۱\*</sup>، مریم طباطبایی<sup>۲</sup>، مرتضی فتحی‌پور<sup>۳</sup> و امین سهرابی<sup>۴</sup>

۱. استادیار گروه مهندسی پلیمر، دانشکده مهندسی شیمی، پردیس دانشکده‌های فنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۲. دانشجوی کارشناسی ارشد گروه مهندسی پلیمر، دانشکده مهندسی شیمی، پردیس دانشکده‌های فنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۳. استاد دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، پردیس دانشکده‌های فنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۴. دانشجوی کارشناسی ارشد دانشکده فنی فومن، پردیس دانشکده‌های فنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

دریافت: مهر ۱۳۹۸، بازنگری: اردیبهشت ۱۳۹۹، پذیرش: اردیبهشت ۱۳۹۹

**چکیده:** در این کار پژوهشی، تولید پیوسته نانوذره‌های داروی دگزامتازون در یک سامانه میکروسیالی به روش نانورسوب‌دهی به منظور کنترل اندازه ذره‌ها، حفظ ساختار فیزیکی آن‌ها و بالابردن کارایی این داروی آب‌گریز در محیط‌های فیزیولوژیکی است. ابتدا، به منظور ساخت تراشه میکروسیالی، کانال‌های میکرونی با طول ۱ cm، عرض ۲۰۰  $\mu\text{m}$  و عمق ۵۰  $\mu\text{m}$  در قطعه‌ای از جنس پلی‌دی‌متیل سیلوکسان (PDMS) به وسیله نقش‌نگاری نرم با استفاده از پرتو فرابنفش ایجاد و سپس، قابلیت برقراری جریان آرام سیال در آن بررسی شد. عامل‌های موثر در تولید بهینه نانوذره‌های دارو به کمک طراحی آزمایش تعیین شد. مقادیر بهینه برای غلظت محلول دارو، غلظت ماده سطح‌فعال، سرعت جریان محلول دارو و سرعت جریان ضدحلال به ترتیب برابر ۱۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر، ۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر، ۴/۵ میلی‌لیتر بر ساعت و ۸ میلی‌لیتر بر ساعت به دست آمد که بر پایه این مقادیر اندازه ذره‌های محاسبه شده از طراحی آزمایش برابر با  $20 \pm 590$  نانومتر و به‌دست آمده از تجربی برابر  $20 \pm 500$  نانومتر شد. در ادامه، نتایج آزمون پراکندگی نور پویا (DLS) حاکی از توزیع باریک اندازه نانوذره‌های دگزامتازون ساخته شده با تراشه میکروسیالی است. همچنین، آزمون‌های میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)، گرماسنجی پوشی تفاضلی (DSC) و پراش پرتو ایکس (XRD) نشان می‌دهند که استفاده از سامانه میکروسیالی بر بلورینگی نانوذره‌های دارو تاثیری نمی‌گذارد و پس از فرایند در ساختار دارو تغییر چندانی ایجاد نمی‌شود. در نهایت، نمونه نانوذره‌های دگزامتازون تولیدشده با سامانه میکروسیالی مقدار حلالیت دارویی حدود هشت برابر در مقایسه با نمونه پودر تجاری را نشان می‌دهد.

**واژه‌های کلیدی:** میکروسیالات، دگزامتازون، نانوذره‌ها، نانورسوب‌دهی، بلورینگی

### مقدمه

اولیه پژوهش‌ها کنار گذاشته می‌شوند. براساس گزارش‌های اخیر، به‌طور تقریبی ۴۰٪ از داروهای موجود در صنعت داروسازی را داروهای با حلالیت کم در محیط‌های فیزیولوژیکی تشکیل

به دلیل انحلال کم برخی داروها در حلال‌های آبی و بعضی از حلال‌های آلی، امروزه بسیاری از این گروه داروها در همان مراحل

داده‌اند که سبب مشکلات عدیده در این صنعت شده‌اند [۱]. برای افزایش مقدار انحلال آن‌ها یکی از جدیدترین راهکارها، به‌کارگیری نانوفناوری برای تولید نانوذره‌های این قبیل داروها است. نانوساختارها تاکنون توانسته‌اند جایگاه مناسبی را در پژوهش‌ها و بازار دارویی فراهم کرده و نمونه‌های موفق از فرموله شدن را در سطح دنیا معرفی کنند [۲]. سهولت ساخت و عوارض کمتر از ویژگی‌های اصلی این نانوساختارها است که دلیل بیشتر آن، عدم نیاز به فرموله‌شدن‌های پیچیده برای تبدیل به شکل نانوساختاری و حفظ پایداری فرآورده است [۳]. کاهش اندازه ذره‌ها، نسبت سطح به حجم را در مواد افزایش داده که در رابطه با داروهای آب‌گریز منجر به افزایش مقدار انحلال آن‌ها در آب می‌شود. همچنین، توان انحلال اشباع، چسبندگی و نیز زیست‌فراهمی<sup>۱</sup> دارو و در نتیجه سرعت و مقدار جذب آن در خون افزایش می‌یابد [۴]. استفاده از سامانه میکروسیال، یکی از روش‌های پایین به بالا برای ساخت نانوذره‌هایی است که می‌تواند به راحتی از فناوری رسوب‌دهی با ضدحلال پیروی کند. در این روش، از کانال‌هایی در ابعاد میکرومتری برای انتقال مقادیر کم سیال استفاده می‌شود. یک تراشه میکروسیال می‌تواند یک فرایند زیستی یا شیمیایی مهم را از آغاز تا پایان انجام دهد. عملکرد ابزارهای میکروسیال می‌تواند به‌طور کامل خودکار باشد و در نتیجه منجر به افزایش توان، سهولت کاربری، صرفه‌جویی در زمان، بهبود تکرارپذیری نتایج و کاهش خطاهای انسانی شود [۵]. افزون بر این، جرم گرمایی کم و نسبت زیاد سطح به حجم اجزای کوچک، امکان انتقال سریع گرما و کنترل دقیق دما را ایجاد می‌کند [۶]. پس از ابداع این روش، مطالعات و پژوهش‌های بسیاری در زمینه ساخت نانوذره‌ها با استفاده از کانال‌های میکرونی انجام شده است. برای مثال، نانوذره‌های داروهای مانند پردنیزولون، هیدروکورتیزون، استامینوفن و تعدادی دیگر به این روش تهیه شده‌اند [۵]. در حال حاضر، سامانه‌های میکروسیال به‌عنوان سامانه‌های تحلیلی، دستگاه‌های پزشکی، ابزارهایی برای آزمایش‌های شیمی-بیوشیمی و در نقش سامانه‌هایی برای

پژوهش‌های بنیادی کاربرد وسیعی یافته‌اند [۷ و ۸]. تراشه‌های میکروسیال اولیه، بیشتر از سیلیکون ساخته می‌شد، سپس، شیشه به‌عنوان یک بستر ساده با پایداری سطحی عالی، سازگاری با حلال و ویژگی نوری به صورت فراگیرتر برای ساخت تراشه میکروسیال مورد استفاده قرار گرفت. از آنجا که، زدایش بر سیلیکون و شیشه بسیار گران و زمان‌بر است، مواد و روش‌های جدیدی برای ساختن سامانه‌های میکروسیال مورد نیاز است [۹]. برخی از نکته‌های مهم که باید در روش ساخت این‌گونه سامانه‌ها در نظر گرفته شود، کم کردن سرعت کار وسایل و بررسی متغیرهای طراحی مانند اندازه، جنس و هندسه کانال‌ها، همچنین، چگونگی تزریق، جداسازی و یا ردیابی جریان سیال است. در بین بسیاری نیز پلی(دی‌متیل‌سیلوکسان)(PDMS)<sup>۲</sup> یک ماده مناسب برای ساخت میکروکانال‌ها برای استفاده در نمونه‌های زیستی در محلول‌های آبی است [۱۰]. ساخت تراشه‌های میکروسیال با PDMS به‌وسیله نقش‌نگاری نرم، روشی سریع‌تر و با هزینه‌های کمتر از روش‌های معمول است. این روش، بر پایه نمونه‌سازی سریع، قالب‌گیری و ساخت الگو بنا نهاده شده و برای شمیمیدان‌ها و زیست‌شناسان بیشتر در دسترس است. همچنین، در روش نقش‌نگاری نرم، برای ساخت تراشه نیازی به وجود اتاق تمیز نیست [۱۰].

داروی دگزامتازون با فرمول شیمیایی ۹-فلورو-۲۱،۱۷،۱۱-تری‌هیدروکسی-۱۶-متیل پرگنا-۴،۱-دی ان-۲۰،۳-دی‌اون یک ضدالتهاب با حلالیت کم در آب است. این دارو یک گلوکوکورتیکوئید قوی و بسیار پایدار و موثر در درمان گسترده وسیعی از اختلالات مربوط به ضدالتهاب، ضدروماتیسم و مهارکننده سامانه ایمنی بدن است [۱۱ و ۱۲]. کورتیکواستروئیدها در حلال‌هایی مانند اتانول، متانول، استون، دی‌اکسان و اندکی در کلروفرم حل می‌شوند ولی در آب به‌تقریب نامحلول هستند. از این‌رو، از کمک حلال‌ها، ماده‌های سطح‌فعال و عوامل ایجاد کمپلکس استفاده می‌شود تا محلول آبی مناسبی از آن، به‌دست آید [۱۱ و ۱۲]. در این زمینه، چن و همکارانش<sup>۳</sup> نانوذره‌های کلسیم فسفات حاوی داروی دگزامتازون تهیه کردند. میانگین

1. Bioavailability 2. Poly(dimethylsiloxane) 3. Chen et al.

۹۸٪ از شرکت داروسازی تمداد (تولید مواد اولیه داروپخش ایران) تهیه شد.

#### ساخت تراشه میکروسیال با روش نقش‌نگاری نرم

در این پژوهش، تراشه میکروسیال استفاده شده در آزمایشگاه MEMS دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر دانشگاه تهران ساخته شد. در ابتدا، نیاز به ترسیم یک طرح مشخص از نقاب مورد نیاز برای ایجاد کانال‌ها بود که با نرم‌افزار اتوکد (AutoCAD) آماده شد (شکل ۱-الف). سپس، برای چاپ بر یک سطح شفاف مانند پلک، آماده‌سازی شد تا برای ساخت مهر در مرحله بعدی استفاده شود. برای ساخت مهر اولیه از روش نقش‌نگاری نوری استفاده شد [۱۶]. بدین منظور، از یک ماده مقاوم به نور (فوتورزیست) که در این فرایند برای نخستین بار به کارگرفته می‌شد، استفاده شد. غلظت ۱٪ وزنی از این ماده بهترین نتیجه را در ایجاد کانال داد که برای نقش‌نگاری با پرتو فرابنفش مورد استفاده قرار گرفت [۱۷]. به منظور ساخت رزین اکریلاتی، در ابتدا برای رقیق‌سازی تکپار اکریلاتی bis-GMA، مقدار معینی از TEGDMA به گونه‌ای که نسبت وزنی آن‌ها ۷۰ به ۳۰ باشد، افزوده شد. سپس، ترکیب به‌دست آمده به مدت ۲۴ ساعت با همزن مغناطیسی با دور ۳۰۰ rpm به‌خوبی مخلوط شد. پس از آماده‌شدن رزین موردنظر، برای رقیق‌سازی بیشتر و همچنین، افزایش آب‌دوستی مخلوط تولیدی، مقدار معینی از HEMA به آن افزوده شد. برای افزایش چسبندگی رزین به سطح نیز از ماده دیگری با نام MPTMS استفاده شد. در آخر، ۲،۲-دی‌متوکسی-۲-فنیل‌استوفنون برای انحلال بهتر در رزین و همگن‌سازی بیشتر به آن افزوده شد. این ماده به‌عنوان آغازگر نوری تحت پرتو فرابنفش منجر به واکنش بسپارش می‌شود [۱۶ و ۱۷]. برای ساخت مهر در ابتدا، شیشه لام طی یک فرایند شستشو، تمیز و برای مدتی در سولفو کرومیک اسید قرار داده شد. سپس، با آب دوبار یون‌زدوده شسته شد. در مرحله بعدی، برای پخش شدن هرچه بهتر رزین بر شیشه، شیشه لام تمیز شده را بر پوشش‌دهنده چرخشی قرار

اندازه ذره‌ها در حضور و بدون حضور دارو به ترتیب  $191 \pm 60.5$  و  $211.2 \pm 89.5$  به‌دست آمد که با توجه اندازه ذره‌های تولیدی، تفاوت بین آن‌ها و دیگر ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی و بررسی کشت سلولی، نتایج متفاوتی را نشان داد [۱۳]. هرچند کارهای متعددی در زمینه نانوذره‌های دارویی و بررسی ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی آن‌ها با روش‌های متفاوت انجام شده است [۱۴ و ۱۵] ولی تاکنون بر نانوذره‌های دگزامتازون ساخته شده با تراشه میکروسیال، پژوهشی گزارش نشده است.

در این کار پژوهشی، نانوذره‌های دگزامتازون در یک سامانه میکروسیال با طول، عرض و عمق معین و از جنس پلی‌دی‌متیل سیلوکسان به‌وسیله نقش‌نگاری نرم با پرتو فرابنفش تهیه شد. با ساخت دقیق تراشه میکروسیال و استفاده از آن در ساخت نانوذره‌ها، ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی نانوذره‌های دارویی به‌دست آمده بهبود داده شد. به بیانی دیگر، در این کار پژوهشی، امکان تولید نانوذره‌های دارویی با میانگین قطر حدود ۵۰۰ نانومتر با توزیع باریک اندازه ذره‌ها که می‌تواند در حلالیت داروهای آب‌گریز در محیط‌های آبی بسیار موثر باشد، بررسی شد.

#### بخش تجربی

##### مواد مصرفی

اتانول مطلق به‌عنوان حلال دارو، آب دوبار یون‌زدایی شده به‌عنوان ضدحلال و تویین ۸۰ به منظور پایدارکننده تعلیق دارویی در محیط آبی از شرکت مرک آلمان خریداری شدند. شیشه لام، ماده فوتورزیست و رزین بیس گلیسیدیل متاکریلات (bis-GMA) /تری‌اتیلن گلاکول دی‌متاکریلات (TEGDMA)<sup>۱</sup> با نسبت وزنی ۳۰/۷۰ از پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران تهیه شدند. پلی‌دی‌متیل سیلوکسان سیلگارد ۱۸۴ از شرکت دو کرنینگ کره جنوبی خریداری شد. هیدروکسی‌اتیل متاکریلات (HEMA)<sup>۲</sup> برای رقیق‌سازی و افزایش آب‌دوستی رزین و متاکریلوکسی‌پر و پیل‌تری‌متوکسی‌سیلان (MPTMS)<sup>۳</sup> به‌منظور افزایش‌دهنده چسبندگی رزین از شرکت سیگما آلدریج فراهم شدند. دگزامتازون

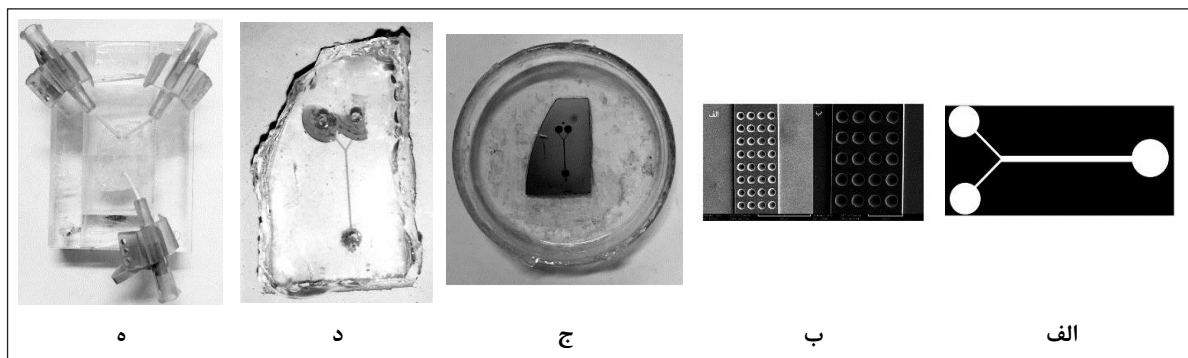
1. Triethylene glycol dimethacrylate

2. Hydroxyethyl methacrylate

3. Methacryloxypropyltrimethoxysilane

A گرانروی بالاتر و جزء B گرانروی کمتر و در کل حالت روغنی دارد.) مخلوط این دو جزء با نسبت وزنی یادشده به خوبی هم‌زده، سپس، بر مهر موردنظر ریخته و برای از بین رفتن حباب‌های هوای موجود در الگوی به‌دست آمده، در داخل دسیکاتور خلأ قرار داده شد. پس از رفع همه حباب‌های موجود، الگوی به‌دست آمده به مدت ۱ ساعت در داخل کوره با دمای  $100^{\circ}\text{C}$  گذاشته شد. سپس، آن را از مهر جدا و دور آن برش داده شد (شکل ۱-ج). برای بستن کانال از شیشه لام استفاده شد. ابتدا، شیشه به خوبی و با یک روش مناسب شسته شد. به این ترتیب که ۱۰ دقیقه در اتانول و در حمام فراصوت قرار داده شد و سپس، به مدت ۱۰ دقیقه دیگر در مجاور ایزوپروپیل الکل و در حمام فراصوت قرار گرفت. پس از آن با آب دوبار یون‌زدوده شسته و با جریان باد خشک شد. ورودی‌ها و خروجی کانال‌ها برای آماده‌سازی برای برقراری جریان سیال در داخل تراشه سوراخ شد. سپس، با ایزوپروپیل الکل شسته و آماده مرحله چسباندن شد. آزمایش‌های اولیه با دستگاه زدایش یون فعال انجام گرفت. این دستگاه سه عامل اصلی شامل توان ورودی (Wat)، سرعت جریان ورودی (SCCM) و زمان قرارگرفتن تحت پلاسما (t) دارد. در هر مرحله، با واردکردن این مقدار این عامل‌ها دستگاه تنظیم و سپس، شیشه و کانال تحت پلاسمای اکسیژن قرار داده می‌شد. پس از پایان فرایند، شیشه و کانال ساخته شده تحت فشار بر گرمکن با دمای  $100^{\circ}\text{C}$  به مدت ۵ ساعت قرار داده شد. سپس، تراشه به‌دست آمده مورد آزمون نشتی قرار داده شد

داده و مقداری از رزین به‌دست آمده بر آن ریخته شد. سپس، تحت زمان و دور مشخص، رزین بر شیشه پخش شد. زمان و دور پوشش‌دهنده چرخشی، ضخامت لایه فوتورزیست را تعیین می‌کند. سپس، برای از بین بردن حباب‌های ایجاد شده بر سطح آن، برای مدتی در دسیکاتور خلأ قرار داده شد. بی‌درنگ شیشه حاوی ماده مقاوم به نور در دستگاه نقش‌نگاری گذاشته، بر آن نقاب موردنظر قرار داده شد تا دستگاه آماده فرایند نقش‌نگاری تماسی شود [۵ و ۱۰]. پس از تابش پرتو فرابنفش، با آب دوبار یون‌زدوده شسته شد. سپس، برای پخت نهایی رزین در کوره با دمای معین قراردادده شد. در مرحله بعدی، برای ظاهرسازی طرح و پایان ساخت مهر، از اتانول خلص استفاده شد و مهر موردنظر برای استفاده در فرایند قالب‌گیری به‌دست آمد. برای ساختن مهر موردنظر با استفاده از فرایند نقش‌نگاری نرم با پرتو فرابنفش برای نخستین بار از ماده مقاوم به نور منفی با نام bis-GMA/TEGDMA که یک چندسازه رایج در صنعت دندانپزشکی است، استفاده شد. شکل ۱-ب تصویر SEM از مهر ساخته شده با فوتورزیست گفته‌شده را نشان می‌دهد. مهر ساخته شده با دستگاه زدایش یون فعال و فرایند بوش بر ویفر سیلیکونی با طول ۱ cm، عرض  $200\ \mu\text{m}$  و عمق  $50\ \mu\text{m}$  ساخته شد. برای ساخت کانال از پلی‌دی‌متیل‌سیلوکسان (با سیلگارد ۱۸۴) استفاده شد. این نوع از پلی‌دی‌متیل‌سیلوکسان (دو جزء A و B دارد که با نسبت وزنی ۱:۱۰ A: B با هم مخلوط می‌شوند.) جزء



شکل ۱ تصویر کلی از مراحل متفاوت ساخت تراشه میکروسیال: نقاب طراحی شده برای ساخت مهر (الف)، عکس‌های SEM مهر ساخته‌شده با فوتورزیست جدید Bis-GMA/TEGDMA با بزرگنمایی ۳۰۰ برابر (ب)، مهر ساخته‌شده با دستگاه زدایش یون فعال عمیق بر ویفر سیلیکون (ج)، کانال ساخته‌شده پس از چسباندن بر شیشه و عبور یک ماده رنگی از درون آن به منظور انجام آزمون نشتی (د) و تراشه ساخته شده با اتصالات مناسب (ه)

متفاوت با یک میکروپمپ سرنگی به داخل تراشه میکروسیال تزریق شدند. نانوتعلیق دگزامتازون از نظر ترمودینامیکی ناپایدار است و فرایند جامدسازی، موجب پایداری ذره‌ها می‌شود و امکان نگهداری آن‌ها را فراهم می‌سازد [۱۸]. برای این منظور، خروجی به‌دست آمده از سامانه، ۳۰ دقیقه در حمام فراصوت قرار گرفت. سپس، برای فرایند تغلیظ نانوتعلیق همگن‌شده از یک صافی با اندازه منافذ ۰/۲۲ میکرون تحت شرایط خلأ استفاده شد و به‌مدت ۴ ساعت در یک دسیکاتور تحت خلأ با دمای °C ۴۰ قرار گرفت. پس از خشک‌شدن، پودر نانوذره‌ها جمع‌آوری شد و برای انجام آزمون‌های متفاوت مورداستفاده قرار گرفت. انتخاب عامل‌های تجربی شامل غلظت دارو، غلظت ماده سطح‌فعال، سرعت جریان محلول دارو و سرعت جریان ضدحلال برپایه نتایج به‌دست آمده از نرم‌افزار طراحی آزمایش، نتایج آزمایش‌های اولیه و پژوهش‌های پیشین انجام شد [۱۹].

آزمون‌های پراکندگی نور پویا و میکروسکوپ الکترونی روبشی اندازه و توزیع اندازه ذره‌های پراکنده تهیه‌شده با روش پراکندگی نور پویا (DLS)<sup>۲</sup> و با دستگاه (Zeta plus, Brookhaven, United States) ثبت شد. نمونه‌های نانوتعلیق دگزامتازون تولید شده در کانال میکروسیال و نانوتعلیق تولیدی از نمونه تجاری داروی مورد نظر پس از تهیه بدون رقیق‌سازی موردسنجش قرارگرفتند. همان‌طور که در بالا بیان شد، عامل‌های اندازه‌گیری شده با این روش، قطر میانگین ذره‌ها و شاخص پراکندگی آن‌ها بود و اطلاعات به‌دست آمده پس از ۵ بار اندازه‌گیری ثبت شدند.

ویژگی‌های ریزساختاری نانوذره‌های دگزامتازون تهیه‌شده با کانال میکروسیال و نمونه تجاری دارو با میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) و با دستگاه (Philips XL30, Eindhoven, Netherlands) بررسی شد. پیش از عکس‌برداری، در ابتدا نمونه‌ها به‌منظور ایجاد سطوحی رسانا با یک لایه نازک از طلا پوشش‌دهی و سپس، با بزرگنمایی ۳۰۰۰۰

(شکل ۱-د). در آخر، برای اتصال سرنگ‌ها به ورودی‌ها و خروجی از آنژیوکت استفاده شد (شکل ۱-ه) و پس از چسباندن آن‌ها با یک پمپ سرنگی آزمون نشتی بر تراشه انجام شد.

#### طراحی آزمایش

برپایه جدول ۱ با روش طراحی آزمایش، ۴ متغیر شامل غلظت محلول دارو (A)، غلظت ماده سطح‌فعال (B)، مقدار جریان محلول دارو (C) و مقدار جریان ضدحلال (D) و تاثیر آن‌ها بر اندازه نانوذره‌ها و توزیع آن بررسی شد. جدول ۲، طراحی آزمایش به روش دی‌اِپتیمال<sup>۱</sup> را در سه سطح، با توجه به مقادیر متغیرهای در نظرگرفته شده در جدول ۱، نشان می‌دهد. براین پایه، ۲۳ آزمایش پیشنهاد شد که با اجرای آن‌ها، شرایط بهینه هریک متغیرها برای رسیدن به حداقل اندازه نانوذره‌های دگزامتازون به‌دست آمد.

جدول ۱ متغیرهای تاثیرگذار بر اندازه نانوذره‌های دگزامتازون در سامانه میکروسیال

متغیر	نام متغیر	مقدار	
		پایین	بالا
A	غلظت محلول دارو	۵	۱۵
B	غلظت ماده سطح‌فعال در ضدحلال	۱	۵۰
C	سرعت جریان محلول دارو	۱	۸
D	سرعت جریان ضدحلال	۱	۸

#### تهیه نانوذره‌های دگزامتازون با سامانه میکروسیال

برای تهیه پودر نانوذره‌های داروی دگزامتازون با تراشه میکروسیال، مقداری دگزامتازون در اتانول حل شد تا غلظت ۱۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر تهیه شود. برای آماده‌سازی محلول ضدحلال، مقداری توئین ۸۰ به‌عنوان ماده سطح‌فعال به آب دوبار یون‌زدوده افزوده شد تا غلظت ۵۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر به‌دست آید. برای آماده‌کردن نمونه‌های آزمایشی متفاوت برپایه جدول ۲، غلظت‌های متفاوت از محلول‌های آلی و آبی تهیه شد. فازهای آلی و آبی با غلظت‌های متفاوت و همچنین، سرعت‌های جریان

1. D-optimal 2. Dynamic light scattering

برابر تصویربرداری شدند.

به کار گرفته شد. پس از خشک کردن نمونه‌ها در درون دسیکاتور به مدت یک شبانه‌روز، آن‌ها در درون ظرف آلومینیمی دستگاه DSC قرارداده شده و نقاط ذوب و مقدار بلورینگی آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت. برای رسم نمودارهای دمایی مربوط، نمونه‌ها با سرعت گرمادهی  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$  در گستره دمایی ۲۵ تا  $300^{\circ}\text{C}$  تحت اتمسفر نیتروژن گرمادهی شدند.

#### آزمون گرماسنجی پویایی تفاضلی

برای بررسی کمی بیشتر تغییرات بلورینگی نمونه‌های تهیه شده با سامانه میکروسیال و پودر تجاری دگزامتازون، آزمون گرماسنجی پویایی تفاضلی (DSC) <sup>۱</sup> و دستگاه (DSC 302, Bahr, Germany)

جدول ۲ طراحی دی آپتیمال برای بررسی تأثیر غلظت دارو، غلظت ماده سطح‌فعال، سرعت جریان محلول دارو و سرعت جریان ضدحلال بر اندازه نانوذره‌های دگزامتازون

شماره آزمایش	غلظت دارو (A) (میلی گرم در میلی لیتر)	غلظت ماده سطح‌فعال (B) (میلی گرم در میلی لیتر)	سرعت جریان محلول دارو (C) (میلی لیتر بر ساعت)	سرعت جریان ضدحلال (D) (میلی لیتر بر ساعت)
۱	۵	۲۵٫۵	۱٫۰	۱٫۰
۲	۱۵	۵۰٫۰	۸٫۰	۸٫۰
۳	۱۰	۲۵٫۵	۴٫۵	۱٫۰
۴	۱۰	۱٫۰	۱٫۰	۸٫۰
۵	۵	۱٫۰	۸٫۰	۸٫۰
۶	۵	۱٫۰	۸٫۰	۸٫۰
۷	۱۵	۱٫۰	۱٫۰	۱٫۰
۸	۵	۵۰٫۰	۴٫۵	۱٫۰
۹	۱۵	۵۰٫۰	۱٫۰	۴٫۵
۱۰	۱۵	۱٫۰	۸٫۰	۴٫۵
۱۱	۱۵	۵۰٫۰	۸٫۰	۸٫۰
۱۲	۵	۱٫۰	۸٫۰	۱٫۰
۱۳	۵	۵۰٫۰	۱٫۰	۸٫۰
۱۴	۱۵	۲۵٫۵	۱٫۰	۸٫۰
۱۵	۵	۵۰٫۰	۱٫۰	۸٫۰
۱۶	۱۰	۵۰٫۰	۱٫۰	۱٫۰
۱۷	۱۵	۵۰٫۰	۸٫۰	۱٫۰
۱۸	۵	۱٫۰	۱٫۰	۴٫۵
۱۹	۱۰	۲۵٫۵	۴٫۵	۴٫۵
۲۰	۵	۱٫۰	۸٫۰	۱٫۰
۲۱	۱۵	۵۰٫۰	۸٫۰	۱٫۰
۲۲	۱۵	۱٫۰	۴٫۵	۸٫۰
۲۳	۵	۵۰٫۰	۸٫۰	۴٫۵

1. Differential scanning calorimetry (DSC)

$$\begin{aligned} & ۹۸۵/۳۸ + ۹۰/۹۰ A - ۴۱/۶۰ B \\ & - ۲۲/۵۴ C - ۲۴۸/۱۴ D - ۲/۳۰ AB \\ & + ۱۲/۸۱ AC - ۵/۴۴ AD + ۴/۲۹ BC \\ & - ۱/۳۱ BD + ۱۴/۸۷ CD - ۶/۹۱ A^2 \\ & + ۰/۷۸ B^2 - ۲۴/۵۱ C^2 + ۲۶/۵۸ D^2 \end{aligned}$$

برای مقایسه تغییرات وضعیت بلورینگی نمونه‌های نانوذره‌های دگزامتازون تهیه شده با میکروکانال و پودر تجاری داروی موردنظر، الگوهای پراش پرتو ایکس (XRD) نمونه‌ها با دستگاه (EQUINOX 3000, INEL, France) و در گستره  $2\theta$  از ۵ تا ۵۰ درجه تهیه شد.

ضریب وایزش<sup>۱</sup> ( $R^2$ ) برای معادله ۱ برابر با ۰/۹۹ برای اندازه ذره‌های به‌دست آمده از مدل و ۰/۶۳ برای اندازه ذره‌های به‌دست آمده از آزمایش است. پس از آزمون عامل‌ها و برهم‌کنش آن‌ها با یکدیگر برای پاسخ میانگین اندازه ذره‌های به‌دست آمده، گستره انتخاب شده برای پاسخ مناسب و شرایط پردازش و آزمون عامل‌ها در گستره  $590 \pm 20$  نانومتر قرار گرفت. قابل ذکر است گستره انتخابی با مطالعات پیشین همخوانی داشت. بنابراین، نمونه‌ای با اندازه حدود ۵۰۰ نانومتر برای بررسی عامل‌ها و همچنین، آزمون‌های تجربی انتخاب شد. عامل‌های A، B، C و D برای این نمونه به ترتیب ۱۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر، ۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر، ۴/۵ میلی‌لیتر بر ساعت و ۸ میلی‌لیتر بر ساعت تعریف شدند.

#### بررسی سرعت حل‌شدن داروی دگزامتازون

برای مطالعه سرعت انحلال داروی دگزامتازون نامحلول در آب، نمونه‌های نانوذره‌های داروی موردنظر تهیه شده با میکروکانال و پودر تجاری آن مورد بررسی قرار گرفتند. برای این منظور، ۶ میلی‌گرم از هر نمونه به بشرهای حاوی ۱۰۰ میلی‌لیتر محلول بافر فسفات ( $\text{pH} = 7.4, 37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ) به‌صورت جداگانه افزوده شدند. سپس، از هر بشر در مدت زمان کلی ۱۸۰ دقیقه و با فاصله زمانی هر ۵ دقیقه نمونه برداری شد و جذب دارو موجود در محلول در طول موج ۲۴۰ nm با دستگاه طیف‌نورسنج (Termo 2000, Nanodrop software, United States) به ثبت رسید.

#### نتیجه‌ها و بحث

برپایه پژوهش‌های پیشین، اندازه ذره‌ها پس از فرایند رسوب‌دهی با کانال میکروسیال به‌شدت کاهش یافته و به سمت مقیاس نانومتری می‌رود. همچنین، با توجه به متغیرهای موجود در آزمایش، مانند مقدار جریان‌ها و غلظت‌های ورودی‌ها، اندازه ذره‌ها و شاخص پراکندگی توزیع اندازه ذره‌ها تغییر خواهد کرد. همان‌طور که در جدول ۳ مشاهده می‌شود، به دلیل گستردگی گستره انتخاب شده در این فرایند، اندازه ذره‌ها نیز در گستره متنوعی قرار گرفته‌اند. عامل‌هایی که در این پژوهش، به‌عنوان متغیر انتخاب شدند، شامل غلظت دارو، غلظت ماده سطح‌فعال، سرعت جریان محلول دارو و سرعت جریان ضد حلال هستند. تأثیر هر کدام از این عامل‌ها بر اندازه به‌دست آمده نانوذره‌ها به ترتیب در ادامه بررسی خواهد شد. این بررسی برپایه پژوهش‌های پیشین

نتایج به‌دست آمده از طراحی آزمایش در جدول ۳ آورده شده است. اندازه ذره‌های به‌دست آمده با روش پراکندگی نور پویا در شرایط متفاوت فرایندی به‌دست آمده است. برپایه این جدول تأثیر تمام عامل‌ها (A, B, C, D) برای پاسخ اندازه ذره بررسی شدند. در نتیجه، برای هر پاسخ (میانگین اندازه ذره‌ها) یک معادله چندجمله‌ای برپایه عامل‌های مؤثر و برهم‌کنش‌های بین آن‌ها به‌صورت یک قاعده کلی آورده شد. پس از پردازش نتایج به‌دست آمده با نرم‌افزار طراحی آزمایش و با روش دی‌اِپتیمال معادله چندجمله‌ای کلی برای تغییرات میانگین اندازه ذره‌ها به‌صورت معادله ۱ به‌دست آمد.

1. Regression

که در مورد داروهای پریدنیزولون، هیدروکورتیزون، استامینوفن، ریفامپیسین، دانازول و غیره بوده است، انجام می‌گیرد.

جدول ۳ نتایج به دست آمده از طراحی آزمایش جدول ۲

شماره نمونه	اندازه ذره‌های به دست آمده (nm)		شاخص پراکندگی ذره‌ها
	از آزمایش	از مدل	
۱	۳۵۵٫۰	۷۷۵٫۶	۰٫۳۳
۲	۳۶۶٫۷	۶۵۰٫۷	۰٫۳۱
۳	۶۹۰٫۰	۲۹۱٫۸	۰٫۱۷
۴	۵۹۶٫۴	۶۱۴٫۱	۰٫۲۱
۵	۴۶۱٫۰	۴۵۲٫۱	۰٫۱۸
۶	۴۶۲٫۰	۴۵۲٫۱	۰٫۳۴
۷	۱۴۷٫۲	۵۷۸٫۶	۰٫۳۵
۸	۱۸۲٫۰	۹۷۰٫۵	۰٫۰۱
۹	۲۰۰٫۵	۱۸۷۴٫۶	۰٫۱۲
۱۰	۳۰۶٫۴	۱۲۵٫۲	۰٫۲۸
۱۱	۲۷۶٫۱	۶۵۰٫۷	۰٫۳۰
۱۲	۷۱۹٫۸	۱۱۸٫۵	۰٫۳۴
۱۳	۳۵۱٫۸	۱۱۳٫۰	۰٫۳۸
۱۴	۷۱۵٫۵	۱۴۶۹٫۸	۰٫۲۳
۱۵	۳۵۴٫۱	۱۱۳٫۰	۰٫۴۱
۱۶	۴۱۱٫۴	۱۰۷٫۶	۰٫۳۶
۱۷	۳۲۲٫۴	۱۹۳٫۶	۰٫۴۹
۱۸	۵۶۵٫۱	۵۹۶٫۳	۰٫۱۶
۱۹	۶۱۰٫۱	۱۳۸٫۱	۰٫۳۷
۲۰	۷۲۱٫۸	۱۱۸٫۵	۰٫۳۵
۲۱	۳۱۲٫۶	۱۹۳٫۶	۰٫۴۴
۲۲	۵۱۳٫۰	۵۹۳٫۱	۰٫۴۰
۲۳	۴۴۴٫۲	۵۸۱٫۳	۰٫۳۳

شکل ۲ نمودارهای عددی رفتار پاسخ میانگین اندازه نانوذره‌های دگزامتازون را با تغییرات سرعت جریان ضدحلال و سرعت جریان محلول، غلظت دارو و غلظت ماده سطح‌فعال برای نمونه ۲۲ نشان

می‌دهند. این نمودارها نشان می‌دهند که ارتباط میان متغیرهای بررسی شده در فرایند نانوسوب‌دهی، پیچیده و غیرخطی است. برای مثال، شکل‌های ۲-ب، ۲-ه و ۲-و نشان می‌دهند که سرعت جریان ضدحلال در نمودار خود یک فرورفتگی دارد، به گونه‌ای که با افزایش آن ابتدا میانگین اندازه ذره‌ها افزایش و پس از گذشتن از این نقطه کاهش می‌یابد. با افزایش سرعت جریان ضدحلال، ابرسیرشدگی<sup>۱</sup> افزایش یافته و مقدار هسته‌سازی بیشتر می‌شود. بنابراین، هسته‌های بسیاری تشکیل شده و منجر به کاهش اندازه نانوذره‌ها می‌شود. اما پس از مدتی تعداد این هسته‌های تشکیل شده بسیار زیاد و منجر به تجمع آن‌ها، چسبیدن به یکدیگر و در نتیجه افزایش میانگین اندازه نانوذره‌ها می‌شود. این رفتار نشان‌دهنده آن است که سرعت جریان ضدحلال یک نقطه بهینه دارد و پس از عبور از این نقطه رفتاری متفاوت نشان می‌دهد. همچنین، یکی از عامل‌های مهم و تأثیرگذار در تعیین اندازه نانوذره‌ها، نسبت سرعت جریان ضدحلال به حلال است. افزایش نسبت سرعت جریان ضدحلال به حلال منجر به افزایش ابرسیرشدگی و در ادامه افزایش سرعت هسته‌گذاری می‌شود. بنابراین، اندازه میانگین ذره‌ها کاهش می‌یابد. در حالتی که این نسبت کوچک باشد، با افزایش سرعت جریان محلول دارو اندازه ذره‌ها رشد کرده و بزرگتر می‌شوند. در شکل‌های به دست آمده چنین به نظر می‌رسد که در سرعت جریان‌های برابر از محلول دارو و ضدحلال اندازه بهینه نانوذره‌های به دست می‌آیند. پس می‌توان گفت برای به دست آمدن اندازه بهینه نانوذره‌ها، بین سرعت جریان ضدحلال و سرعت جریان حلال یک نسبت یک به یک برقرار است. رفتار غلظت ماده سطح‌فعال از یک الگوی یکسان پیروی می‌کند. افزایش غلظت ماده سطح‌فعال ابتدا منجر به کاهش اندازه نانوذره‌ها و سپس، ثابت می‌شود. در توجیه این پدیده باید گفت که افزایش غلظت ماده سطح‌فعال سبب ایجاد تعداد زیادی ریشال<sup>۲</sup> می‌شود که در ادامه این ریشال‌ها انحلال دارو را افزایش داده و مانع رشد بلور می‌شوند. بنابراین، اندازه نانوذره‌ها کاهش می‌یابد. قابل ذکر است که غلظت ریشال بحرانی برای توئین ۸۰ در حدود

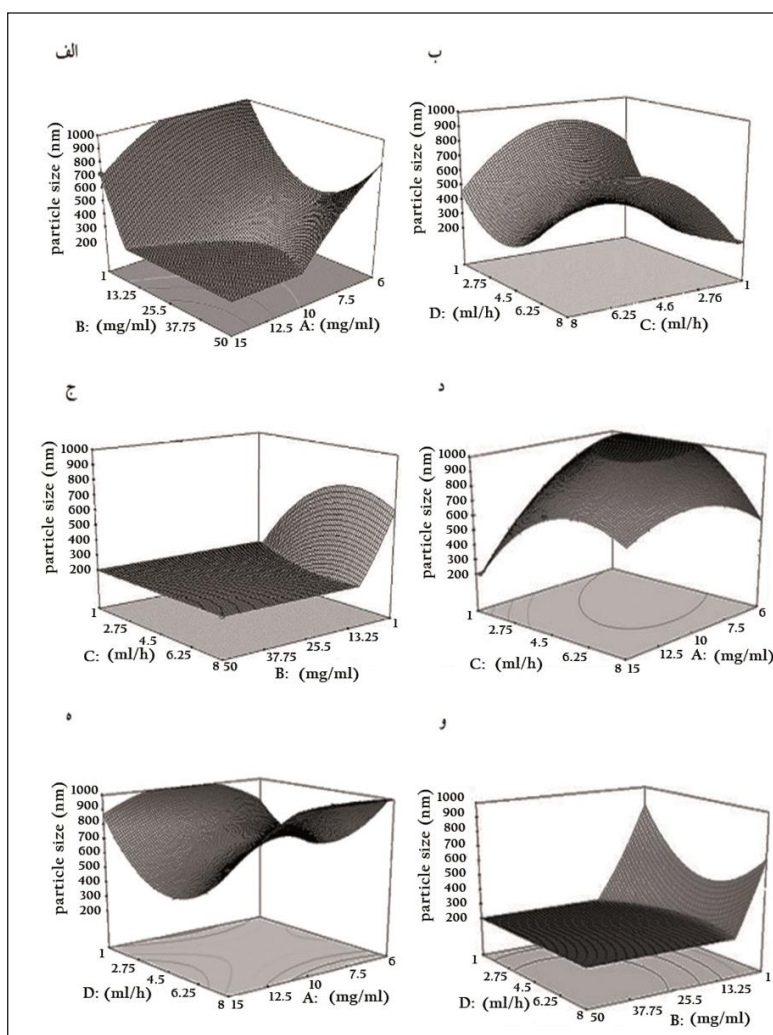
1. Supersaturation 2. Micelle



افزایش غلظت دارو منجر به بالا رفتن درجه ابرسیرشدگی محلول دارو و در نتیجه، با افزایش سرعت هسته‌گذاری، نانوذره‌های کوچکتری تشکیل می‌شود. در غلظت‌های بالا، گرانروی محلول دارویی افزایش یافته و در نتیجه، این تغییر، نفوذ میان محلول دارو و ضدحلال کاهش می‌یابد. بنابراین، با رشد نانوذره‌ها و یا تجمع آن‌ها نانوذره‌های درشت‌تری تشکیل می‌شوند.

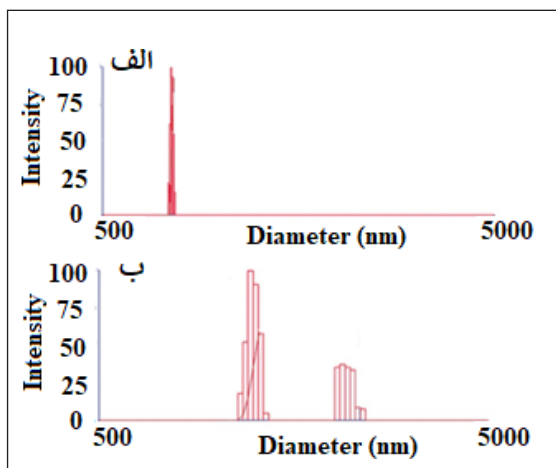
شکل ۳ تصاویر SEM نمونه‌های فراوری‌نشده و فراوری‌شده نانوذره‌های دگزامتازون را نشان می‌دهد. برپایه شکل ۳-ب،

شکل‌های ۲-الف، ۲-ج و ۲-د نشان می‌دهند که به‌طور تقریب در همین حوالی است که افزایش بیشتر مقدار ماده سطح‌فعال موجب ثابت شدن تغییرات و از آن به بعد، تشکیل ذره‌ها متوقف می‌شود. به بیان دیگر، غلظت بالا و تعداد زیاد ریشال‌ها از ایجاد نانوذره‌ها جلوگیری می‌کند. همچنین، شکل‌های ۲-الف، ۲-د و ۲-ه تأثیر غلظت دارو را نشان می‌دهد. تأثیر این عامل بر فرایند ساخت نانوذره‌ها و اندازه آن‌ها پیچیده و با تغییر هر عامل رفتار جدیدی از خود نشان می‌دهد. به‌طور کلی،



شکل ۲ تأثیر متغیرهای متفاوت A, B, C و D فرایند رسوبدهی با ضدحلال بر اندازه ذره‌ها

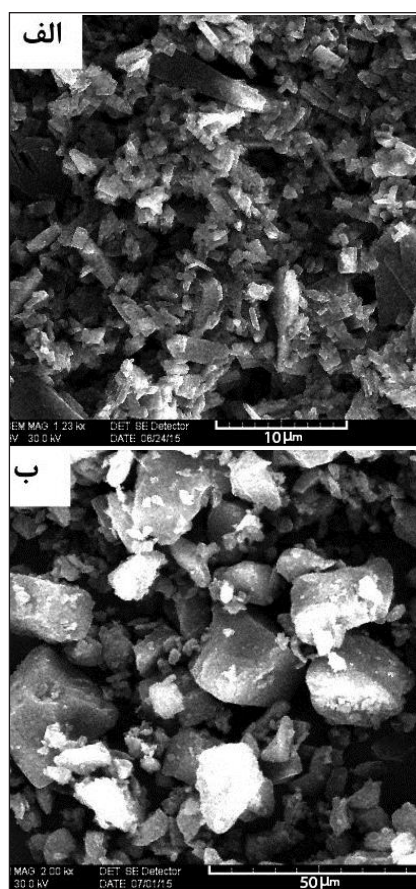
(جدول ۲)، از آزمون DLS برای تعیین اندازه نانوذره‌ها و توزیع اندازه ذره‌ها استفاده شد. اندازه نانوذره‌های بدون رقیق‌سازی مورد سنجش قرار گرفت. این بررسی، برای همه نمونه‌های موجود در جدول ۳ انجام شد. شکل ۴ نمودار DLS برای نمونه ۲۲ را نشان می‌دهد. نمودارها و نتایج به‌دست آمده با نتایج پژوهش‌های پیشین همخوانی کامل داشت. اندازه به‌دست آمده برای این نمونه برابر با ۵۱۵ نانومتر است. همان‌طور که در شکل ۴-الف مشاهده می‌شود، توزیع اندازه ذره‌ها برای نمونه فراوری شده تک‌قله‌ای است که به معنی توزیع باریک اندازه ذره‌های تولیدی است، درحالی‌که برای نمونه تجاری فراوری نشده نمودار دو قله‌ای است (شکل ۴-ب) که به معنای وجود دو میانگین قطر بیشتر در میان توزیع اندازه نانوذره‌های به‌دست آمده و در نتیجه توزیع پهن اندازه ذره‌ها است. این موضوع، بیانگر یک پروفایل توزیع یکنواخت برای نانوتعلیقه تهیه شده است.



شکل ۴ نتایج آزمون DLS، مربوط به توزیع اندازه نانوذره‌های فراوری شده در میکروکانال (الف) و نمونه تجاری (ب)

بلورینگی نانوذره‌ها، یکی دیگر از عامل‌هایی است که پس از فراوری با روش نانورسوب‌دهی در کانال میکروسیال مورد بررسی قرار گرفت. این ویژگی نیز متأثر از عواملی مانند نوع حلال، نوع پایدارکننده و سرعت جریان‌های ورودی است. ساختار بلوری

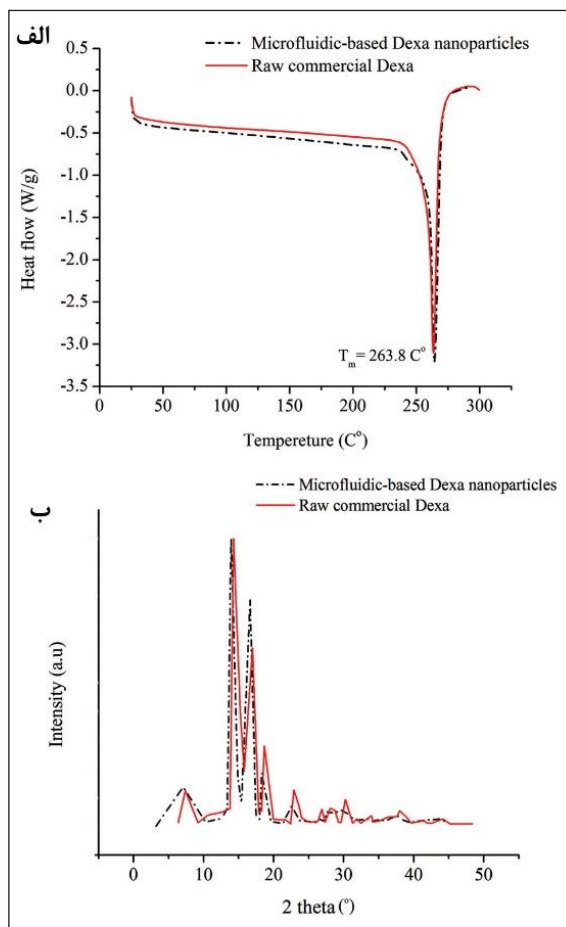
ذره‌های فراوری نشده یا تجاری بلورهای مکعب شکل دارند و اندازه آن‌ها در حدود ۱۰ میکرون و یا بالاتر است. نانوذره‌های تهیه شده از راه نانورسوب‌دهی در میکروکانال نیز بلورهایی مکعب شکل، سطوحی صاف و ابعادی کمتر از ۶۰۰ نانومتر دارند (شکل ۳-الف). مقایسه بلورهای دارو پیش و پس از فرایند نانورسوب‌دهی نشان می‌دهد که شکل بلورها پس از فرایند تغییری نکرده و حالت بلوری آن‌ها حفظ شده است. با توجه به نتایج به‌دست آمده حالت بلوری یا شکل‌های بلور برای نانوذره‌های دگزامتازون به‌دست آمده با روش میکروسیالات مکعب شکل است.



شکل ۳ تصاویر SEM نانوذره‌های دگزامتازون تهیه شده با سامانه میکروسیال (الف) و ذره‌های نمونه تجاری (ب)

پس از آماده‌سازی نمونه‌ها برپایه طراحی آزمایش انجام شده

ایجاد ذره‌های بلوری شود. همان‌طور که در این پژوهش نشان داده شد، ساخت ذره‌های داروی مدل با این فناوری و با کانال میکروسیال منجر به ایجاد نانوذره‌های بلوری می‌شود. عامل‌های انتخاب شده برای انجام این آزمایش‌ها و گستره تغییرات آن‌ها بر ساختار به‌دست آمده نهایی مؤثر است. از سوی دیگر، ابعاد کانال میکروسیال شامل قطر داخلی و زاویه داخلی آن می‌تواند بر ساختار فیزیکی نانوذره‌ها تأثیرگذار باشد.

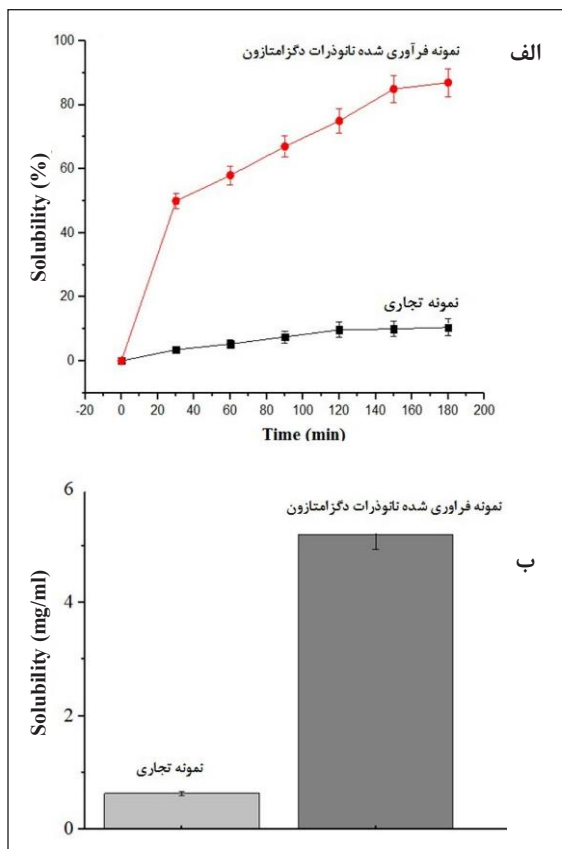


شکل ۵ نتایج بررسی ساختار بلوری نمونه‌های فراوری شده و تجاری با آزمون DSC (الف) و XRD (ب)

بررسی برون‌تنی حلالیت نمونه‌های دارویی نشان داد که

نانوذره‌های دگزامتازون پیش و پس از رسوب‌دهی میکروسیال با مقایسه نمودارهای دمایی گرماسنجی پوششی تفاضلی و نمودارهای پراش پرتو ایکس در شرایطی یکسان بررسی شدند. در آزمون گرماسنجی پوششی تفاضلی، نمودارهای دمایی به‌دست آمده برای دو نمونه باهم مقایسه شد (شکل ۵-الف). در نمونه خام یک قله تیز در دمای  $264^{\circ}\text{C}$  وجود دارد که بیانگر نقطه ذوب دگزامتازون است. براساس بررسی‌های انجام شده، مواد با ساختار بلوری نقطه ذوب دارند و نشان‌دادن پیک ذوب در این نمودار ساختار بلورینه ذره‌های داروی تجاری را اثبات می‌کند. نمودار دمایی نانوذره‌های تهیه شده نیز یک قله تیز در دمای  $263^{\circ}\text{C}$  نشان می‌دهد که نشانگر نقطه ذوب نانوذره‌های تهیه شده است. این مسأله نشان می‌دهد که فراورده به‌دست آمده از کانال میکروسیال ساختار بلوری دارد و دمای ذوب آن همان دمای ذوب نمونه خام دارو است. در واقع بلورینگی ذره‌ها پس از ساخت با این روش تغییر نکرده است. نتایج مربوط به نمودارهای دمایی به‌دست آمده از آزمون DSC همخوانی کامل با الگوهای پراش پرتو ایکس برای نمونه‌های خام و فراوری شده دارد. شکل ۵-ب الگوهای XRD دو نمونه تجاری و فراوری شده در میکروکانال را نشان می‌دهد. همان‌طور که دیده می‌شود، الگوها با یکدیگر همخوانی دارند. این الگوها نشان می‌دهند که هر دو نمونه از ساختاری با بلورینگی بسیار بالا برخوردارند. همچنین، این نتایج بیان می‌کند که نانوذره‌ها پس از فراوری با روش نانورسوب‌دهی، ساختار بلوری خود را حفظ کرده و در آن تغییری ایجاد نشده است، بلکه تنها ابعاد و اندازه نانوذره‌ها کاهش و توزیع اندازه نانوذره‌ها تغییر یافته است. همچنین، شکل بلور به‌دست آمده پس از فرایند نانورسوب‌دهی با شکل بلورهای تجاری مقایسه شد. ایجاد ساختار بلوری پس از فراوری ذره‌ها به نوع فرایند ساخت نانوذره‌ها مربوط است. برای مثال، ساخت نانوذره‌ها با استفاده از روش‌های خشک‌کردن انجمادی<sup>۱</sup> و خشک‌کردن افشانه‌ای منجر به تشکیل ذره‌ها با ساختار بی‌شکل می‌شود. در حالی که، ساخت ذره‌ها با روش رسوب‌دهی به کمک ضدحلال می‌تواند منجر به

#### 1. Lyophilization



شکل ۶ نمودارهای مربوط به درصد داروی حل شده در بافر فسفات سالین نمونه‌های فراوری شده و تجاری (الف) و مقدار کل داروی حل شده در ۱۸۰ دقیقه (ب)

فرایندی کنترل شود. با اطلاعات به دست آمده از تحلیل‌های نرم‌افزار، فرایند نانوسوب‌دهی میکروسیال برای به دست آمدن نانوفرمولاسیون دارویی به کار گرفته شده و در ادامه، از یک کانال Y شکل با ابعاد میکرونی برای ساخت استفاده شد. نانوتعلیق ساخته شده با یک پایدارکننده مناسب، پایدار شد. براساس نتایج به دست آمده در این پژوهش، نانوذره ساختاری بلوری با شکلی مکعب داشتند. در واقع پژوهش حاضر، امکان ساخت نانوبلورهای داروی دگزامتازون را به خوبی اثبات می‌کند. این دستاورد از آن جهت پراهمیت است که یکی از روش‌های موجود در صنعت

نانوبلورهای دگزامتازون فراوری شده سرعت حلالیت بالاتری نسبت به تعلیق داروی تجاری از خود نشان می‌دهند. در شکل ۶ در ۱۸۰ دقیقه، ۸۷٪ از نانوبلورهای فراوری شده در بافر فسفات سالین حل شد. در حالی که، این مقدار برای نمونه تجاری فقط ۱۰٪ به ثبت رسید. در واقع افزایش هشت برابری حلالیت برای نمونه نانوبلورهای فراوری شده در سامانه میکروسیال ( $0.48 \pm 0.5$ ) در مقایسه با نمونه خام فراوری نشده ( $0.08 \pm 0.063$ ) مشاهده شد. نتایج نشان می‌دهد که سرعت حلالیت نانوبلورها به شدت به اندازه آن‌ها بستگی دارد، بدین معنا که با کوچک شدن اندازه نانوبلورها، سرعت حلالیت بالا می‌رود. این مشاهده‌ها را می‌توان به پدیده استوالد ریپنینگ<sup>۱</sup> ارتباط داد که با معادله‌های ۲ و ۳ مطرح می‌شوند.

$$\ln \left( \frac{C(r)}{C(\infty)} \right) = \frac{2\gamma\theta}{RT r} \quad (2)$$

$$\frac{dr}{dt} \approx \frac{\gamma\theta^2 DC^\infty}{3RT r^2} \quad (3)$$

که در آن،  $C(r)$  حلالیت هر ذره با شعاع  $r$ ،  $C(\infty)$  حلالیت تعادلی،  $\gamma$  کشش سطحی،  $\theta$  حجم مولی،  $R$  ثابت گازها،  $D$  ضریب نفوذ ماده دارو در محلول و  $T$  دمای مطلق است. برپایه این معادله‌ها، حلالیت با افزایش اندازه ذره‌ها کاهش می‌یابد [۲۰].

### نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر، فرایند نانوسوب‌دهی میکروسیال به عنوان یک روش پایین به بالای مطلوب، کارآمد و انرژی پایین برای ساخت نانوذره‌های دارویی استفاده شد. نتایج به دست آمده نشان داد که نانوتعلیق دگزامتازون می‌تواند برپایه یک روش پایین به بالا با کانال‌های میکروسیال تهیه شود. ذره‌های به دست آمده با روش پراکندگی نور پویا اندازه‌گیری و سپس، با پردازش با نرم‌افزار طراحی آزمایش بررسی شدند و ابعاد ذره‌ها به حدود ۵۰۰ نانومتر کاهش یافت. نتایج طراحی آزمایش نشان داد که اندازه ذره‌های تولید شده می‌تواند با اصلاح میکروکانال و تغییر در شرایط

1. Ostwald ripening

است و نیازی به خالص‌سازی ندارد. همچنین، حفظ و نگهداری نانوذره‌های ساخته شده با روش رسوب‌دهی با ضدحلال یکی از چالش‌های پیش رو در این روش است. تولید نانوذره‌ها به شکل بلور این مشکل را تا حدود زیادی برطرف کرده و پایداری نانوذره‌ها در حالت بلوری را افزایش می‌دهد.

داروسازی برای خالص‌سازی دارو پس از تولید، بلوری کردن آن است که در صنعت با چالش‌های بسیاری روبه‌رو است. نتایج به خوبی نشان دادند که فراورده به‌دست آمده در این پژوهش که با روش رسوب‌دهی با ضدحلال با استفاده از کانال میکروسیال ساخته شد، به صورت نانوبلور است. این نکته یک مزیت بزرگ در صنعت داروسازی است چرا که فراورده به‌دست آمده بلور خالص

## مراجع

- [1] Vaculikova, E.; Pokorna, A.; Placha, D.; Pisarcik, M.; Dedkova, K.; Peikertova, P.; Devinsky, F.; Jampilek, J.; Journal of Nanoscience and Nanotechnology 19, 3031-3037, 2019.
- [2] Merisko-Liversidge, E.; Liversidge, G.G.; Advanced Drug Delivery Reviews 63, 427-440, 2011.
- [3] Rawal, M.; Singh, A.; Amiji, M.M.; Pharmaceutical Research 36, 153-157, 2019.
- [4] Merisko-Liversidge, E.; Liversidge, G.G.; Cooper, E.R.; European Journal of Pharmaceutical Sciences 18, 113-210, 2003.
- [5] Sia, S.K.; Whitesides, G.M.; Electrophoresis 24, 3563-3576, 2003.
- [6] Song, Y.; Hormes, J.; Kumar, C.S.S.R.; Small 4, 698-711, 2008.
- [7] Shamsi, M.; Zahedi, P.; Journal of Pharmaceutical Sciences 106, 3623-3630, 2017.
- [8] Shamsi, M.; Zahedi, P.; Ghourchian, H.; Minaeian, S.; International Journal of Biological Macromolecules 99, 433-442, 2017.
- [9] Becker, H.; Locascio, L.E.; Talanta 56, 267-287, 2002.
- [10] McDonald, J.C.; Whitesides, G.M.; Accounts of Chemical Research 35, 491-499, 2002.
- [11] Cohen, E.M.; "Analytical Profiles of Drug Substances", Elsevier, London, 1973.
- [12] Ruy, C.R.; Silvia, S.; Acta Farmaceutica Bonaerense 22, 11-16, 2003.
- [13] Chen, Y.; Li, J.; Kawazoe, N.; Chen, G.; Journal of Materials Chemistry B 5, 6801-6810, 2017.
- [14] Gan, Q.; Zhu, J.; Yuan, Y.; Liu, H.; Qian, J.; Li, Y.; Liu, C.; Journal of Materials Chemistry B 3, 2050-2056, 2015.
- [15] Sahle, F.F.; Gerecke, C.; Kleuser, B.; Bodmeier, R.; International Journal of Pharmaceutics 516, 21-31, 2017.
- [16] Studer, K.; Decker, C.; Beck, E.; Schwalm, R.; Progress in Organic Coatings 48, 92-100, 2003.
- [17] Chua, C.K.; Leong, K.F.; Lim, C.S., "Rapid Prototyping: Principles and Applications", World Scientific, Singapore; 2003.
- [18] Yadollahi, R.; Vasilev, K.; Simovic, S.; Journal of Nanomaterials 2015, 1-13, 2015.
- [19] Dizaj, S.M.; Vazifehasl, Z.; Salatin, S.; Adibkia, K.; Javadzadeh, Y.; Research in Pharmaceutical Sciences 10, 95-181, 2015.
- [20] Thorat, A.A.; Dalvi, S.V.; Chemical Engineering Journal 1, 181-182, 2012.

## Continuous and controlled production of dexamethasone nanoparticles in a microfluidic system

Payam Zahedi<sup>1,\*</sup>, Maryam Tabatabaei<sup>2</sup>, Morteza Fathipour<sup>3</sup>, Amin Sohrabi<sup>1</sup>

1. Assistant Prof. in Department of Polymer, School of Chemical Engineering, College of Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran.
2. M.Sc. student in Department of Polymer, School of Chemical Engineering, College of Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran
3. Professor in School of Electrical and Computer Engineering, College of Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran
4. M.Sc. student in Fouman School of Engineering, College of Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran

Received: October 2017, Revised: May 2016, Accepted: May 2016

**Abstract:** The aim of this work is to produce continuously dexamethasone nanoparticles (DEX NPs) in a microfluidic (MF) system via nanoprecipitation method to control particle size, possessing their physical structure, and enhancing the efficiency of this hydrophobic drug in physiological environments. In order to fabricate a MF chip, a series of microchannels with dimensions 1 cm in length, 200  $\mu\text{m}$  in width, and 50  $\mu\text{m}$  in depth are embedded using ultraviolet soft lithography on a sheet based on polydimethylsiloxane (PDMS), and then the laminar fluid flow ability is investigated through it. The effective factors on the optimized production of the drug NPs are determined by the design of experiment. In this line, the optimum values for drug solution concentration, surfactant concentration, drug solution flow rate, and non-solvent flow rate are 15 mg/ml, 1 mg/ml, 4.5 ml/h, and 8 ml/h, respectively. By adjusting these values the average sizes of DEX NPs are obtained  $590 \pm 20$  nm based on the model and  $500 \pm 20$  nm according to the experiments. In the following, the results of dynamic light scattering (DLS) test show the narrow size distribution of DEX NPs fabricated using the MF chip. Also, scanning electron microscopy (SEM), differential scanning calorimetry (DSC), and X-ray diffraction (XRD) assays reveal that application of the MF system does not affect the crystallinity of the drug NPs and does not alter their structure after the process. Finally, MF-assisted DEX NPs sample shows the drug solubility rate of about 8-fold compared to the commercial powder ones.

**Keywords:** Microfluidics, Dexamethasone, Nanoparticles, Nanoprecipitation, Crystallinity