بنام
هستی بخش

فیزیکال فارماسی دو

۰۱

the entrance of 90

SEMESTER 6

تهیه‌کنندگان:

پیاده‌سازی: درین مهتدی حقیقی

تایپ: آرزو رستگاری

ویرایش: علی طاهری

دکتر وطن‌آرا – *Micromeritics*

iranpuyesh.ir

Micromeritics:

علم و فناوری ذرات ریز (*science and technology of small particles*) را *Micromeritics* می‌گویند.

ما در این حوزه هم با علم و هم با تکنولوژی سروکار داریم. استفاده از تکنولوژی به این علت است که با روش‌های معمول و با چشم غیرمسلح نمی‌توانیم ذرات ریز را بررسی کنیم. علم شامل مبانی پایه‌ی شناسایی خصوصیات ماده است و کمک به تعدیل داده‌ها می‌کند. بدون رعایت روش کار صحیح و یا با تفسیر نادرست خروجی داده ها، قوی ترین دستگاهها هم کمکی به ما نمی‌کنند و با دانش کامل، اما بدون دستگاه و ابزار مناسب رسیدن به نتیجه‌ی صحیح امکان‌پذیر نیست.

* ذرات ریز می‌توانند در ابعاد میکرو و یا نانو باشند.

خصوصیات مورد نظر ذرات در این زمینه عبارتند از:

۱- اندازه ذرات

۲- پراکندگی اندازه ذرات

۳- شکل ذرات

۴- وضعیت کریستالی (*Crystallinity*)

۵- دانسیته

۶- خصوصیات سطحی

۷- تخلخل

این خصوصیات خود را در رفتارهای ذره نشان می‌دهند.

روند بررسی خصوصیات یک ذره (*Particle Characterization Procedure*):

۱. تهیه *Sample* از *Bulk*. قدم اول در بررسی هر ذره نمونه برداری از ماده‌ی اولیه است که می‌توند تمامی مراحل آنالیز را تحت تاثیر قرار دهد. خصوصیات و اندازه‌ی نمونه متغیر است.

۲. تهیه *Subsample* از *Sample* به گونه‌ای که نماینده‌ی کل *Bulk* باشد.

۳. آماده‌سازی *Subsample* مطابق با نیاز روش آنالیز: در برخی از روش‌های آنالیز نمونه‌ی مورد نظر باید به فرم سوسپانسیون و معلق در مایع و در برخی دیگر به شکل پودر خشک و معلق با فشار هوا باشد (*disperse powder (for both dry and wet)*)

۴. دست‌یابی به *Specimen*

* نکته: در زبان فارسی به *Sample* و *Specimen* واژه نمونه اطلاق می‌گردد اما در واقع *Specimen* نمونه‌ای است که آماده‌ی عرضه به دستگاه جهت آنالیز باشد و *Sample* همان نمونه‌ای است که از *Bulk* برداشته می‌شود. در واقع *Sample* واژه‌ی عام‌تری است.

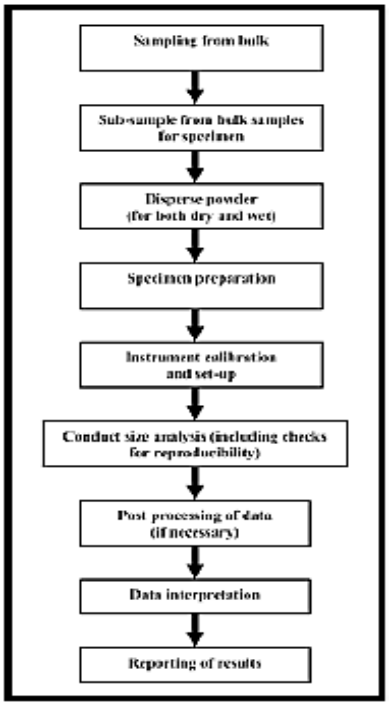
۵. آماده‌سازی دستگاه که می‌تواند به موازات تهیه‌ی *Specimen* یا قبل از آن انجام شود. چون ممکن است *Specimen* آن‌قدر دوام نداشته باشد تا بعد از تهیه آن تازه به سراغ آماده‌سازی دستگاه‌ها برویم.

۶. انجام آنالیز

۷. تحلیل و تفسیر داده‌ها (*Data Interpretation*)

۸. *Reporting of results*

iranpuyesh.ir



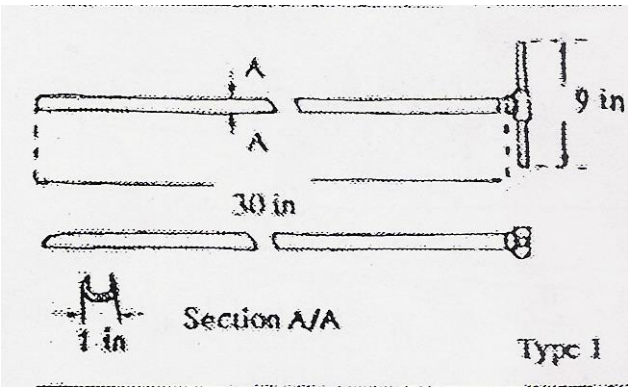
اگر *Sample* دچار مشکل شود، آنالیز و به دنبال آن تفسیر داده‌ها نیز با مشکل مواجه می‌شود که در نهایت به یک محصول خراب یا آسیب خط تولید و ایجاد خسارتهای جبران ناپذیر منجر می‌شود.

* از *Micromeritics* در داروخانه‌ها برای تولید داروهای ترکیبی استفاده می‌شود.

برای انجام *Sampling* از *Bulk* لازم است ابتدا به خصوصیات ماده توجه کنیم. از جمله از لحاظ *Free flow* بودن یا *Cohesive* بودن.

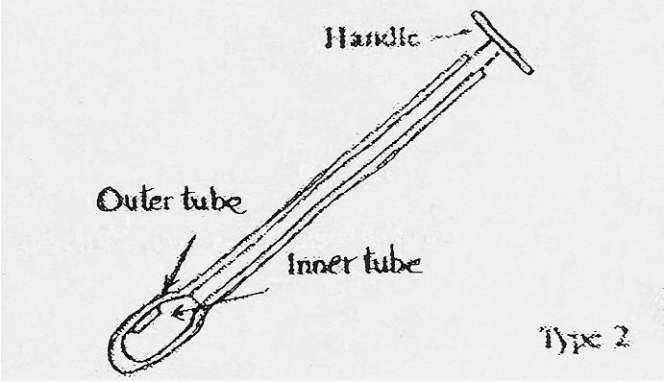
ابزارهای به کار رفته در *Sampling* پودرهای *Cohesive*:

۱- ابزار اول جسمی ناودانی است با طولهای مختلف و سطح مقطع عرضی به شکل ⊓. آن را در بستر پودر فرو می‌کنیم و چون پودر *Free flow* نیست، روی این ناودان باقی می‌ماند. بنابراین می‌توانیم از قسمت پیرامونی تا مرکز نمونه برداریم. اگر فقط از پیرامون نمونه‌برداری کنیم، نمونه‌برداری درست و دقیقی نیست زیرا ممکن است در اثر *Segregation* (جدا شدن ذرات از هم و مهاجرت ذرات ریز از پیرامون به مرکز) ناشی از *Shaking* در پروسه حمل و نقل، خصوصیات ذرات پیرامون و مرکز متفاوت باشند.

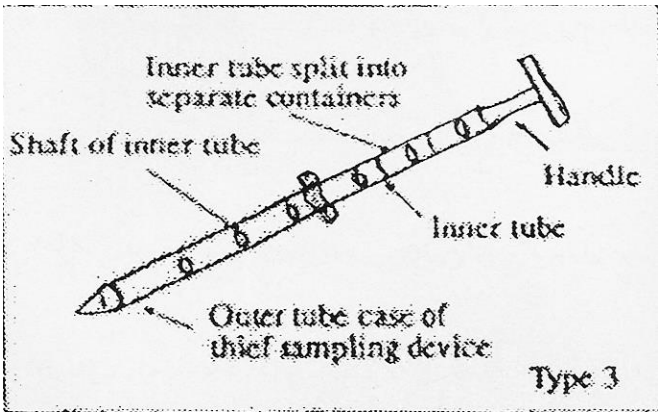


iranpuyesh.ir

۲- گاهی می‌خواهیم فقط از مرکز نمونه‌برداری کنیم. ابزار مورد استفاده برای این هدف را درشکل زیر می‌بینید. سر این ابزار قاشقی شکل می‌تواند با چرخاندن یک اهرم بسته شود. آن را به صورت بسته به داخل *Bulk* (تا هر عمقی که بخواهیم) فرو می‌بریم. با چرخاندن اهرم، سر قاشق را باز کرده، نمونه داخل آن شده و مجددا با چرخاندن اهرم، سر بسته شده و قاشق را خارج می‌کنیم.

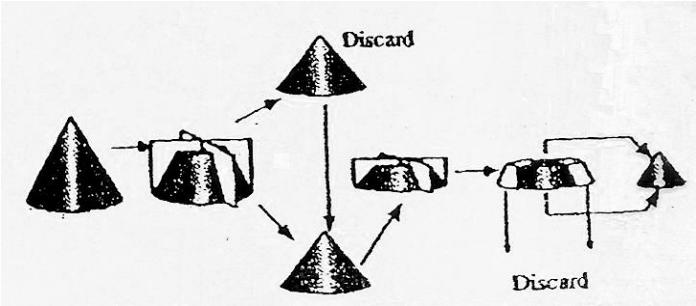


۳- استفاده از جسم ناودانی شکل باعث نمونه‌برداری به مقدار زیاد می‌شود که در مورد پودرهای گران قیمت مطلوب نیست. برای این موارد از ابزاری استفاده می‌کنیم که در چند نقطه منافذی دارد (به شکل فلوت). این منافذ نیز با چرخاندن یک اهرم باز و بسته می‌شوند و از چند نقطه پیرامونی و مرکزی نمونه وارد این ابزار می‌شود.



حال فرض کنید از یک بسته *20 kg* یک نمونه ۸ گرمی تهیه کرده ایم و در روش آنالیز به ۱ گرم از نمونه نیاز داریم. پس مقدار نمونه زیاد است. برای حل این مشکل از یک *Divider* استفاده می‌کنیم. پودر را روی یک صفحه ریخته و *Divider* (به شکل +) را روی آن قرار می‌دهیم. پودر ۴ قسمت می‌شود. سپس دو قسمتی که به صورت ضربدری روبه‌روی هم قرار دارند را با هم مخلوط کرده و دوباره از *Divider* استفده می‌کنیم تا به مقدار نمونه مورد نظر برسیم.

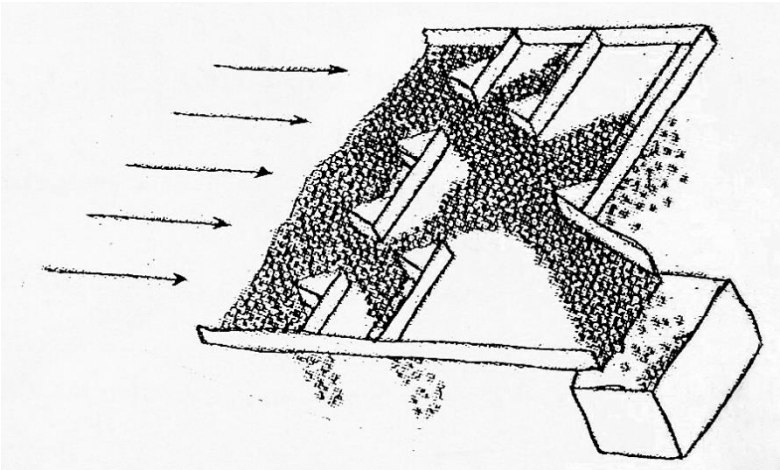
- هدف در *Sampling* رسیدن به حداکثر شباهت به کل *Bulk* است.



iranpuyesh.ir

ابزار لازم جهت *Sampling* پودرهای *Free flow*:

طبق آنالیزهای آماری نمونه برداری این پودرها در حین حرکت دقیق تر است. ابزار نمونه برداری با این دیدگاه طراحی شده است:
Sampling table: این میز طوری طراحی شده است که با یک حرکت *Vibration* انرژی لازم برای به حرکت درآوردن ذرات فراهم می‌شود. موانع طراحی شده در این میز از *segregation* جلوگیری کرده و موجب می‌شود پودرها در حین حرکت با هم میکس شوند. شکاف هایی در قسمت کف نیز وجود دارد که از زیر این شکافها *Sampling* انجام می‌شود. پس در مورد پودرهای *Freeflow*، *Sampling* را در حال حرکت انجام می-دهیم.



در تهیه‌ی *Specimen* گفتیم که در برخی موارد لازم است از نمونه در محیط مایع، سوسپانسیون تهیه کنیم و پودر در محیط مایع *Disperse* (پراکنده) شود. پودر نباید حل شود چون در این صورت دیگر ذره‌ی *Intact* نداریم. پس محیط مایع نباید حلال داروی ما باشد، یعنی تمایل امتزاج مایع و پودر مورد نظر ما کم باشد (نه این که صفر باشد) و فقط پودر را پراکنده کند.
* برای رفع مشکلات ناشی از امتزاج‌ناپذیری (کلوخه شدن، ماندن در سطح مایع، جمع شدن دور همزن و ...) از سورفکتانت‌ها استفاده می‌کنیم.

مشکلات استفاده از سورفکتانت:

۱- می‌تواند بر روند آنالیز تاثیرگذار باشد.
۲- خودش ممکن است در مقادیر زیاد منجر به حل شدن ماده مورد نظر شود.
۳- گاهی اوقات وقتی سورفکتانت‌ها در سطح اشباع شوند، تشکیل ساختار میسلی می‌دهند که خود این میسل‌ها توسط برخی دستگاه‌ها به عنوان ذره تلقی می‌شوند.
۴- احتمال ایجاد کف و حباب وجود دارد.

برای جلوگیری از بروز این مشکلات باید از سورفکتانت در مقادیر کم استفاده کرد و از *Shaking* شدید خودداری کرد.

iranpuyesh.ir

مراحل تهیه سوسپانسیون از *Specimen*:

۱. *Wetting*: با کمک سورفاکتانت (با رعایت شرایط گفته شده) کشش سطحی را کم می‌کنیم تا امکان ورود پودر به محیط مایع و پراکنده شدن آن فراهم شود.

۲. متلاشی کردن توده‌ها و لخته‌ها: آنالیز وقتی درست و دقیق صورت می‌گیرد که کلوخه‌ها متلاشی شده و به ذرات منفرد تبدیل شوند. برای این کار باید به ذرات انرژی وارد کنیم (مثلا استفاده از انرژی اولتراسوند (*Sonication*)).

* خطر استفاده از *Sonication*: ممکن است انرژی حاصل از آن به برخی مولکول‌های حساس و در نتیجه به ذرات آسیب وارد کند؛ پس باید در حد مناسب از آن استفاده کرد (انرژی حاصل از آن در قالب گرما یا انرژی مکانیکی است).

۳. ایجاد پایداری نسبی کافی در سوسپانسیون تا حالت *Dispersion* این سیستم تا مدت زمان مورد نیاز جهت آنالیز حفظ شود (درصورت نیاز انجام می‌شود، یعنی درصورت وجود مشکل کم بودن بیش از حد پایداری). اگر چنین مشکلی وجود داشت، می‌توانیم به مقدار خیلی کم از مواد قوام دهنده و تغلیظ کننده، مثل پلیمرها، استفاده کنیم. البته در دستگاه‌ها عمدتا یک همزن وجود دارد که مرتبا باعث اختلاط ذرات شده و مانع از ته‌نشین شدن آن‌ها می‌شود.

سوال: فرض کنیم همه حلال‌هایی که می‌شناسیم، یک مقدار *Specimen* ما را در خود حل می‌کنند، حال چه کاری باید انجام دهیم؟
باید از ماده‌ی مورد نظر یک محلول اشباع درست کنیم. به این صورت که ابتدا حلال را با ماده‌ی مورد نظر اشباع کرده و سپس نمونه را وارد آن می‌کنیم. در این شرایط آنالیز باید سریع انجام شود تا پدیده‌هایی مثل فوق اشباع شدن و جانشینی برگشت‌پذیر صورت نگیرد.

سایز ذرات:

گفتیم که در *Micromeritics* با واحدهای میکرو و نانو بیش‌تر سروکار داریم.

میکرو: $10^{-6}\ m$ یا $10^{-3}\ mm$

نانو: $10^{-9}\ m$ یا $10^{-6}\ mm$ یا $10^{-3}\ \mu m$

A°: $10^{-10}\ m$ بیش‌تر برای مباحث بیولوژیک و سلولی مطرح است.

برای این‌که از واحدهای بالا یک شاخصه‌ی ذهنی داشته باشید، به مثال‌های زیر توجه کنید:

ضخامت سوزن خیاطی: $800\text{-}1000\ \mu m$ (تقریبا $1\ mm$)

ضخامت تیغ خودتراش: $200\text{-}300\ \mu m$

ضخامت موی انسان: $70\text{-}80\ \mu m$

* با چشم غیرمسلح ما می‌توانیم تقریبا ذرات به ابعاد بالاتر از $40\ \mu m$ را ببینیم. (نه این که دقیقا تشخیص دهیم). مثلا اگر ذرات پودر پراکنده شده در هوا را بتوانیم ببینیم، نتیجه می‌گیریم اندازه‌ی این ذرات از $40\ \mu m$ بیش‌تر است.

* با دست و لمس ذرات به ابعاد $20\text{-}25\ \mu m$ را می‌توانیم حس کنیم.

* گلبول‌های قرمز خون $8\ \mu m$ اند. بنابراین وقتی خون را نگاه می‌کنیم RBCها دیده نمی‌شوند.

* ذرات دود سیگار $100\ nm - 1\ \mu m$ است و آنچه ما می‌بینیم دود سیگار به صورت کلی است اما تک‌تک ذرات قابل مشاهده نیستند.

□ با این تخمینها می‌توان روش آنالیز مناسب را تشخیص داد.

iranpuyesh.ir

قطر معادل:

برای ذرات کاملا کروی یا کروی دارای سطح ناهموار از شاخص قطر استفاده می‌کنیم. اما ذرات الزاما همیشه هم شکل و هم سایز نیستند. گاهی اوقات شکل ذرات دارویی برای ما قابل تعریف نیستند و شکل مشخصی وجود ندارد. یک راه حل برای این مشکل وجود دارد: ذره‌ای را که شکلش کروی نیست به گونه‌ای به کره نسبت دهیم. در واقع خصوصیتی از آن ذره را اندازه می‌گیریم و آن خصوصیت را به کره‌ی فرضی نسبت می‌دهیم و می‌گوییم کره ای که این خصوصیت را داراست، چه قطری دارد. به این قطر، قطر معادل می‌گویند.

□ **انواع قطرهای معادل:**

۱- قطر معادل سطحی: قطر کره‌ی فرضی که مساحت آن برابر مساحت ذره‌ی مورد نظر ماست. (d_s)

۲- قطر معادل حجمی: قطر کره‌ی فرضی که حجم آن برابر حجم ذره‌ی مورد نظر ماست. (d_v)

۳- قطر معادل مساحت سایه ($Projected\ area$): قطر کره‌ی فرضی است که مساحت سایه‌ی آن معادل مساحت سایه‌ی ذره‌ی مورد نظر ماست. در این تعریف ذره در پایدارترین حالت خود فرض شده است.(d_p)

* گاهی یک خصوصیت رفتاری از ماده مورد نظر ما است:

قانون استوک: رفتار سقوط یا حرکت یک ذره در محیط مایع را بررسی می‌کند. در سوسپانسیون‌ها از این قانون استفاده می‌شود.

$$\text{سرعت رسوب}(V) : \frac{2r^2(P-P_0)}{9\eta_0}$$

۴- قطر معادل استوک: قطر کره‌ای با دانسیته‌ی برابر با ذره مورد نظر ما که سرعت سقوط آن در مایع (مثلا آب) مشابه سرعت سقوط ذره‌ی ماست.

روش اندازه‌گیری قطر معادل استوک: جسم مورد نظر را در آب غوطه‌ور کرده و سرعت سقوط آن را اندازه می‌گیریم. حال سرعت سقوط کره‌های استاندارد که دانسیته‌ی مشابه با جسم مورد نظر ما را دارند را نیز تعیین می‌کنیم. قطر کره ای که سرعت سقوط برابر با ذره ی ما دارد قطر معادل استوک است.

* گاهی رفتار آئرودینامیک ذره‌ها مهم است. قطر آئرودینامیک در سیستم تنفسی نما دارد. در دارورسانی استنشاقی ذره روی جریان هوا سوار می‌شود تا به قسمتهای تحتانی ریه برسد.

۵- قطر معادل آئرودینامیک: قطر کره‌ای با دانسیته‌ی برابر با ذره مورد نظر ما که رفتار آئرودینامیک (مثلا سرعت سقوط در جریان هوا) آن شبیه رفتار آئرودینامیک ذره‌ی مورد نظر ماست. (توضیح بیش‌تر در جلسات آینده).

* قطرهای معادل برای یک ذره الزاما برهم منطبق نیستند. مگر این‌که: ۱) ذره‌ی ما کره باشد. ۲) دانسیته‌ی برابر با مرجع داشته باشد.

* هرچه قطرهای معادل برای ذره‌ی ناشناس (غیر کره) از هم فاصله‌ی عددی بیش‌تری داشته باشند، به این معناست که ذره مورد نظر از شکل کره انحراف بیش‌تری دارد.

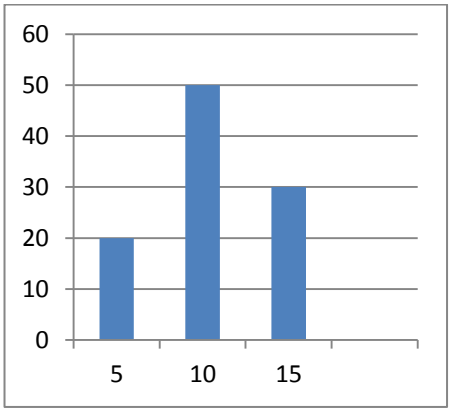
* هر روش آنالیزی قطر معادل مخصوص به خود را بکار می‌گیرد.

iranpuyesh.ir

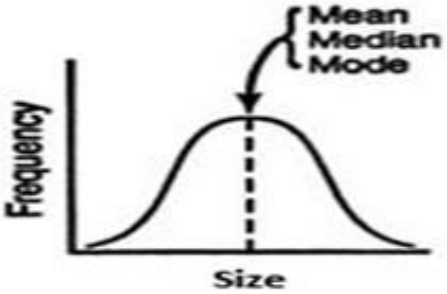
حال نوبت به این می‌رسد که قطرهای حاصل را آنالیز آماری کنیم.

مثال:

Size	*Frequency*
5 µm	*20*
10 µm	*50*
15 µm	*30*



نتیجه‌ی نمودار بالا منحنی توزیع نرمال است.



میانگین ($Mean$): معدل اندازه ذرات است.

مد ($Mode$): داده‌ای است که بیش‌ترین فراوانی را دارد.

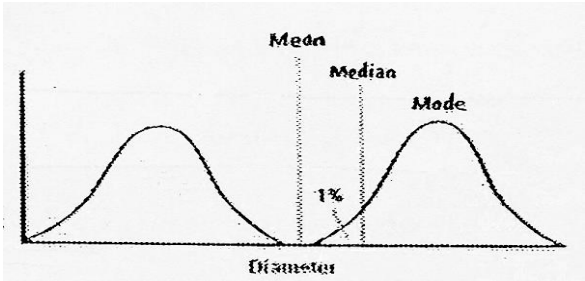
میانه ($Mean$): داده‌ای که 50% ذرات کوچک‌تر از آن و 50% ذرات بزرگ‌تر از آن هستند.

اگر پراکندگی‌ها متقارن باشند، این سه نقطه (میانگین، مد و میانه) کاملا برهم منطبق هستند.

□ پس علاوه بر اندازه‌ی ذرات، توزیع اندازه ذره‌ای نیز برای ما مهم است.

$Skewness$: انحراف نمودار به چپ یا راست که نشان دهنده‌ی عدم تقارن است.

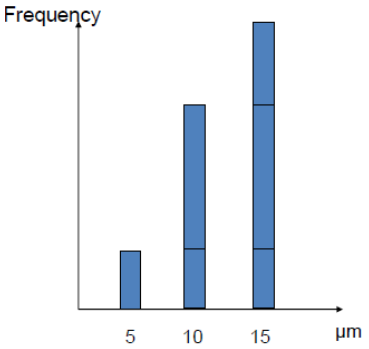
گاهی پراکندگی اندازه‌ی ذره‌ها تک مد نیست. مثلا می‌تواند $Bimodal$ (۲ مدی) یا $Trimodal$ (سه مدی) باشد.



با تغییر پراکندگی اندازه‌ی ذرات انتظار داریم که خصوصیات رفتاری ماده‌ی ما نیز تغییر کند؛ مثلا وقوع $Segregation$ که ناشی از اختلاف اندازه‌ی ذرات است.

iranpuyesh.ir

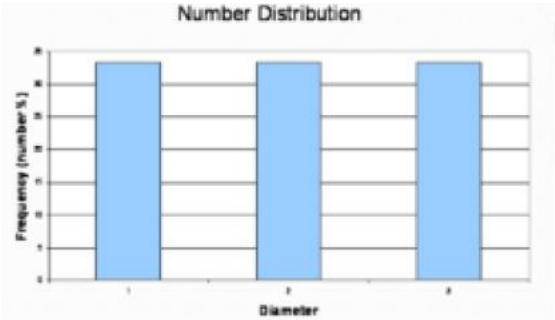
□ می‌توانیم داده‌ها را در قالب پراکندگی تجمعی هم نشان دهیم. مثلا در این مثال ما ۲۰ ذره‌ی زیر $5\mu m$ و ۵۰ ذره‌ی زیر $10\mu m$ داریم؛ پس در مجموع ۷۰ تا از ذرات ما زیر $10\ \mu m$ خواهند بود.

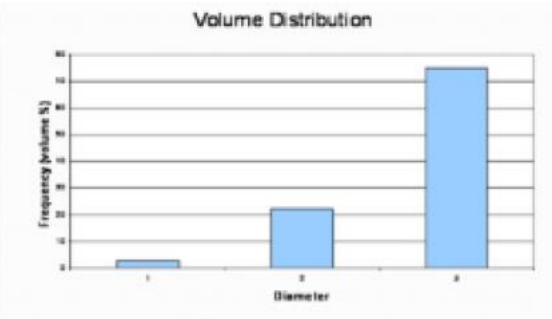


□ وقتی از نمودار تجمعی استفاده می‌کنیم که به ما بگویند $Range$ اندازه‌ی ذرات دارویی‌مان باید در یک محدوده‌ی خاص باشد.

فرض کنیم ۳ ذره داریم با قطرهای $3\ \mu m - 2\ \mu m - 1\ \mu m$:

اگر از دید فراوانی عددی به آن‌ها نگاه کنیم، نمودار چپ و اگر از دید حجم به آنها نگاه کنیم، نمودار راست به دست می‌آید. پس در اینجا باید به نوع فراوانی توجه کرد.





در فضا تعداد زیادی ذرات معلق داریم که حاصل حضور انسان در فضا است:

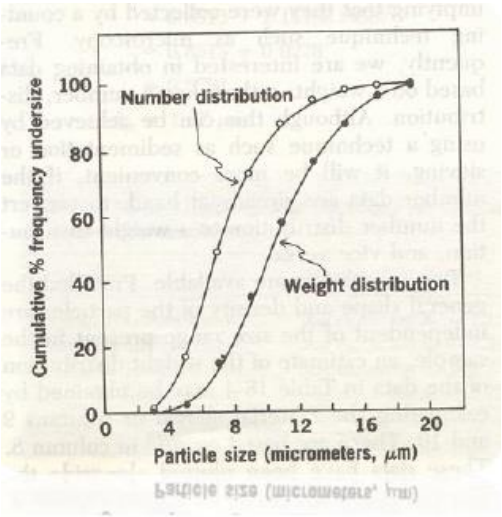
اندازه	تعداد	درصد عددی	درصد جرمی
10-100 cm	*7000*	*0.2*	*99.96*
1-10 cm	*17500*	*0.5*	*0.03*
0.1-1 cm	*3500000*	*99.3*	*0.01*

باید به ذرات درشت توجه بیش‌تری داشته باشیم. همان‌طور که در جدول می‌بینید، ذرات درشت به لحاظ عددی ۰٫۲ درصد هستند ولی به لحاظ جرمی ۹۹٫۹۶ درصد هستند و ذرات ریز هم به لحاظ عددی ۹۹٫۳ درصد و از لحاظ جرمی ۰٫۰۱ درصد هستند. در داروسازی هم توجه به این نکته ضروری است؛ مثلا یک فرآورده‌ی دارویی داریم که باید IV تزریق شود. در این فرآورده نباید ذرات درشت (حدودا بیش‌تر از 15 میکرون) وجود داشته باشد. (حتی یک عدد ذره‌ی درشت واکنش‌های کمپلمان را تحریک کرده و موجب مرگ بیمار می‌شود) پس در این‌جا تعداد ذرات مهم نیست، بلکه حضور و تاثیرگذاری آن مهم است.

iranpuyesh.ir

* الزاما گراف پراکندگی عددی بر گراف پراکندگی جرمی منطبق نیست.

مثال:



مثلا در این‌جا با توجه به نمودار می‌توانیم بگوییم که 75% ذرات ما ریزتر از $8\ \mu m$ هستند.

* اگر نمودار ما به شکل S باشد یعنی $Under\ size$ است (مثال بالا). اما اگر نمودار به شکل S برعکس باشد، یعنی $Oversize$ است. مثلا بیان بالا یه این شکل تغییر می‌کند: 75% ذرات ما بزرگ‌تر از $8\ \mu m$ هستند.

روش‌های اندازه گیری و آنالیز ذرات:

اولین و ساده‌ترین روش، الک کردن ($Sieving$) است.

اندازه‌ی منفذ الکها با هم متفاوت است (از منافذ ریز میکرونی در حد ۸۰-۷۰ میکرومتر تا منافذ میلی متری)

گاهی سایز خود منفذ الک‌ها را بر حسب واحد طول بیان می‌کنند. (مثلا می‌گویند سایز منافذ الک $10\ \mu m$ است.) گاهی نیز از عدد $Mesh$ استفاده می‌شود.

عدد $Mesh$ تعداد منافذ موجود در یک اینچ (۲,۵۴ سانتی‌متر) از طول الک است. هرچه عدد $Mesh$ بالاتر باشد، نشان دهنده‌ی کوچک‌تر بودن قطر منافذ الک است.

برای $Setup$ کردن سیستم الک، به این ترتیب عمل می‌کنیم که الک‌هایی با منافذ درشت‌تر در بالا و الک‌هایی با منافذ ریزتر در پایین قرار می‌گیرند. (الک‌های بالا عدد $Mesh$ کوچک‌تر و الک‌های پایین‌تر عدد $Mesh$ بزرگ‌تری دارند.) در آخرین $stage$ بعد از الک‌ها یک سینی داریم که فاقد منفذ بوده و ذرات را جمع‌آوری می‌کند.

برای الک کردن نیاز به یک انرژی خارجی داریم که دستگاه $Shaker$ آن را تامین می‌کند.

iranpuyesh.ir

پارامترهای *Shaking* باید تعریف شوند. نمونه‌ی این پارامترها:

۱- سرعت *Shaking*

۲- دامنه *Shaking*

۳- زمان *Shaking*

برای مقایسه‌ی ۲ نمونه‌ی الک شده باید پارامترهای فوق حتما بین دو حالت یکسان باشند.

سوال: آیا هر ذره‌ای را می‌توان الک کرد؟

خیر. خصوصیاتی از ذرات که مانع استفاده از الک می‌شوند:

۱- ذرات با چسبندگی بالا: در این صورت دور منافذ را گرفته و موجب تنگ شدن آن‌ها می‌شوند، پس سایز غیرواقعی به ما می‌دهند.

۲- واکنش و تداخل ترکیبات ساختمان خود الک با ماده (این اتفاق کم‌تر پیش می‌آید)

۳- ذرات خیلی ترد و شکننده: در اثر *Shaking* شکسته شده و از منافذ عبور می‌کنند (عامل خطا)

۴- ذرات ما نباید انحراف زیادی از حالت کروی یا متقارن داشته باشند. مثلا اگر ذره‌ای سوزنی باشد، عبور آن تابع وضعیت قرارگیری آن است.

پس از اتمام کار، پودر باقی مانده در هرکدام از طبقات الک را به صورت وزنی یا حجمی می‌سنجیم.

پس متغیرهای متعددی بر فرآیند *sieving* موثرند؛ مثل طرز نگهداری صفحات الک، متغیرهای مربوط به *Shaker*، ابزار جمع‌آوری نمونه، روش آنالیز، دقت ابزارهای آنالیز و ...

روش‌های پیشرفته‌تر:

۱- میکروسکوپ نوری

۲- میکروسکوپ الکترونی:

a. *SEM* (*Scanning Electron Microscopy*) میکروسکوپ الکترونی روبشی

b. *TEM* (*Transmission Electron Microscopy*) میکروسکوپ الکترونی عبوری

۳- *AFM* (*Atomic Force Microscopy*): میکروسکوپ نیروی اتمی

وقتی ذرات ریزتر شوند (پایین‌تر از میکرون) به جای استفاده از پرتو نوری، از پرتو الکترونی استفاده می‌کنیم.

تفاوت پرتوهای نوری با پرتوهای الکترونی: پرتوهای الکترونی فرکانس بالاتر و در نتیجه طول موج کوتاه‌تری دارند. اگر از طول موج های بلند استفاده کنیم، قدرت تفکیک (*Resolution*) کاهش می‌یابد زیرا اگر ابعاد ذره از طول موج کوچکتر باشد قابل تفکیک نیست. بنابراین برای ذرات کوچک‌تر از پرتوهایی با طول موج کوتاه استفاده می‌کنیم.

عوامل موثر بر انتخاب نوع روش:

۱- اندازه ذره‌ای

۲- قدرت تفکیک (*Resolution*) و بزرگ نمایی *Magnification*

۳- هزینه موجود

۴- زمان لازم

۵- نوع نمونه (بافت زنده، فریز شده و ...)

□ پس انتخاب ما همیشه پیشرفته‌ترین روش نیست.

iranpuyesh.ir

نوع میکروسکوپ	اندازه ذرات قابل مشاهده	*Resolution*
نوری	$1\ \mu m$ تا $10\ \mu m$	$200\ nm$
SEM	$100\ nm$	$100\ nm$
TEM	$10\ nm$	$10\ nm$

* پرتو الکترونی با عبور الکترون از بین کاتد و آند تشکیل می‌شود.

در برخورد پرتو الکترونی با یک جسم
- بخشی از آن از جسم عبور می‌کند (مبنای TEM)
- بخشی از آن به صورت اشعه X آزاد می‌شود.
- بخشی از آن پراکنده می‌شود (مبنای SEM)

گفتیم که در TEM نور باید از نمونه عبور کند؛ پس نمونه‌مان باید نازک باشد تا اجازه‌ی عبور نور را بدهد. اگر نمونه‌ی ما بافت بیولوژیک باشد، باید با استفاده از میکروکاتر، $Slice$هایی را از آن تهیه کنیم که بسیار نازک باشند. اگر نمونه ما دارو باشد، باید از نمونه دارویی خود یک سوسپانسیون بسیار رقیق تهیه کنیم. انتظار ما این است که در اثر عبور پرتو، یک سایه تشکیل شود؛ پس تصویری که در TEM می‌بینیم، ۲ بعدی است.

در میکروسکوپ SEM پرتو به جسم برخورد کرده، دچار بازتاب یا تفرق شده و بازتاب حاصل از آن توسط $Detector$ دریافت می‌شود. شرط برخورد پرتو الکترونی به جسم و بازتاب از آن، این است که نمونه $Electron\ dense$ باشد؛ به عبارتی خود تشنه‌ی الکترون نباشد تا الکترون‌ها را جذب کند. در مورد ترکیبات دارویی، بیش‌تر با ترکیبات $Organic$ سروکار داریم اما همان‌طور که می‌دانید، $Electron\ dense$ها بیش‌تر ترکیبات فلزی را شامل می‌شوند؛ لذا نمونه‌های پودر دارویی‌مان را با یک لایه‌ی بسیار نازک از یک فلز $Electron\ dense$ مثل طلا یا پالادیم روکش می‌دهیم (لایهای با ضخامت در حد نانومتر). روکش دادن با استفاده از دستگاهی به نام $Sputter\ coater$ صورت می‌گیرد.

روش کار با این دستگاه: ابتدا در محل قرار دادن نمونه یک چسب دوطرفه می‌زنیم، بعد نمونه را روی آن می‌گذاریم. در این دستگاه یک منبع از $Coater$ (مثلا طلا) داریم که با استفاده از میدان الکتریکی که در دستگاه به وجود می‌آید، از منبع خارج شده و به صورت یک لایه بسیار نازک روی نمونه‌ی مورد نظر قرار می‌گیرد.

* تصویر ما در SEM کاملا ۳ بعدی نیست، اما تصویری که دریافت می‌کنیم، تقریبا با انتظارات ما از شکل ذرات هم‌خوانی دارد (تقریبا ۳بعدی است).
* وقتی به یک تصویر میکروسکوپی نگاه می‌کنیم، باید به مقیاس آن توجه کنیم. اگر تصویر حاصل مقیاس نداشت، هیچ ارزشی ندارد.
* در روش‌های میکروسکوپی الکترونی، برای جلوگیری از آسیب فیلامان‌های لامپ کاتدی، نمونه باید فاقد رطوبت باشد.

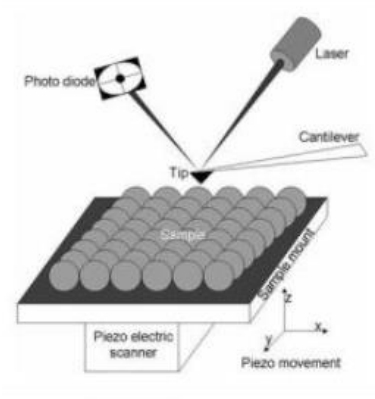
Atomic Force Microscopy (AFM):

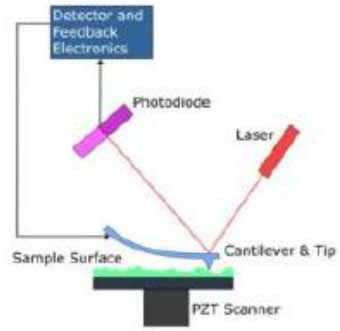
در این روش از پرتو لیزر استفاده می‌شود این روش در اصل برای بررسی توپوگرافی یا وضعیت سطحی ذرات طراحی شده است. ولی برای تعیین سایز ذرات نیز می‌توان از آن استفاده کرد.

مکانیسم این روش: مکانیسم آن شبیه روشی است که افراد نابینا برای تشخیص اشیا از آن کمک می‌گیرند (بر مبنای لمس و تصور). در این روش یک اهرم ($Contilever$) داریم که نوک آن بسیار کوچک است (در ابعاد ۲-۱ نانومتر). این نوک (Tip) کوچک مانند یک $Scanner$ روی سطح نمونه حرکت می‌کند و در برخورد با نقاط سطحی مختلف (بلندیها و پستیها) بالا و پایین می‌رود. برای آن که بدانیم این Tip در کجاها بالا و پایین می‌رود، یک پرتو لیزر بر آن متمرکز می‌کنیم که بازتاب آن $Detect$ می‌شود و به ما یک الگوی یک‌پارچه تحویل می‌دهد. توجه داشته باشید که شکل حاصل از این روش یک شکل مجازی است.

iranpuyesh.ir

* وقتی مجموعه‌ای از ذرات را بررسی می‌کنیم این دستگاه امکان دوبعدی کردن تصویر و تغییر در زاویه دید را به ما می‌دهد.
* AFM برای ارزیابی توپوگرافیک سطح ذرات استفاده می‌شود.





- بین این سه روش TEM از همه گران تر است و آنالیز هر نمونه حدود ۳۰۰۰۰۰ تومان هزینه دارد.
- SEM در دسترس تر و ارزان تر است و آنالیز هر نمونه ۳۰۰۰۰ تا ۴۰۰۰۰ تومان هزینه دارد.
- هزینه ی آنالیز هر نمونه با AFM حدود ۸۰۰۰۰ است.