بیستمین کنفرانس اپتیک و فوتونیک ایران
و ششمین کنفرانس مهندسی و فناوری فوتونیک ایران
۸ تا ۱۰ بهمن ماه۱۳۹۲ - دانشگاه صنعتی شیراز

نقشه برداری سه‌بعدی یکنواختی محتویات موجود در قرص‌های دارویی با استفاده از طیف‌سنجی فروشکست القایی لیزری (LIBS)

حسن نعیما، مریم بحرینی و سید حسن توسلی

تهران، اوین، پژوهشکده لیزر و پلاسما دانشگاه شهید بهشتی تهران

چکیده - در این مقاله توانایی روش طیف‌سنجی فروشکست القایی لیزری برای نقشه برداری سه بعدی محتویات داروهای جامد مورد بررسی قرار گرفته و توزیع عناصر در سرتاسر سطح و داخل نمونه اندازه گیری شده است. نمونه مورد اندازه گیری قرص لیتیم کربنات است که توزیع سطحی و پروفایل عمقی عناصر کلسیم و لیتیم در آن مورد مطالعه قرار گرفته است. نتایج حاصل نشان می دهد که توزیع کلسیم از سطح به عمق کاهش یافته و لیتیم افزایش می یابد.

کلید واژه- پروفایل عمقی، طیف‌سنجی فروشکست القایی لیزری، لیتیم کربنات، نقشه برداری

Three dimensional Mapping of Pharmaceutical Tablet Content Uniformity by Laser Induced Breakdown Spectroscopy (LIBS)

Hassan Naeima, Maryam Bahreini, Seyed Hassan Tavassoli

Laser and Plasma Reserch Insititute, University of Shahid Beheshti, G. C., Evin, Tehran, Iran

Abstract- This paper assess the ability of laser-induced breakdown spectroscopy to determine the distribution of pharmaceutical components in solid dosage forms. Three dimensional mapping shows elemental distribution across the surface and throughout the core of the sample. In this experiment, lithium carbonate tablets are used and surface distribution and depth profile of components have been obtained. Results show that concentration of calcium decreases and lithium increases by going from the surface toward the depth of the tablet.

Keywords: laser-induced breakdown spectroscopy, lithium carbonate, depth profile, mapping

[Downloaded from www.opsi.ir on 2026-11-06]

۱- مقدمه

طیف‌سنجی فروشکست القایی لیزری (LIBS[1]) یک روش آنالیز عنصری می‌باشد که می‌تواند نوع و مقدار عنصر مورد نظر را در نمونه‌های مختلف شناسایی و اندازه‌گیری نماید و به طور مطلوب برای آنالیزهای کیفی و کمی سریع مناسب است. اخیراً استفاده از این تکنولوژی برای آنالیز مواد دارویی و سایر ترکیبات آلی، مورد توجه زیادی قرار گرفته است [۳-۱] . یکنواختی مواد به کار رفته در ساختار دارویی نقش حیاتی در به دست آمدن یک ترکیب ساختاری بهینه و عملکرد مطلوب دارو را دارند. حدود ٪۶۵ از ساختارهای دارویی تولیدشده به صورت قرص وکپسول حاوی مولکول‌های دارویی هستند که شامل یک یا تعداد بیشتری از عناصر کلر، سولفور، فلوئور، سدیم، منیزیم، پتاسیم، فسفر، لیتیم، بیسموت، کلسیم و ... می‌باشد و این عناصر به صورت یکتا در ساختار مولکول دارو قرار دارد[۴]. طیف‌سنجی فروشکست القایی لیزری یک روش آنالیزی مناسب برای اندازه‌گیری سریع توزیع سطح و داخل بسیاری از ترکیبات دارویی است. در این روش ما از تک عناصر موجود در ساختار ماده‌ی دارویی و سایر ترکیبات موجود در دارو به عنوان نماینده‌ی مولکول مورد نظر استفاده کرده و نتایج به دست آمده از طیف‌سنجی اتمی عنصر فوق را می‌توانیم به مولکولی که حاوی آن عنصر است، نسبت دهیم. یکی از خصوصیات منحصر به فرد روش LIBS این است که یک نقطه‌ی بسیار کوچک از نمونه را مورد بررسی قرار می‌دهد. با در نظر گرفتن یک فاصله‌ی مناسب بین مراکز حفره‌ها به گونه‌ای که لبه‌ی آن‌ها هیچ‌گونه برخوردی با هم نداشته باشد، می‌توانیم تعداد زیادی از نقاط یک قرص که در حدود چند میلی‌متر است را مورد هدف قرار دهیم. با استفاده از این روش ما می‌توانیم توزیع محتویات موجود در نمونه را به دست آوریم. با نفوذ متوالی پالس‌های لیزر به داخل یک نقطه، امکان بررسی هسته‌ی مرکزی نمونه فراهم می‌شود و پروفایل غلظت در عمق نمونه به دست می‌آید. با ترکیب اطلاعات به دست آمده از عمق و سطح می‌توانیم تصویری سه‌بعدی از ترکیبات موجود در نمونه داشته باشیم. بنابراین منظور از نقشه‌برداری سه‌بعدی، به دست آوردن توزیع سطحی و عمقی می‌باشد. مزیت روش LIBS نسبت به سایر روش‌ها سریع بودن، ارزان بودن، عدم نیاز به آماده سازی نمونه و توانایی نفوذ به داخل نمونه است. در حالی که سایر روش‌ها مانند HPLC علاوه بر اینکه توانایی آنالیز داخل نمونه را ندارند، نیاز به آماده سازی نمونه دارند و آنالیز هر نمونه هزینه و زمان زیادی دارد.

۲- چیدمان تجربی

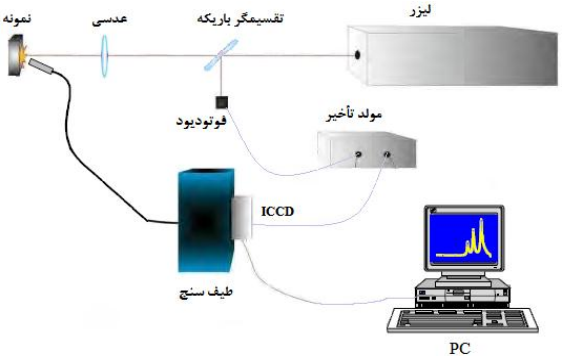
شکل ۱ چیدمان آزمایش را نشان می‌دهد. در این آزمایش ما از هارمونیک دوم لیزر Nd:YAG با طول‌موج ۵۳۲ نانومتر و نرخ تکرار ۱ هرتز استفاده کرده‌ایم. پهنای پالس لیزر ۱۰ns می‌باشد. باریکه‌ی لیزر توسط یک عدسی با فاصله‌ی کانونی ۸ سانتی‌متر بر روی نمونه فوکوس می‌شود و پلاسما را ایجاد می‌کند. سپس تابش گسیل شده توسط فیبر نوری به طور مستقیم جمع‌آوری شده و به طیف‌سنج انتقال می‌یابد و نتایج طیفی بر روی ICCD ثبت می‌شود. طیف‌سنج مورد استفاده از نوع اشل می‌باشد که دارای توان تفکیک ۱۷۰۰ است و ICCD طیف‌ها را با وضوح ۰.۰۲nm نمایش می‌دهد. همچنین از یک دستگاه مولد تأخیر برای همزمان کردن تجهیزات مورد استفاده در آزمایش استفاده می‌شود. برای تعیین محل دقیق برخورد لیزر به نمونه از یک موتور xyz با دقت ۱μm استفاده کرده‌ایم که از طریق کامپیوتر قابل تنظیم است و مکان‌های مورد نظر را با دقت بالایی شناسایی می‌کند.

۳- نتایج

در این آزمایش از یک نمونه قرص لیتیم‌کربنات با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم و با فرمول شیمیایی Li_2CO_3 استفاده کرده‌ایم. علاوه بر لیتیم‌کربنات مقداری استئارات کلسیم با فرمول شیمیایی $C_{36}H_{70}CaO_4$ به عنوان عامل چرب‌کننده در ترکیب قرص وجود دارد. ما از دو عنصر لیتیم و کلسیم به عنوان نماینده‌ی دو مولکول فوق استفاده می‌کنیم. آزمایش‌ها در دو بخش آنالیز سطحی و آنالیز عمقی (پروفایل عمقی) انجام شده است که از مجموع این دو آنالیز می‌توان دیدگاه روشنی نسبت به پروفایل سه‌بعدی قرص و

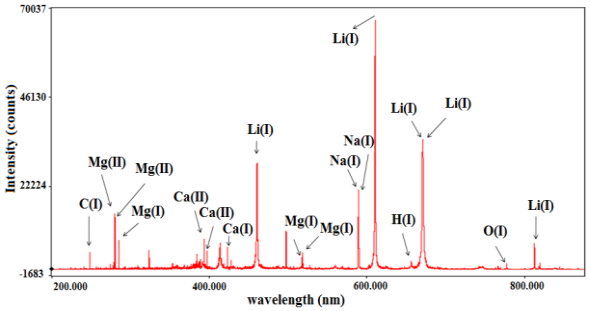
[1] laser-induced breakdown spectroscopy

[Downloaded from www.opsi.ir on 2026-11-06]



شکل ۱: چیدمان آزمایش

چگونگی پخش ترکیبات مختلف در قرص به دست آورد. شکل ۲ طیف حاصل از قرص را نشان می‌دهد.همانطور که مشاهده می‌کنید، طیف حاوی ۵ خط لیتیم می‌باشد که لیتیم با طول‌موج ۶۱۰.۳۴ نانومتر قوی‌ترین خط را داشته و بالاترین شدت را داراست. کلسیم هم دارای دو خط یونیزه و یک خط خنثی است. نکته‌ی جالب در این طیف عدم حضور لیتیم یونیزه می‌باشد، در حالی که لیتیم خنثی بیشترین شدت‌ها را در طیف دارد و غلظت آن از سایر عناصر بیشتر است. این عدم حضور لیتیم یونیزه را می‌توان به انرژی بالای یونیزاسیون لیتیم نسبت داد. به عبارت دیگر عنصر لیتیم به انرژی زیادی برای یونیزه شدن نیاز دارد. در بخش سطحی علاوه بر بهینه‌سازی فاصله، باید از کمترین انرژی که می‌تواند طیف خوبی به ما دهد، استفاده کنیم. زیرا انرژی‌های بالاتر منجر به کنده شدن عمق بیشتری از نمونه شده و در این حالت آنالیز سطحی معنای خود را از دست می‌دهد. در شکل ۳، نقشه‌ی سطحی مربوط به لیتیم و کلسیم که نماینده‌ی ماده‌ی دارویی و عامل چرب‌کننده‌ی مورد استفاده در قرص می‌باشند، آمده است. ۸۸ نقطه از قرص با فاصله‌های ۷۰۰ میکرومتری با انرژی ۴۵ میلی‌ژول مورد هدف قرار گرفته است. برای افزایش دقت علاوه بر استفاده از قوی‌ترین خط مربوط به هر عنصر، از مجموع تمام خطوط خنثی و یونیزه‌ی مربوط به هر عنصر و در پایان از نرمالیزاسیون این مقدار به جمع تمامی شدت‌های موجود در هر طیف استفاده کرده‌ایم. این روش به خصوص در نقشه‌برداری عمقی از اهمیت زیادی برخوردار است، زیرا با نفوذ پالس‌های لیزر به عمق نمونه ممکن است شدت طیف‌ها کاهش یابد که در این صورت عمل نرمالیزاسیون معیار درست و خوبی از غلظت عناصر در عمق را به ما می‌دهد. . همانطور که شکل نشان می‌دهد قرص در لایه‌ی سطحی از توزیع غیر یکنواختی برخوردار است، به خصوص



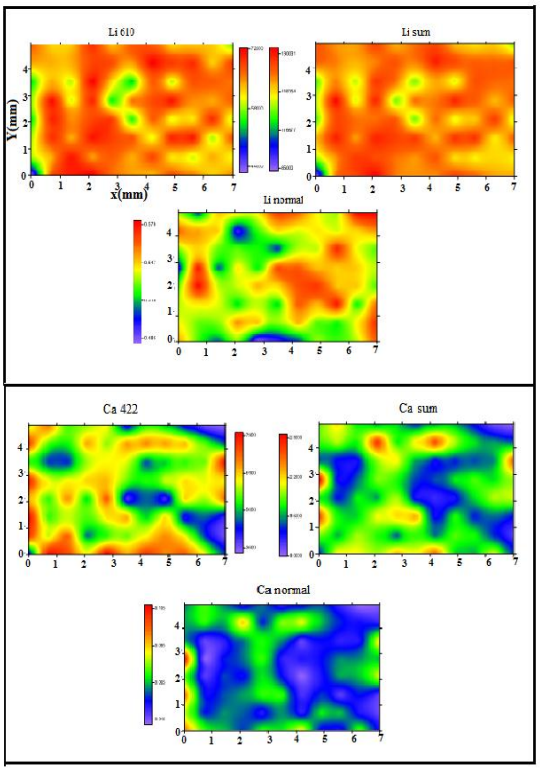
شکل ۲: طیف حاصل از قرص لیتیم‌کربنات

در مورد کلسیم که کاملاً غیر یکنواخت است. این در حالی است که هرچقدر ترکیب یکنواخت‌تر باشد، قرص از کیفیت بالاتری برخوردار است. در حالت عمقی هم برای افزایش نفوذ در نمونه از انرژی ۶۷ میلی‌ژول استفاده کرده‌ایم که به دلیل مقدار بیشتر کندگی و افزایش قطر حفره‌ها، فاصله‌ی بهینه ۱ میلی‌متر می‌باشد. در این بخش ۵ نقطه که در یک راستا و به فاصله‌ی ۱ میلی‌متر از هم روی قطر قرص قرار دارند را انتخاب کرده و به هر نقطه ۲۵ پالس می‌زنیم تا بتوانیم یک پروفایل عمقی از قرص داشته باشیم. در عمق‌های بیشتر رفته رفته از شدت پلاسما کم می‌شود و شدت طیف‌ها به مقدار زیادی کاهش می‌یابد. با این حال با این روش می‌توان بیش از نیمی از عمق نمونه که ۳mm است را مورد ارزیابی قرار داد. از آنجایی که اندازه‌گیری عمق نمونه در اولویت کار نبود، مقدار دقیق عمق به ازای هر پالس اندازه‌گیری نشده است. برای حالت‌های عمقی در نقشه‌برداری معمولاً از تعداد پالس‌های نفوذ کرده به عنوان واحدی برای عمق استفاده می‌کنند. همچنین با توجه به اینکه نمونه‌ی ما حالت پودری دارد، مقدار رسوب آن در مقایسه با سایر جامدات به خصوص فلزات بسیار کمتر است و ما نیز در آزمایش‌ها از آن صرف‌نظر کرده‌ایم. شکل ۴ هم پروفایل عمقی قرص را نشان می‌دهد. همانطور که مشاهده می‌کنید عمل نرمالیزاسیون مشکلات مربوط به کاهش شدت در عمق را از بین برده و معیار خوبی برای سنجش پروفایل عمقی می‌باشد. بنابراین نقشه‌ی حاصل از داده‌های نرمالیزه شده را به عنوان نقشه‌ی نهایی مورد استفاده قرار می‌دهیم.

در حالت عمقی هم با توجه به شکل غلظت لیتیم با نفوذ به داخل قرص افزایش یافته است در حالی که در مورد

[Downloaded from www.opsi.ir on 2026-11-06]

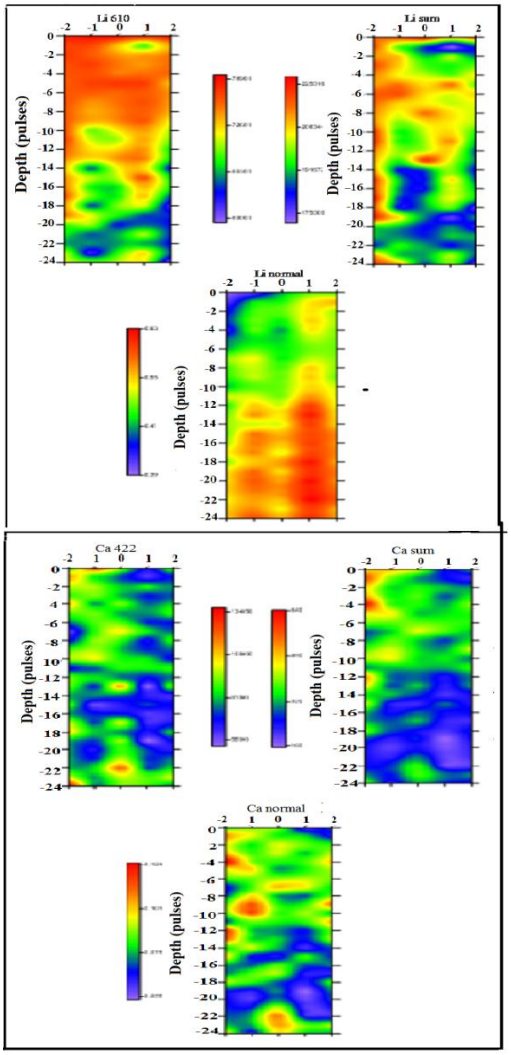
کلسیم با کاهش غلظت مواجه شده‌ایم. این نقشه به ما نشان می‌دهد که در هسته‌ی قرص ماده دارویی بیشتری نسبت به سطح آن قرار گرفته است.



شکل ۳: نقشه‌ی سطحی قرص لیتیم‌کربنات. شکل بالا مربوط به ماده دارویی مؤثر است که با لیتیم مشخص می‌شود و شکل پایین هم استئارات کلسیم را نشان می‌دهد. عدد مقابل دو عنصر در شکل مربوط به طول‌موج قوی‌ترین خط و sum بیانگر مجموع خطوط خنثی و یونیزه‌ی مربوط به عنصر فوق و normal نیز به معنی نرمالیزاسیون داده‌ها به جمع کل شدت‌های موجود در طیف است.

۴- نتیجه‌گیری

همان‌طور که مشاهده شد، روش LIBS امکان نقشه‌برداری سریع نمونه‌های دارویی را فراهم می‌آورد. آنالیز هر نمونه به طور متوسط حدود ۲۰ دقیقه زمان می‌برد که در مقایسه با سایر روش‌ها بسیار سریع‌تر است و امکان آنالیز نمونه‌های بیشتری را فراهم می‌آورد. با توجه به اینکه شدت طیف‌ها تا پالس بیست و پنجم از مقدار مناسبی برخوردار است و حتی در پالس های بعدی شدت‌های مناسبی دیده شد، می‌توان این روش را برای آنالیز عمقی و هسته‌ی مرکزی قرص مناسب دانست. همچنین برای افزایش دقت به خصوص در حالت عمقی نیز داده‌ها باید نرمالیزه شوند، زیرا در غیر این صورت در اثر کاهش شدت در عمق‌های بیشتر نمی‌توان ارتباط درستی بین لایه‌های سطحی و زیرین پیدا کرد.



شکل ۴: پروفایل عمقی قرص لیتیم‌کربنات.

مراجع

[1] *R. S. Harmon, F. C. Delucia, C. E. Mcmanus, N.* J. Mcmillan, T. F. Jenkins, and M. E. Walsh, "*Laser-induced breakdown spectroscopy – An emerging chemical sensor technology for real-time field-portable geochemical, mineralogical and environmental applications*," **Applied Geochemistry**, 21 (2006) 730–747.

[2] L. St-Onge, E. Kwong, M. Sabsabi, and E. B. Vadas, "*Quantitative analysis of pharmaceutical products by laser-induced breakdown spectroscopy*," **Spectrochim. Acta Part B At.** Spectrosc., vol. 57, no. 7, pp. 1131–1140, 2002.

[3] St-Onge, L., Sing, R., Bechard, S., & Sabsabi, M. "*Carbon emissions following 1.064 μm laser ablation of graphite and organic samples in ambient air*". **Applied Physics *A*,** 69(1) (1999) S913-S916.

S. I. Miziolek AW, Palleschi V, "*Laser-induced breakdown spectroscopy (LIBS): fundamentals and applications*." Cambridge: **Cambridge University Press**, (2006).

[Downloaded from www.opsi.ir on 2026-11-06]