

## بهینه‌سازی نوین تهیه پودر قهوه هسته خرما به عنوان فرآورده طب سنتی و بومی

هاجر اشرفی<sup>الف</sup>، پرمیس بدر<sup>ب</sup>، مستوره نظری<sup>ج</sup>، امیر آزادی<sup>الف، ب\*</sup>، عبدالعلی محقق‌زاده<sup>ب، ج\*</sup>

<sup>الف</sup> گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

<sup>ب</sup> مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

<sup>ج</sup> گروه داروسازی سنتی، دانشکده داروسازی شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

### چکیده

**سابقه و هدف:** به دلیل اهمیت و مصرف گسترده، مطالعات متعددی روی هسته خرما انجام شده است. مطالعات حیوانی نشان می‌دهند که مصرف عصاره هسته خرما در کاهش قند خون مؤثر بوده است. قهوه بدون کافئین هسته خرما یک جایگزین مناسب برای افرادی است که قهوه زیاد مصرف می‌کنند. با توجه به ویژگی‌های هسته خرما تبدیل آن به شکل پودر خوراکی با چالش‌های فراوانی همراه است که می‌تواند به کاهش تمایل تولیدکننده و مصرف‌کننده برای استفاده از این محصول ارزان و با ویژگی‌های مطلوب منجر شود. رویکردهای بهینه‌سازی نوین بر پایه علوم آماری، اطمینان خاطر بالایی را برای ایجاد شرایط جهت تولید بهینه مواد دارویی فراهم می‌کند.

**مواد و روش‌ها:** هسته خرما، کیکاب توسط کارشناس آزمایشگاه گیاهان دارویی شناسایی و با آب شسته و خشک شد. ۵۰ گرم هسته خرما در کوره با دمای ۲۰۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۵ دقیقه حرارت داده شد تا بریان شود. بعد از آسیاب اولیه برشی، برای رسیدن به پودر یکنواخت، فاکتورهای مؤثر بر کاهش اندازه ذره‌ای با روش استفاده از آسیاب توپی توسط طرح D-optimal توسط نرم‌افزار Design-Expert مورد ارزیابی قرار گرفت. توزیع اندازه ذره‌ای به عنوان پاسخ در نظر گرفته شد و پودر بهینه از نظر خصوصیات داروسازی ارزیابی شد.

**یافته‌ها:** شاخص‌های مدل به دست آمده برای تهیه پودر از نظر آماری قابل قبول و مناسب هستند. برای مثال مقدار  $R^2$  برای  $Pred R$ -Squared در تناسب با  $Adj R$ -Squared با مقدار ۰/۹۳ است. معادله محاسبه شده نشان می‌دهد که در صورت افزایش زمان و کاهش سرعت و در صورت داشتن چرخش معکوس، توزیع اندازه ذره‌ای باریک‌تری حاصل خواهد شد.

**نتیجه‌گیری:** پودر به دست آمده ضمن داشتن اندازه ذره‌ای و توزیع اندازه ذره‌ای مناسب دارای خصوصیات قابل قبول جریان‌پذیری برای نوین‌سازی فرآورده طب سنتی مذکور است. همچنین روش به کار رفته در این مطالعه می‌تواند الگوی مناسبی برای سایر فرآورده‌های طب سنتی باشد که در فرآیند تهیه، نیاز به تدبیر دارند.

**کلیدواژه‌ها:** هسته خرما، آسیاب کردن، بهینه‌سازی

تاریخ دریافت: مرداد ۹۸

تاریخ پذیرش: شهریور ۹۸

### مقدمه:

خرما در سراسر دنیا تولید شده است (۱). ایران با تولید سالانه بیش از هزار میلیون تن، رتبه سوم تولید خرما در دنیا را دارد (۲).

هسته خرما ۱۸-۱۱ درصد میوه آن را شامل می‌شود (۱). هسته خرما شامل دو قسمت درونی و بیرونی است که این دو بخش از نظر مقدار ترکیبات تفاوت‌هایی دارند. مقدار ترکیبات

یکی از درختانی که سطح قابل توجهی از خاک مناطق جنوبی از شرق به غرب و به‌طور پراکنده قسمت‌های دیگر ایران را به‌خود اختصاص داده است، درخت نخل با نام علمی *Phoenix dactylifera* L. از خانواده Arecaceae است. بر اساس آمار سازمان غذا و کشاورزی ملل متحد، در سال ۲۰۱۰ بیش از هفت میلیون تن خرما و بیش از یک میلیون تن هسته

پروتئینی در قسمت درونی هسته بیشتر است (۳). آلبومین، گلوبولین، پرولامین و گلوپتین پروتئین‌های محلولی هستند که در هسته خرما یافت شده‌اند. بر اساس مطالعات مختلف بین ۱۳-۶ درصد هسته خرما چربی است که مقادیر متفاوت میزان چربی آن می‌تواند به دلیل نوع واریته، زمان برداشت، محل رویش و نوع کود مورد استفاده باشد (۱). ترکیبات روغنی هسته، عمدتاً در قسمت بیرونی قرار دارد (۴). هسته خرما سرشار از اسیدهای چرب ۱۸ کربنه است. روغن هسته خرما نه تنها حاوی ویتامین E شامل آلفا، بتا، گاما و دلتا توکوفرول و آلفا و گاما توکوترینول است، بلکه مقادیری بتاکاروتن نیز در آن گزارش شده است (۵). ترکیبات روغنی هسته خرما تحت تأثیر حرارت تغییر می‌کند. مطالعات بر روی واریته‌های مختلف هسته خرما حاکی از آن است که حرارت دادن بر درصد میزان اسیدهای چرب موجود در عصاره روغنی آن مؤثر است. احتمال می‌رود فرآیند حرارتی باعث افزایش درصد اسیدهای چرب متوسط زنجیر شود (۴).

هسته این گیاه حاوی مواد معدنی متنوعی است که بر اساس مقالات شامل سدیم، پتاسیم، کلسیم، فسفر، منیزیم، آهن، مس و روی است (۶). کادمیم، کروم و سرب نیز تا کنون برای آن گزارش شده است. گالیک اسید، پاراهیدروکسی بنزوئیک اسید، وانیلیک اسید، کافئیک اسید، ارتو، متا و پاراکوماریک اسید، فرولیک اسید و پروتو کتکوئیک اسید، اسیدهای فنولیک گزارش شده در هسته خرما هستند (۱).

وجود مقادیر بالایی از ترکیبات فنولی، ویتامین E و مشتقات آن در هسته این گیاه باعث شده است که اثرات آنتی‌موتازونیک، آنتی‌کارسینوژنیک، آنتی‌اکسیدانی، ضد میکروبی و ضد التهابی به آن نسبت داده شود (۱، ۷). همچنین اثر ضد التهابی از عصاره این هسته، در موش‌های آزمایشگاهی دارای آرتروز مشاهده شده است (۴). در طب بومی مصر، از هسته خرما برای کنترل بیماری‌های کبدی، گوارشی و دیابت استفاده می‌شده است. تغذیه موش‌های آزمایشگاهی با پودر بدون چربی هسته خرما، باعث کاهش تری‌گلیسیرید، کلسترول تام و LDL آن‌ها شده است (۸). در مطالعه‌ای مشاهده شده است که میانگین سطح گلوکز خون موش‌های آزمایشگاهی

دیابتی دریافت‌کننده عصاره آبی هسته خرما همراه با انسولین، از میانگین قند خون موش‌های دیابتی دریافت‌کننده انسولین به‌تنهایی، به‌مقدار قابل توجهی پایین‌تر بوده است. این در حالی است که میزان پپتید C در گروه‌های کنترل که هیچ‌یک از انسولین و عصاره را مصرف نکرده بودند یا فقط عصاره را مصرف کرده بودند، بدون تغییر بوده است. بنابراین عصاره هسته خرما اثر کاهشی بر قند خون موش‌های آزمایشگاهی با قند خون طبیعی نداشته است. برای به‌دست آوردن مکانیسم اثر عصاره آبی هسته خرما پپتید C اندازه‌گیری می‌شود. این پپتید فاکتور مناسبی برای سنجش میزان انسولین تولیدی درون بدن است. مقدار پپتید C در موش‌های دریافت‌کننده عصاره همراه با انسولین به‌طور چشمگیری بیشتر از گروه دریافت‌کننده انسولین به‌تنهایی بوده است. به‌همین دلیل مکانیسم احتمالی اثر ضد دیابتی عصاره آبی هسته خرما را افزایش ترشح انسولین عنوان می‌کنند (۹).

یکی از فرآورده‌های پرمصرف بازارهای دنیا فرآورده‌ای با نام «قهوه هسته خرما» است که جای خود را در میان مصرف‌کنندگان به‌خوبی باز کرده است (۸، ۱۰). قهوه هسته خرما در واقع هسته خرما بوداده است (۱، ۱۱) که عطری شبیه قهوه دارد (۸). قهوه به‌دلیل داشتن کافئین باعث افزایش ترشح اسید معده و کاهش فشار دریچه تحتانی مری می‌شود؛ همچنین با افزایش فشار خون نیز ارتباط دارد که این عوارض باعث می‌شوند مصرف‌کنندگان از نوشیدن قهوه امتناع کنند (۱۱، ۱۲). مطالعه‌ای با هدف بررسی اثر آنتی‌اکسیدانی هسته خرما روی موش‌های آزمایشگاهی نشان داده است که مالون دی‌آلدهید تولیدشده طی پراکسیداسیون چربی در موش‌های آزمایشگاهی تغذیه‌شده با رژیم حاوی هسته خرما کمتر بوده است. همچنین در این موش‌های آزمایشگاهی کراتین کیناز و لاکتات دهیدروژناز فعالیت کمتری دارند. از نظر ایمنی در این مطالعه در سطح آنزیم‌های ALT، AST، ALP، گلوکز، تری‌گلیسیرید، کلسترول تام، اسیداوریک، BUN، کراتینین، آلبومین و پروتئین تام موش‌های آزمایشگاهی تغذیه‌شده با هسته خرما تغییری حاصل نشده است. علاوه بر آن، در شمارش تام سلول‌های خونی و شمارش افتراقی گلبول‌های

نوع مطالعه از نوع مطالعات تجربی-کاربردی است. ۵۰ گرم هسته خرما می شسته شده و خشک شده در کوره با دمای ۲۰۰ درجه سانتی گراد به مدت ۲۵ دقیقه حرارت داده شد تا بریان شود. با استفاده از آسیاب برشی دارای محفظه استوانه‌ای که دو تیغه دارد، هسته‌های بریان، آسیاب اولیه شدند.

آسیاب توپی یا آسیاب گلوله‌ای با دو مکانیسم ضربه و سایش باعث کاهش اندازه ذره‌ای می‌شود (۱۴). در این مطالعه از آسیاب گلوله‌ای مدل Retsch دارای محفظه ۲۵۰ سی‌سی استفاده شد. در محفظه این دستگاه، می‌توان ۲۵ تا ۱۲۰ میلی‌لیتر پودری با حداکثر قطر ذرات ۶ میلی‌متر به کار برد. این دستگاه دارای ۳ نوع گلوله به قطرهای ۱، ۲ و ۳ سانتی‌متر است. در این پژوهش ۳ عدد گلوله با قطر ۳ سانتی‌متر، ۱۲ عدد گلوله به قطر ۲ سانتی‌متر و ۴۸ عدد گلوله به قطر ۱ سانتی‌متر استفاده شد. به منظور به دست آوردن شرایط مناسب و تکرارپذیر، اثر فاکتورهای متغیر بر روی اندازه ذره‌ای مورد ارزیابی قرار گرفت. بر اساس مطالعات اولیه، فاکتورهای سرعت، زمان چرخش، وجود یا عدم وجود چرخش و زمان استراحت بین چرخش معکوس به عنوان عوامل تأثیرگذار در نظر گرفته شد.

هدف از آسیاب کردن پودر، رسیدن به توزیع اندازه ذره‌ای کمتر است. عوامل مستقل و وابسته‌ای که در بهینه‌سازی پودر توسط آسیاب گلوله‌ای وجود دارد در جدول ۱ آورده شده‌اند که این فاکتورها با استفاده از نرم‌افزار Design-Expert (version 7.1, Stat-Ease Inc., Minneapolis, USA) روش experimental design و طراحی D-optimal مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت نرم‌افزار بهینه‌سازی بر اساس عوامل مستقل و پاسخ مورد انتظار، ۱۹ شرایط اجرا تعریف کرد که این شرایط در جدول ۲ آمده است. بعد از اجرای هر کدام از این شرایط، Span برای هر یک محاسبه شد. مقادیر Span وارد نرم‌افزار بهینه‌سازی شد. در نتیجه آن، شرایط بهینه تهیه پودر با آسیاب توپی به دست آمد.

سفید و سطح آنتی‌اکسیدانی کبدی تفاوتی مشاهده نشده است (۱۳). در کشور ایران سطح وسیعی حدود ۲۰۰ هزار هکتار زیر کشت درخت‌های بارور خرما است. از آنجایی که هسته خرما از دیرباز به عنوان یک غذا-دارو مصرف می‌شده است و همچنین امروزه به طور گسترده‌ای مصرف قهوه بدون کافئین هسته خرما مورد استقبال است، می‌توان از این هسته‌های خرما، فرآورده‌های دارو یا غذا-دارویی تهیه کرد که علاوه بر حل این معضل با پیشگیری از دیابت و کنترل ابتلا به دیابت و همچنین به عنوان یک ماده مغذی سالم و ایمن به سلامت جامعه کمک کند؛ به خصوص آنکه در دسترس است و تهیه آن با هزینه اندک امکان‌پذیر است. برای ورود فرآورده‌های سنتی و فرآورده‌های مورد استفاده در طب مردمی، به کارگیری رویکردهای نوین در داروسازی کمک شایانی به حرکت به سمت تولید فرآورده‌های استاندارد، تکرارپذیر و قابل اطمینان در مقیاس‌های نیمه‌صنعتی و صنعتی خواهد کرد. با توجه به ویژگی‌های هسته خرما تبدیل آن به شکل پودر خوراکی با چالش‌های فراوانی همراه است که می‌تواند به کاهش تمایل تولیدکننده و مصرف‌کننده برای استفاده از این محصول ارزان و با قابلیت و ویژگی‌های مطلوب منجر شود. رویکردهای بهینه‌سازی نوین بر پایه علوم آماری، اطمینان خاطر بالایی را برای ایجاد شرایط جهت تولید بهینه مواد دارویی فراهم می‌کند. با چنین رویکردی تضمین کیفیت محصول قابل دفاع در مجامع مختلف علمی را خواهیم داشت.

## مواد و روش‌ها:

### خریداری، شناسایی و آماده‌سازی مواد اولیه

هسته خرما می کباب پس از خریداری از منطقه برازجان استان بوشهر، توسط کارشناس آزمایشگاه گیاهان دارویی دانشکده داروسازی شیراز شناسایی شد. هسته‌ها شسته شده و در دمای اتاق به مدت سه روز خشک شدند.

### نحوه تهیه پودر قهوه هسته خرما

جدول ۱. فاکتورهای مستقل و وابسته و مقادیر آنها در بهینه‌سازی پودر هسته خرما توسط برنامه Design-Expert

حد بالا	حد پایین	نوع	نام	فاکتورهای مستقل
۶۰	۱۰	پیوسته	زمان	A
۲۰۰	۱۰۰	پیوسته	سرعت	B
خیر	بله	غیرپیوسته	چرخش معکوس	C
			متغیر وابسته	
			Span	Y <sub>1</sub>

سطح گیره و پایه قرار داده شد. پودر توزین شده به آهستگی درون قیف ریخته شد به طوری که ریزش وجود داشته باشد. سپس قطر و ارتفاع مخروط ایجاد شده با خط‌کش اندازه‌گیری شد.

نسبت هاسنر (برای پیش‌بینی خصوصیات جریان پودر) با کمک دستگاه سنجش چگالی توده‌ای پودر، اندازه‌گیری شد. ۴۴ گرم از نمونه پودر به مدت ۳ دقیقه تحت ضربات دستگاه قرار گرفت. حجم اولیه و ثانویه خوانده شد.

فرمول ۲:

$$\text{Hausner ratio} = \left( \frac{\text{tapped density}}{\text{poured density}} \right) \times 100$$

یکی از روش‌های غیرمستقیم برای اندازه‌گیری جریان پودر، محاسبه چگالی توده‌ای است که با استفاده از فرمول ۳ شاخص تراکم‌پذیری برای پودر تهیه شده، محاسبه شد.

فرمول ۳:

$$\left[ \frac{\text{چگالی توده نهایی} - \text{چگالی توده اولیه}}{\text{چگالی توده اولیه}} \right] = \text{درصد تراکم‌پذیری}$$

### تحلیل آماری

در این مطالعه روش آماری به کار رفته جهت بهینه‌سازی فرآیند بر اساس رویکرد Experimental design و با استفاده از نرم‌افزار Design expert است. این نرم‌افزار در محیط نرم‌افزار Matlab است و معیار مقایسه‌ها در تمامی موارد توضیح داده شده با آزمون آماری ANOVA و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ است. در مطالعات بهینه‌سازی، یافتن شرایطی که به بهترین پاسخ

۴۰ گرم از پودر حاصل از هر یک شرایط اجرا، برای الک‌شدن با الک لرزان توزین شد. الک‌های با شماره مش ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰، ۵۰، ۶۰، ۷۰، ۸۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ به ترتیب از مش با شماره کمتر به شماره بیشتر روی هم قرار داده شد. پودر توزین شده به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ دور در دقیقه الک شد. پس از الک‌شدن، وزن الک با پودر روی آن اندازه‌گیری شد، وزن الک خالی نیز اندازه‌گیری شده بود. از تفریق این دو عدد وزن پودر باقی‌مانده روی هر الک به دست آمد.

درصد وزنی و تجمعی جرم باقی‌مانده روی هر الک محاسبه شد. طبق فرمول ۱ مقدار Span برای پودر حاصل از هر اجرا محاسبه شد.

$$\text{فرمول ۱: } \text{Span} = \frac{(D_{90} - D_{10})}{D_{50}}$$

### آزمون‌های کنترل کیفیت پودر بهینه

کنترل کیفیت پودرها شامل تست‌های جریان‌پذیری مثل اندازه‌گیری زاویه سکون، اندازه‌گیری چگالی توده‌ای، الک‌کردن و اندازه‌گیری اندازه ذره‌ای است؛ که در این مطالعه این تست‌ها برای پودر بهینه انجام شد.

الک‌کردن پودر نهایی مانند روش ذکر شده انجام شد. سپس وزن پودر روی هر الک اندازه‌گیری شد و پس از محاسبه درصد تجمعی نمودار آن رسم و Span آن محاسبه شد.

زاویه سکون به واسطه ارتباط با پیوستگی بین ذره‌ای به عنوان یک روش غیرمستقیم برای کمی‌کردن جریان پودر مورد استفاده قرار گرفته است. روش‌های متعددی برای اندازه‌گیری زاویه سکون وجود دارد. ۳۵ گرم از نمونه به دست آمده از آسیاب توپی توزین شد. یک قیف با فاصله ۸ سانتی‌متری از

کمترین تعداد ممکن آزمایشات مورد بررسی را در اختیار قرار دهد و با یک رویکرد چندمنظوره بهترین شرایط ساخت را در اختیار گذارد. در این مطالعه در طراحی اولیه ۱۹ آزمون با سطوح مختلف فاکتورهای مورد مطالعه طراحی و اجرا شد. در مطالعات Experimental design در مقایسه با مطالعات Blocking design اثر سطوح مختلف یک فاکتور را در سطوح مختلف فاکتورهای دیگر رصد می‌کند. به این ترتیب امکان دیده شدن تداخلات بین فاکتورهای مختلف به‌وضوح دیده می‌شود.

منجر شود هدف اصلی مطالعه محسوب می‌شود. توسعه یک روش بهینه اساساً نیازمند انجام سلسله آزمایش‌هایی است که اثر متغیرهای مختلفی را مورد بررسی قرار می‌دهند و اغلب تعداد این آزمایش‌ها بسیار بوده و با افزایش تعداد پارامترهای مستقل به‌طور تصاعدی افزایش می‌یابد. از طرفی گاهی این متغیرها در تناقض با هم هستند که می‌بایست ارتباط بهینه بین آن‌ها تعیین شود. در این بخش برای تعیین شرایط بهینه تهیه پودر حاصل از هسته خرما از سیستم طراحی D-optimal استفاده شد تا با در نظر گرفتن تمامی متغیرهای مورد نظر،

جدول ۲. شرایط تعریف شده توسط نرم‌افزار Design-Expert

آزمایش	زمان	سرعت	چرخش معکوس
۱	۱۰	۱۰۰	بلی
۲	۱۰	۱۵۱	خیر
۳	۶۰	۱۰۰	بلی
۴	۳۴	۱۰۰	خیر
۵	۶۰	۲۰۰	بلی
۶	۶۰	۱۴۸	خیر
۷	۱۰	۲۰۰	بلی
۸	۳۶	۲۰۰	خیر
۹	۲۰	۱۳۵	بلی
۱۰	۴۹	۱۵۰	بلی
۱۱	۳۵	۱۵۰	خیر
۱۲	۳۵	۱۹۷	بلی
۱۳	۱۱	۲۰۰	خیر
۱۴	۳۰	۱۶۳	بلی
۱۵	۶۰	۱۰۰	بلی
۱۶	۶۰	۱۴۸	خیر
۱۷	۳۴	۱۰۰	خیر
۱۸	۱۰	۱۰۰	بلی
۱۹	۶۰	۲۰۰	بلی

**یافته‌ها:****خریداری، شناسایی و آماده‌سازی مواد اولیه**

پس از شناسایی هسته خرما، شماره هرباریوم ۱۰۹۵ به آن تعلق گرفت.

**تهیه پودر قهوه هسته خرما**

زمان ۲۵ دقیقه و دمای ۲۰۰ درجه سانتی‌گراد برای استفاده از منبع حرارتی کوره جهت بریان‌شدن ۲۵ گرم هسته مناسب بود. برای آماده‌سازی نمونه در آسیاب گلوله‌ای، ۱۰۰ گرم هسته بریان شده در کوره، به مدت ۴ دقیقه با استفاده از آسیاب برشی پودر شد. این شرایط برای تمام مراحل کار ثابت در نظر گرفته شد. پودر آسیاب‌شده با آسیاب برشی، به مدت ۵۲ دقیقه با سرعت ۱۰۸ دور بر دقیقه در شرایط وجود چرخش معکوس با یک دقیقه زمان استراحت، مجدد توسط آسیاب گلوله‌ای آسیاب شد.

نمودار درصد تجمعی وزنی ۱۹ پودر به‌دست آمده از شرایط تعریف‌شده توسط نرم‌افزار بهینه‌سازی، در برابر لگاریتم اندازه منافذ الک‌ها ترسیم شد.  $D_{50}$ ،  $D_{10}$ ،  $D_{90}$  به‌دست آمده برای هر نمودار و Span محاسبه شده، در جدول ۳ آورده شده است.

اعداد Span مربوط به ۱۹ پودر حاصل از شرایط تعریف‌شده، به نرم‌افزار داده شد.

با توجه به نتایج به‌دست آمده می‌توان با کنترل فاکتورهای سرعت، زمان و چرخش معکوس توزیع اندازه ذره‌ای پودر را کنترل کرد.

مدل ارائه‌شده توسط نرم‌افزار Design-Expert، مدل درجه دو (Quadratic model) با  $p$ -value کمتر از ۰/۰۰۰۱ و F-value برابر با ۲۸/۶۴ و Adequate precision برابر با ۱۷/۹۳ است. ارزیابی‌های آماری اثر متغیرهای مختلف بر اندازه ذره‌ای پودر در جدول ۴ آورده شده است. ضریب‌های همبستگی نیز در جدول ۵ آمده است.

تأثیر هر کدام از متغیرهای مستقل بر توزیع اندازه ذره‌ای پودر تهیه‌شده در آزمایشگاه، در نمودارهای موجود در شکل ۱ تا ۴ نشان داده شده است. در شکل‌های ۱ و ۲ نمودارهای سیاه‌رنگ مربوط به شرایط وجود چرخش معکوس و نمودارهای قرمز رنگ مربوط به شرایط عدم وجود چرخش معکوس است. در شکل ۳ نمودار قرمز رنگ مربوط به سرعت بیشتر و نمودار مشکی رنگ مربوط به سرعت کمتر است.

شکل ۴ نشان‌دهنده حالت سه‌بعدی نحوه تأثیر فاکتورهای زمان آسیاب‌کردن و سرعت چرخش بر توزیع اندازه ذره‌ای است.

بر اساس نتایج حاصل از خروجی نرم‌افزار Design-Expert معادله ۱ به‌صورت کمی ارتباط بین متغیرهای مستقل و اندازه ذره‌ای را در قالب فاکتورهای کد شده نشان می‌دهد.

معادله ۱:

$$span = +0.29 - 0.016 \times A + 0.041 \times B + 0.081 \times C + 0.037 \times A \times B - 1.992E - 003 \times A \times C - 8.350E - 003 \times B \times C - 0.028 \times A^2 - 0.010 \times B^2$$

اندازه مش را نشان می‌دهد. Span برای این پودر ۰/۲ محاسبه شد.

زاویه سکون پودر بهینه ۴۲ درجه محاسبه شد. چگالی توده‌ای پودر بهینه ۰/۷۹ محاسبه شد. با استفاده از فرمول ۲ نسبت هاسنر برای پودر نهایی ۱/۵۵ محاسبه شد. با توجه به فرمول ۳، شاخص تراکم‌پذیری پودر بهینه ۳۵ درصد است.

در معادله ۱، A زمان، B سرعت و C چرخش معکوس را نشان می‌دهد. با افزایش زمان، کاهش سرعت و وجود چرخش معکوس، توزیع اندازه ذره‌ای کمتری خواهیم داشت.

**کنترل کیفیت پودر بهینه**

درصد تجمعی وزن پودر روی الک‌ها در جدول ۶ آورده شده است. نمودار ۱ درصد تجمعی وزن پودر در برابر لگاریتم

جدول ۳. Span، D<sub>10</sub>، D<sub>50</sub> و D<sub>90</sub> محاسبه شده برای ۱۹ شرایط تعریف شده توسط نرم افزار

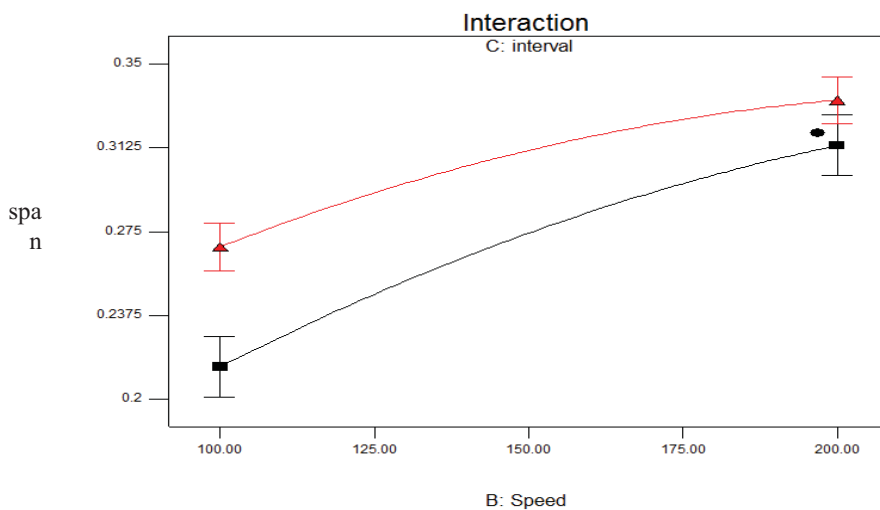
Runs	D <sub>90</sub>	D <sub>50</sub>	D <sub>10</sub>	Span
۱	۳/۲۶	۲/۸۲	۲/۵۸	۰/۲۴
۲	۳/۳۲	۲/۷۶	۲/۴۸	۰/۳۰
۳	۳/۲۴	۲/۷۲	۲/۳۶	۰/۳۲
۴	۳/۲۰	۲/۷۲	۲/۴۸	۰/۲۶
۵	۳/۲۵	۲/۸۲	۲/۴۰	۰/۳۰
۶	۳/۲۸	۲/۸۲	۲/۵۴	۰/۲۶
۷	۳/۲۱	۲/۷۶	۲/۵۰	۰/۲۶
۸	۳/۳۱	۲/۷۸	۲/۳۸	۰/۳۳
۹	۳/۲۸	۲/۷۵	۲/۵۴	۰/۲۷
۱۰	۳/۲۸	۲/۸۲	۲/۵۶	۰/۲۶
۱۱	۳/۲۴	۲/۷۶	۲/۴۱	۰/۳۰
۱۲	۳/۲۸	۲/۸۲	۲/۳۸	۰/۳۲
۱۳	۳/۲۸	۲/۷۶	۲/۴۸	۰/۲۹
۱۴	۳/۳۰	۲/۸۰	۲/۵۰	۰/۲۹
۱۵	۳/۲۴	۲/۷۶	۲/۳۸	۰/۳۱
۱۶	۳/۲۴	۲/۷۶	۲/۵۰	۰/۲۷
۱۷	۳/۲۶	۲/۷۶	۲/۵۰	۰/۲۸
۱۸	۳/۲۴	۲/۷۶	۲/۶۰	۰/۲۳
۱۹	۳/۲۵	۲/۸۴	۲/۳۶	۰/۳۱

جدول ۴. آنالیز واریانس برای اندازه گیری اندازه ذره‌ای

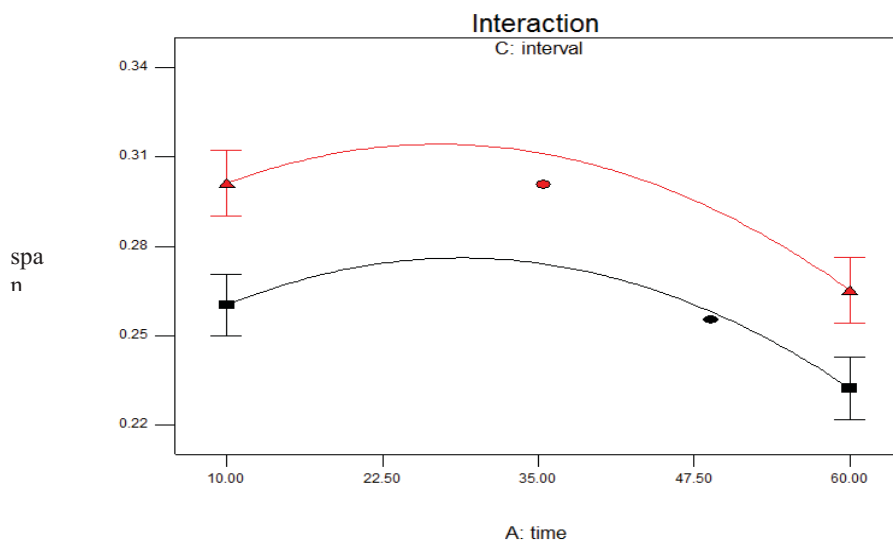
Source	Sum of squares	Mean squares	F-Value	p-value prob>f
Model	۰/۰۱۳	۰/۰۰۱۵۷	۲۸/۶۴	<۰/۰۰۰۱
A-Time	۰/۰۰۰۸۴۶	۰/۰۰۰۸۴۶	۱۵/۴۴	۰/۰۰۴۴
B-Speed	۰/۰۰۵۸۲	۰/۰۰۵۸۲	۱۰۶/۲۷	<۰/۰۰۰۱
C-Interval	۰/۰۰۲۶۱	۰/۰۰۲۶۱	۴۷/۶۸	۰/۰۰۰۱
AB	۰/۰۰۲۳۴	۰/۰۰۲۳۴	۴۲/۷۹	۰/۰۰۰۲
AC	۰/۰۰۰۰۲۲۶	۰/۰۰۰۰۲۲۶	۰/۴۱	۰/۵۴
BC	۰/۰۰۰۰۳۶۱	۰/۰۰۰۰۳۶۱	۶/۵۰	۰/۰۰۳
A <sup>2</sup>	۰/۰۰۰۲۴۲	۰/۰۰۰۲۴۲	۴۴/۱۸	۰/۰۰۰۲
B <sup>2</sup>	۰/۰۰۰۲۸۵	۰/۰۰۰۲۸۵	۵/۱۹	۰/۰۰۵
Residual	۰/۰۰۰۴۳۸	۰/۰۰۰۰۵۴۸		
Lack of fit	۰/۰۰۰۲۵۱	۰/۰۰۰۰۶۲۸	۱/۳۴	۰/۳۹
Pure Error	۰/۰۰۰۱۸۷	۰/۰۰۰۰۴۶۸		۰/۰۰۰۰۴۶۸
Core total	۰/۰۱۳			

جدول ۵. ضریب‌های همبستگی مدل ارائه‌شده توسط نرم‌افزار Design-Expert

squares	quantity
R-Squared	۰/۹۷
Adj R-Squared	۰/۹۳
Pred R-Squared	۰/۸۱
Adeq. precision	۱۷/۹۳

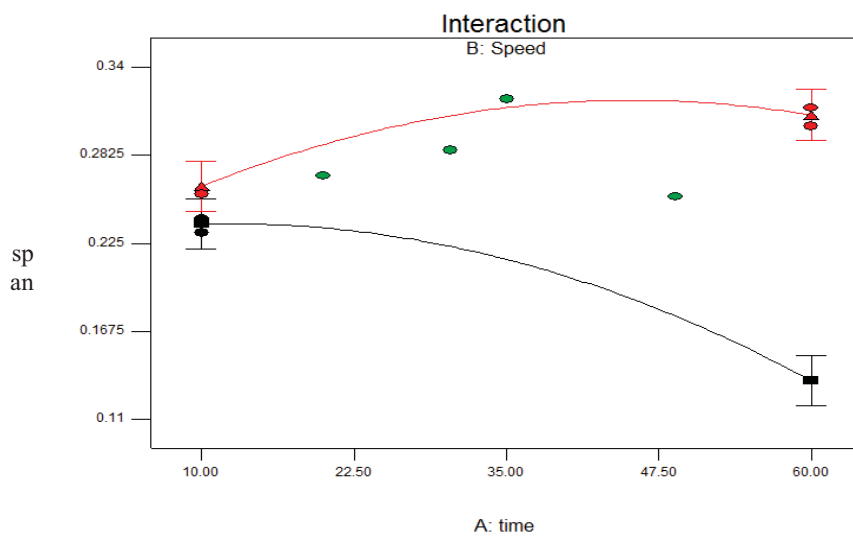


شکل ۱. تأثیر سرعت بر توزیع اندازه ذره‌ای در صورت وجود و عدم وجود چرخش معکوس

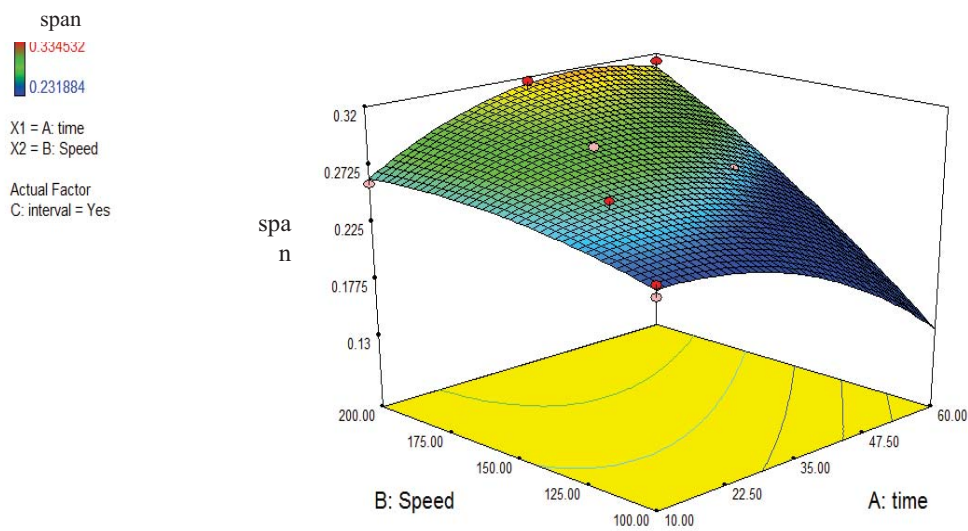


شکل ۲. تأثیر زمان بر توزیع اندازه ذره‌ای در صورت وجود و عدم وجود چرخش معکوس





شکل ۳. تأثیر زمان و سرعت بر توزیع اندازه ذره‌ای در صورت وجود و عدم چرخش معکوس



شکل ۴. تصویر سه‌بعدی تأثیر فاکتورهای زمان و سرعت بر توزیع اندازه ذره‌ای

## بحث و نتیجه گیری:

### تهیه پودر قهوه هسته خرما

یکی از راه‌های آماده‌سازی و تدبیر مواد طبیعی در فرآورده‌های طب سنتی ایرانی، قبل از آسیاب کردن، هسته‌ها باید به میزان کافی در حدی که خام یا سوخته نباشند حرارت ببینند. آسیاب برشی یکی از انواع آسیاب‌ها در داروسازی است که برای کاهش اندازه ذره‌ای مواد فیبری، قطعات گیاهی مثل ریشه و پوست نیز به کار می‌رود. مکانیسم کاهش اندازه ذره‌ای در این دستگاه، مکانیسم بریدن است (۱۴).

بنابراین در مرحله اول به منظور کاهش اندازه ذره‌ای هسته‌ها از آسیاب برشی استفاده شد. با توجه به اینکه در این آسیاب روند کاهش اندازه ذره‌ای ارتباط ضعیفی با زمان داشت، به منظور رسیدن به اندازه ذره‌ای کوچک‌تر و دامنه اندازه ذره‌ای مشخص‌تر و باریک‌تر، بعد از این دستگاه از دستگاه دیگری برای کاهش اندازه ذره‌ای استفاده شد. آسیاب گلوله‌ای چون کاهش اندازه ذره‌ای به دو روش ضربه و سایش انجام می‌شود و قابلیت صنعتی شدن را دارد با اهداف ما در این کار هم‌خوانی بیشتری داشت. بنابراین در مرحله دوم از دستگاه آسیاب گلوله‌ای برای کاهش اندازه ذره‌ای استفاده شد.

از آنجا که اندازه ذره‌ای در پودرها بر ویژگی‌های فرمولاسیون تأثیر می‌گذارد از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. به عنوان نمونه اندازه و شکل ذرات بر جریان‌پذیری و پرس‌پذیری پودر تأثیر دارد. هرچه ذرات کروی‌تر باشند، جریان‌پذیری مناسب‌تر است.

در نمونه‌های پودری با اندازه ذرات متفاوت، دو فاکتور

حائز اهمیت است: (۱) شکل (۲) محدوده اندازه ذرات. با دانستن این موارد می‌توان توزیع اندازه ذره‌ای و میانگین اندازه ذره‌ای را به دست آورد. با رسم نمودار تعداد یا وزن ذرات (مخصوصاً در روش الک کردن) در برابر محدوده اندازه آن‌ها و یا میانگین اندازه قطر آن‌ها، نمودار توزیع اندازه ذرات به دست می‌آید (۱۵).

Span یکی از روش‌های رایجی است که توزیع اندازه ذره‌ای را بیان می‌کند. به این منظور به دو عدد که بیانگر درشت‌ترین و ریزترین اندازه ذرات باشند نیاز هست که به ترتیب  $D_{90}$  و  $D_{10}$  اعداد مورد نظر هستند.  $D_{90}$  به این معناست که ۹۰ درصد ذرات اندازه‌ای کوچک‌تر و ۱۰ درصد ذرات اندازه‌ای بزرگ‌تر از این مقدار دارند.  $D_{10}$  هم به این معناست که ۱۰ درصد ذرات اندازه‌ای کمتر از این مقدار و ۹۰ درصد ذرات اندازه‌ای بیشتر از این مقدار دارند.  $D_{50}$  نیز میانه است. گزارش این سه عدد توزیع اندازه ذره‌ای را بهتر نشان می‌دهد (۲).

در این مطالعه به منظور بررسی میانگین اندازه ذره‌ای و توزیع آن Span محاسبه شد و بهینه‌سازی اندازه ذره‌ای بر اساس Span انجام شد.

همان‌طور که در قسمت‌های قبل گفته شد، از سه متغیر به عنوان متغیر وابسته در نظر گرفته شد. بر اساس اطلاعات زمان (A)، سرعت (B) و وجود یا عدم وجود چرخش معکوس (C) برای طراحی D-Optimal استفاده شد. Span حاصل از نرم‌افزار Design-Expert معادله زیر در قالب فاکتورهای کد شده ارائه شد.

معادله ۲:

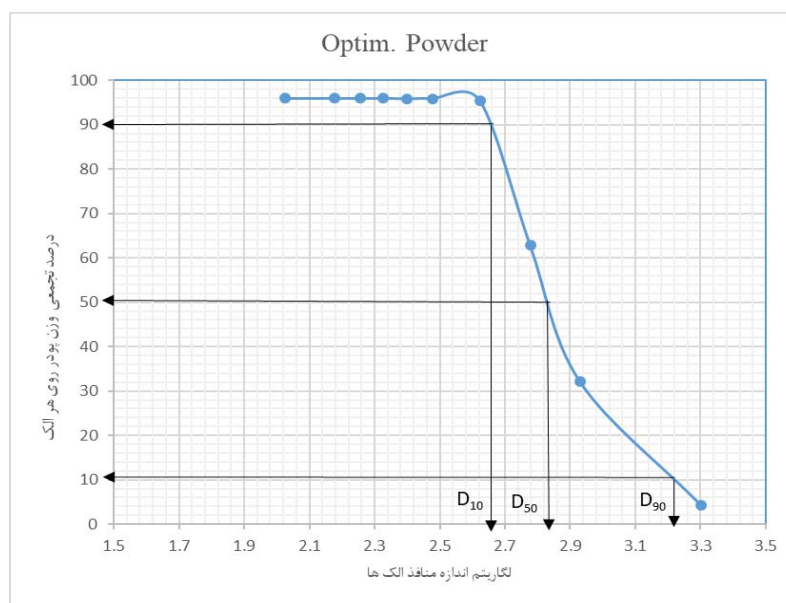
$$span = +0.29 - 0.016 \times A + 0.041 \times B + 0.081 \times C + 0.037 \times A \times B - 1.992E - 003 \times A \times C - 8.350E - 003 \times B \times C - 0.028 \times A^2 - 0.010 \times B^2$$

است، F-value برابر با ۲۸/۶۴ و p-value کمتر از ۰/۰۰۰۱ این مدل، نشان می‌دهد این مدل معنادار است. تنها ۰/۰۱ درصد احتمال دارد این عدد به خاطر noise باشد.

این معادله نشان می‌دهد که در صورت افزایش زمان و کاهش سرعت و در صورت داشتن چرخش معکوس، Span کمتری حاصل خواهد شد. همان‌طور که در جدول ۴ آمده

جدول ۶. درصد تجمعی وزن پودر روی هر الک برای نمونه بهینه

شماره مش	اندازه سوراخ الک	لگاریتم اندازه الک	وزن پودر	درصد وزنی پودر	درصد تجمعی
۱۰	۲۰۰۰	۳/۳۰	۲/۵۴	۴/۳۰	۴/۳۰
۲۰	۸۵۰	۲/۹۳	۱۳/۹۶	۲۷/۹۲	۳۲/۲۲
۳۰	۶۰۰	۲/۷۸	۱۵/۲۹	۳۰/۵۸	۶۲/۸۰
۴۰	۴۲۰	۲/۶۲	۱۶/۳۴	۳۲/۶۸	۹۵/۴۸
۵۰	۳۰۰	۲/۴۸	۰/۲۱	۰/۴۲	۹۵/۹۰
۶۰	۲۵۰	۲/۴۰	۰	۰	۹۵/۹۰
۷۰	۲۱۲	۲/۳۷	۰/۰۲	۰/۴۰	۹۵/۹۴
۸۰	۱۸۰	۲/۲۶	۰	۰	۹۵/۹۴
۱۰۰	۱۵۰	۲/۱۸	۰	۰	۹۵/۹۴
۱۵۰	۱۰۶	۲/۰۳	۰	۰	۹۵/۹۴



نمودار ۱. درصد تجمعی پودر روی هر الک در برابر لگاریتم اندازه منافذ الک‌ها

معنی‌دار نیست و این برای مدل مطلوب است. به عبارت دیگر تنها ۳۹/۱۸ درصد احتمال دارد این عدد مربوط به noise باشد. مقدار ۰/۸۱ برای Pred R-Squared در تناسب با Adj R-Squared هست که مقدارش ۰/۹۳ است. باز هم این عدد به نحوی نشان می‌دهد بین داده‌های آزمایشگاهی به دست آمده و

هرگاه مقادیر  $prob > f$  کمتر از ۰/۰۵ باشد فاکتورهای مستقل مدل، معنی‌دار هستند که در اینجا فاکتورهای مستقل A, B, C و تداخل این فاکتورها یعنی AB, BC معنی‌دار هستند. به دلیل اینکه مقدار F-value برای lack of fit مقدار ۱/۳۴ است، عدم تناسب داده‌های تجربی و داده‌های حاصل از مدل

### آزمون‌های کنترل کیفیت پودر بهینه

الک‌کردن در فارماکوپه روشی است که برای تعیین اندازه ذرات آورده شده است. الک با کوچک‌ترین اندازه در بالای ظرف جمع‌کننده قرار می‌گیرد و به ترتیب الک‌های با اندازه درشت‌تر روی آن قرار می‌گیرند. معمولاً از ۸-۶ الک استفاده می‌شود. اندازه سوراخ‌های الک بر اساس ضریب  $\sqrt{2}$  یا  $2\sqrt{2}$  افزایش می‌یابد. بعد از گذشت یک زمان مناسب، ذرات بر اساس قطر آن‌ها بر روی هر الک باقی می‌مانند. الک‌کردن تا زمانی ادامه یابد که کمتر از ۰/۲ درصد مواد در هر ۵ دقیقه از یک الک عبور کند (۱۴).

Span پودر بهینه ۰/۲ محاسبه شد که در مقایسه با span پودرهای تهیه‌شده با ۱۹ شرایط تعریف شده توسط نرم‌افزار کمترین مقدار را داشت.

با توجه به نتیجه‌ای که از اندازه‌گیری زاویه سکون برای نمونه پودر تهیه‌شده با شرایط بهینه به دست آمد، پودر در محدوده زاویه سکون پودرهای قابل‌عبور است (۱۶). البته مطمئناً می‌توان در مطالعات بعدی با تغییر مواد جانبی جریان‌پذیری مناسب‌تری را به دست آورد. چگالی توده‌ای یک پودر بستگی به آرایش ذرات و تغییرات آن طی فشرده‌شدن دارد. سهولت فشرده‌شدن پودر می‌تواند به‌عنوان یک روش غیرمستقیم برای کمی‌کردن جریان پودر استفاده شود. نسبت هاسنر پودر نهایی ۱/۵۵ است که این عدد نشان می‌دهد این پودر در محدوده پودر با جریان‌پذیری بسیار ضعیف قرار دارد.

بر اساس مقدار محاسبه‌شده شاخص تراکم‌پذیری برای پودر بهینه، این پودر در دسته پودر با جریان‌پذیری بسیار ضعیف قرار می‌گیرد (۱۶)؛ ترکیبات روغنی موجود در هسته که طی حرارت از بافت خارج شده‌اند باعث چسبندگی پودر و کاهش جریان‌پذیری آن می‌شود.

### دورنما

پودرهای دارویی یکی از مهم‌ترین و پرمصرف‌ترین اشکال دارویی طب سنتی و داروسازی نوین است. پودرها به‌عنوان فرآورده‌های نهایی و یا حد واسط در تهیه سایر اشکال دارویی بسیار مورد توجه‌اند. ویژگی‌های پودرها در فرآیندهای مختلف داروسازی از اصول بسیار مهم در تعیین موفقیت محصول

مدل پیشنهاد شده، ارتباط بسیار خوب و معناداری وجود دارد. Adeq. precision نسبت سیگنال به noise را نشان می‌دهد که در صورتی که این نسبت بیشتر از ۴ باشد مطلوب است. که در این مدل مقدار آن ۱۷/۹۳ است و این عدد بیانگر این است که نسبت سیگنال به noise مقادیر ارائه شده، به‌صورت آماری معنادار است.

با بررسی شکل‌های ۱ تا ۴ می‌توان به تأثیر هرکدام از فاکتورهای مستقل بر توزیع اندازه ذره‌ای و تداخل بین فاکتورهای مستقل پی برد و با در نظر گرفتن این عوامل به سطح مطلوب‌تری از پاسخ موردنظر رسید.

به‌دلیل اینکه دو نمودار موجود در شکل ۱ موازی‌اند تداخلی بین سرعت و چرخش معکوس وجود ندارد. یعنی بدون در نظر گرفتن وجود یا عدم وجود چرخش معکوس، توزیع اندازه ذره‌ای با افزایش سرعت بیشتر شده است. اما در کل توزیع اندازه ذره‌ای در صورت وجود چرخش معکوس، کمتر از زمانی است که این عامل وجود نداشته باشد.

در شکل ۲ دو نمودار توزیع اندازه ذره‌ای-زمان در هر دو شرایط چرخش یا عدم چرخش با افزایش زمان به موازات هم‌دیگر پایین آمده‌اند. این به این معنی است که چرخش معکوس، تداخلی در اثر زمان بر توزیع اندازه ذره‌ای ندارد و با افزایش زمان، توزیع اندازه ذره‌ای کاهش می‌یابد؛ هرچند در صورت وجود چرخش معکوس توزیع اندازه ذره‌ای کمتر بوده است.

شکل ۳ تداخل بین سرعت و زمان بر توزیع اندازه ذره‌ای را نشان می‌دهد. در صورتی که مدت زمان آسیاب بیشتر باشد، سرعت بیشتر منجر به توزیع اندازه ذره‌ای بیشتر نسبت به سرعت کمتر می‌شود. اما در مدت زمان کمتر، سرعت زیاد یا کم تفاوت چندانی در توزیع اندازه ذره‌ای ایجاد نمی‌کنند. در واقع با افزایش زمان تفاوت بین توزیع اندازه ذره‌ای در سرعت کم و زیاد مشخص‌تر است.

بر اساس نمودار سه‌بعدی، کمترین توزیع اندازه ذره‌ای زمانی به دست می‌آید که زمان بیشتر و سرعت کمتر باشد. به‌عبارتی برای داشتن اندازه ذره‌ای کمتر بهتر است زمان بیشتر و سرعت کمتر باشد.

محققان این حوزه بوده است. روش‌های استاندارد که مورد قبول مجامع علمی قرار گیرد می‌تواند تضمین‌کننده حضور فرآورده‌های طب سنتی ایران در بازار باشد. این مطالعه نمونه‌ای از به‌کارگیری رویکرد داروسازی نوین در تهیه فرمولاسیون‌های نهایی و حد واسط از فرآورده‌های طب سنتی است.

### تشکر و قدردانی:

این مقاله بخشی از پایان‌نامه دکتری حرفه‌ای داروسازی خانم مستوره نظری با شماره طرح پژوهشی (۱۵۱۳۱) معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شیراز است. همچنین نویسندگان مقاله تشکر خود را از خانم صدیقه خادیمیان کارشناس گیاهان دارویی گروه داروسازی سنتی دانشکده داروسازی شیراز بابت شناسایی و شماره‌گذاری هرباریوم گیاه مورد مطالعه ابراز می‌دارند.

است. داروسازی سنتی ایران سرشار از انواع پودرهای دارویی است که می‌توانند در بسیاری از شکل‌های نوین امروزی مورد استفاده بیماران قرار گیرند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که می‌توان یک روش کاهش اندازه ذره‌ای پودر هسته خرمای بوداده بر اساس پیش‌بینی حاصل از مدل ریاضی داشت. پودر حاصل می‌تواند به‌عنوان یک محصول نهایی و یا یک محصول حد واسط در صنایع دارویی و غذایی مورد استفاده قرار گیرد. به‌طور کلی و با بررسی تمامی نتایج به‌نظر می‌رسد پودر به‌دست آمده ضمن داشتن اندازه ذرای و توزیع اندازه ذره‌ای مناسب دارای خصوصیات قابل‌قبول جریان‌پذیری برای نوین‌سازی فرآورده طب سنتی مذکور است. همچنین روش به‌کار رفته در این مطالعه می‌تواند الگوی مناسبی برای سایر فرآورده‌های طب سنتی باشد که در فرآیند تهیه، نیاز به تدبیر دارند. ایجاد فرآیندهای نوین برای به‌روز رسانی و قابلیت عرضه فرآورده‌های سنتی و بومی همواره یکی از دغدغه‌های

**References:**

1. Devshony S, Eteshola E, Shani A. Characteristics and some potential applications of date palm (*Phoenix dactylifera* L.) seeds and seed oil. *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 1992 Jun;69(6):595-7.
2. Khaliq T, Sarfraz M, Ashraf MA. Recent progress for the utilization of *Curcuma longa*, *Piper nigrum* and *Phoenix dactylifera* seeds against type 2 diabetes. *West Indian Medical Journal*. 2015 Dec;64(5):527.
3. Hashempoor M, Sanei Shariat Panahi M, Daneshvar MH. Identification of date palm cultivars in Khozestan province (Shadegan). *Iranian Journal of Agriculture Science*. 2003;34(3):749-55.
4. Ataye Salehi E, Hadad Khodaparast MH, Lame SH, Habibi Najafi MB, Fatemi SH. Determination of chemical composition and fatty acids profile of date seed. *Journal of Food Science and Technology*. 2010;7(4):81-6.
5. Afiq MA, Rahman RA, Man YC, Al-Kahtani HA, Mansor TS. Date seed and date seed oil. *International Food Research Journal*. 2013 Sep 1;20(5):2035.
6. Shokrollahi F, Taghizadeh M, Kocheiki A, Hadad Khodaparast MH. Investigation of physicochemical properties of crust and core dietary fiber from date seed. *Journal of Food Science and Technology*. 2015;12(48):153-61.
7. Besbes S, Blecker C, Deroanne C, Bahloul N, Lognay G, Drira NE, et al. Date seed oil: Phenolic, tocopherol and sterol profiles. *Journal of Food Lipids*. 2004;11(4):251-65.
8. Al-Farsi MA, Lee CY. Optimization of phenolics and dietary fibre extraction from date seeds. *Food Chemistry*. 2008;108(3):977-85.
9. Bokhari NA, Perveen K. In vitro inhibition potential of *Phoenix dactylifera* L. extracts on the growth of pathogenic fungi. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2012;6(6):1083-8.
10. El Fouhil AF, Ahmed AM, Atteya M, Mohamed RA, Moustafa AS, Darwish HH. An extract from date seeds stimulates endogenous insulin secretion in streptozotocin-induced type I diabetic rats. *Functional Foods in Health and Disease*. 2013;3(11):441-6.
11. Hasan M, Mohieldein A. In vivo evaluation of anti diabetic, hypolipidemic, antioxidative activities of Saudi date seed extract on streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016;10(3):FF06.
12. Cohen S, Booth Jr GH. Gastric acid secretion and lower-esophageal-sphincter pressure in response to coffee and caffeine. *New England Journal of Medicine*. 1975;293(18):897-9.
13. Habib HM, Ibrahim WH. Effect of date seeds on oxidative damage and antioxidant status in vivo. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2011;91(9):1674-9.
14. Alton ME, Taylor KMG. *Aulton's Pharmaceuics: The design and manufacture of medicines*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2013.
15. Sweetman SC. *Martindale*. London: Pharmaceutical Press; 2009.
16. Czworka FVP. *United States pharmacopeia (USP-41) and the national formulary (NF-36)*. Rockville: United States Pharmacopeial Convention; 2016.