



مدل سازی رهایش دارو از سامانه نوین پلیمری پاسخگو به دما

Drug Release Modeling from a Novel Temperature-responsive Polymeric System

محمد سیروس آذر^{۱*}، هاجر جعفری عنصررودی^۱، مهرداد کوبکی^۲

۱- اردبیل، دانشگاه محقق اردبیلی، دانشکده فنی و مهندسی، گروه مهندسی شیمی، صندوق پستی ۵۶۱۹۹/۱۳۳۶۷

۲- تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده فنی و مهندسی، گروه مهندسی پلیمر، صندوق پستی ۱۴۱۵۵/۱۴۳

دریافت: ۸۵/۶/۱۱، پذیرش: ۸۵/۱۱/۷

چکیده

امروزه سامانه‌های دارورسانی هوشمند پاسخگو به عوامل محرک کاربردهای متعددی را در زمینه علوم و مهندسی داروسازی دارند. این قبیل سامانه‌ها به واسطه تغییر در مقدار عامل محرک اعمال شونده بر آنها از قبیل دما، فشار، pH، نور، میدان‌های الکتریکی و مغناطیسی ماده دارویی را حسب نیاز و به طور هوشمند در بدن آزاد می‌کنند. از میان این سامانه‌های دارورسانی هوشمند، بیشترین پژوهش‌ها روی سامانه‌های هوشمند پاسخگو به دما انجام شده است. در تهیه این قبیل سامانه‌ها اغلب از مواد پلیمری و هیدروژل‌های هوشمند استفاده می‌شود. با توجه به این که مواد پلیمری هوشمند پاسخگو به دما و همچنین سامانه‌های مبتنی بر آنها، علاوه بر دما به سایر محرک‌ها نیز پاسخگو هستند، بنابراین در عمل و به واسطه اثر سایر محرک‌ها، عملاً پاسخگویی سامانه با اختلال مواجه شده و رهایش مطلوب و مورد نظر دارو از آنها انجام نمی‌شود. افزون بر این، روابط ریاضی حاکم بر پاسخگویی آنها اغلب پیچیده و شامل روابط ریاضی دشوار است. از این رو در پژوهش حاضر، یک سامانه دارورسانی هوشمند پاسخگو به دما معرفی می‌شود که در آن رهایش دارو تنها در اثر تغییر دمای محیط آزادسازی است، در ضمن روابط ریاضی حاکم بر آن به طور قابل ملاحظه‌ای ساده است. سامانه مورد نظر که دارای ساختار صفحه‌ای شکل مرکب از سه لایه است، در حالت شبه پایا مدل سازی شده و چگونگی اثر عوامل و مشخصه‌های اساسی سامانه روی پاسخگویی آن بررسی شده است. بر اساس نتایج حاصل از مدل‌سازی سامانه معلوم شد که نحوه پاسخگویی سامانه به نوع مواد تشکیل دهنده لایه‌های مختلف آن (و خواص فیزیکی و شیمیایی آنها)، ابعاد سامانه و سایر عوامل وابسته به آن بستگی دارد. به کمک نتایج حاصل می‌توان سامانه‌های دارورسانی هوشمند پاسخگو به عامل محرک دما را با ویژگی‌های مطلوب و مورد نظر طراحی و تولید کرد.

مقدمه

مثبت سینتیک دارو (pharmacokinetic effect)، کاهش دفعات مصرف دارو، تنظیم سطح نوسانات مقدار دارو در خون، کاهش آثار جانبی، کاهش مقدار تجمع و انباشت دارو در بدن، بهبود و اصلاح زیست دسترس پذیری (bioavailability) برخی از داروها و در نهایت افزایش بازدهی

سامانه‌های آزادسازی کنترل شده دارو (controlled drug delivery system, CDDS)، ابزار نوین رهایش مواد دارویی در بدن انسان به شمار می‌روند و کاربردهای فراوان و متعددی را در زمینه علوم و فناوری داروسازی یافته‌اند. این سامانه‌ها مزایای فراوانی را از جمله ایجاد آثار

واژه‌های کلیدی

سامانه آزادسازی دارو، هیدروژل هوشمند، مدل سازی، انتقال گرما و جرم، پلیمر

Key Words

drug delivery system, smart hydrogel, modeling, heat and mass transfer, polymer

* مسئول مکاتبات، پیام‌نگار: sirousazar@uma.ac.ir

هیدروژلی حساس به دما شناخته شده است، به نحو چشمگیری به غلظت نمک NaCl موجود در محیط و همچنین فشار محیط حساس است و ساز و کار پاسخگویی آن علاوه بر دما، تحت تأثیر تغییر این عوامل محرک نیز قرار می گیرد [۹، ۱۰].

حساس بودن هیدروژل های پاسخگو به دما در برابر عوامل محرک خارجی، به دلیل وجود علائم (signals) زیستی متعدد در بدن انسان، استفاده از آنها را در تهیه سامانه های دارورسانی هوشمند پاسخگو به دما محدود می کند. سامانه های دارورسانی هوشمند مبتنی بر هیدروژل های حساس به دما، نه تنها از لحاظ تحلیلی و نظری شامل روابط نسبتاً پیچیده ای هستند، بلکه اغلب در عمل به دلیل اثرگذاری سایر عوامل محرک بر ساز و کار کارایی رهایش دارو از آنها، الگوی رهایش متفاوتی نسبت به الگوی از پیش تعیین شده نشان می دهند و عملاً با مفهوم پایه ای CDDS ها و سامانه های دارورسانی هوشمند (رهایش قابل پیش بینی دارو) هم خوانی ندارند.

در این پژوهش، سامانه نوین دارورسانی هوشمند پاسخگو به دما معرفی می شود که در آن رهایش دارو (یا هر جزء فعال دیگر) تنها تحت تأثیر عامل محرک دماست، در نتیجه روابط رهایش حاکم بر آن به طور قابل توجهی ساده است. در این سامانه، برخلاف سایر سامانه های هوشمند پاسخگو به دما، که در آنها از خواص متعدد پلیمرها و هیدروژل های هوشمند از قبیل تغییرات تورمی شبکه، انتقال فاز سل - ژل، دمای انتقال شیشه ای و دمای ذوب بلوری استفاده می شود [۲]، دارو با ساز و کار نفوذ و به واسطه تغییر فاز جامد - مایع لایه میانی، که در میان هسته دارویی و لایه محافظت کننده بیرونی سامانه قرار می گیرد، آزاد می شود. سامانه مورد نظر تنها در اثر تغییرات دمای محیط، دارو را به طور روشن - خاموش (on-off)، آزاد می کند، به این حالت که اگر دمای محیط به دمایی بیشتر از دمای مورد نظر برای شروع رهایش (T_{set}) برسد، رهایش دارو انجام شده (حالت on) و در حالتی که دما به زیر T_{set} کاهش یابد، آزاد شدن آن متوقف می شود (حالت off).

معرفی سامانه

سامانه مورد نظر از لحاظ ساختاری، از سه بخش کاملاً مجزا از هم تشکیل شده است که عبارتند از: هسته مرکزی دارویی، لایه تغییر فازدهنده میانی و لایه محافظ پلیمری بیرونی. بخش های مختلف این سامانه به طور متوالی و پشت سر هم قرار گرفته، دارای ساختاری مشابه سامانه های رهایش کنترل شده مخزنی چندلایه است. بخش مهم و اساسی این سامانه که به عنوان حسگر دمایی عمل کرده، قابلیت پاسخ دهی را در برابر تغییرات دما ایجاد می کند، لایه میانی است. این لایه

درمان در مقایسه با سامانه های متداول دارورسانی موجب می شوند [۱]. اساس فناوری CDDS ها به طور نظری بر رهایش دارو در مکان و زمان مشخص و منطبق بر الگوی رهایش ویژه از پیش تعیین شده استوار است [۲]. به تازگی از میان CDDS های موجود، سامانه های دارورسانی پیشرفته ای با عنوان سامانه های رهایش حساس به شرایط محیط یا عوامل محرک خارجی مطرح شده اند که به نحو مطلوبی دارای تمام ویژگی های یاد شده هستند. مبنای اساسی این قبیل سامانه ها بر پایه استفاده از خواص منحصر به فرد هیدروژل های حساس به عامل محرک خارجی استوار است [۳، ۴].

در حالت کلی، هیدروژل ها شبکه های پلیمری آبدوست و دارای ساختار سه بعدی هستند که با برقراری اتصالات عرضی بین زنجیری از نوع پیوندهای کووالانسی، هیدروژنی، برهم کنش های واندروالسی یا اتصالات فیزیکی شبکه ای شده و با حفظ شکل اولیه، مقدار فراوانی از آب یا محلول های آبی پیرامون خود را جذب می کنند [۵، ۳].

هیدروژل های حساس به شرایط محیط، قابلیت پاسخگویی به تغییرات را در شرایط محیط بیرونی دارند. این ترکیبات تغییرات بارزی را در رفتار تورمی، ساختار شبکه یا قدرت کششی در پاسخ به تغییرات عامل محرک خارجی نظیر دما، pH، فشار، نور، میدان های الکتریکی و مغناطیسی و همچنین وجود برخی مولکول های ویژه از قبیل گلوکوز و پاتن ها نشان می دهند [۳، ۴، ۶]. این قبیل هیدروژل های حساس به محیط، هیدروژل های هوشمند نامیده می شوند [۷].

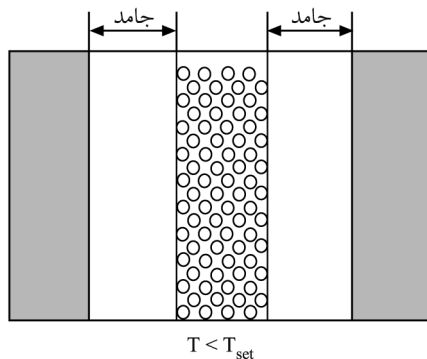
هیدروژل های هوشمند حساس به دما، بزرگترین و متداولترین گروه از هیدروژل های پاسخگو به تحریک خارجی هستند که در زمینه پژوهش های مرتبط با فناوری CDDS ها، بیشترین مطالعات روی آنها انجام شده است [۸].

استفاده از دما به عنوان محرک زیستی، به دلیل این واقعیت که دمای بدن انسان در مجاورت عوامل بیماری زا و تب زا از دمای طبیعی (37°C) تغییر می کند، مورد توجه است. این تغییرات به عنوان عامل محرک مناسب، رهایش دارو را در سامانه های مختلف رهایش دارویی پاسخگو به دما در مورد بیماری های همراه با تب فراهم می کند [۲].

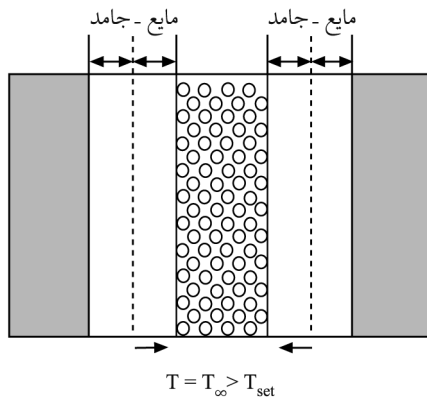
با تمام قابلیت هایی که هیدروژل های حساس به دما در تهیه سامانه های دارورسانی هوشمند دارند، با این حال در برخی موارد کارایی نسبتاً نامطلوبی نشان می دهند. در حالت کلی، اغلب هیدروژل های حساس به دما، تنها به دما حساس نیستند، بلکه سایر عوامل محرک از قبیل pH، قدرت یونی، فشار و غلظت مواد موجود در محیط نیز بر چگونگی پاسخگویی آنها اثر می گذارند.

برای مثال، پلی N-ایزوپروپیل آکریل آمید (PNIPAAm) که به عنوان

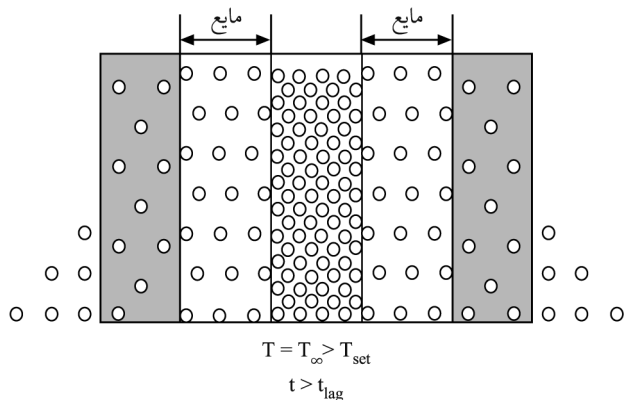
محافظ است. این دو پدیده به طور متوالی اتفاق می افتد و تا زمانی که لایه میانی کاملاً ذوب نشده باشد، دارویی از آن عبور نخواهد کرد. پس از تغییر فاز کامل لایه میانی (در زمان $t = t_{lag}$)، فرایند نفوذ آغاز و پس از آن دارو در محیط آزاد می شود. شکل ۲ نحوه عکس العمل سامانه به تغییرات دمای محیط در حالت رهایش (on) را در زمان های مختلف نشان می دهد.



(الف)



(ب)



(ج)

شکل ۲- پاسخ سامانه به تغییرات دمای محیط در حالت on.

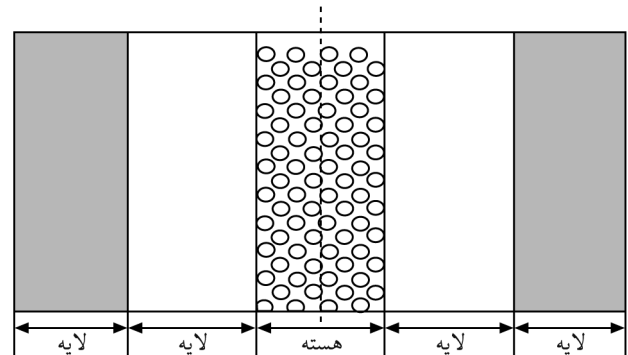
باید در دمای T_{set} تغییر فاز جامد - مایع را متحمل شود و به عبارت دیگر دمای ذوب آن (T_m)، برابر دمای مقرر برای شروع رهایش (T_{set}) باشد. این لایه همچنین باید قابلیت عبوردهی دارو را از خود، در حالت مایع داشته باشد و در حالت جامد به عنوان سد در برابر عبور آن عمل کند. هسته مرکزی دارو، منبع بی نهایت دارویی در نظر گرفته شده، فرض می شود که غلظت دارو در آن همواره برابر غلظت اشباع (C_s) باشد. در مورد لایه پلیمری بیرونی نیز که به عنوان لایه محافظ سامانه استفاده می شود، فرض بر این است که قابلیت عبوردهی دارو و قابلیت حفظ شکل و ساختار کلی سامانه را برای مدت زمان طولانی داراست. همچنین محیط رهایش، محیطی نامحدود در نظر گرفته می شود که غلظت دارو در آن همواره در حدود صفر است. نحوه کارایی سامانه بر پایه تغییر فاز جامد - مایع لایه میانی و نفوذ دارو از آن (در حالت مایع) استوار است. شکل ۱، اجزای تشکیل دهنده و نحوه قرار گرفتن آنها را به طور طرح وار برای سامانه صفحه ای شکل (در مختصات کارترین) نشان می دهد. برای بیان نحوه رهایش دارو بر اساس تغییرات دمای محیط، این سامانه در دو حالت انجام رهایش (on) و قطع رهایش (off) بررسی می شود.

نحوه کارایی سامانه

حالت رهایش (on)

فرض کنید سامانه مورد نظر در محیط رهایش با دمایی کمتر از T_{set} قرار دارد و از لحاظ گرمایی با آن به تعادل رسیده است. در حالتی که در لحظه ای مشخص ($t=0$) دمای محیط به طور آنی به دمایی بیشتر از T_{set} یعنی T_{∞} برسد، بر اساس فرضیات انجام شده برای سامانه، وقوع دو پدیده زیر اجتناب ناپذیر است:

پدیده اول ذوب شدن تدریجی لایه میانی به واسطه انتقال گرما از محیط به درون سامانه و پدیده دوم نفوذ دارو از میان لایه میانی مذاب و لایه



شکل ۱- نمای برش خورده سامانه و نحوه آرایش لایه های آن.

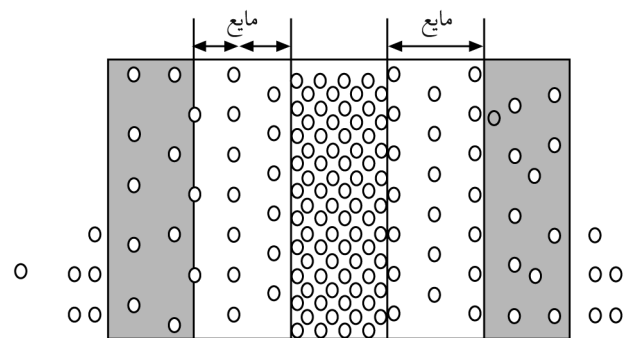
حالت قطع رهایش (off)

فرض کنید مدتی پس از آغاز رهایش، در لحظه ای مشخص مانند t_e ($t_e > t_{lag}$) دمای محیط رهایش به طور ناگهانی از T_∞ که بزرگتر از T_{set} است، به دمایی کمتر از T_{set} (T_∞) کاهش یابد. در این حالت پدیده سرد شدن و انجماد لایه میانی به واسطه انتقال گرما از سامانه به محیط و در نتیجه کاهش مقدار رهایش دارو به دلیل تشکیل لایه منجمد در مرز لایه میانی و لایه محافظ و ممانعت از نفوذ دارو از لایه میانی به لایه محافظ اتفاق می افتد. بر خلاف حالت on، این دو پدیده به طور موازی و هم زمان رخ می دهند. به این شکل که به محض تشکیل اولین لایه جامد در سطح مشترک لایه میانی با لایه محافظ، فرایند نفوذ دارو از لایه میانی به لایه محافظ متوقف می شود، ولی نفوذ بخشی از داروی موجود در لایه محافظ به محیط هم چنان ادامه می یابد. همان طور که در شکل ۳ نشان داده شده است، با گذشت زمان در حالت off وسعت ناحیه جامد در لایه میانی افزایش می یابد و در عین حال مقدار آزاد شدن داروی موجود در لایه میانی نیز کاهش می یابد.

با توجه به نحوه کارایی سامانه، بدیهی است که پاسخ دهی آن به تغییرات دمای محیط در هر دو حالت on و off با تاخیر زمانی انجام می شود. در شرایط ایده آل انتظار می رود که به محض افزایش دمای محیط به بالای T_{set} ، بلافاصله رهایش دارو در محیط آغاز شود و در حالتی که دما به زیر T_{set} انتقال یابد، رهایش به طور آنی متوقف شود. در حالی که در عمل، به دلیل مقاومت های موجود در برابر انتقال گرما و جرم، تاخیر زمانی در پاسخگویی سامانه وجود دارد. یکی از اهداف اساسی این پژوهش، بررسی تأخیر زمانی سامانه در پاسخگویی و همچنین تعیین سرعت رهایش دارو در هر دو حالت on (رهایش با تأخیر) و off (رهایش ناخواسته) است.

مدل سازی کارایی سامانه

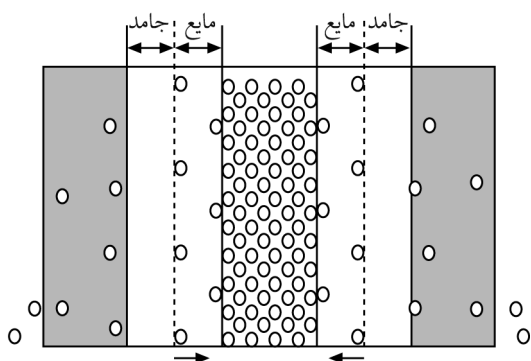
به منظور تعیین نحوه پاسخ دهی سامانه به تغییرات دمای محیط و انجام مدل سازی آن، معادلات انتقال گرما و جرم حاکم بر سامانه در حالت شبه پایا حل می شود. با فرض حاکم بودن حالت شبه پایا می توان در هر لحظه پروفیل های دما و همچنین غلظت دارو را در تمام لایه های سامانه به طور خطی در نظر گرفت. با حل معادلات انتقال گرما می توان تأخیر زمانی سامانه در پاسخ به تغییرات دمای محیط و با حل معادلات انتقال جرم می توان سینتیک رهایش دارو را از سامانه معین کرد. به منظور تحلیل معادلات انتقال گرما و جرم، با توجه به متقارن بودن سامانه نسبت به مرکز هسته دارویی، روی یک نیمه از سامانه تمرکز می شود. برای سهولت در حل معادلات، مبدأ مختصات مکانی (x) را در سطح مشترک



$$T = T_\infty < T_{set}$$

$$t_1 = t_e$$

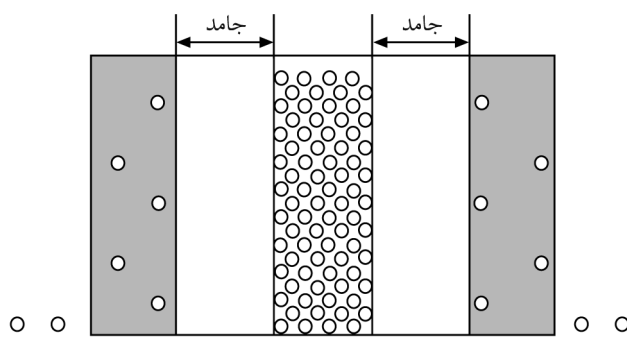
(الف)



$$T = T_\infty < T_{set}$$

$$t_1 > t_e$$

(ب)



$$T = T_\infty < T_{set}$$

$$t_1 > t_2$$

(ج)

شکل ۳- پاسخ سامانه به تغییرات دمای محیط در حالت off.

لایه محافظ و لایه میانی انتخاب کرده ($x = 0$) و جهت مثبت محور x به سمت مرکز سامانه اختیار می شود. بر این اساس و با انتخاب پارامترهایی

$$T_s(x,t) = C_5(t)x + C_6(t) \quad S(t) \leq x \leq L_1 \quad (3)$$

$$T_d(x,t) = C_7(t)x + C_8(t) \quad L_1 \leq x \leq L_2 \quad (4)$$

در معادلات (۱) تا (۴)، $C_1(t) - C_8(t)$ توابع نامشخصی از متغیر زمان هستند. برای تعیین این توابع، باید شرایط مرزی و اولیه حاکم بر سامانه را در معادلات (۱) تا (۴) اعمال کرد. بر اساس فرضیات انجام شده مورد سامانه، شرایط مرزی و اولیه به شکل زیر قابل بیان است:

$$T_p(-L_3,t) = T_\infty \quad (5)$$

$$T_p(0,t) = T_1(0,t) \quad (6)$$

$$k_p \frac{\partial T_p(0,t)}{\partial x} = k_1 \frac{\partial T_1(0,t)}{\partial x} \quad (7)$$

$$T_1(S(t),t) = T_s(S(t),t) = T_m \quad (8)$$

$$k_s \frac{\partial T_s(S(t),t)}{\partial x} - k_1 \frac{\partial T_1(S(t),t)}{\partial x} = \rho L \frac{dS(t)}{dt} \quad (9)$$

$$T_d(L_1,t) = T_s(L_1,t) \quad (10)$$

$$k_s \frac{\partial T_s(L_1,t)}{\partial x} = k_d \frac{\partial T_d(L_1,t)}{\partial x} \quad (11)$$

$$\frac{\partial T_d(L_2,t)}{\partial x} = 0 \quad (12)$$

$$S(0) = 0 \quad (13)$$

معادلات (۵) تا (۱۲) شرایط مرزی و معادله (۱۳) شرط اولیه حاکم بر سامانه را نشان می دهند. در این معادلات، k_p ، k_1 ، k_s و k_d به ترتیب ضرایب رسانندگی گرمایی لایه محافظ، لایه میانی در حالت مایع، لایه میانی در حالت جامد و هسته دارویی هستند. همچنین T_m ، ρ و L نیز به ترتیب دمای ذوب، چگالی و گرمای نهان ذوب ماده یا مواد تشکیل دهنده لایه میانی هستند.

معادلات (۷)، (۹) و (۱۱) به ترتیب با نوشتن موازنه گرمایی و با فرض

برای نمایش مرزهای سامانه (مطابق شکل ۴) فاصله سطح مشترک لایه میانی و هسته دارویی، مرکز سامانه و سطح مشترک لایه محافظ با محیط به ترتیب برابر L_1 ، L_2 و $-L_3$ است. همچنین، موقعیت سطح مشترک لایه میانی مذاب و منجمد را که سطحی متحرک و متغیر با زمان حین تغییر فاز لایه میانی است، با $S(t)$ نشان داده می شود. با انتخاب این پارامترها تحلیل معادلات انتقال گرما و جرم در دو حالت on و off به طور مجزا بررسی می شود.

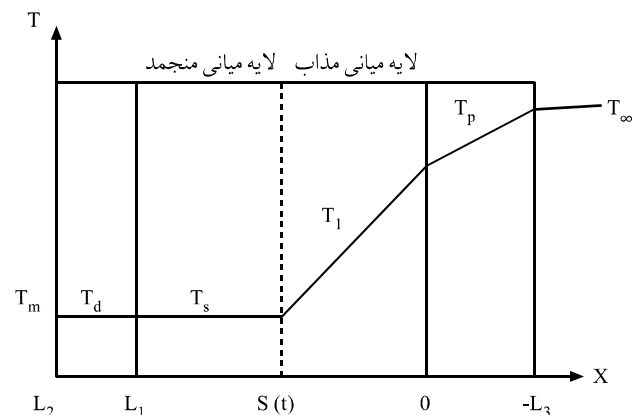
مدل سازی در حالت رهایش (on)

تحلیل معادلات انتقال گرما

برای بررسی کارایی سامانه از نظر گرمایی در حالت on، فرض می شود که در لحظه $t=0$ دمای محیط رهایش به طور ناگهانی از دمایی کمتر از T_{set} به دمای بیشتر از آن (T_∞) رسیده، در آن دما ثابت بماند. در این لحظه ($t=0$) همچنین فرض می شود که موقعیت سطح متحرک بین فاز جامد - مایع در لایه میانی ($S(t)$) در نقطه $x=0$ قرار دارد. بدیهی است به مرور زمان و به واسطه پدیده انتقال گرما، وسعت ناحیه مایع از لایه میانی افزایش یافته و تابع $S(t)$ در جهت محور x و در محدوده 0 تا L_1 تغییر می کند. اگر دمای بخش های مایع و جامد لایه میانی به ترتیب با T_1 و T_s و همچنین دمای لایه محافظ و هسته دارویی به ترتیب با T_p و T_d نشان داده شود، بر اساس فرض حاکم بودن حالت شبه پایا، دما در تمام لایه ها در لحظه مشخصی مانند t ، بر حسب متغیر مکانی (x) خطی خواهد بود:

$$T_p(x,t) = C_1(t)x + C_2(t) \quad -L_3 \leq x \leq 0 \quad (1)$$

$$T_1(x,t) = C_3(t)x + C_4(t) \quad 0 \leq x \leq S(t) \quad (2)$$



شکل ۴- موقعیت لایه های سامانه و پروفیل های دما در آنها.

زیر به دست می آید:

$$S(t) = \frac{-k_1 L_3}{k_p} \pm \sqrt{\left(\frac{k_1 L_3}{k_p}\right)^2 + 2\alpha t} \quad 0 \leq t \leq t_{lag} \quad (18)$$

که در آن، α پارامتری است که به شکل زیر تعریف شده است:

$$\alpha = \frac{k_1(T_\infty - T_m)}{\rho L} \quad (19)$$

با توجه به این که $S(t)$ همواره در محدوده 0 تا L_1 متغیر است، بنابراین معادله (۱۸) باید همواره مقداری مثبت داشته باشد. از این رو، تنها جواب زیر برای $S(t)$ قابل قبول است:

$$S(t) = \frac{-k_1 L_3}{k_p} + \sqrt{\left(\frac{k_1 L_3}{k_p}\right)^2 + 2\alpha t} \quad 0 \leq t \leq t_{lag} \quad (20)$$

با مساوی قرار دادن معادله (۲۰) با L_1 ، t_{lag} به شکل زیر به دست می آید:

$$t_{lag} = \frac{L_1^2}{2\alpha} + \frac{k_1}{k_p} \frac{L_1 L_3}{\alpha} \quad (21)$$

تحلیل معادلات انتقال جرم

با توجه به فرضیات انجام شده در مورد سامانه، بدیهی است که تا قبل از ذوب شدن کامل لایه میانی، دارو از سامانه آزاد نمی شود. در واقع پاسخ سامانه (آزاد شدن دارو) پس از بروز تغییرات در محیط (در لحظه $t=0$)، پس از گذشت زمانی معادل t_{lag} اتفاق می افتد. در این بخش تلاش می شود تا مقدار داروی آزاد شده از سامانه در زمان های بزرگتر از t_{lag} به دست آید. برای این منظور باید معادلات انتقال جرم حاکم بر سامانه در حالت شبه پایا تحلیل شود.

با در نظر گرفتن هسته دارویی و محیط رهایش به عنوان منبع نامحدود (infinite source) و چاه نامحدود (infinite sink)، می توان در تمام مدت انجام رهایش، غلظت دارو را در آنها به ترتیب برابر غلظت اشباع C_s و صفر در نظر گرفت. همچنین بر اساس فرض حاکم بودن حالت شبه پایا، می توان در هر لحظه پروفیل های غلظت در لایه محافظ (C_p) و لایه میانی مایع شده (C_1) را توابعی خطی از متغیر مکان (x) در نظر گرفت (شکل ۵). از این رو معادلات غلظت را می توان در لحظه t برای لایه های یادشده به شکل زیر نوشت:

$$C_p(x, t) = E_1(t)x + E_2(t) \quad -L_3 \leq x \leq 0 \quad (22)$$

پایداری گرمایی در مرزها، حول نقاط x برابر با 0، $S(t)$ و L_1 به دست آمده اند و در معادلات (۷) و (۹) از اثر انتقال گرما به روش جابه جایی در بخش مایع لایه میانی صرف نظر شده است. همچنین، در معادله (۹) چگالی فاز جامد و مایع لایه میانی یکسان در نظر گرفته شده است. معادله (۸) با علم به این که برای تمام مواد تغییر فازدهنده از حالت جامد به مایع یا برعکس، دمای سطح مشترک بین دو فاز طی مدت زمان تغییر فاز در دمای ذوب باقی می ماند، نوشته شده است. معادله (۱۲) نیز با توجه به متقارن بودن سامانه بدیهی است.

با اعمال شرایط مرزی (۵) تا (۱۲) در معادلات (۱) تا (۴) و حل معادلات مربوط، توابع دما در لایه های مختلف سامانه به شکل زیر به دست می آید:

$$T_p(x, t) = \frac{-k_1(T_\infty - T_m)}{k_1 L_3 + k_p S(t)} x - \frac{k_1 L_3(T_\infty - T_m)}{k_1 L_3 + k_p S(t)} + T_\infty \quad (14)$$

$$T_1(x, t) = \frac{-k_p(T_\infty - T_m)}{k_1 L_3 + k_p S(t)} x - \frac{k_1 L_3(T_\infty - T_m)}{k_1 L_3 + k_p S(t)} + T_\infty \quad (15)$$

$$T_s(x, t) = T_m \quad (16)$$

$$T_d(x, t) = T_m \quad (17)$$

معادلات (۱۶) و (۱۷) نشان می دهند که دمای بخش جامد لایه میانی و هسته دارویی همواره در T_m ثابت باقی می ماند که این موضوع از فرض حاکم بودن حالت شبه پایا بر سامانه ناشی می شود.

همان طور که قبلاً اشاره شد، پارامتری که در تحلیل سامانه های رهایش پاسخگو به محیط اهمیت ویژه ای دارد، تأخیر زمانی سامانه در پاسخگویی به تغییرات عامل محرک بیرونی است. در سامانه مورد بحث، تأخیر زمانی در پاسخگویی برای شروع عملیات رهایش دارو (t_{lag}) که از مقاومت گرمایی لایه ها در برابر انتقال گرما ناشی می شود، عبارت است از مدت زمانی که به طول می انجامد تا تمام لایه میانی در دمای ثابت محیط (T_∞) از حالت کاملاً جامد به حالت کاملاً مایع تغییر فاز دهد.

از لحاظ ریاضی، t_{lag} زمانی است که تابع تغییر مکان بین فاز جامد و مایع بخش لایه میانی ($S(t)$)، مقداری معادل L_1 داشته باشد. برای تعیین t_{lag} باید در ابتدا تابع $S(t)$ مشخص شود. با ترکیب معادلات (۱۵) و (۱۶) با معادله (۹)، معادله دیفرانسیلی مرتبه اول به دست می آید که با حل آن و اعمال شرط اولیه معادله (۱۳) در آن، تابع $S(t)$ به شکل

سرعت داروی آزاد شده از سامانه در لحظه t ، که در واقع معادل سرعت داروی نفوذ کننده از لایه میانی مذاب در همان لحظه است را می توان بر اساس قانون اول فیک معین کرد. با توجه به این که در لحظه t ، غلظت دارو در مرزهای لایه میانی ($x = L_1$ و $x = 0$) برابر $B(t)$ و C_s است، بنابراین قانون اول فیک را برای این حالت به شکل زیر می توان نوشت:

$$\frac{dM_t}{dt} = SD_1 \frac{C_s - B(t)}{L_1} \quad (31)$$

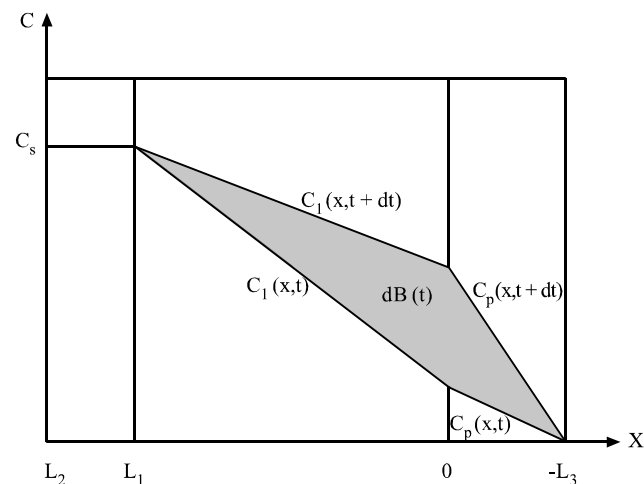
که در آن S مساحت سطح مقطع سامانه، D_1 ضریب نفوذ دارو در لایه میانی ذوب شده و M_t مقدار داروی نفوذی از لایه میانی مذاب (مقدار داروی آزاد شده از سامانه) در لحظه t است.

شکل ۶، پروفیل های غلظت دارو در لایه های سامانه را در دو لحظه t و $t+dt$ نشان می دهد. با توجه به این شکل می توان عنوان کرد که مقدار داروی آزاد شده بر واحد سطح سامانه در فاصله زمانی dt (یعنی dM_t/S) معادل مجموع مساحت های دو مثلث هاشور خورده در شکل ۶ است. از این رو، می توان نوشت:

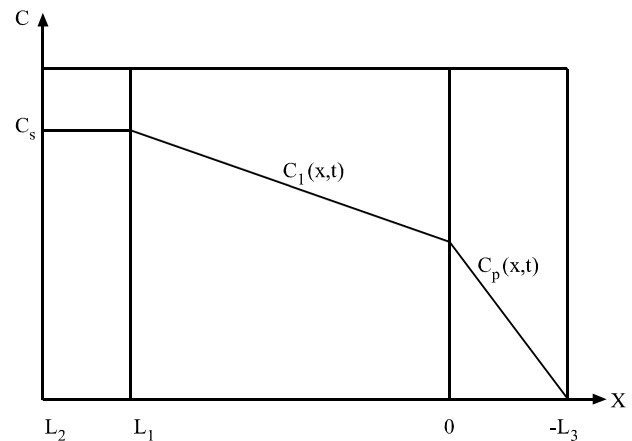
$$\frac{dM_t}{S} = \frac{1}{2} (L_1 + L_3) dB(t) \quad (32)$$

از ترکیب دو معادله (۳۱) و (۳۲) و با فرض ثابت بودن D_1 ، معادله دیفرانسیلی مرتبه اول خطی از تابع $B(t)$ بر حسب متغیر زمان به شکل زیر حاصل می شود:

$$\frac{dB(t)}{dt} + \frac{B(t)}{\tau} = \frac{C_s}{\tau} \quad (33)$$



شکل ۶- پروفیل های غلظت در لایه های سامانه در حالت on در دو لحظه t و $t+dt$.



شکل ۵- پروفیل های غلظت در لایه های سامانه در حالت on.

$$C_1(x, t) = E_3(t)x + E_4(t) \quad 0 \leq x \leq L_1 \quad (23)$$

که در آنها $E_1(t)$ تا $E_4(t)$ توابع مجهولی از متغیر زمان هستند. شرایط مرزی حاکم بر سامانه در این حالت عبارتند از:

$$C_p(-L_3, t) = 0 \quad (24)$$

$$C_p(0, t) = B(t) \quad (25)$$

$$C_1(0, t) = B(t) \quad (26)$$

$$C_1(L_1, t) = C_s \quad (27)$$

در معادلات (۲۵) و (۲۶)، $B(t)$ غلظت دارو در لحظه t در سطح مشترک لایه میانی و لایه محافظ ($x=0$) است که شرط اولیه زیر را برآورده می کند:

$$B(t_{lag}) = 0 \quad (28)$$

با اعمال شرایط مرزی (۲۴) تا (۲۷) در معادلات (۲۳) و (۲۴)، توابع C_1 و C_p بر حسب تابع $B(t)$ چنین به دست می آیند:

$$C_p(x, t) = \frac{B(t)}{L_3} x + B(t) \quad -L_3 \leq x \leq 0 \quad (29)$$

$$C_1(x, t) = \frac{C_s - B(t)}{L_1} x + B(t) \quad 0 \leq x \leq L_1 \quad (30)$$

که در لحظه t_e در موقعیت $x=0$ قرار داشته، با گذشت زمان و با سردتر شدن سامانه به طرف موقعیت $x=L_1$ حرکت می کند. از این رو، بدیهی است که معادله (۳۸) که مقدار داروی آزاد شده از سامانه را بر حسب زمان برای حالت on بدست می دهد، برای زمان های بزرگتر از t_e معتبر نیست.

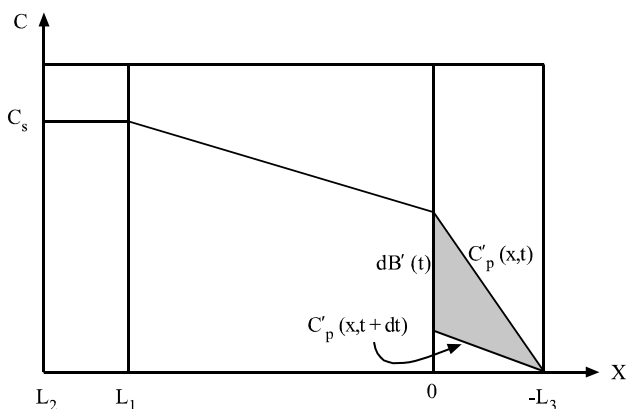
با توجه به این موضوع که بلافاصله با آغاز انجماد لایه میانی در زمان $t = t_e$ ، انتقال جرم در مرز بین لایه میانی و لایه محافظ قطع خواهد شد. بنابراین در این حالت بر خلاف حالت on، موضوع تأخیر زمانی سامانه ناشی از انتقال گرما در پاسخگویی بی اهمیت است. در این بخش مقدار داروی آزاد شده در محیط، پس از کاهش دمای محیط به T'_∞ و آغاز انجماد لایه میانی به دست می آید. همان طور که قبلاً اشاره شد، در شرایط ایده ال، باید بلافاصله پس از کاهش دمای محیط به T'_∞ رهایش جزء فعال متوقف شود، در حالی که در سامانه مورد نظر، پس از کاهش دمای محیط به T'_∞ ، رهایش همچنان ادامه می یابد و هدف این بخش، محاسبه سرعت رهایش دارو در این شرایط است. شکل ۷، پروفیل های غلظت دارو در لایه محافظ سامانه را در حالت off برای دو لحظه t و $t+dt$ نشان می دهد. با توجه به فرض حاکم بودن حالت شبه پایا، پروفیل های غلظت دارو در لایه میانی (C'_p) را می توان در لحظه t به شکل زیر در نظر گرفت:

$$C'_p(x, t) = F_1(t)x + F_2(t) \quad -L_3 \leq x \leq 0 \quad (39)$$

که در آن $F_1(t)$ و $F_2(t)$ توابع مجهولی از زمان هستند. در این حالت، شرایط مرزی حاکم بر سامانه عبارتند از:

$$C'_p(-L_3, t) = 0 \quad (40)$$

$$C'_p(0, t) = B'(t) \quad (41)$$



شکل ۷- پروفیل های غلظت در لایه محافظ سامانه در دو لحظه t و $t+dt$.

که در آن τ ثابتی است (ثابت زمانی) که با معادله زیر بیان می شود:

$$\tau = \frac{(L_1 + L_3)L_1}{2D_1} \quad (34)$$

با حل معادله (۳۳) و اعمال شرط اولیه (۲۸)، تابع $B(t)$ به شکل زیر به دست می آید:

$$B(t) = C_s \left(1 - \exp\left(-\frac{1}{\tau}(t - t_{lag})\right) \right) \quad (35)$$

معادله مشابه با معادله (۳۱) بر اساس قانون اول فیک، سرعت داروی نفوذکننده از لایه محافظ را که برابر سرعت داروی آزاد شده از سامانه است به شکل زیر به دست می دهد:

$$\frac{dM_t}{dt} = SD_p \frac{B(t)}{L_3} \quad (36)$$

که در آن D_p ضریب نفوذ دارو در لایه محافظ است. با قرار دادن معادله (۳۵) در معادله (۳۶)، سرعت داروی آزاد شده از سامانه به عنوان تابعی از زمان به دست می آید:

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{SD_p C_s \tau}{L_3} \left(1 - \exp\left(-\frac{1}{\tau}(t - t_{lag})\right) \right) \quad (37)$$

معادله (۳۷) با فرض ثابت بودن D_p ، پس از انتگرال گیری و ساده سازی، مقدار داروی آزاد شده از سامانه را بر حسب زمان به شکل زیر به دست می دهد:

$$M_t = \frac{SD_p C_s \tau}{L_3} \left[\frac{1}{\tau}(t - t_{lag}) + \exp\left(-\frac{1}{\tau}(t - t_{lag})\right) - 1 \right] \quad (38)$$

بدیهی است که معادله (۳۸) برای زمان های بزرگتر یا مساوی از تأخیر زمانی سامانه در پاسخگویی ($t_e \geq t_{lag}$) و مادامی که دمای محیط در T_∞ ثابت بماند معتبر است.

مدل سازی در حالت قطع رهایش (off)

فرض کنید در حالت on و در لحظه ای مشخص ($t = t_e$)، دمای محیط رهایش به طور آنی از دمای ثابت T_∞ به دمای T'_∞ ، که کوچکتر از T_{set} است، کاهش یافته و در آن ثابت بماند. در این حالت باید فرایند کاهش و توقف رهایش دارو انجام شود که به آن، حالت off (پایان حالت on) اطلاق می شود. در این حالت به واسطه انتقال گرما از لایه های سامانه به محیط، سطح متحرک بین فازی جامد - مایع در لایه میانی ایجاد می شود

به منظور بررسی کسری از داروی موجود در لحظه t_e در لایه محافظ که در هر لحظه در محیط آزاد می شود، از پارامتر M'_t/M'_∞ استفاده می شود. این پارامتر نشان دهنده کسری از داروی موجود در لایه میانی است که پس از کاهش دمای محیط به زیر T_{set} وارد محیط می شود. M'_∞ کل ماده دارویی موجود در لایه محافظ بعد از کاهش دمای محیط و شروع انجماد لایه میانی (در لحظه t_e) است که به شکل زیر محاسبه می شود:

$$M'_\infty = \frac{SL_3}{2} B'(t_e) = \frac{SC_s L_3}{2} \left(1 - \exp\left(-\frac{1}{\tau}(t_e - t_{lag})\right) \right) \quad (48)$$

با ترکیب معادلات (47) و (48) و ساده سازی، پارامتر M'_t/M'_∞ به شکل زیر به دست می آید:

$$\frac{M'_t}{M'_\infty} = 1 - \exp\left(-\frac{2D_p}{L_3^2}(t - t_e)\right) \quad (49)$$

لازم به ذکر است که معادلات (47) و (48) برای حالت off و در بازه زمانی $t \geq t_e$ و مادامی که دمای محیط در T'_∞ ثابت باقی بماند، معتبر است.

نتایج و بحث

در این بخش برای بررسی نتایج حاصل از مدل سازی سامانه، معادلات اساسی حاصل از تحلیل روابط انتقال گرما و جرم شامل تأخیر زمانی سامانه در پاسخگویی در حالت on، مقدار رهایش دارو در حالت های on و off و همچنین توابع غلظت بر حسب متغیرهای اثرگذار بر آنها در نمودارهای جداگانه رسم شده و بحث می شود.

همان طور که قبلاً اشاره شد، یکی از مهمترین عوامل در بررسی نحوه پاسخگویی سامانه، تأخیر زمانی آن در شروع فرایند آزاد سازی دارو پس از اعمال تغییرات در دمای محیط آزادسازی (t_{lag}) است. بدیهی است در شرایط آرمانی انتظار می رود که مقدار t_{lag} برای سامانه صفر باشد، در حالی که به واسطه وجود مقاومت های مختلف در برابر انتقال گرما، دست یابی به چنین حالتی امکان پذیر نیست، در عمل همواره t_{lag} مقداری بزرگتر از صفر است. مسلماً سامانه ای که دارای t_{lag} کوچکتری باشد، سرعت پاسخگویی آن بیشتر و برای مقاصد عملی کاربردی تر است.

t_{lag} برای سامانه مورد نظر، بر اساس معادله (21)، تابعی از چند پارامتر اساسی سامانه از قبیل ضخامت لایه های میانی و محافظ (L_1 و L_3)، ضرایب رسانندگی گرمایی لایه های میانی و محافظ (K_p و K_l)

$B'(t)$ غلظت دارو در سطح مشترک بین لایه میانی و لایه محافظ بر حسب زمان است که شرط زمانی زیر (با استفاده از معادله (35)) در آن صادق است:

$$B'(t_e) = B(t_e) = C_s \left(1 - \exp\left(-\frac{1}{\tau}(t_e - t_{lag})\right) \right) \quad (42)$$

با اعمال دو شرط (40) و (41) در معادله (39)، تابع غلظت در لایه محافظ به دست می آید:

$$C'_p(x, t) = \frac{B'(t)}{L_3} x + B'(t) \quad -L_3 \leq x < 0 \quad (43)$$

بر اساس قانون اول فیک، سرعت داروی نفوذ کننده از لایه محافظ را با توجه به این که غلظت دارو در لحظه t در موقعیت های $x=0$ و $x=-L_3$ به ترتیب برابر $B_2(t)$ و صفر است، می توان به صورت زیر نوشت:

$$\frac{dM'_t}{dt} = SD_p \frac{B'(t)}{L_3} \quad (44)$$

که در آن M'_t مقدار داروی نفوذ کرده از لایه محافظ یا مقدار داروی آزاد شده در محیط در لحظه t است.

با توجه به شکل 7، مقدار داروی نفوذکننده بر واحد سطح سامانه از لایه محافظ (مقدار داروی آزاد شده در محیط بر واحد سطح سامانه) در فاصله زمانی dt برابر مساحت بخش هاشورخورده است. بر این اساس می توان نوشت:

$$\frac{dM'_t}{S} = \frac{L_3}{2} dB'(t) \quad (45)$$

از ترکیب دو معادله (44) و (45) و اعمال شرط زمانی (42)، تابع $B'(t)$ به دست می آید:

$$B'(t) = C_s \left(1 - \exp\left(-\frac{1}{\tau}(t - t_{lag})\right) \right) \exp\left[\frac{2D_p}{L_3^2}(t - t_e)\right] \quad (46)$$

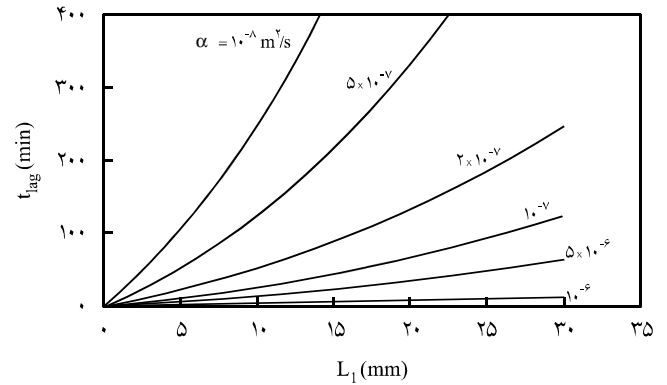
با ترکیب معادله (46) با یکی از معادله های (44) یا (45) و ساده سازی، مقدار داروی آزاد شده از سامانه در لحظه t در حالت off به شکل زیر به دست می آید:

$$M'_t = \frac{SC_s L_3}{2} \left(1 - \exp\left(-\frac{1}{\tau}(t - t_{lag})\right) \right) \left[\exp\left(\frac{2D_p}{L_3^2}(t - t_e)\right) - 1 \right] \quad (47)$$

تغییر نوع ماده لایه میانی (یا تغییر خواص آن) و همچنین تغییر ضخامت آن، می توان به سامانه ای با t_{lag} مناسب دست یافت.

در شکل ۸، نمودار تغییرات t_{lag} بر حسب ضخامت لایه محافظ (L_3)، به ازای مقادیر مختلفی از α ترسیم شده است. این شکل به ازای مقادیر ثابتی از L_1 و K_1/K_p به ترتیب برابر با ۲ و ۵ mm رسم شده است. همان طور که مشاهده می شود، افزایش مقدار L_3 موجب افزایش مقدار t_{lag} شده، این مقدار افزایش به ازای مقادیر بزرگ α کم و به ازای مقادیر کوچکتر α بیشتر است. همچنین، شکل ۹ نشان می دهد که به ازای مقدار مشخصی از L_3 ، افزایش مقدار ثابت α موجب کاهش تأخیر زمانی سامانه در پاسخگویی در حالت on می شود. بر اساس شکل ۹ می توان t_{lag} را برای هر سامانه بسته به مقدار L_3 و α آن معین کرد و تأخیر زمانی مربوط به پاسخگویی را در حالت on به دست آورد.

به منظور بررسی کمی اثر ضرایب رسانندگی گرمایی لایه های میانی و محافظ بر تأخیر زمانی سامانه در پاسخگویی در حالت on، نمودار تغییرات t_{lag} بر حسب کمیت بدون بعد K_1/K_p به ازای مقادیر متفاوتی از α در شکل ۱۰ رسم شده است. همان طور که مشاهده می شود به ازای تمام مقادیر α ، با افزایش نسبت ضریب رسانندگی گرمایی لایه میانی (K_1) به ضریب رسانندگی لایه محافظ (K_p)، t_{lag} افزایش می یابد و این مقدار افزایش برای مقادیر کوچکتر از α با شدت بیشتری انجام می شود. همچنین، به ازای مقدار ثابتی از K_1/K_p ، افزایش مقدار α موجب کاهش تأخیر زمانی سامانه و افزایش سرعت پاسخگویی آن می شود. شایان ذکر است که در رسم منحنی های شکل ۱۰، ضخامت لایه های میانی و محافظ (L_1 و L_3) برابر ۵ mm در نظر گرفته شده است. به منظور بررسی اثر هم زمان ضخامت های لایه میانی (L_1) و لایه محافظ (L_3) روی مقدار تأخیر زمانی سامانه در پاسخگویی در حالت on، نمودار تغییرات t_{lag} بر حسب L_1 به ازای مقادیر متفاوتی از L_3 در شکل ۱۱ رسم شده است. برای رسم این منحنی ها، نسبت K_1/K_p

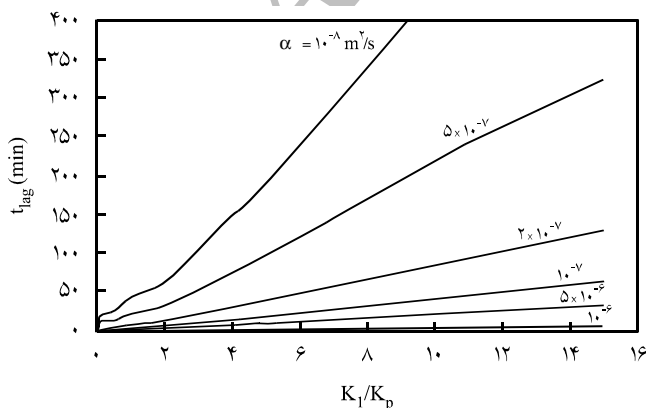


شکل ۸- نمودار t_{lag} بر حسب ضخامت لایه میانی (L_1) و مقادیر متفاوتی از α .

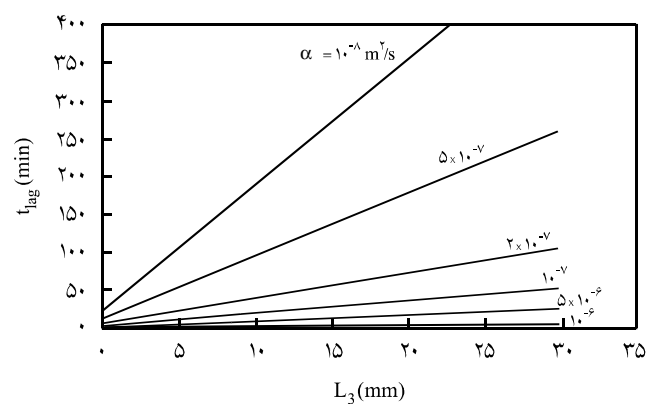
همچنین ثابت α است. بر اساس معادله (۱۹)، α پارامتری است که به خواص ماده تشکیل دهنده لایه میانی و همچنین اختلاف دمای محیط آزادسازی با دمای مقرر برای رهایش (یا همان دمای ذوب ماده تشکیل دهنده لایه میانی) بستگی دارد. به منظور بررسی کمی اثر هر کدام از این عوامل بر تأخیر زمانی سامانه در پاسخگویی در حالت on، منحنی های t_{lag} بر حسب مقادیر مختلفی از این پارامتر رسم شده است.

شکل ۸ نمودار تغییرات t_{lag} را بر حسب ضخامت لایه میانی (L_1) به ازای مقادیر متفاوتی از α نشان می دهد. این شکل، به ازای ضخامت مشخصی از لایه محافظ ($L_3 = 5$ mm) و همچنین مقدار ثابتی از نسبت ضریب رسانندگی گرمایی لایه میانی به لایه محافظ ($K_1/K_p = 2$) رسم شده است. همان طور که مشاهده می شود، به ازای تمام مقادیر α ، با افزایش ضخامت لایه میانی (L_1)، تأخیر زمانی سامانه در پاسخگویی در حالت on افزایش می یابد.

همچنین در مقادیر یکسان از L_1 ، با افزایش مقدار α ، t_{lag} به طور قابل ملاحظه ای کاهش می یابد. شکل ۸ به خوبی نشان می دهد که با



شکل ۱۰- نمودار t_{lag} بر حسب K_1/K_p و به ازای مقادیر مختلفی از α .



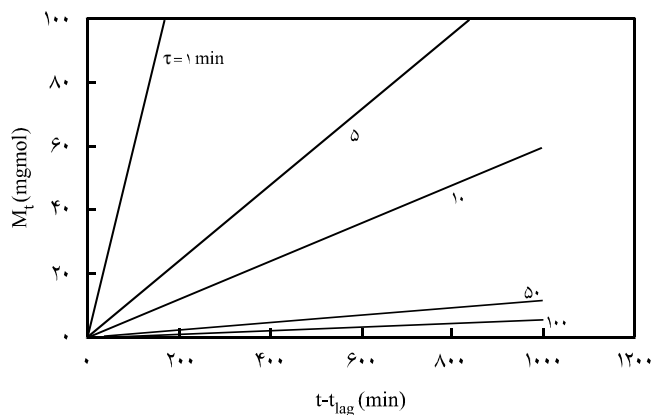
شکل ۹- نمودار t_{lag} بر حسب ضخامت لایه محافظ و مقادیر متفاوتی از α .

که اگر محیط آزادسازی (بدن انسان) نیازمند رهایش دارو به مقدار بیشتری باشد، بر اساس معادله (۳۴) باید از سامانه ای با ثابت زمانی کوچکتر استفاده شود و اگر محیط نیازمند رهایش دارو با مقادیر کمتری باشد، باید سامانه مورد نظر را طوری طراحی کرد که ثابت زمانی آن مقادیر بزرگتری داشته باشد.

در حالت کلی مقدار مورد نیاز داروی آزاد شده در محیط باید با لحاظ کردن شرایط پزشکی و نیاز بیمار معین شود. بر اساس این اطلاعات و داشتن منحنی های سینتیکی رهایش دارو از سامانه (شکل ۱۲) می توان در خصوص شرایط طراحی سامانه (تعیین ثابت زمانی آن) تصمیم گیری کرد. همچنین، شکل ۱۲ نشان می دهد که در زمان های یکسان از شروع رهایش، سامانه دارای τ کوچکتر موجب رهایش بیشتر دارو نسبت به سامانه مشابه دارای τ بزرگتر می شود. شایان ذکر است که در رسم منحنی های سینتیکی شکل ۱۲، مقدار کمیت $SD_p C_3/L_3$ برابر $10^{-2} \text{ mgmol/min}$ در نظر گرفته شده است.

همان طور که قبلاً اشاره شد، بررسی سینتیک رهایش ناخواسته دارو در حالت off، یعنی تعیین مقدار داروی آزاد شده پس از کاهش دمای محیط آزادسازی در حالت on به دمایی کمتر از دمای مقرر برای رهایش دارو (T_{set})، یکی از مهم ترین موارد بررسی کارایی سامانه در پاسخگویی به تغییرات دمای محیط است.

با توجه به ماهیت سامانه مورد بحث و براساس معادلاتی که در بخش قبل برای حالت off بررسی شد، مشخص شد که در این حالت و پس از کاهش دمای محیط در زمان t_e ، مقداری از داروی موجود در لایه محافظ به مرور زمان در محیط آزاد می شود که این مقدار به شکل نسبت داروی آزاد شده به کل داروی موجود در لایه محافظ در لحظه t_e (M_t/M_∞) و بر اساس معادله (۴۹) قابل بیان است. در ادامه به طور کمی تابع M_t/M_∞



شکل ۱۲- نمودار تغییرات مقدار داروی آزاد شده در محیط بر حسب زمان در حالت on.

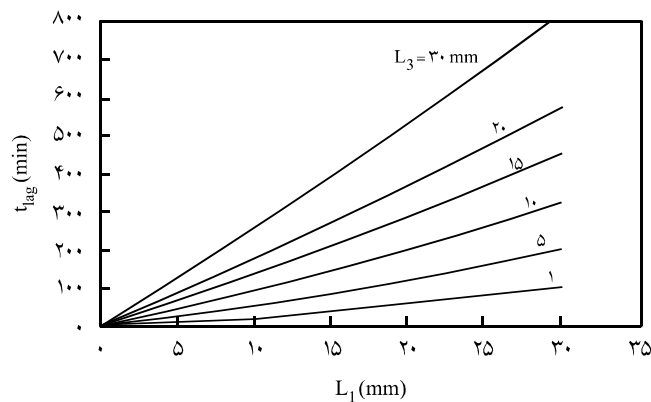
برابر ۵ و ثابت α معادل $10^{-7} \text{ (m}^2/\text{s)}$ در نظر گرفته شده است. شکل ۱۱ نشان می دهد که با افزایش L_1 و L_3 ، مقدار t_{lag} افزایش می یابد. بنابراین، برای حصول سامانه ای با تأخیر زمانی اندک، باید تا حد امکان ضخامت لایه های میانی و محافظ را کاهش داد. برای سامانه موجود و با داشتن مقادیر L_1 و L_3 می توان به کمک منحنی های شکل ۱۱، t_{lag} را معین کرد.

بدون تردید بررسی سینتیک رهایش دارو در سامانه، یعنی تعیین مقدار داروی آزاد شده بر حسب زمان پس از بروز تغییرات در دمای محیط در حالت on، یکی از مهمترین عوامل سامانه های آزادسازی هوشمند پاسخگو به دماست.

اگر سینتیک رهایش دارو از سامانه معلوم باشد، به سهولت می توان بر اساس مقدار داروی آزاد شده در محیط در زمان های مختلف و براساس داده های سینتیکی دارو، از مقدار اثر دارو و نحوه درمان مطلع شد. برای این منظور، در سامانه مورد نظر و بر اساس معادله (۳۸) که در آن مقدار داروی آزاد شده در محیط (M_t) در زمان های بزرگتر از t_{lag} بر حسب زمان به دست آمده است، می توان منحنی های تغییرات تابع M_t را بر حسب زمان و به ازای مقادیر متفاوتی از ثابت زمانی سامانه (τ) ترسیم کرد.

شکل ۱۲، نمودار تغییرات M_t را بر حسب زمان های بزرگتر از t_{lag} ($t-t_{lag}$) به ازای مقادیر مختلفی از τ نشان می دهد. بدیهی است که بر اساس مطالب ذکر شده در بخش های قبل، مقدار داروی آزاد شده در زمان های کوچکتر از t_{lag} برابر صفر است.

همان طور که شکل ۱۲ نشان می دهد، با افزایش زمان مقدار داروی آزاد شده در محیط در حالت on افزایش می یابد و مقدار M_t با گذشت زمان برای سامانه هایی با τ کوچکتر با سرعت بیشتری انجام می شود (شیب منحنی M_t بر حسب $t-t_{lag}$ بیشتر است). این امر بدین معنی است



شکل ۱۱- نمودار t_{lag} بر حسب L_1 و به ازای مقادیر متفاوتی از L_3 .

نتیجه گیری

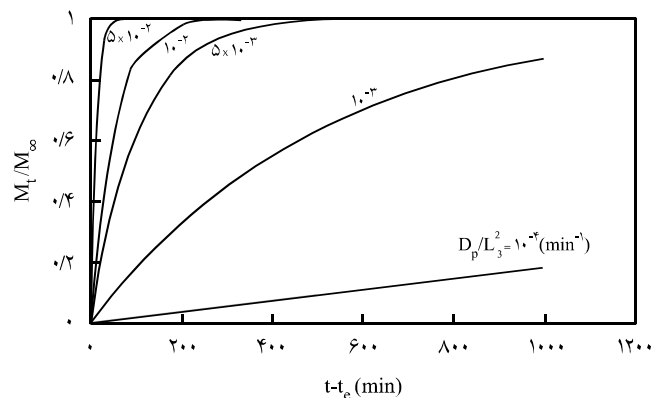
بر حسب زمان (زمان های بزرگتر از t_e) بررسی می شود.

در شکل ۱۳، منحنی تغییرات تابع M_t/M_∞ بر حسب $t-t_e$ به ازای مقادیر مختلفی از کمیت D_p/L_3^2 با واحد min^{-1} رسم شده است. همان طور که در این شکل مشاهده می شود، با گذشت زمان نسبت داروی آزاد شده از سامانه به کل داروی موجود در لایه محافظ در لحظه t_e افزایش می یابد و بسته به مقدار D_p/L_3 در زمان های مشخص به مقدار نهایی ($M_t/M_\infty = 1$) نزدیک می شود.

برای سامانه های دارای کمیت D_p/L_3^2 بزرگتر، زمان تخلیه تقریباً کامل لایه محافظ از داروی موجود در آن (زمان رسیدن به $M_t/M_\infty = 1$) کوچکتر از سامانه هایی با کمیت D_p/L_3^2 کوچکتر است. به عبارت دیگر، پاسخگویی سامانه های دارای کمیت D_p/L_3^2 بزرگتر، سریع تر از سامانه های مشابه دارای کمیت D_p/L_3^2 کوچکتر است. می توان عنوان کرد که هر چقدر کمیت D_p/L_3^2 برای سامانه ای بزرگتر باشد، سامانه سریع تر به کاهش دمای محیط به زیر T_{set} پاسخ می دهد و در زمان های کمتری رهایش دارو از آن قطع می شود.

بدیهی است که مقدار D_p/L_3^2 را برای هر سامانه با انتخاب نوع لایه محافظ و ضخامت آن می توان تنظیم کرد، به طوری که با انتخاب سامانه ای که مقدار ضریب نفوذ دارو در لایه محافظ آن مقداری بزرگ و ضخامت آن نیز کوچک باشد، می توان زمان پاسخ دهی حالت off آن را به مقدار قابل ملاحظه ای کاهش داد.

همان طور که در شکل ۱۳ نشان داده شده است، در حالتی که سامانه دارای کمیت D_p/L_3^2 بسیار کوچکی باشد، ممکن است پس از کاهش دمای محیط در زمان t_e تا مدت زمان بسیار طولانی، رهایش ناخواسته دارو از آن انجام شود، مقدار هوشمندی و سرعت پاسخگویی سامانه به مقدار زیادی کاهش یابد. از این رو، در طراحی سامانه ای مطلوب باید بر اساس شکل ۱۳، به مسئله تعیین مقدار مناسب برای کمیت D_p/L_3^2 توجه شود.



شکل ۱۳- منحنی های کسر داروی آزاد شده از سامانه در محیط در حالت off.

در این پژوهش، سامانه نوین دارورسانی هوشمند پاسخگو به دما معرفی شد که در آن رهایش دارو یا هر ماده مؤثر دیگر، تنها در اثر تحریک دمایی انجام می شود. در این سامانه، که به شکل صفحه ای است، از سه بخش کاملاً مجزا از یکدیگر شامل هسته مرکزی دارویی، لایه تغییر فاز دهنده میانی و لایه محافظ پلیمری تشکیل شده است. دارو با ساز و کار نفوذ و به واسطه تغییر فاز جامد - مایع لایه میانی در محیط آزاد می شود. سامانه مورد نظر بر خلاف سایر سامانه های هوشمند پاسخگو به دما که علاوه بر تحریک دمایی تحت تأثیر سایر محرک های محیطی نیز قرار می گیرند، تنها به تغییرات دمای محیط آزادسازی، حساس و پاسخگو است و دارو را به طور خاموش - روشن (on-off) در محیط آزاد می کند.

با توجه به هدف اساسی این پژوهش که مدل سازی نحوه کارایی سامانه با تغییرات دمای محیط است، معادلات بنیادی انتقال گرما و جرم حاکم بر سامانه در حالت شبه پایا برای دو حالت on و off بررسی شد. به کمک حل معادلات انتقال گرما در حالت on، رابطه مهم تأخیر زمانی سامانه در پاسخگویی به تغییرات دمای محیط به دست آمد و با حل معادلات انتقال جرم در این حالت، سینتیک رهایش دارو از سامانه حاصل شد.

همچنین، با حل معادلات انتقال جرم در حالت off، سینتیک رهایش ناخواسته دارو در این حالت معین شد. به منظور بررسی دقیق نحوه کارایی سامانه، معادلات حاصل به شکل نمودارهایی بر حسب متغیرهای اثرگذار بر پاسخگویی سامانه، در بخش نتایج ترسیم و بحث شد. در حالت کلی بر اساس نتایج، می توان گفت که عواملی چون ابعاد سامانه، نوع مواد تشکیل دهنده لایه های میانی و محافظ، ثابت هایی چون α و τ اثر بسیار زیادی بر نحوه کارایی و پاسخگویی سامانه دارند.

از نظر سرعت پاسخگویی سامانه به تغییرات دمای محیط در حالت on می توان چنین نتیجه گرفت که کاهش ضخامت لایه های میانی و محافظ (L_1 و L_3)، کاهش نسبت ضریب رسانندگی گرمایی لایه میانی مذاب به لایه محافظ (K_1/K_p) و همچنین افزایش مقدار ثابت α برای سامانه، موجب تسریع پاسخگویی سامانه به افزایش دمای محیط و کاهش تأخیر زمانی در شروع رهایش دارو می شود.

همچنین، از نظر سینتیک رهایش دارو در حالت on نیز بر اساس نتایج به دست آمده می توان عنوان کرد که مقدار داروی آزاد شده تابعی از ثابت زمانی τ است و به منظور افزایش مقدار داروی آزاد شده باید ثابت زمانی سامانه را کاهش داد که این امر با تغییر ابعاد سامانه و همچنین تغییر نوع ماده تشکیل دهنده لایه میانی امکان پذیر است.

افزون بر این، می توان نتیجه گیری کرد که برای تسریع در عملیات

(قطع سریع رهایش) دست یافت. در حالت کلی، مدل سازی سامانه مورد نظر این امکان را فراهم می سازد تا با انتخاب عوامل اساسی سامانه به شکل بهینه شده در موارد عملی، به سامانه هایی با سرعت پاسخگویی مطلوب و مورد نظر دست یافت.

آزادسازی ناخواسته مواد دارویی موجود در لایه محافظ در حالت off و اتمام سریع رهایش در این حالت، بر اساس نتایج حاصل باید متغیرهای مربوط به لایه محافظ شامل نوع و ضخامت آن را تغییر داد. به این ترتیب، با کاهش ضخامت لایه محافظ (L_3) یا تغییر نوع ماده آن (افزایش D_p)، می توان به سامانه ای با سرعت پاسخگویی زیاد در حالت off

مراجع

1. Kim Ch. J., *Controlled Release Dosage Form Design*, Technomic, Lancaster PA, 2000.
2. Okano T., *Biorelated Polymers and Gels: Controlled Release and Applications in Biomedical Engineering*, Academic, 1998.
3. Qiu Y. and Park K., Environment-sensitive Hydrogels for Drug Delivery, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **53**, 321-339, 2001.
4. Peppas N.A., Bures P., Leobandung W. and Ichikawa H., Hydrogels in Pharmaceutical Formulations, *Eur. J. Pharm. Biophar.*, **50**, 27-46, 2000.
5. Jeong B., Kim S.W. and Bae Y.H., Thermosensitive Sol-Gel Reversible Hydrogels, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **54**, 37-51, 2002.
6. Peppas N.A., Physiological Responsive Gels, *J. Bioact. Compat. Polym.*, **6**, 241-246, 1991.
7. Dagani R., Intelligent Gels, *Chem. Eng. News*, **75**, 2323-2329, 1997.
8. Bromberg L.E. and Ron E.S., Temperature-responsive Gels and Thermogelling Polymer Matrices for Protein and Peptide Delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **31**, 197-221, 1998.
9. Zhong X., Wang Y.-X. and Wang S.-C., Pressure Dependence of the Volume Phase-transition of Temperature-sensitive Gels, *Chem. Eng. Sci.*, **51**, 3235-3239, 1996.
10. Park T.G. and Hoffman A.S., Sodium Chloride-induced Phase Transition in Nonionic Poly(N-isopropylacrylamide) Gel, *Macromolecules*, **26**, 5045-5048, 1993.

Archive