

## Numerical Modeling of the Temperature-responsive Multi-layer Smart Drug delivery System at Unsteady State

M. Sirousazar<sup>1\*</sup>, H. Zebardast<sup>2</sup>, Z. Hosseini Dastgerdi<sup>3</sup>, and F. Kheiri<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Associate Professor, Faculty of Chemical Engineering, Urmia University of Technology, Urmia, Iran

<sup>2</sup> M.Sc. Graduate, Faculty of Chemical Engineering, Urmia University of Technology, Urmia, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Faculty of Chemical Engineering, Urmia University of Technology, Urmia, Iran

Receipt in the Online Submission System: 9/7/2019, Received in Revised Form: 26/11/2019, Accepted: 8/12/2019

### Abstract

In this research, the response of a novel drug delivery system responsive to the temperature, as a unique stimulus, was studied. The performance of the system was modeled at the unsteady state, using the numerical method. The system has three individual layers, containing a drug core, a phase-transient intermediate layer and an external protective layer. The system has the ability to start and stop the release of the drug, according to the On-Off mechanism, by exerting any changes in the temperature of the release medium. Mathematical modeling was performed by solving the heat and mass transfer equations governing the layers of the system at the unsteady state. The lag time of system at On state, the drug release kinetics at On state and undesired drug release kinetics at Off state were determined as functions of the parameters of the system. The results obtained from the modeling showed that response of the system was under the influence of different parameters, such as the geometry of the system, the kind of constituents of the intermediate and protective layers and the ratio of the thermal conductivity of the intermediate layer at molten state to the thermal conductivity of the protective layer. It was shown that a reduced lag time for the system could be achieved by manipulating these parameters. From the viewpoint of the drug release kinetics at On state, it could be declared that the amount of the released drug is a function of the time constant of the system and the drug release could be increased by decreasing the time constant value. The results also showed that the undesired release of the drug could be accelerated by adjusting the parameters of the protective layer, such as the kind of constituents and the thickness of the layer. Using the obtained results from the numerical modeling, one can design and produce the temperature-responsive smart drug delivery systems with desired characteristics for practical applications.

**Key words:** *Smart Drug Delivery, Numerical Modeling, Unsteady State, Heat transfer, mass Transfer*

### \*Corresponding author

**Address:** Faculty of Chemical Engineering, Urmia University of Technology, P.O.Box: 57155-419, Urmia, Iran

**Tel:** +98-44-31980319

**Fax:** +98-44-31980319

**E-mail:** [m.sirousazar@uut.ac.ir](mailto:m.sirousazar@uut.ac.ir)



## مدل سازی عددی سامانه دارورسانی هوشمند چند لایه پاسخگو به دما در حالت ناپایا

محمد سیروس آذر<sup>۱\*</sup>، هلگا زبردست<sup>۲</sup>، زینب حسینی دستگردی<sup>۲</sup>، فرشاد خیری<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> دانشیار، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی ارومیه، ارومیه  
<sup>۲</sup> فارغ التحصیل کارشناسی ارشد، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی ارومیه، ارومیه  
<sup>۱</sup> استادیار، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی ارومیه، ارومیه

تاریخ ثبت در سامانه: ۱۳۹۸/۴/۱۸، بازنگری: ۱۳۹۸/۹/۵، پذیرش قطعی: ۱۳۹۸/۹/۱۷

### چکیده

در این تحقیق، نحوه پاسخ دهی سامانه نوین دارورسانی پاسخگو به عامل تحریک تک گانه دما بررسی شده و عملکرد سامانه در حالت ناپایا به روش عددی مدل سازی شده است. سامانه مورد نظر، مرکب از سه لایه مجرا، شامل هسته دارویی، لایه میانی تغییر فاز دهنده و لایه محافظ بیرونی است. سامانه مورد نظر قابلیت انجام و قطع رهایش دارو با اعمال تغییر در دمای محیط رهایش را دارا بوده و دارو با مکانیسم روشن-خاموش قابل آزادسازی از سامانه است. مدل سازی ریاضی با حل عددی معادلات انتقال حرارت و جرم حاکم بر لایه های مختلف سامانه در حالت ناپایا به انجام رسید و تاخیر زمانی سامانه در حالت روشن، سینتیک رهایش دارو در حالت روشن و همچنین سینتیک رهایش ناخواسته دارو در حالت خاموش، به عنوان توابعی از پارامترهای مختلف سامانه بدست آمد. نتایج حاصل از مدل سازی نشان داد که عواملی چون ابعاد سامانه، نوع مواد تشکیل دهنده لایه های میانی و محافظ و نسبت ضریب هدایت حرارتی لایه میانی در حالت ذوب شده به لایه محافظ از جمله عوامل مهم تاثیرگذار بر پاسخگویی سامانه در قبال تغییر دمای محیط بوده و با تغییر این عوامل، کاهش در تاخیر زمانی سامانه برای شروع رهایش دارو قابل حصول است. از منظر سینتیک رهایش دارو در حالت روشن می-توان عنوان نمود که مقدار داروی آزاد شده، تابعی از ثابت زمانی سامانه بوده و برای افزایش مقدار داروی آزاد شده در این حالت، باید ثابت زمانی سامانه را کاهش داد. نتایج همچنین نشان داد که برای تسریع رهایش ناخواسته داروی موجود در لایه محافظ در حالت خاموش و اتمام سریع رهایش، باید متغیرهای مربوط به لایه محافظ مانند نوع و ضخامت آن را تغییر داد. با استفاده از نتایج حاصل از مدل سازی عددی می توان سامانه های دارورسانی هوشمند پاسخگو به دما با ویژگی های مطلوب و مورد نظر را برای مصارف عملی، طراحی و تولید کرد.

کلیدواژه ها: دارورسانی هوشمند، مدل سازی عددی، حالت ناپایا، انتقال حرارت، انتقال جرم

### \*نویسنده مسئول

نشانی: دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی ارومیه، ارومیه، ایران، کد پستی ۵۷۱۵۵۴۱۹

تلفن: +۹۸(۴۴)۳۱۹۸۰۳۱۹

دورنگار: +۹۸(۴۴)۳۱۹۸۰۳۱۹

پست الکترونیکی: [m.sirousazar@uut.ac.ir](mailto:m.sirousazar@uut.ac.ir)

## ۱- مقدمه

هدف از دارورسانی، رساندن دارو در زمان معین و با دوز کنترل شده به اهداف دارویی خاص در بدن انسان می‌باشد. با این کار، بخش عمده دارو به محل مورد نظر در بدن رسیده و عوارض جانبی ناشی از مصرف دارو به حداقل می‌رسد [۱-۳]. سامانه‌های نوین دارورسانی به دو گروه اصلی، شامل سامانه‌های با رهایش کنترل شده و هوشمند تقسیم می‌شوند. در سامانه‌های با رهایش کنترل شده، آزادسازی دارو به روش‌های مختلف تحت کنترل درآمده و بر اساس مکانیسمی از پیش تعیین شده، در محدوده زمانی مشخص و با نرخ معین اتفاق می‌افتد [۴]. در سامانه‌های دارورسانی هوشمند، دارو با روشی هوشمندانه به بافت‌های مورد نظر منتقل شده و اثر خود را صرفاً در موضع هدف اعمال می‌نمایند. در این سامانه‌ها، رهایش دارو تحت تاثیر عامل تحریک دریافت شده از محیط رهایش دارو اتفاق افتاده و در صورت از میان رفتن عامل، رهایش دارو به صورت خودکار قطع می‌گردد [۵-۹]. در سامانه‌های دارورسانی هوشمند، اغلب از قابلیت منحصر بفرد هیدروژل‌های هوشمند برای آزادسازی مواد دارویی در پاسخ به تحریک‌های بیرونی بدن انسان (مانند میدان‌های الکتریکی و مغناطیسی) و همچنین تحریک‌های زیستی موجود در بدن انسان (مانند دما و pH) استفاده می‌شود. هیدروژل‌های هوشمند حساس به دما، وسیع‌ترین و متداول‌ترین گروه از هیدروژل‌های پاسخگو به تحریک‌ها هستند، که در زمینه تحقیقات مرتبط با فناوری سامانه‌های دارورسانی هوشمند، بیشترین مطالعات بر روی آن‌ها انجام پذیرفته است [۱۰-۱۳]. در سال‌های اخیر، مطالعاتی در خصوص مدل‌سازی تحلیلی و شبیه‌سازی عددی سامانه‌های دارورسانی هوشمند پاسخگو به دما بر پایه هیدروژل‌های حساس به دما به انجام رسیده است. پورعبدالله (Pourabdollah) و همکاران در سال ۲۰۱۶، رفتار تورمی هیدروژل‌های پاسخگو به دمای مورد استفاده در تهیه سامانه‌های دارورسانی هوشمند را به روش عددی مدل‌سازی کردند. مدل ارائه شده با لحاظ کردن اثر انتقال حرارت در حین تورم هیدروژل توسعه داده شد [۱۴]. براهیما (Brahima) و همکاران در سال ۲۰۱۷، رهایش دارو در سامانه‌های دارورسانی بر پایه هیدروژل‌های پاسخگو به دما را به روش شبکه‌های عصبی مصنوعی (Artificial Neural Networks) مدل‌سازی نموده و نتایج حاصل از مدل‌سازی را با نتایج تجربی رهایش ویتامین B2 از سامانه دارورسانی بر پایه هیدروژل پلی ان ایزوپروپیل آکریل آمید-کو-آکرلیک

اسید ((Poly(NIPAAm-co-AAc)) مطابقت دادند. نتایج حاصل، بیانگر دقت بالای مدل‌سازی انجام شده در پیش‌بینی رهایش هوشمندانه ویتامین B2 از سامانه، در قبال اعمال تحریک دمایی بود [۱۵]. اخیراً، لوکرو-آکونا (Lucero-Acuna) و همکاران در سال ۲۰۱۹، مدلی برای بررسی اثر دما بر فرآیند رهایش دارو در سامانه‌های دارورسانی بر پایه نانوذرات زیست تجزیه پذیر ارائه نموده‌اند. مدل‌سازی با لحاظ نمودن سه مکانیسم رهایش دارو، شامل رهایش اولیه دارو، رهایش دارو به دلیل تجزیه پذیری نانوذرات و همچنین مدل‌سازی، انطباق مطلوبی با نتایج تجربی به انجام رسیده در شرایط دمایی مختلف داشت [۱۶].

با تمام کارآیی‌هایی که هیدروژل‌های حساس به دما در تهیه سامانه‌های دارورسانی هوشمند دارا هستند، با این حال در برخی موارد، عملکرد نامطلوبی از خود نشان می‌دهند. در حالت کلی، اغلب هیدروژل‌های حساس به دما، تنها به عامل تحریک دمایی حساس نبوده، بلکه سایر تحریک‌های دیگر مانند pH نیز بر چگونگی پاسخ‌دهی آن‌ها تأثیر گذارند [۱۷-۱۹]. حساس بودن هیدروژل‌های پاسخگو به دما در برابر تحریک‌های دیگر، بدلیل وجود تحریک‌های زیستی متعدد در بدن انسان، استفاده از این قبیل هیدروژل‌ها در تهیه سامانه‌های دارورسانی هوشمند پاسخگو به دما را با محدودیت مواجه ساخته است. سامانه‌های دارورسانی هوشمند مبتنی بر هیدروژل‌های حساس به دما، به دلیل تأثیرگذاری سایر تحریک‌ها بر مکانیزم عملکرد رهایش دارو از آن‌ها، اغلب الگوی رهایشی متفاوتی نسبت به الگوی از پیش تعیین شده از خود نشان می‌دهند و عملاً با مفهوم پایه‌ای دارورسانی هوشمند مطابقت ندارند.

بر این اساس و به منظور رفع نقیصه مورد نظر در سامانه‌های دارورسانی هوشمند پاسخگو به دما، سامانه دارورسانی نوینی توسط سیروس آذر و همکاران مطرح شده است [۲۰] که در آن، رهایش دارو تنها تحت تاثیر تغییر دمای محیط آزادسازی دارو بوده و پاسخ‌دهی سامانه دارورسانی منحصراً تحت تاثیر تحریک دمایی است. سامانه مورد بحث، از لحاظ ساختاری دارای ساختار صفحه‌ای شکل، مرکب از سه لایه بوده و رهایش دارو در آن به دلیل تغییر فاز جامد-مایع لایه میانی سامانه در قبال تغییر در دمای محیط رهایش اتفاق می‌افتد. عملکرد سامانه مورد نظر و نحوه پاسخ‌دهی آن در برابر اعمال تحریک دمایی با تحلیل معادلات انتقال حرارت و جرم حاکم بر سامانه

- لایه محافظ: این لایه که نقش حفظ شکل کلی سامانه و محافظت از آن در برابر محیط را دارد، لایه‌ای متشکل از مواد بی‌اثر (غیر حساس در برابر تحریک‌های خارجی و محیطی) مانند پلیمرها یا هیدروژل‌های فاقد حساسیت به تحریک می‌باشد. فرض می‌شود که این لایه در تمام مدت انجام عملیات، شکل اولیه سامانه را حفظ می‌نماید. علاوه بر این، فرض می‌شود که لایه مورد بحث در برابر مولکول‌های دارو و همچنین مولکول‌های محیط رهایش دارویی نفوذ پذیر بوده، در حالی که در برابر مولکول‌های ماده تشکیل دهنده لایه میانی (در هر دو حالت جامد و مایع) نفوذناپذیر است.

- محیط رهایش: محیط رهایش دارو به‌عنوان محیطی نامحدود در نظر گرفته می‌شود، به صورتی که غلظت دارو در آن، در تمام مراحل عملیات آزادسازی دارو، صفر است.

- لایه میانی: این لایه، مهمترین لایه سامانه به‌شمار می‌آید و در واقع قابلیت هوشمندی در برابر تحریک دمایی را به سامانه اعطا می‌نماید. این لایه قابلیت تغییر فاز جامد-مایع داشته و فرض می‌شود که نقطه ذوب آن ( $T_m$ ) معادل  $T_{set}$  باشد. این لایه در واقع به‌عنوان بخش حسگر سامانه عمل نموده و بسته به دمای محیط آزادسازی دارو ( $T_\infty$ )، می‌تواند در حالت جامد یا مایع باشد. در خصوص این لایه فرض می‌شود که مولکول‌های دارو در حالتی که لایه میانی در حالت مایع باشد، به سهولت در آن حل شده و از میان آن نفوذ می‌نمایند، در حالی که لایه مذکور در حالت جامد در برابر مولکول‌های دارو به‌عنوان سد نفوذناپذیر عمل می‌نماید. تغییر فاز جامد-مایع این لایه در برابر تغییر دمای محیط آزادسازی دارو، شرایط منحصر بفردی برای رهایش هوشمند دارو از سامانه، با الگوی رهایش روشن-خاموش ایجاد می‌نماید. بر اساس ویژگی‌ها و فرضیات اشاره شده، سامانه قابلیت پاسخ‌دهی به تحریک دمایی را دارا بوده و می‌تواند رهایش دارو را بر اساس تغییرات دمایی رخ داده در محیط، به صورت هوشمندانه کنترل نماید. بدیهی است در شرایطی که دمای محیط آزادسازی کمتر از  $T_{set}$  باشد، لایه میانی در حالت جامد بوده و هیچ‌گونه رهایش دارویی رخ نمی‌دهد و با افزایش دمای محیط و تغییر فاز جامد-مایع در لایه میانی، رهایش دارو از سامانه اتفاق خواهد افتاد.

فرض می‌کنیم که در زمان شروع عملیات ( $t=0$ )، سامانه از لحاظ حرارتی در حالت پایا بوده و دمای محیط کمتر از  $T_{set}$  بوده و لذا کل لایه میانی در حالت جامد باشد (حالت Off). فرض می‌کنیم در  $t=0$ ، به صورت ناگهانی دمای محیط

در مختصات کارتزین و در حالت شبه‌پایا مدل‌سازی شده است. بر اساس فرض شبه پایا، معادلات انتقال حرارت و جرم حاکم بر سامانه در تمام لایه‌ها در زمان مشخص به صورت خطوط راست در نظر گرفته شده و پاسخ‌دهی سامانه به صورت تقریبی مدل‌سازی گردیده است [۲۰].

در تحقیق حاضر و به منظور رفع نقص مدل‌سازی تقریبی انجام پذیرفته در خصوص سامانه مذکور، مدل‌سازی عددی دقیق با فرض حاکم بودن حالت ناپایا در سامانه به انجام می‌رسد. برای این منظور، معادلات انتقال حرارت و جرم حاکم بر سامانه در شرایط ناپایا مورد مطالعه قرار گرفته و نتایج حاصل با نتایج بدست آمده از مدل‌سازی در حالت شبه پایا مقایسه گردیده است.

## ۲- معرفی سامانه و بیان نحوه پاسخ‌دهی آن

در سامانه دارورسانی هوشمند پاسخگو به دمای مورد نظر، رهایش دارو تنها تحت تاثیر عامل تحریک دما بوده و دارو با مکانیزم نفوذ و به صورت روشن-خاموش (On-Off) آزاد می‌شود. در صورتی که دمای محیط به دمایی بالاتر از دمای مقرر و مورد نظر برای شروع رهایش ( $T_{set}$ ) برسد، آزادسازی دارو انجام شده (حالت On) و در صورتی که دما به زیر  $T_{set}$  کاهش یابد، آزادسازی آن متوقف می‌گردد (حالت Off). سامانه دارورسانی هوشمند مورد نظر از لحاظ ساختاری مکعبی شکل بوده و اندازه بعد آن در راستای محور  $X$ ، در مقایسه با دو بعد دیگر، بسیار کوچک بوده، لذا فرض می‌شود که پدیده‌های انتقال حرارت و جرم تنها در راستای محور  $X$  اتفاق می‌افتد. همانگونه که در شکل ۱ نشان داده شده است، سامانه از سه لایه مجزا تشکیل شده است که عبارتند از هسته دارویی، لایه میانی و لایه محافظ. بر اساس جهت محور  $X$  نمایش داده شده در شکل ۱، فاصله مرکز هسته دارویی از مبدا برابر  $L_2$  بوده، فاصله سطح مشترک هسته دارویی و لایه میانی از مبدا  $L_1$  بوده و فاصله بخش انتهایی لایه محافظ از مبدا  $L_3$  می‌باشد. فرضیات زیر در خصوص لایه‌های مختلف سامانه و محیط آزادسازی دارو در نظر گرفته شده است:

- هسته دارویی: فرض می‌شود که هسته دارویی، منبع بی-نهایت دارو بوده و غلظت دارو در آن، در تمام مدت انجام عملیات، مقدار ثابت  $C_s$  باشد. همچنین فرض می‌شود که شکل هسته دارویی در حین عملیات آزادسازی دارو تغییر نمی‌کند.

سامانه می‌تواند در قبال اعمال تحریک دمایی طبیعی در بدن، برای مثال با ایجاد تب و در پاسخ به افزایش دمای بدن، داروی ضد تب یا داروی مورد نظر برای درمان بیماری توام با تب را آزاد نماید. علاوه بر این، سامانه قادر است تا در ازای اعمال تحریک دمایی خارجی نیز دارو را در بدن آزاد نماید. برای مثال می‌توان از سامانه معرفی شده در این تحقیق در درمان تومورهای سرطانی به روش هایپرترمی (Hyperthermia) که عبارت است از درمان سرطان با افزایش موضعی و کنترل شده دما تا  $8^{\circ}\text{C}$  در محل تومور استفاده نمود. در این حالت، با قرار گرفتن سامانه دارورسانی حاوی داروی ضد سرطان در موضع تومور و با اعمال تحریک دمایی خارجی، داروی ضد سرطان در محیط پیرامون تومور قابلیت رهایش می‌یابد.

مدل‌سازی سامانه مورد بحث در حالت شبه پایا و با فرض خطی بودن توابع دما و غلظت دارو در تمام لایه‌های سامانه در هر دو حالت On و Off قبلاً به انجام رسیده و جواب‌های تقریبی برای  $t_{lag}$ ،  $M_t$  و  $M'_t / M'_{\infty}$  به صورت زیر حاصل گردیده است [۲۰]:

$$t_{lag} = \frac{L_1^2}{2\alpha'} + \frac{k_l}{k_p} \frac{L_1 L_3}{\alpha'} \quad (1)$$

$$M_t = \frac{SD_p C_s \tau}{L_3} \left[ \frac{1}{\tau} (t - t_{lag}) + \exp\left(-\frac{1}{\tau} (t - t_{lag})\right) - 1 \right] \quad (2)$$

$$\frac{M'_t}{M'_{\infty}} = 1 - \exp\left(-\frac{2D_p}{L_3^2} (t - t_e)\right) \quad (3)$$

در روابط (۱)–(۳)،  $k_l$  و  $k_p$  به ترتیب، ضرایب هدایت حرارتی لایه محافظ و لایه میانی در حالت مایع است.  $D_p$  نیز ضریب نفوذ دارو در لایه محافظ است.  $\alpha'$  و  $\tau$  نیز پارامترهایی هستند که به صورت زیر تعریف شده‌اند:

$$\alpha' = \frac{k_l (T_{\infty} - T_m)}{\rho L} \quad (4)$$

$$\tau = \frac{(L_1 + L_3)L_1}{2D_l} \quad (5)$$

در روابط اخیر،  $\rho$  و  $L$  به ترتیب، چگالی و گرمای نهان ذوب ماده یا مواد تشکیل دهنده لایه میانی بوده و  $D_l$  نیز ضریب نفوذ دارو در لایه میانی ذوب شده می‌باشد.

در تحقیق حاضر، تلاش شده است تا با مدل‌سازی عددی در حالت ناپایا، تحلیل دقیق‌تری از پاسخ‌دهی سامانه دارورسانی هوشمند پاسخگو به دمای مورد بحث حاصل گردد. در ادامه، به اختصار، به بیان روش مدل‌سازی عددی انجام پذیرفته اشاره می‌شود.

رهایش به دمایی بالاتر از  $T_{set}$  افزایش یافته و در این مقدار تثبیت شود (شروع حالت On). در این شرایط، لایه میانی به صورت تدریجی ذوب شده و دو ناحیه جامد و مایع در آن شکل می‌گیرد (شکل ۱–۲). با این‌که در این شرایط، حالت On آغاز شده است، با این حال مادامی که لایه میانی به صورت کامل تغییر فاز ن داده باشد، هیچ‌گونه رهایش دارویی اتفاق نمی‌افتد و عملاً رهایش دارو در حالت On با یک تاخیر زمانی ( $t_{lag}$ ) شروع خواهد شد. در واقع زمانی است که طول می‌کشد تا لایه میانی به صورت کامل تغییر فاز دهد و از لحاظ ریاضی، زمانی است که موقعیت لایه متحرک تغییر فاز دهنده ( $S(t)$ ) به موقعیت  $x=L_1$  برسد (شکل ۱–۲). به ازای زمان‌های بزرگتر از  $t_{lag}$ ، دارو در لایه میانی ذوب شده، نفوذ کرده و سپس در لایه محافظ نفوذ نموده و از آن طریق، به محیط آزادسازی رسیده و عملیات رهایش در حالت On با گذشت زمان پیش می‌رود.

فرض می‌کنیم که عملیات رهایش دارو در حالت On به صورت پیوسته در حال انجام باشد و در یک زمان مشخص مانند  $t_e$  ( $t_e > t_{lag}$ )، دمای محیط آزادسازی به دمایی زیر  $T_{set}$  ( $T'_{\infty}$ ) کاهش یابد. در این شرایط، لایه میانی که به صورت مایع است، شروع به انجماد نموده و بلافاصله با تشکیل نخستین لایه جامد در  $x=0$ ، نفوذ دارو از لایه میانی به لایه محافظ متوقف می‌شود، هر چند که گسترش لایه جامد تا رسیدن به موقعیت  $x=L_1$  کماکان ادامه می‌یابد (شکل ۱–۳). بر این اساس و پس از شروع حالت Off در زمان  $t_e$ ، رهایش دارو از سامانه متوقف نشده و بخشی از مولکول‌های دارویی موجود در لایه محافظ، پس از زمان  $t_e$ ، کماکان به رهایش ناخواسته از سامانه ادامه می‌دهند. رهایش هوشمندانه به صورت روشن-خاموش، می‌تواند به دفعات و با کاهش یا افزایش دمای محیط رهایش دارو اتفاق افتد. بر اساس مطالب اشاره شده، مهمترین پارامترهای تعیین کننده پاسخ‌دهی سامانه مذکور عبارتند از:  $t_{lag}$ ، میزان داروی آزاد شده از سامانه بر حسب زمان در حالت On ( $M_t$ ) و کسر تجمعی داروی آزاد شده از سامانه در حالت Off. این کسر با تعیین میزان داروی آزاد شده از سامانه بر حسب زمان در حالت Off ( $M'_t$ ) و کل داروی موجود در لایه میانی در زمان  $t_e$  ( $M'_{\infty}$ ) و به صورت  $M'_t / M'_{\infty}$  قابل بیان است.

سامانه معرفی شده در این تحقیق بر اساس ویژگی‌های اشاره شده آن، قابلیت استفاده در رهایش دارو در بدن انسان، در قبال اعمال تحریک دمایی را به صورت هوشمندانه دارد. این



شده به تعداد گره ها برای بازه های زمانی ۰/۰۰۲ دقیقه در قالب برنامه کامپیوتری، با استفاده از نرم افزار MATLAB تحلیل شد.

### ۳-۱-۱- مدل سازی در حالت On

در این بخش، مدل سازی سامانه به منظور تعیین تاخیر زمانی و همچنین سینتیک رهایش دارو در حالت On، با حل معادلات انتقال حرارت و جرم حاکم بر سامانه، به انجام می رسد.

### ۳-۱-۱-۱- معادلات انتقال حرارت

معادلات دیفرانسیلی جزئی انتقال حرارت یک بعدی در حالت ناپایا برای چهار لایه سامانه به صورت زیر قابل بیان است:

$$\frac{\partial^2 T_p}{\partial x^2} = \frac{1}{\alpha_p} \frac{\partial T_p}{\partial t} \quad -L_3 \leq x \leq 0 \quad (۶)$$

$$\frac{\partial^2 T_l}{\partial x^2} = \frac{1}{\alpha_l} \frac{\partial T_l}{\partial t} \quad 0 \leq x \leq S(t) \quad (۷)$$

$$\frac{\partial^2 T_s}{\partial x^2} = \frac{1}{\alpha_s} \frac{\partial T_s}{\partial t} \quad S(t) \leq x \leq L_1 \quad (۸)$$

$$\frac{\partial^2 T_d}{\partial x^2} = \frac{1}{\alpha_d} \frac{\partial T_d}{\partial t} \quad L_1 \leq x \leq L_2 \quad (۹)$$

در روابط (۶)-(۹)،  $T_p$ ،  $T_l$ ،  $T_s$  و  $T_d$  به ترتیب، بیانگر تابع توزیع دما در لایه های محافظ، لایه میانی در حالت مایع، لایه میانی در حالت جامد و هسته دارویی هستند. علاوه بر این،  $\alpha_p$ ،  $\alpha_l$ ،  $\alpha_s$  و  $\alpha_d$  به ترتیب، ضرایب نفوذ حرارتی لایه های محافظ، لایه میانی در حالت مایع، لایه میانی در حالت جامد و هسته دارویی هستند که توسط رابطه زیر بیان می شوند:

$$\alpha = \frac{k}{\rho C_p} \quad (۱۰)$$

در رابطه اخیر،  $C_p$  بیانگر ظرفیت گرمایی می باشد. شرایط مرزی حاکم بر سامانه برای حل عددی معادلات دیفرانسیلی انتقال حرارت به قرار زیر می باشد:

$$T_p(-L_3, t) = T_\infty \quad (۱۱)$$

$$k_p \frac{\partial T_p(0, t)}{\partial x} = k_l \frac{\partial T_l(0, t)}{\partial x} \quad (۱۲)$$

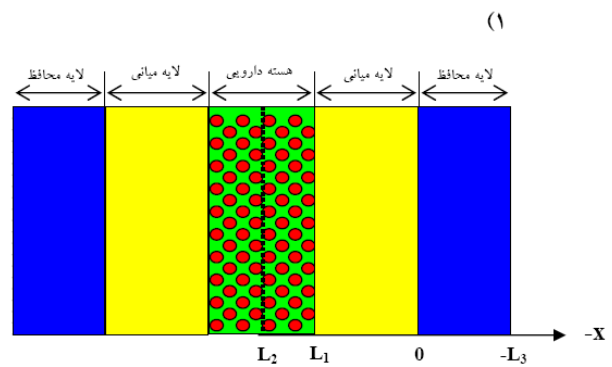
$$T_p(0, t) = T_l(0, t) \quad (۱۳)$$

$$k_s \frac{\partial T_s(S(t), t)}{\partial x} - k_l \frac{\partial T_l(S(t), t)}{\partial x} = \rho L \frac{dS(t)}{dt} \quad (۱۴)$$

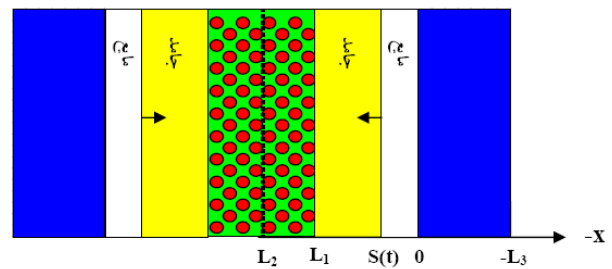
$$T_l(S(t), t) = T_s(S(t), t) = T_m \quad (۱۵)$$

$$k_s \frac{\partial T_s(L_1, t)}{\partial x} = k_d \frac{\partial T_d(L_1, t)}{\partial x} \quad (۱۶)$$

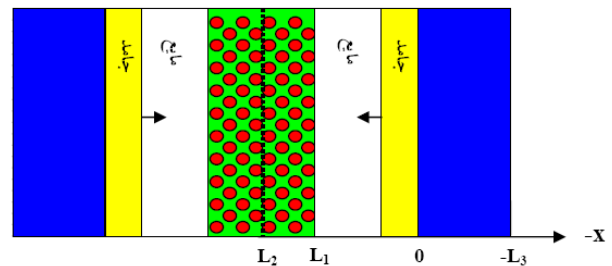
برای حل معادلات انتقال حرارت، از روش تفاضل محدود- صریح استفاده شد. معادلات (۶)-(۸) به روش صریح، به شکل روابط جبری زیر درآمدند:



(۲)



(۳)



شکل (۱-۱) نمای برش خورده سامانه و وضعیت لایه های سامانه در حالت های (۲) On و (۳) Off

### ۳-۲- مدل سازی عددی

در این بخش، به مدل سازی عددی سامانه دارورسانی هوشمند چندلایه پاسخگو به دما پرداخته و نحوه پاسخ دهی سامانه در قبال اعمال تغییر در دمای محیط، با حل معادلات انتقال حرارت و جرم حاکم بر سامانه در شرایط ناپایا و در دو حالت On و Off پرداخته می شود. برای مدل سازی، معادلات انتقال حرارت و جرم، با استفاده از روش اختلاف محدود مرکزی صریح، به معادلات جبری تبدیل شد. با در نظر گرفتن بازه مکانی ۰/۰۲ میلی متر، تعداد گره ها در طول هر لایه از تقسیم طول هر لایه بر بازه مکانی بدست آمد. با توجه به تغییرات طول لایه ها از ۱ تا ۳۶ میلی متر، تعداد گره های محوری از ۵۰ تا ۱۸۰۰ تغییر یافت. به این ترتیب، معادلات جبری حاصل

دارو) پس از بروز تغییرات در محیط (در لحظه  $t=0$ )، پس از گذشت زمانی معادل  $t_{lag}$  اتفاق می‌افتد. معادلات غلظت دارو در لحظه  $t$  برای لایه‌های محافظ و میانی ذوب شده به صورت زیر قابل بیان است:

$$D_p \frac{\partial^2 C_p}{\partial x^2} = \frac{\partial C_p}{\partial t} \quad -L_3 \leq x \leq 0 \quad (23)$$

$$D_l \frac{\partial^2 C_l}{\partial x^2} = \frac{\partial C_l}{\partial t} \quad 0 \leq x \leq L_1 \quad (24)$$

در روابط اخیر،  $C_p$  و  $C_l$  به ترتیب، بیانگر تابع غلظت دارو در لایه‌های محافظ و میانی در حالت مایع هستند. شرایط مرزی حاکم بر انتقال جرم در این شرایط عبارتند از:

$$C_p(-L_3, t) = 0 \quad (25)$$

$$C_p(0, t) = Bt \quad (26)$$

$$C_l(0, t) = Bt \quad (27)$$

$$C_l(L_1, t) = C_s \quad (28)$$

با توجه به شرایط مرزی، غلظت دارو در مرز مشترک لایه میانی و محافظ، تابعی از زمان بوده که به صورت تابع  $Bt$  بیان می‌شود. غلظت در مرز مشترک لایه میانی و هسته دارویی برابر مقدار ثابت  $C_s$  و غلظت دارو در محیط آزادسازی دارو صفر در نظر گرفته شده است. از موازنه جرم در مرز مشترک لایه میانی و هسته دارویی، مطابق رابطه زیر، می‌توان تابع  $Bt$  را تعیین نمود.

$$D_l \frac{dC_l}{dx} = D_p \frac{dC_p}{dx} \quad (29)$$

لازم به توضیح است که در تحلیل معادلات انتقال جرم و بیان شرایط مرزی مرتبط با آن‌ها، ضریب تقسیم (Partition coefficient) که بیانگر نسبت غلظت‌های دارو در دو لایه مجاور است، در تمام مرزهای بین لایه‌ای سامانه معادل یک در نظر گرفته شده است.

معادلات انتقال جرم و شرایط مرزی حاکم بر سامانه، با استفاده از روش اختلاف محدود-صریح به روابط جبری به صورت زیر قابل تبدیل است:

$$C_p^{i+1}(j) = C_p^i(j) + B_p (C_p^i(j+1) - 2C_p^i(j) + C_p^i(j-1)) \quad (30)$$

$$C_l^{i+1}(j) = C_l^i(j) + B_l (C_l^i(j+1) - 2C_l^i(j) + C_l^i(j-1)) \quad (31)$$

$C_p(j)$  و  $C_l(j)$  به ترتیب، مقدار غلظت داروی موجود در لایه میانی و محافظ در لحظه  $t$  (زمانی بزرگتر از  $t_{lag}$ ) را معین می‌کنند.  $j$  متغیر مکانی است و  $C(j-1)$  غلظت در گره قبل از  $j$  و  $C(j+1)$  غلظت در گره بعد از  $j$  را تعیین می‌کند.  $B_p$  و  $B_l$  پارامترهایی هستند که به این صورت تعریف شده‌اند:

$$T_p^{i+1}(j) = T_p^i(j) + A_p(T_p^i(j+1) - 2T_p^i(j) + T_p^i(j-1)) \quad (17)$$

$$T_l^{i+1}(j) = T_l^i(j) + A_l(T_l^i(j+1) - 2T_l^i(j) + T_l^i(j-1)) \quad (18)$$

$$T_s^{i+1}(j) = T_s^i(j) + A_s(T_s^i(j+1) - 2T_s^i(j) + T_s^i(j-1)) \quad (19)$$

در این روابط،  $j$  متغیر مکانی است، به طوری که  $T(j-1)$  در مرحله مکان قبلی و  $T(j+1)$  در مرحله مکان بعدی را محاسبه می‌کند. پارامتر  $i$  شمارنده زمانی است، به طوری که  $T^{i+1}$  زمان بعدی و  $T^{i-1}$  زمان قبل را نشان می‌دهد. پارامترهای  $A_p = \alpha_p dt/dx_p^2$  برای لایه محافظ،  $A_s = \alpha_s dt/dx_s^2$  برای لایه میانی مذاب و  $A_l = \alpha_l dt/dx_l^2$  برای لایه میانی جامد در نظر گرفته شده است.  $dx$  و  $dt$  به ترتیب، فواصل زمانی و مکانی را نشان می‌دهند.

شکل جبری معادلات (۱۲)، (۱۴) و (۱۶) به صورت معادلات (۲۰)-(۲۲) نشان داده شده است.

$$T_p^i(np) = T_s^i(2) + \left(\frac{A_p}{A_s} * \frac{dx_l}{dx_p}\right) T_p^i(np-1) / 1 + \left(\frac{A_p}{A_s} * \frac{dx_l}{dx_p}\right) \quad (20)$$

$$T_l^i(s) = T_l^i(s+1) + \left(\frac{k_l}{k_s}\right) * T_l^i(s-1) + \rho * L * \frac{dx_l}{dt} / k_s (s(t) - s(t-\Delta t)) / (1 + \left(\frac{k_l}{k_s}\right)) \quad (21)$$

$$T_s^i(nl) = T_d^i(2) + \left(\frac{A_s}{A_d} * \frac{dx_d}{dx_s}\right) T_s^i(nl-1) / 1 + \left(\frac{A_s}{A_d} * \frac{dx_d}{dx_s}\right) \quad (22)$$

در معادلات اخیر،  $np$  بیانگر تعداد گره‌ها در لایه محافظ و  $nl$  نشان دهنده تعداد گره‌ها در لایه میانی است.  $T_l(s)$  و  $T_l(s+1)$  به ترتیب، بیانگر دما در گره مرز متحرک و گره بعد از مرز متحرک در لایه میانی است. همچنین،  $s$  شماره گره‌ای است که مرز متحرک در آن قرار دارد. در صورتی که ذوب در لایه میانی اتفاق افتاده باشد، پارامترهای  $T_s(2)$  و  $A_s$  در معادله (۲۰) به ترتیب، به  $T_l(2)$  و  $A_l$  تغییر داده می‌شوند.

### ۳-۱-۲- معادلات انتقال جرم

هدف از این بخش، محاسبه میزان داروی آزاد شده از سامانه در زمان‌های بزرگتر از  $t_{lag}$  است. برای این منظور باید که معادلات انتقال جرم حاکم بر سامانه در حالت ناپایا تحلیل شوند. بدیهی است که تا قبل از ذوب شدن کامل لایه میانی، دارو از سامانه آزاد نمی‌شود و در واقع پاسخ سامانه (آزاد شدن

$$B't(i) = \frac{-2L_3}{s} dMt'(i) + B't(i-1) \quad (40)$$

#### ۴- یافته ها و بحث

در این بخش به بررسی نتایج حاصل از مدل سازی عددی سامانه هوشمند دارورسانی در حالت ناپایا و همچنین مقایسه نتایج حاصل با نتایج پیشین بدست آمده از مدل سازی تحلیلی در حالت شبه پایا پرداخته می شود.

در شکل های ۲ و ۳، منحنی های  $t_{tag}$  بر حسب ضخامت لایه تغییر فاز دهنده میانی ( $L_1$ ) در حالت های شبه پایا و ناپایا، به ترتیب، به ازای مقادیر مختلفی از پارامترهای  $A_P$  و  $A_L$  ترسیم شده است. در ترسیم منحنی های مذکور، ضخامت لایه محافظ معادل  $5\text{mm}$  و ثابت  $\alpha'$  معادل  $10^{-7} \text{ m}^2/\text{s}$  در نظر گرفته شده است. علاوه بر این، منحنی های رسم شده در شکل های ۲ و ۳، به ترتیب، به ازای  $A_L=1$  و  $A_P=1$  رسم شده اند. لازم به توضیح است که مقادیر پارامترهای انتخاب شده در شبیه سازی به گونه ای انتخاب شده است که طیف وسیعی از مواد قابل استفاده در تهیه لایه های میانی و محافظ را با ویژگی های متنوع شامل شود. همانگونه که مشاهده می شود، با افزایش ضخامت لایه میانی، تاخیر زمانی سامانه در پاسخگویی در حالت On افزایش می یابد. بدیهی است با افزایش میزان  $L_1$ ، مدت زمانی که سطح متحرک  $S(t)$  پس از شروع عملیات در حالت On باید طی کند تا به موقعیت  $L_1$  برسد افزایش یافته و لذا  $t_{tag}$  نیز افزایش می یابد. نتایج همچنین نشان می دهد که در مقداری ثابت از  $L_1$ ، تاخیر زمانی سامانه با افزایش  $A_L$  افزایش یافته و بیشترین تاخیر زمانی در شرایطی که سامانه در حالت شبه پایا باشد ایجاد می گردد (شکل ۲). با توجه به اینکه  $A_L$  تابعی مستقیم از ضریب نفوذ حرارتی لایه میانی در حالت مذاب ( $\alpha_i$ ) است، بدیهی است با افزایش میزان  $A_L$ ، مقدار  $\alpha_i$  افزایش یافته و در نتیجه، ضریب هدایت حرارتی لایه میانی در حالت مذاب ( $k_i$ ) نیز افزایش می یابد. در این شرایط، بدلیل افزایش ضریب هدایت حرارتی لایه میانی، انتقال حرارت در این لایه به سهولت انجام پذیرفته و در نتیجه تغییر فاز جامد-مایع آن در قبال تغییر دمای محیط به کندی اتفاق افتاده و لذا، زمان لازم برای ذوب شدن کامل لایه و به تبع آن تاخیر زمانی سامانه افزایش می یابد. با توجه به اینکه در حالت شبه پایا عبارت  $\frac{1}{\alpha_i} \frac{\partial T_i}{\partial t}$  صفر در نظر گرفته می شود [۲۰]، لذا این حالت معادل  $\alpha_i = \infty$  بوده و از اینرو بیشترین تاخیر زمانی در حالت شبه پایا مشاهده می شود. شکل ۳ همچنین نشان می دهد که با افزایش میزان  $A_P$ ، تاخیر زمانی سامانه کاهش یافته

$B_L = D/dt/dx_l^2$  و  $B_P = D_p dt/dx_p^2$  تابع  $Bt$  (غلظت در مرز لایه میانی و محافظ) از معادله جبری زیر محاسبه می شود:

$$Bt(i+1) = C_p^i(np-1) + \frac{B_L dx_p}{B_P dx_L} \frac{C_p^i(2)}{1 + \frac{B_L dx_p}{B_P dx_L}} \quad (32)$$

برای محاسبه میزان داروی نفوذ کرده از لایه میانی مذاب، از قانون فیک، به صورت زیر استفاده می شود.

$$dMt(i) = SD_i(C_p^i(2) - C_p^i(1))/dx_i \quad (33)$$

در این رابطه،  $S$ ، مساحت سطح مقطع سامانه و  $dM_t$ ، میزان داروی نفوذ کرده از لایه میانی مذاب (میزان داروی آزاد شده از سامانه) در بازه زمانی  $dt$  است.

#### ۳-۲- مدل سازی در حالت Off

هدف از این بخش، محاسبه میزان داروی آزاد شده پس از کاهش دمای محیط به  $T_\infty$  و شروع انجماد لایه میانی است. تابع غلظت دارو در لایه محافظ ( $C'_p$ ) در لحظه  $t$ ، از حل معادله دیفرانسل زیر حاصل می شود:

$$D_p \frac{\partial^2 C'_p}{\partial x^2} = \frac{\partial C'_p}{\partial t} \quad -L_3 \leq x \leq 0 \quad (34)$$

در این حالت، شرایط مرزی حاکم بر سامانه عبارتند از:

$$C'_p(-L_3, t) = 0 \quad (35)$$

$$C'_p(0, t) = B't \quad (36)$$

در رابطه (۳۶)،  $B'$ ، غلظت دارو در مرز مشترک لایه محافظ و میانی است. برای حل معادله دیفرانسیلی (۳۴) با اعمال شرایط مرزی (۳۵) و (۳۶)، از روش اختلاف محدود مرکزی به شکل ضمنی استفاده شد. به این ترتیب، معادله جبری حاکم بر سامانه در حالت Off به صورت زیر حاصل می شود:

$$C_p^{i+1}(j+1) - \left(2 + \frac{1}{B_p}\right) C_p^{i+1}(j) + C_p^{i+1}(j-1) + \frac{C_p^i(j)}{B_p} = 0 \quad (37)$$

در رابطه اخیر، شماره  $i$  مربوط به زمان و شماره  $j$  مربوط به مکان می باشد. این معادله برای تعداد  $np$  نقطه نوشته شده و سپس تمام معادلات به شکل همزمان حل می شود.

شار جرم داروی خروجی از سامانه براساس قانون فیک در حالت Off، در بازه زمانی  $dt$  از معادله زیر محاسبه می شود:

$$dMt'(i) = SD_p(C_p^i(2) - C_p^i(1))/dx_p \quad (38)$$

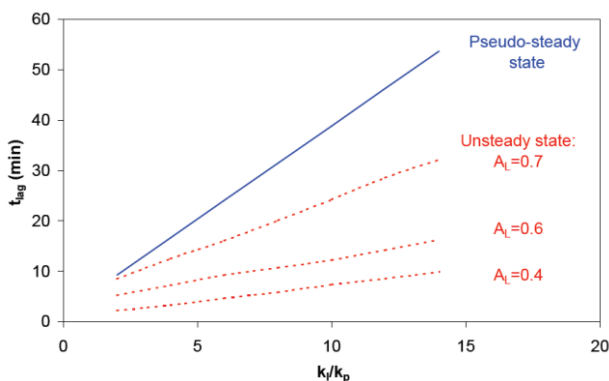
کل شار خروجی دارو در حالت Off تا لحظه  $t$  عبارت است از:

$$Mt'(i) = Mt'(i-1) + dMt' \quad (39)$$

از آنجایی که  $dMt'$  برابر است با اختلاف سطح زیر منحنی غلظت در لایه محافظ در زمان  $i$  و  $i-1$ ، به این ترتیب، تابع  $B't$  بر اساس رابطه زیر تعیین می گردد:

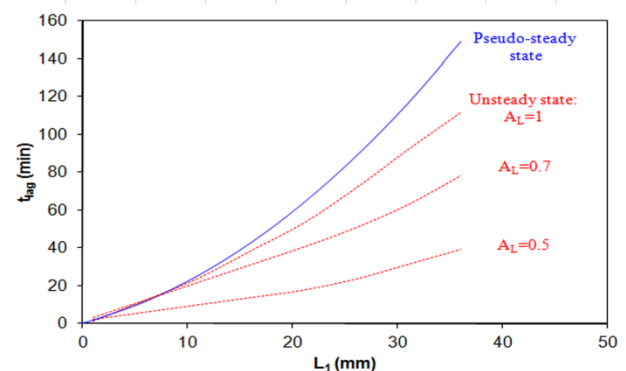


ضخامت لایه‌های میانی و محافظ معادل  $\delta_{mm}$  و ثابت  $\alpha'$  معادل  $10^{-7} \text{ m}^2/\text{s}$  در نظر گرفته شده است. علاوه بر این، منحنی‌های رسم شده در شکل‌های ۴ و ۵، به ترتیب، به ازای  $A_L=1$  و  $A_P=1$  رسم شده‌اند. همانگونه که مشاهده می‌شود، با افزایش نسبت  $k_i/k_p$ ، بدون توجه به مقدار  $A_L$  یا  $A_P$ ، تاخیر زمانی سامانه افزایش می‌یابد. برای مثال، تاخیر زمانی سامانه با افزایش نسبت  $k_i/k_p$  از ۶ به ۱۲، در سامانه‌ای با  $A_P$  و  $A_L$  معادل ۱ و  $0.7$ ، در حدود  $78\%$  افزایش می‌یابد. همانگونه که قبلاً اشاره شد، این افزایش به دلیل افزایش  $k_i$  و به تاخیر افتادن فرایند ذوب لایه میانی اتفاق می‌افتد. نتایج همچنین نشان می‌دهد که در مقادیر ثابت از نسبت  $k_i/k_p$ ، تاخیر زمانی سامانه با کاهش  $A_L$  یا با افزایش  $A_P$ ، کاهش می‌یابد. دلیل این امر، همانگونه که قبلاً اشاره گردید، به تغییرات ضریب نفوذ حرارتی لایه‌های میانی و محافظ با تغییر  $A_P$  و  $A_L$  ارتباط دارد. برای مثال، نتایج نشان می‌دهد که در نسبت  $k_i/k_p$  معادل ۱۰، تاخیر زمانی سامانه‌ای با شرایط قید شده برای شکل ۵، با افزایش  $A_P$  از  $0.4$  به  $0.6$ ، در حدود  $42\%$  کاهش می‌یابد. در مجموع، مقایسه نتایج حاصل از مدل‌سازی عددی انجام شده در این تحقیق (حالت ناپایا) برای محاسبه تاخیر زمانی سامانه با نتایج حاصل از مدل‌سازی تحلیلی در حالت شبه پایا دارای اختلاف است، که این امر به دلیل اتخاذ فرضیات ساده کننده و صرفنظر کردن از برخی مقاومت‌ها در برابر انتقال حرارت است که در خصوص مدل‌سازی در حالت شبه پایا در نظر گرفته شده است.

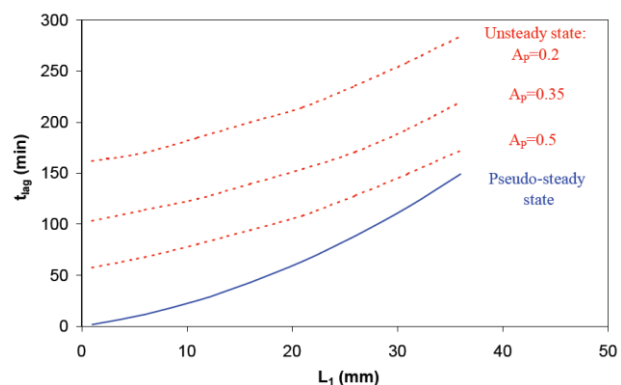


شکل (۴) - منحنی‌های  $t_{lag}$  برحسب  $k_i/k_p$  در حالت‌های شبه پایا و ناپایا، به ازای مقادیر مختلف  $A_L$

و در حالت شبه پایا، کمترین تاخیر زمانی در سامانه مشاهده می‌گردد. دلیل این امر به افزایش ضریب نفوذ حرارتی لایه محافظ ( $\alpha_p$ ) و به تبع آن افزایش ضریب هدایت حرارتی لایه محافظ ( $k_i$ ) در نتیجه افزایش  $A_P$  مرتبط است. بدیهی است در شرایطی که از لایه محافظی با قابلیت هدایت حرارتی بالا استفاده گردد، انتقال حرارت در آن لایه به سرعت انجام پذیرفته و زمان لازم برای پاسخ‌دهی سامانه کوتاه‌تر می‌شود. همچنین، با توجه به اینکه در حالت شبه پایا از عبارت  $\frac{1}{\alpha_p} \frac{\partial T_p}{\partial t}$  در معادله انتقال حرارت حاکم بر لایه محافظ صرف-نظر می‌شود [۲۰]، لذا این حالت، معادل  $\alpha_p = \infty$  بوده و از اینرو کمترین تاخیر زمانی در حالت شبه پایا مشاهده می‌شود.



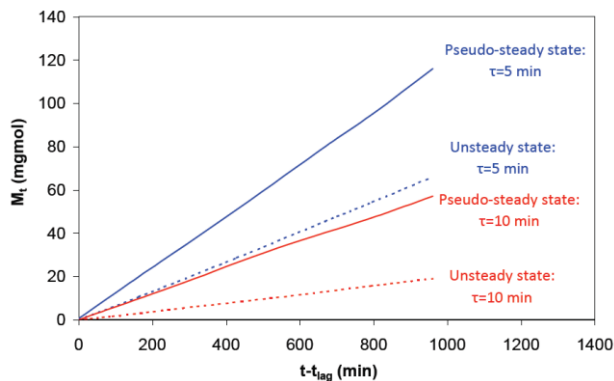
شکل (۲) - منحنی‌های  $t_{lag}$  برحسب ضخامت لایه میانی در حالت‌های شبه پایا و ناپایا، به ازای مقادیر مختلف  $A_L$



شکل (۳) - منحنی‌های  $t_{lag}$  برحسب ضخامت لایه میانی در حالت‌های شبه پایا و ناپایا، به ازای مقادیر مختلف  $A_P$

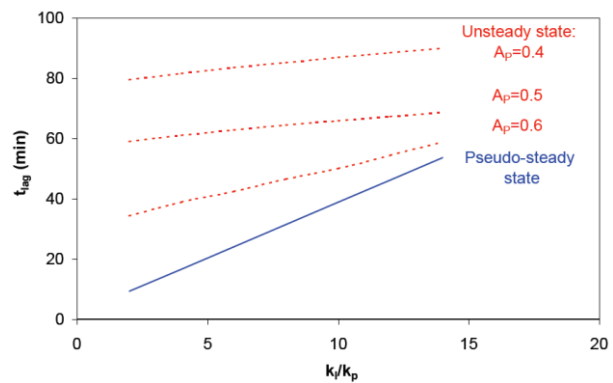
تأثیر کمی ضرایب هدایت حرارتی لایه‌های میانی و محافظ بر تاخیر زمانی سامانه در حالت On، با رسم منحنی‌های تغییرات  $t_{lag}$  بر حسب کمیت بدون بعد  $k_i/k_p$ ، به ازای مقادیر متفاوتی از  $A_L$  و  $A_P$ ، به ترتیب، در شکل‌های ۴ و ۵ نشان داده شده است. در رسم منحنی‌های شکل‌های ۴ و ۵،

امر بدلیل صرف نظر کردن از عبارت های  $\frac{1}{D_l} \frac{\partial C_l}{\partial t}$  و  $\frac{1}{D_p} \frac{\partial C_p}{\partial t}$  در معادلات انتقال جرم در حالت شبه پایا [۲۰] و بینهایت فرض شدن ضرایب نفوذ در لایه های محافظ و میانی ذوب شده است.



شکل (۶) - منحنی های میزان داروی آزاد شده در محیط بر حسب زمان در حالت On، به ازای مقادیر مختلفی از ثابت زمانی سامانه در حالت های شبه پایا و ناپایا

مطالعه بر روی سینتیک رهائش ناخواسته دارو در حالت Off، که نشان دهنده میزان داروی آزاد شده پس از کاهش دمای محیط آزادسازی در حالت On به دمایی پایین تر از دمای مقرر برای انجام رهائش دارو ( $T_{set}$ ) است، یکی از مهم ترین موارد بررسی عملکرد سامانه در پاسخگویی به تغییرات دمای محیط است. در شکل ۷، منحنی تغییرات تابع  $M_t'/M_\infty'$  بر حسب  $t-t_e$ ، به ازای مقادیر مختلفی از پارامتر  $D_p/L_3^2$ ، در دو حالت شبه پایا و ناپایا رسم شده است. برای رسم منحنی ها در حالت ناپایا، مقدار  $A_L$  و  $A_P$  معادل یک و مقدار  $\tau$  معادل ۵ دقیقه در نظر گرفته شده است. همانگونه که مشاهده می شود، با گذشت زمان، نسبت داروی آزاد شده از سامانه به کل داروی موجود در لایه محافظ در لحظه  $t_e$ ، در همه موارد افزایش یافته و بسته به میزان  $D_p/L_3^2$ ، منحنی های رهائش در زمان هایی مشخص، به مقدار نهایی خود ( $M_t'/M_\infty' = 1$ ) نزدیک می شوند. برای سامانه های دارای کمیت  $D_p/L_3^2$  بزرگتر، زمان تخلیه 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، سریعتر از سامانه های مشابه دارای کمیت  $D_p/L_3^2$  کوچکتر است. می توان عنوان نمود که هر چقدر کمیت  $D_p/L_3^2$  برای سامانه ای بزرگتر باشد، سامانه سریع تر به کاهش دمای محیط به زیر



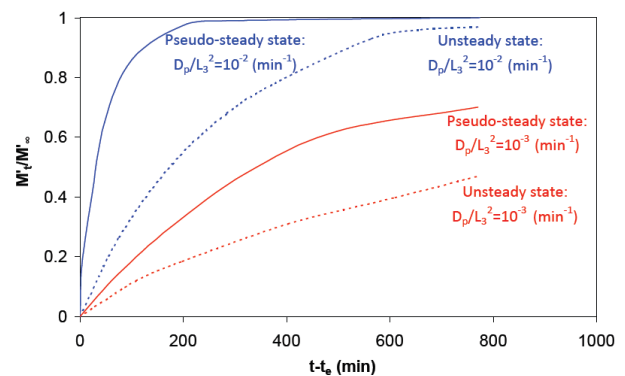
شکل (۵) - منحنی های  $t_{lag}$  بر حسب  $k_l/k_p$  در حالت های شبه پایا و ناپایا به ازای مقادیر مختلف  $A_P$

بدون تردید، بررسی سینتیک رهائش دارو در سامانه، یعنی تعیین میزان داروی آزاد شده بر حسب زمان، پس از بروز تغییرات در دمای محیط در حالت On، یکی از مهمترین مشخصه های سامانه های آزادسازی هوشمند پاسخگو به دما است. در صورتی که سینتیک رهائش دارو از سامانه معلوم باشد، به سهولت می توان بر اساس میزان داروی آزاد شده در محیط در زمان های مختلف و براساس داده های فارماکوکینتیکی دارو، از میزان تأثیر دارو و نحوه درمان مطلع گردید. شکل ۶، منحنی های تغییرات  $M_t$  را بر حسب زمان های بزرگتر از  $t_{lag}$  ( $t-t_{lag}$ )، به ازای مقادیر مختلفی از ثابت زمانی سامانه ( $\tau$ ) در حالت های شبه پایا و ناپایا نمایش می دهد. برای رسم منحنی های شکل ۶، مقدار عبارت  $D_p C_s / L_3$  معادل  $10^{-2}$   $mgmol/m^2 \cdot min$  فرض شده و منحنی های در حالت ناپایا، با لحاظ کردن مقدار معادل یک برای  $A_L$  و  $A_P$  ترسیم شده اند. همانگونه که شکل ۶ نشان می دهد، با افزایش زمان، میزان داروی آزاد شده در محیط افزایش یافته و در زمان های یکسان از شروع رهائش، سامانه دارای  $\tau$  کوچکتر، موجب رهائش بیشتر دارو نسبت به سامانه مشابه دارای  $\tau$  بزرگتر می شود. این امر بدین معنی است که در صورتی که محیط آزاد سازی (بدن انسان)، نیازمند رهائش دارو به میزان بیشتری باشد، بایستی از سامانه ای با ثابت زمانی کوچکتر استفاده شود و در صورتی که محیط نیازمند رهائش دارو با مقادیر کمتری باشد، باید که سامانه مورد نظر را به گونه ای طراحی نمود که ثابت زمانی آن مقداری بزرگ داشته باشد. افزایش میزان رهائش دارو در حالت On با کاهش  $\tau$ ، به افزایش ضریب نفوذ دارو در لایه میانی ذوب شده ( $D_1$ )، بر اساس معادله (۵)، مربوط است. نتایج همچنین نشان می دهد که در مقادیر ثابت از  $\tau$ ، میزان رهائش دارو از سامانه با فرض حالت شبه پایا، همواره بیشتر از حالت ناپایا می باشد که این

رهایش دارو از سامانه در حالت On و همچنین سینتیک رهایش ناخواسته دارو در حالت Off تعیین شد. بر اساس نتایج حاصل می‌توان عنوان نمود که عواملی چون ابعاد سامانه، نوع مواد تشکیل دهنده لایه میانی و محافظ، نسبت ضریب هدایت حرارتی لایه میانی مذاب به لایه محافظ و ثوابتی مانند  $\alpha$ ،  $A_L$  و  $A_P$  تاثیر اساسی بر پاسخگویی سامانه در قبال تغییر دمای محیط داشته و با تغییر این عوامل، کاهش در تاخیر زمانی سامانه برای شروع رهایش دارو قابل حصول است. از منظر سینتیک رهایش دارو در حالت On، می‌توان عنوان نمود که مقدار داروی آزاد شده تحت تاثیر مقدار ثوابت  $A_L$  و  $A_P$  بوده و منحنی سینتیکی رهایش دارو به عنوان تابعی از ثابت زمانی سامانه قابل بیان است. به منظور افزایش مقدار داروی آزاد شده در حالت On، باید که 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، نتایج نشان داد که برای تسریع در عملیات تخلیه داروی باقیمانده در لایه محافظ سامانه در حالت Off (رهایش ناخواسته داروی موجود در لایه محافظ) و اتمام سریع رهایش در این حالت، باید که متغیرهای مربوط به لایه محافظ مانند نوع و ضخامت آن را تغییر داد.

در مجموع، روند تغییرات پارامترهای بررسی شده در این تحقیق با نتایج حاصل از مدل‌سازی پیشین در حالت شبه پایا مطابقت داشته، با این حال اختلاف بین نتایج بدست آمده در حالت‌های شبه پایا و ناپایا مشاهده گردید، که این امر بدلیل فرضیات ساده کننده و همچنین صرفنظر کردن از برخی مقاومت‌های موجود در برابر انتقال حرارت و جرم در حالت شبه پایا ایجاد شده است. نتایج بدست آمده از مدل‌سازی عددی انجام شده در حالت ناپایا، نتایج دقیق‌تری از پاسخ‌دهی سامانه را در اختیار می‌گذارد که این امکان را فراهم می‌سازد تا با انتخاب مقادیر مناسب برای پارامترهای تاثیرگذار در پاسخ‌دهی، به سامانه‌هایی با عملکرد مطلوب و مورد نظر در موارد عملی دست یافت. چالش اساسی پیش روی تحقیق حاضر، تهیه سامانه‌های عملی و انجام آزمون‌های تجربی بر روی آن‌ها به منظور اعتبار سنجی نتایج حاصل از مدل‌سازی در حالت‌های شبه پایا و ناپایاست. علاوه بر این، چالش اساسی در تهیه نمونه‌های عملی سامانه دارورسانی هوشمند چند لایه پاسخگو به دما، انتخاب ماده‌ای مناسب با ویژگی‌های مورد نظر، به ویژه دارای نقطه ذوبی معادل دمای مقرر برای رهایش، است. برای این منظور، لازم است تا در صورت در دسترس

$T_{set}$  پاسخ داده، در زمان‌های کمتری رهایش دارو از آن قطع می‌گردد. برای مثال، زمان لازم برای تخلیه ۴۰٪ از داروی باقیمانده در لایه محافظ سامانه‌ای با  $D_p/L_3^2$  معادل  $10^{-3} \text{ min}^{-1}$  در حالت ناپایا، برابر ۶۱۰ دقیقه پس از شروع حالت Off است، در حالی که این زمان با افزایش میزان  $D_p/L_3^2$  به  $10^{-2} \text{ min}^{-1}$ ، به ۱۲۵ دقیقه کاهش می‌یابد. بدیهی است که میزان  $D_p/L_3^2$  را برای هر سامانه، با انتخاب نوع لایه محافظ و ضخامت آن می‌توان تنظیم نمود، به گونه‌ای که با انتخاب سامانه‌ای که میزان ضریب نفوذ دارو در لایه محافظ آن مقداری بزرگ داشته و ضخامت آن نیز کوچک باشد، می‌توان زمان پاسخ دهی در حالت Off را به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش داد. نتایج رهایش دارو در هر دو حالت On و Off نشان دهنده اختلاف بیان نتایج حاصل از مدل‌سازی تحلیلی در حالت شبه پایا با نتایج حاصل از مدل‌سازی عددی در حالت ناپایاست، که این امر بدلیل فرض‌های ساده کننده و همچنین صرفنظر کردن از برخی مقاومت‌های موجود در برابر انتقال جرم در حالت شبه پایا ایجاد شده است.



شکل (۷) - منحنی‌های کسر داروی آزاد شده از سامانه در حالت Off در شرایط شبه پایا و ناپایا

## ۵- نتیجه گیری

در این تحقیق، مدل‌سازی عددی بر روی سامانه دارورسانی هوشمند چند لایه پاسخگو به دما، با حل عددی معادلات انتقال حرارت و جرم حاکم بر سامانه در حالت ناپایا، به انجام رسید و نحوه پاسخ‌دهی On-Off سامانه به تغییرات دمای محیط آزادسازی دارو بررسی گردید. با حل معادلات انتقال حرارت در حالت On، پارامتر مهم تاخیر زمانی سامانه در پاسخگویی به تغییرات دمای محیط به دست آمد و با حل معادلات انتقال جرم در حالت‌های On و Off، سینتیک

- [10] Okano T., Biorelated Polymers and Gels: Controlled Release and Applications in Biomedical Engineering, Academic Press, 1998.
- [11] Jin Z., Wu K., Hou J., Yu K., Shen Y., Guo S., A PTX/nitinol Stent Combination with Temperature-Responsive Phase-Change 1-Hexadecanol for Magnetocaloric Drug Delivery: Magnetocaloric Drug Release and Esophagus Tissue Penetration, *Biomaterials*, 153, 49-58, 2018.
- [12] Zhang G., Jiang X., Temperature Responsive Nanoparticles Based on PEGylated Polyaspartamide Derivatives for Drug Delivery, *Polymers*, 11, 316, 2019.
- [13] Matsumoto K., Kimura S., Noguchi S., Itai S., Kondo H., Iwao Y., Mechanism of Drug Release From Temperature-Sensitive Formulations Composed of Low-Melting-Point Microcrystalline Wax, *J. Pharm. Sci.*, 108, 2086-2093, 2019.
- [14] Pourabdollah K., Rashedi H., Golzar H., Garshasbi M., Numerical Analysis of Temperature-Sensitive Hydrogels for Controlled Drug Release, *J. Appl. Biotechnol. Rep.*, 3, 365-372, 2016.
- [15] Brahimia S., Boztepe C., Kunkul A., Yuceer M., Modeling of Drug Release Behavior of pH and Temperature Sensitive Poly(NIPAAm-co-AAc) IPN Hydrogels Using Response Surface Methodology and Artificial Neural Networks, *Mater. Sci. Eng. C*, 75, 425-432, 2017.
- [16] Lucero-Acuna A., Gutierrez-Valenzuela C.A., Esquivel R., Guzman-Zamudio R., Mathematical Modeling and Parametrical Analysis of the Temperature Dependency of Control Drug Release from Biodegradable Nanoparticles, *RSC Adv.*, 9, 8728-8739, 2019.
- [17] Bai X., Bao Z., Bi S., Li Y., Yu X., Hu S., Tian M., Zhang X., Cheng X., Chen X., Chitosan-Based Thermo/pH Double Sensitive Hydrogel for Controlled Drug Delivery, *Macromol. Biosci.*, 18, 1700305, 2018.
- [18] Kim A.R., Lee S.L., Park S.N., Properties and *In Vitro* Drug Release of pH- and Temperature Sensitive Double Cross-Linked Interpenetrating Polymer Network Hydrogels Based on Hyaluronic Acid/Poly (N-isopropylacrylamide) for Transdermal Delivery of Luteolin, *Int. J. Biol. Macromol.*, 118, 731-740, 2018.
- [19] Zhang W., Jin X., Li H., Zhang R.R., Wu C.W., Injectable and Body Temperature Sensitive Hydrogels Based on Chitosan and Hyaluronic Acid for pH Sensitive Drug Release, *Carbohydr. Polym.*, 186, 82-90, 2018.
- [20] Sirousazar M., Onsorrudi H.J., Kokabi M., Drug Release Modeling from a Novel Temperature-Responsive Polymeric System, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, 20, 257-269, 2007.

نیودن ماده‌ای با نقطه ذوب مورد نظر، از ترکیب مواد مختلف با نقاط ذوب متفاوت استفاده نمود، به نحوی که نقطه ذوب ماده مرکب، معادل دمای مقرر برای رهایش باشد. علاوه بر این، چالش دیگر در تهیه نمونه‌های عملی، ساخت سامانه‌ای با حداقل تاخیر زمانی برای رهایش است. برای این منظور، ضرورت دارد تا لایه‌های میانی و محافظ سامانه بسیار نازک تهیه شوند. بدیهی است، استفاده از لایه‌ای نازک در تهیه لایه محافظ ممکن است منجر به دستیابی به سامانه‌ای شود که به دلیل فقدان استحکام لازم، نتواند انسجام سامانه را در طول دوره رهایش دارو حفظ کند. بر این اساس، به نظر می‌رسد که استفاده از مواد پلیمری تقویت شده (کامپوزیت یا نانوکامپوزیت) در تهیه لایه محافظ سامانه ضروری باشد.

## ۶- مراجع

- [1] Bandawane A., Saudagar R., A Review on Novel Drug Delivery System: A Recent Trend, *J. Drug Deliv. Ther.*, 9, 517-521, 2019.
- [2] Villa C.H., Anselmo A.C., Mitragotri S., Muzykantov V., Red Blood Cells: Supercarriers for Drugs, Biologicals, and Nanoparticles and Inspiration for Advanced Delivery Systems, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 106, 88-103, 2016.
- [3] Sirousazar M., Shabani Y., Modeling of Drug Release from a Novel Temperature-Responsive Phase-Transient Drug Delivery System in Cylindrical Coordinates, *J. Macromol. Sci. B*, 54, 450-468, 2015.
- [4] Sirousazar M., Mechanism of Gentamicin Sulphate Release in Nanocomposite Hydrogel Drug Delivery Systems, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 23, 619-621, 2013.
- [5] Dams E.T.M., Laverman P., Oyen W.J.G., Storm G., Scherphof G.L., van der Meer J.W.M., Corstens F.H.M., Boerman O.C., Accelerated Blood Clearance and Altered Biodistribution of Repeated Injections of Sterically Stabilized Liposomes, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 292, 1071-1079, 2000.
- [6] Lavrador P., Gaspar V. M., Mano J.F., Stimuli-Responsive Nanocarriers for Delivery of Bone Therapeutics – Barriers and Progresses. *J. Control. Release*, 273, 51-67, 2018.
- [7] Fenton O.S., Olafson K.N., Pillai P.S., Mitchell M.J., Langer R., Advances in Biomaterials for Drug Delivery. *Adv. Mater.*, 30, 1705328, 2018.
- [8] Li Y., Bui Q.N., Duy L.T.M., Yang H.Y., Lee D.S., One-Step Preparation of pH-Responsive Polymeric Nanogels as Intelligent Drug Delivery Systems for Tumor Therapy, *Biomacromolecules*, 19, 2062-2070, 2018.
- [9] Sanchez-Moreno P., Ortega-Vinuesa J.L., Peula-Garcia J.M., Marchal J.A., Boulaiz H., Smart Drug-Delivery Systems for Cancer Nanotherapy, *Curr. Drug Targets*, 19, 339-359, 2018.