

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه صنعتی اصفهان

دانشکده مهندسی شیمی

**بررسی آزمایشگاهی، مدل سازی و بهینه سازی شرایط عملیاتی
فرایند استخراج فوق بحرانی EGCG از چای سبز**

پایان نامه کارشناسی ارشد مهندسی شیمی

الهام حیدری

اساتید راهنما

دکتر سید محمد قریشی

دکتر علی اکبر دادخواه



دانشگاه صنعتی اصفهان

دانشکده مهندسی شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته مهندسی شیمی خانم الهام حیدری
تحت عنوان

بررسی آزمایشگاهی، مدل سازی و بهینه سازی شرایط عملیاتی فرایند استخراج فوق بحرانی
EGCG از چای سبز

در تاریخ ۹ اسفند ۱۳۹۰ توسط کمیته تخصصی زیر مورد بررسی و تصویب نهایی قرار گرفت.

- | | |
|------------------------|-------------------------------|
| دکتر سید محمد قریشی | ۱- استاد راهنمای پایان نامه |
| دکتر علی اکبر دادخواه | ۲- استاد راهنمای پایان نامه |
| دکتر مهدی پورمدنی | ۳- استاد مشاور پایان نامه |
| دکتر مسعود حق شناس فرد | ۴- استاد داور |
| دکتر مهدی کدیور | ۵- استاد داور |
| دکتر حمید زیلویی | سرپرست تحصیلات تکمیلی دانشکده |

تشکر و قدردانی

سپاس بی‌کران پروردگار یکتا را که هستی‌مان بخشید و به طریق علم و دانش رهنمونمان شد و به همنشینی رهروان علم و دانش مفتخرمان نمود و خوشه‌چینی از علم و معرفت را روزیمان ساخت. به رسم ادب و حق‌شناسی از زحمات خانواده عزیزم به خصوص همسر: اسطوره زندگیم، پناه خستگیم و امید بودنم که سایه مهربانیش همواره سایه‌سار زندگیم می‌باشد کمال تشکر را دارم. همچنین بر خود لازم می‌دانم از زحمات اساتید محترم و دانشجویان صمیمی و مهربان دانشگاه صنعتی اصفهان و به خصوص استاد ارجمند جناب آقای دکتر سید محمد قریشی که با راهنمایی‌های خود در طی انجام پایان‌نامه همواره راهگشا و قوت‌قلب اینجانب بوده‌اند، کمال تشکر و سپاسگزاری را داشته باشم. همچنین از زحمات جناب آقای دکتر علی اکبر دادخواه که همواره الطاف و راهنمایی‌های خود را نصیب اینجانب نموده‌اند و از جناب آقای دکتر مهدی پور مدنی که از مشاوره ایشان در این پایان‌نامه بهره‌مند شده‌ام، سپاسگذاری می‌نمایم.

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات،
ابتکارات و نوآوریهای ناشی از تحقیق موضوع این
پایان نامه متعلق به دانشگاه صنعتی اصفهان است.

تقدیم
قطب عالم اسلام

مکتبہ
الاسلامیہ
کراچی

فهرست مطالب

| <u>صفحه</u> | <u>عنوان</u> |
|-------------|---|
| هشت | فهرست مطالب..... |
| ۱ | چکیده..... |
| | فصل اول: مقدمه |
| | فصل دوم: چای سبز |
| ۴ | ۱-۲- مقدمه..... |
| ۶ | ۲-۲- ترکیبات مهم شیمیایی چای سبز..... |
| ۷ | ۳-۲- خواص دارویی چای سبز..... |
| ۸ | ۱-۳-۲- سرطان..... |
| ۱۰ | ۲-۳-۲- سندرم متابولیک..... |
| ۱۰ | ۳-۳-۲- فشار خون..... |
| ۱۱ | ۴-۳-۲- بیماری چاقی..... |
| ۱۲ | ۵-۳-۲- پوکی استخوان..... |
| ۱۲ | ۶-۳-۲- دیابت..... |
| ۱۳ | ۷-۳-۲- التهاب دستگاه تناسلی..... |
| ۱۳ | ۸-۳-۲- خواص درمانی و غیردرمانی دیگر..... |
| ۱۴ | ۴-۲- مکانیسم اثر چای سبز..... |
| ۱۵ | ۵-۲- اپی گالوکاتچین گالات..... |
| ۱۶ | ۶-۲- کارهای انجام شده در استخراج EGCG..... |
| | فصل سوم: سیال فوق بحرانی |
| ۱۹ | ۱-۳- مقدمه..... |
| ۱۹ | ۱-۱-۳- تقطیر..... |
| ۲۰ | ۲-۱-۳- استخراج..... |
| ۲۱ | ۲-۳- روش سوکسله..... |
| ۲۳ | ۳-۳- استخراج با سیال فوق بحرانی..... |
| ۲۳ | ۱-۳-۳- تاریخچه..... |
| ۲۵ | ۲-۲-۳- تعریف سیال فوق بحرانی..... |
| ۲۵ | ۳-۳-۳- انتخاب حلال فوق بحرانی:..... |
| ۲۷ | ۴-۳-۳- خواص فیزیکی سیالات فوق بحرانی..... |
| ۲۹ | ۵-۳-۳- عوامل مؤثر بر فرایند استخراج فوق بحرانی و مکانیسم استخراج..... |
| ۳۱ | ۶-۳-۳- انحلال پذیری در سیال فوق بحرانی..... |

فصل چهارم: طراحی آزمایش

| | |
|----|--|
| ۳۴ | ۱-۴- مقدمه..... |
| ۳۴ | ۲-۴- طراحی آزمایش (DOE) چیست؟..... |
| ۳۶ | ۳-۴- بازدهی اقتصادی استفاده از طراحی آزمایش های صنعتی..... |
| ۳۷ | ۴-۴- انواع طراحی آزمایش..... |
| ۳۸ | ۵-۴- طراحی رویه پاسخ..... |
| ۳۸ | ۶-۴- مراحل لازم در روش رویه پاسخ..... |
| ۳۸ | ۱-۶-۴- انتخاب متغیر..... |
| ۳۹ | ۲-۶-۴- انتخاب طراحی آزمایش..... |
| ۴۱ | ۳-۶-۴- یافتن مدل مناسب بین پاسخ و متغیرها..... |
| ۴۳ | ۴-۶-۴- ارزیابی صحت مدل..... |
| ۴۹ | ۵-۶-۴- پیدا کردن نقطه بهینه از طریق مدل..... |

فصل پنجم: محاسبات نرم

| | |
|----|---|
| ۵۰ | ۱-۵- مقدمه..... |
| ۵۰ | ۲-۵- شبکه عصبی..... |
| ۵۳ | ۱-۲-۵- مقایسه شبکه های موجود..... |
| ۵۴ | ۲-۲-۵- شبکه های MLP..... |
| ۵۵ | ۳-۵- الگوریتم ژنتیک..... |
| ۵۶ | ۱-۳-۵- اصطلاحات فنی در الگوریتم ژنتیک..... |
| ۵۷ | ۲-۳-۵- نحوه عملکرد..... |
| ۵۷ | ۳-۳-۵- ساختار الگوریتم های ژنتیکی..... |
| ۵۸ | ۴-۳-۵- عملگرهای ژنتیک..... |
| ۶۱ | ۵-۳-۵- معیار همگرایی..... |
| ۶۱ | ۶-۳-۵- برتری ها و ضعف های الگوریتم ژنتیک..... |

فصل ششم: بخش تجربی

| | |
|----|---|
| ۶۳ | ۱-۶- دستگاه استخراج با سیال فوق بحرانی..... |
| ۶۴ | ۱-۱-۶- کپسول حاوی CO ₂ |
| ۶۴ | ۲-۱-۶- غربال مولکولی..... |
| ۶۴ | ۳-۱-۶- سردکن گردشی..... |
| ۶۵ | ۴-۱-۶- پمپ فشار بالا..... |
| ۶۶ | ۵-۱-۶- شیردستی..... |
| ۶۶ | ۶-۱-۶- گرمخانه..... |
| ۶۷ | ۷-۱-۶- سل استخراجی..... |
| ۶۸ | ۸-۱-۶- تنظیم کننده فشار برگشتی..... |

| | |
|---------|--|
| ۶۹..... | ۹-۱-۶ - جمع آوری آنالیت‌های استخراج شده..... |
| ۷۳..... | ۲-۶ - روش‌های آزمایش..... |
| ۷۳..... | ۱-۲-۶ - مواد استفاده شده در آزمایش‌ها..... |
| ۷۳..... | ۲-۲-۶ - آماده سازی مواد..... |
| ۷۴..... | ۳-۲-۶ - استخراج با دی‌اکسید کربن فوق بحرانی..... |
| ۷۵..... | ۴-۲-۶ - استخراج با سوکسله..... |
| ۷۶..... | ۵-۲-۶ - اندازه گیری مقدار اپی گالو کاتچین گالات در نمونه‌های استخراجی..... |

فصل هفتم: مدل سازی ریاضی استخراج فوق بحرانی EGCG

| | |
|---------|--|
| ۷۷..... | ۱-۷ - مقدمه..... |
| ۷۸..... | ۱-۱-۷ - مدل‌های تجربی..... |
| ۷۹..... | ۲-۱-۷ - مدل‌های بر اساس موازنه‌ی جرم دیفرانسیلی..... |
| ۸۰..... | ۲-۷ - مدلسازی ریاضی..... |
| ۸۰..... | ۱-۲-۷ - فرضیات کلی..... |
| ۸۱..... | ۲-۲-۷ - شرح مدل..... |
| ۸۳..... | ۳-۲-۷ - بی بعد سازی روابط..... |
| ۸۵..... | ۳-۷ - ارزیابی پارامترهای موجود در مدل..... |
| ۸۵..... | ۱-۳-۷ - خصوصیات فیزیکی..... |
| ۸۹..... | ۲-۳-۷ - ضریب نفوذ مولکولی..... |
| ۹۰..... | ۳-۳-۷ - ضریب انتقال جرم فیلمی..... |
| ۹۰..... | ۴-۳-۷ - ضریب پراکندگی محوری..... |
| ۹۰..... | ۵-۳-۷ - شرایط تعادلی..... |
| ۹۳..... | ۴-۷ - حل دستگاه معادلات دیفرانسیل جزئی..... |
| ۹۵..... | ۵-۷ - آنالیز داده‌ها..... |

فصل هشتم: بحث و نتایج

| | |
|----------|--|
| ۹۶..... | ۱-۸ - مقدمه..... |
| ۹۷..... | ۲-۸ - استخراج به روش سوکسله..... |
| ۹۷..... | ۳-۸ - استخراج با دی‌اکسید کربن فوق بحرانی..... |
| ۹۷..... | ۱-۳-۸ - طراحی آزمایش..... |
| ۹۹..... | ۲-۳-۸ - آنالیز داده‌های آزمایشگاهی مربوط به استخراج EGCG..... |
| ۱۰۵..... | ۳-۳-۸ - تعیین شرایط بهینه عملیات..... |
| ۱۰۶..... | ۴-۳-۸ - تحلیل نمودارهای سطح پاسخ..... |
| ۱۱۵..... | ۴-۸ - نتایج مدل سازی استخراج EGCG با دی‌اکسید کربن فوق بحرانی اصلاح شده..... |
| ۱۱۹..... | ۵-۸ - بهینه سازی با الگوریتم ژنتیک..... |
| ۱۲۰..... | ۶-۸ - نتایج مدل سازی با شبکه عصبی..... |

فصل نهم: نتیجه‌گیری و پیشنهادات

| | | |
|----------|------------|-----|
| ۱۲۳..... | نتیجه‌گیری | ۹-۱ |
| ۱۲۵..... | پیشنهادات | ۹-۲ |
| ۱۲۶..... | مراجع | |

فهرست اشکال

| صفحه | عنوان |
|------|--|
| ۵ | شکل ۱-۲: نمایی از گیاه چای..... |
| ۶ | شکل ۲-۲: ساختار پلی فنول‌های مهم موجود در چای |
| ۱۸ | شکل ۳-۲: مراحل مختلف تولید TEAVIGO™ |
| ۲۲ | شکل ۱-۳: سیستم استخراج سوکسله |
| ۲۵ | شکل ۲-۳: دیاگرام فازی برای مواد خالص |
| ۲۷ | شکل ۳-۳: نمودار فازی ترکیب خالص در مجاورت نقطه ی بحرانی |
| ۲۸ | شکل ۴-۳: ویسکوزیته دی‌اکسید کربن بر حسب در دما و فشارهای مختلف |
| ۲۹ | شکل ۵-۳: نفوذ پذیری دی‌اکسید کربن بر حسب دما در فشارهای مختلف |
| ۳۲ | شکل ۶-۳: حلالیت یک جزء جامد در حلال فوق بحرانی |
| ۳۳ | شکل ۷-۳: تغییرات نمایی ایزوترمهای حلالیت فناترن در اتیلن فوق بحرانی با چگالی |
| ۳۳ | شکل ۸-۳: ایزوبارهای انحلال‌پذیری نفتالین در دی‌اکسید کربن فوق بحرانی در دماهای مختلف |
| ۴۰ | شکل ۱-۴: طرح‌های مرکب مرکزی برای $k=3$ |
| ۵۱ | شکل ۱-۵: ساختار یک نورون در شبکه عصبی مصنوعی |
| ۵۲ | شکل ۲-۵: تابع همانی |
| ۵۳ | شکل ۳-۵: تابع پله دودویی |
| ۵۳ | شکل ۴-۵: حلقوی دوتایی |
| ۵۳ | شکل ۵-۵: حلقوی دو قطبی |
| ۵۵ | شکل ۶-۵: ساختار شبکه MLP |
| ۵۷ | شکل ۷-۵: فلوچارت پیاده سازی الگوریتم ژنتیک |
| ۵۹ | شکل ۸-۵: عملگر گلچین |
| ۶۰ | شکل ۹-۵: آمیزش تک نقطه‌ای |
| ۶۰ | شکل ۱۰-۵: آمیزش سه نقطه‌ای |
| ۶۱ | شکل ۱۱-۵: چگونگی جهش یافتن یک ژن |
| ۶۴ | شکل ۱-۶: طرحواره‌ای از دستگاه استخراج فوق بحرانی |
| ۶۶ | شکل ۲-۶: پمپ پستونی رفت و برگشتی: الف) یک طرفه، ب) دو طرفه |
| ۶۷ | شکل ۳-۶: الف) سل‌های یک طرفه ب) دو طرفه |
| ۶۷ | شکل ۴-۶: سل یک طرفه استفاده شده |
| ۶۹ | شکل ۵-۶: تنظیم کننده فشار برگشتی |
| ۷۱ | شکل ۶-۶: جمع آوری بر روی فاز جامد |

- شکل ۶-۷: جمع آوری توسط حلال مایع..... ۷۲
- شکل ۶-۸: نمایی از ترکیب SFE با SFC در جمع آوری روی خط..... ۷۳
- جدول ۶-۱: پارامترهای آنالیز HPLC..... ۷۶
- شکل ۷-۱: طرح شماتیک المان در نظر گرفته شده در بستر..... ۸۱
- شکل ۷-۲: المانی از ذره در جهت شعاع..... ۸۲
- شکل ۷-۳: شماتیک تقسیم بندی ها در فازهای سیال و جامد..... ۹۳
- شکل ۸-۱: کروماتوگرام EGCG خالص..... ۹۹
- شکل ۸-۲: کروماتوگرام HPLC نمونه استخراجی..... ۱۰۰
- شکل ۸-۳: نمودار کالیبراسیون EGCG خالص..... ۱۰۰
- شکل ۸-۴: نمودار باقی مانده میزان بازیابی EGCG..... ۱۰۵
- شکل ۸-۵: نمودار سطح پاسخ میزان بازیابی EGCG به صورت تابعی از فشار و دما در زمان دینامیک ۸۰ دقیقه و نرخ جریان $1/1 \text{ ml/min}$ ۱۰۷
- شکل ۸-۶: نمودار کانتور میزان بازیابی EGCG به صورت تابعی از فشار و دما در زمان دینامیک ۸۰ دقیقه و نرخ جریان $1/1 \text{ ml/min}$ ۱۰۷
- شکل ۸-۷: نمودار سطح پاسخ میزان بازیابی EGCG به صورت تابعی از دما و دبی دی اکسید کربن در زمان دینامیک ۸۰ دقیقه و فشار ۲۰ مگاپاسکال..... ۱۰۹
- شکل ۸-۸: نمودار کانتور میزان بازیابی EGCG به صورت تابعی از دما و دبی دی اکسید کربن در زمان دینامیک ۸۰ دقیقه و فشار ۲۰ مگاپاسکال..... ۱۰۹
- شکل ۸-۹: نمودار سطح پاسخ میزان بازیابی EGCG به صورت تابعی از دما و زمان دینامیک در فشار ۲۰ مگاپاسکال و نرخ جریان $1/1 \text{ ml/min}$ ۱۱۰
- شکل ۸-۱۰: نمودار کانتور میزان بازیابی EGCG به صورت تابعی از دما و زمان دینامیک در فشار ۲۰ مگاپاسکال و نرخ جریان $1/1 \text{ ml/min}$ ۱۱۱
- شکل ۸-۱۱: نمودار سطح پاسخ میزان بازیابی EGCG به صورت تابعی فشار و زمان دینامیک در نرخ جریان $1/1 \text{ ml/min}$ و دمای ۵۰ درجه سانتیگراد..... ۱۱۲
- شکل ۸-۱۲: نمودار کانتور میزان بازیابی EGCG به صورت تابعی فشار و زمان دینامیک در نرخ جریان $1/1 \text{ ml/min}$ و دمای ۵۰ درجه سانتیگراد..... ۱۱۲
- شکل ۸-۱۳: نمودار سطح پاسخ میزان بازیابی EGCG به صورت تابعی از دبی دی اکسید کربن و زمان دینامیک در فشار ۲۰ مگاپاسکال و دمای ۵۰ درجه سانتیگراد..... ۱۱۳
- شکل ۸-۱۴: نمودار کانتور میزان بازیابی EGCG به صورت تابعی از دبی دی اکسید کربن و زمان دینامیک در فشار ۲۰ مگاپاسکال و دمای ۵۰ درجه سانتیگراد..... ۱۱۳
- شکل ۸-۱۵: نمودار اثرات اصلی پارامترهای مؤثر بر میزان بازیابی EGCG..... ۱۱۴
- شکل ۸-۱۶: (الف). دما-فشار (ب) دبی دی اکسید کربن- زمان دینامیک..... ۱۱۴
- شکل ۸-۱۸: تأثیر فشار بر روی میزان بازیابی EGCG در دمای 50°C و دبی جریان $1/1 \text{ ml/min}$ ۱۱۶

- شکل ۸-۱۹: تأثیر دما بر روی میزان بازیابی EGCG در فشار ۲۰ مگاپاسکال و دبی جریان $1/1 \text{ ml/min}$ ۱۱۷
- شکل ۸-۲۰: تأثیر دبی دی‌اکسید کربن بر روی میزان بازیابی EGCG در دمای 50°C و فشار ۲۰ مگاپاسکال بر حسب $Q/Q0$ ۱۱۸
- شکل ۸-۲۱: تغییرات غلظت بدون بعد جز حل شونده در سیال داخل حفره‌ها در سطح ذره با گذشت زمان و در مقاطع مختلف بستر در دمای 50°C ، فشار 20 MPa و دبی جریان $1/1 \text{ ml/min}$ ۱۱۹
- شکل ۸-۲۲: مقادیر متوسط و بهترین برازش در هر نسل برای بهینه‌سازی پارامترهای عملیاتی استخراج EGCG..... ۱۲۰
- شکل ۸-۲۳: پارامترهای شبکه عصبی..... ۱۲۱
- شکل ۸-۲۴: مقایسه نتایج میزان بازیابی حاصل از آموزش شبکه و آزمایشات انجام شده..... ۱۲۲

فهرست جداول

| عنوان | صفحه |
|---|------|
| جدول ۱-۲: ترکیبات و خواص دارویی مواد موجود در چای سبز..... | ۷ |
| جدول ۲-۲: تعدادی از تست‌ها و کاربردهای EGCG در درمان سرطان..... | ۱۰ |
| جدول ۳-۲: خواص و ویژگی‌های EGCG..... | ۱۵ |
| جدول ۴-۲: نتایج آنالیز سه نوع چای در فرایندهای مختلف..... | ۱۷ |
| جدول ۱-۳: شرایط بحرانی سیالات مختلف..... | ۲۶ |
| جدول ۲-۳: تغییر خصوصیات فیزیکی حلال‌ها در حالت‌های مختلف..... | ۲۷ |
| جدول ۱-۴: خلاصه‌ای از طراحی‌های ایجاد شده توسط CCD..... | ۴۰ |
| جدول ۲-۴: داده‌های نوعی برای آزمایش‌های تک عاملی..... | ۴۶ |
| جدول ۳-۴: آنالیز واریانس برای مدل برازش یافته به داده‌های تجربی با استفاده از رگرسیون چند متغیره..... | ۴۶ |
| جدول ۱-۶: پارامترهای دستگاه HPLC..... | ۷۶ |
| جدول ۱-۷: ثوابت بحرانی..... | ۸۵ |
| جدول ۲-۷: دانسیته دی‌اکسید کربن..... | ۸۶ |
| جدول ۳-۷: ثوابت موجود در معادله (۷-۵۹)..... | ۸۸ |
| جدول ۱-۸: سطوح کدگذاری شده و مقادیر واقعی پارامترهای آزمایش..... | ۹۷ |
| جدول ۲-۸: طراحی آزمایش CCD به صورت کدگذاری شده..... | ۹۸ |
| جدول ۳-۸: نتایج حاصله از آزمایشات استخراج فوق بحرانی EGCG..... | ۱۰۱ |
| جدول ۴-۸: ضرایب رگرسیون مدل مرتبه دوم مربوط به میزان بازیابی EGCG..... | ۱۰۲ |
| جدول ۵-۸: آنالیز واریانس داده‌ها..... | ۱۰۴ |
| جدول ۶-۸: - شرایط فیزیکی و پارامترهای انتقال جرم در شرایط مختلف عملیاتی..... | ۱۱۸ |
| جدول ۷-۸: پارامترهای الگوریتم ژنتیک..... | ۱۲۰ |

چکیده

اخیراً دانشمندان با تحقیقات گسترده بر روی خواص درمانی چای سبز، تأثیر این ماده را در درمان و پیشگیری از بیماری‌های مختلف مانند سرطان سینه، روده، کولون، اثنی عشر، رکتوم و پانکراس، فشار خون، دیابت و غیره به اثبات رسانده‌اند. چای از ترکیبات بی‌شماری تشکیل یافته است ولی عمده خواص آنتی‌اکسیدانی آن به کاتچین‌های موجود در آن به خصوص اپی‌گالوکاتچین‌گالات نسبت داده می‌شود. بنابراین لزوم استخراج اپی‌گالوکاتچین‌گالات و تولید عصاره آنتی‌اکسیدانی از آن مشخص می‌شود. در این تحقیق استخراج عصاره از چای سبز به دو روش استخراج سوکسله با حلال آلی (اتانول) و استخراج به وسیله دی‌اکسید کربن فوق‌بحرانی اصلاح شده با مقادیر ثابتی از اصلاحگر اتانول (۱ میلی‌لیتر)، زمان استاتیک (۲۵ دقیقه) و میانگین سایز ذرات (۰/۶۷۴ میلی‌متر) مورد بررسی قرار گرفت. استخراج با سیال دی‌اکسید کربن فوق‌بحرانی اصلاح شده بر مبنای طراحی آزمایشات آماری به روش طراحی رویه پاسخ با استفاده از نرم افزار Minitab 15 انجام شد. چهار متغیر مؤثر بر این فرایند دما (۶۰-۴۰°C)، فشار (۳۰-۱۰ Mpa)، شدت جریان سیال دی‌اکسید کربن فوق‌بحرانی (۱۷-۰/۵ ml/min) و زمان استخراج دینامیک (۱۲۰-۴۰ دقیقه) می‌باشند که طراحی آزمایش‌ها بر اساس آن‌ها انجام گرفته است. آنالیز رویه‌ی پاسخ نشان داد که داده‌های آزمایشگاهی به خوبی به وسیله یک مدل چند جمله‌ای مرتبه دوم برازش می‌شوند. علاوه بر این مشخص شد که ترم‌های خطی و مربع دما، فشار، دبی جریان و زمان دینامیک هم‌چنین ترم‌های متقابل فشار-دما و دما-زمان دینامیک از اهمیت بسیار زیادی در مدل پیشنهادی بر اساس متغیرهای کدگذاری شده برخوردارند. ضریب تشخیص (R^2) در مدل برابر با ۹۸/۴۰ درصد و ضریب تشخیص اصلاح شده $R^2(adj)$ برابر ۹۶/۹۹ درصد می‌باشد و مقادیر بهینه‌ی استخراج در محدوده‌ی آزمایش با این روش، دمای ۴۳/۷ درجه سانتی‌گراد، فشار ۱۹/۲۹ Mpa، نرخ جریان ۱/۵ میلی‌لیتر بر دقیقه و زمان دینامیک ۱۰۶ دقیقه با میزان بازیابی ۰/۴۶۲ بدست آمد. همچنین در این تحقیق مدل‌سازی ریاضی فرایند نیز انجام گرفت. پارامترهای مدل شامل ضریب نفوذ مؤثر، ضریب انتقال جرم فیلمی، ضریب پراکندگی محوری و ضریب توزیع می‌باشند. سه پارامتر اول از طریق روابط تجربی محاسبه گردیده و ضریب توزیع نیز با محاسبه حلالیت با روابط ترمودینامیکی و دانسیته چای سبز با آزمایش بدست آمد. نتایج نشان داد که مدل ریاضی به خوبی قادر به پیشگویی داده‌های آزمایشگاهی است و R^2 بسیار نزدیک به یک و برابر با (۰/۹۸) بدست آمد که نشان از محدوده خطای بسیار کم آن می‌باشد. در ادامه پارامترهای عملیاتی آن برای نیل به استخراج بیشتر به کمک الگوریتم ژنتیک نیز بهینه شدند که مقادیر بهینه پارامترهای عملیاتی برای دستیابی به بیشترین میزان بازیابی ۰/۴۴۶، فشار ۱۹/۷۹ مگاپاسکال، دمای ۴۱/۲ درجه سانتیگراد، دبی ۱/۷ میلی‌لیتر بر دقیقه و زمان دینامیک ۱۱۶/۳ دقیقه بدست آمد و تطابق خوبی بین دو روش بهینه‌سازی (ژنتیک و روش رویه پاسخ) مشاهده گردید. در انتها نیز فرایند به کمک شبکه عصبی MLP با سه لایه مخفی به ترتیب دارای ۱۶، ۱۰ و ۸ نورون مدل‌سازی شده و نتایج نشان داد که شبکه به خوبی آموزش داده شده و تطابق مناسبی بین میزان بازیابی بدست آمده از شبکه آموزش داده شده و مقادیر بدست آمده از آزمایشات وجود دارد.

کلمات کلیدی: اپی‌گالوکاتچین‌گالات، استخراج فوق‌بحرانی، اصلاحگر، طراحی رویه پاسخ، مدل‌سازی ریاضی، الگوریتم ژنتیک،

شبکه عصبی MLP

فصل اول

مقدمه

پس از سالها پیشرفت در زمینه بهداشت هنوز انواع سرطان از مشکلات اساسی در اغلب کشورهاست. در حال حاضر استفاده از گیاهان دارویی برای درمان طیف وسیعی از بیماریهای انسانی از جمله انواع سرطان در حال افزایش است. همانطور که می‌دانیم جراحی، اشعه درمانی و استفاده از داروهای سیتوتوکسیک به صورت تکی یا توأم از روش‌های شناخته شده درمان سرطان‌ها هستند. این روشها اغلب با بهبودی نسبی و بقای چندین سال بیمار همراه هستند ولی به دلیل اینکه همراه سلول‌های بیمار سلول‌های سالم را هم تحت تأثیر قرار می‌دهند مشکلاتی را نیز فراهم می‌سازند که آنها را اثرات جانبی گریز ناپذیر می‌دانیم. بنابراین به دلیل اینکه عصاره‌های مختلف طبیعی گیاهی، میوه‌ها و سبزیجات مصرفی انسان می‌توانند با مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده در القای مدیریت، درمان و پیشگیری از سرطان بسیار مفید باشند توجه به آنها در درمان بیماری‌ها بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۱-۳]. یکی از مواد غذایی بسیار مفید که اثرات درمانی آن بر روی بیماری‌های مختلفی از جمله سرطان، فشار خون، چاقی، دیابت، پوکی استخوان و غیره به اثبات رسیده چای سبز است. خصوصیات دارویی چای غالباً به کاتچین‌های آن نسبت داده می‌شود، کاتچین‌های چای شامل آنتی‌اکسیدان‌های اپی کاتچین^۱، اپی گالوکاتچین^۲، اپی کاتچین گالات^۳ و اپی گالوکاتچین گالات^۴ هستند. در میان این آنتی‌اکسیدان‌ها EGCG بیشترین مقدار را داراست. قدرت EGCG ۱۰۰ برابر ویتامین C و ۲۵ برابر ویتامین E است بنابراین این ماده می‌تواند یک ماده ایده‌آل برای شیمی‌درمانی باشد، چون دارای اثرات

۱. EC
۲. EGC
۳. ECG
۴. EGCG

جانبی کم بوده و یا فاقد اثر جانبی است. از آنجایی که کاتچین‌ها معمولاً در ساختار گیاهان وجود دارد ولی EGCG تاکنون منحصراً در بوته چای یافت شده است، پس برای استفاده از منافع این ماده به استخراج EGCG و تولید عصاره آنتی‌اکسیدانی از چای سبز می‌پردازیم [۴].

روش‌هایی که تا به حال برای استخراج این ماده به کار گرفته شدند همگی شامل استخراج با حلال بوده‌اند که از طرفی به دلیل مصرف زیاد انرژی و حلال مقرون به صرفه نیستند و از طرف دیگر تأمین و بازیابی حلال که در مواد غذایی و دارویی بسیار حائز اهمیت هستند نیز به طور کامل امکان پذیر نمی‌باشد. علاوه بر دلایل ذکر شده حلال‌های آلی مخصوصاً حلال‌های کلردار که در روش‌های قدیمی جداسازی مورد استفاده قرار می‌گیرند، برای محیط زیست مضر هستند. به طوری که امروزه ثابت شده حلال‌های کلردار و بعضی از حلال‌های آلی مورد مصرف در صنایع، از قبیل کلروفلوروکربن، برای لایه ازن زیان آور بوده و از نظر دیدگاه شیمی سبز مردود می‌باشند. لذا با جایگزینی گاز CO₂ به عنوان متداول‌ترین حلال در فرایندهای فوق بحرانی، این مشکل برطرف شده است. زیرا گاز CO₂ علاوه بر مزایای ارزانی، داشتن دما و فشار فوق بحرانی پایین، غیر سمی و غیر اشتعال بودن دارای خواص بی اثر بر روی محیط زیست است [۵]. عیب اساسی دی‌اکسیدکربن پایین بودن قطبیت آن به عنوان حلال است که برای غلبه بر این مشکل می‌توان از اصلاحگرهای قطبی برای تغییر قطبیت سیال فوق بحرانی و افزایش قدرت حلالیت آن به سمت آنالیت مورد نظر استفاده کرد. هم‌چنین اصلاحگرها می‌توانند برخوردهای ماتریس - آنالیت را کاهش داده و میزان کمی استخراج آنالیت را افزایش دهند [۶].

هدف اصلی از انجام این پایان‌نامه تولید آزمایشگاهی و مدل‌سازی ریاضی و انجام محاسبات نرم استخراج فوق بحرانی EGCG می‌باشد. به همین منظور، بهینه‌سازی شرایط عملیاتی از جمله فشار، دما، نرخ جریان و زمان دینامیک برای دستیابی به ماکزیمم میزان بازیابی EGCG از طریق روش رویه‌ی پاسخ و به کمک نرم افزار آماری Minitab 15 صورت گرفت. آنالیز عصاره‌ی استخراجی و بررسی ترکیب درصد EGCG موجود در عصاره با استفاده از دستگاه کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا^۱ انجام شد. در ادامه، فرآیند استخراج فوق بحرانی EGCG با استفاده از مدل ریاضی مبتنی بر موازنه‌ی جرم دیفرانسیلی مدل‌سازی گشته و پارامترهای عملیاتی آن برای نیل به استخراج بیشتر به کمک الگوریتم ژنتیک بهینه شدند. در انتها نیز مدل سازی با شبکه عصبی انجام شد و نتایج مدل‌سازی با روش‌های مختلف با داده‌های تجربی مقایسه گردیدند.

در فرایندهای صنایع شیمیایی مدل‌سازی مناسب که به خوبی فرایند را توصیف نماید ابزاری قدرتمند جهت توصیف فرآیند و همچنین گسترش فرآیند از مقیاس آزمایشگاهی به مقیاس صنعتی می‌باشد. بدیهی است با توجه به مرحله‌ی تولید آزمایشگاهی و نتایج حاصله از آن و مدل سازی سیستم، ادامه این طرح در مقیاس نیمه صنعتی با استفاده از امکانات تحقیقاتی وزارت بهداشت و وزارت صنایع قابل اهمیت خواهد بود. در نهایت پس از طی مراحل آزمایشگاهی و نیمه صنعتی، اجرای طرح در مقیاس صنعتی قابل انجام است.

۱. High performance liquid chromatography

فصل دوم چای سبز

۲-۱- مقدمه

گیاه چای بومی شرق و جنوب آسیا و به احتمال زیاد شمالی‌ترین نقاط هند، شمال برمه، جنوب غرب چین و تبت می‌باشد. استفاده از نوشیدنی چای در ابتدا از چین گزارش شده است. نخستین بار چینی‌ها برای محافظت از آب مصرفی خود در برابر آلودگی‌های میکروبی آن را می‌جوشاندند و برای طعم دادن به این آب جوشیده از برگ‌های سبز چای استفاده می‌کردند. بعدها، خاصیت شفادهندگی این آب به چای موجود در آن نسبت داده شد. امروزه چای در تمامی نقاط آسیا و بخشهایی از خاورمیانه و آفریقا نیز کشت می‌شود [۷]. دانشمندان معتقدند که چای بین ۴ تا ۶ هزار سال قبل و به میزان حدوداً ۲/۵ میلیون تن چای خشک در سال در هند، چین، سریلانکا، ترکیه، کنیا، روسیه و ژاپن تولید می‌شده است. به نظر می‌رسد که چای برای اولین بار در قرن ۱۶ توسط هلندی‌ها و پرتغالی‌ها به اروپا برده شد و در قرن ۱۷ در انگلستان رواج پیدا کرد. تا قبل از قرن حاضر در ایران چای کاشته نمی‌شد و از خارج وارد می‌گردید تا اینکه کاشف السلطنه تخم چای را از چین به ایران آورد و در سواحل دریای خزر که دارای خاک غیر آهکی و درجه حرارت مناسب است پرورش داد [۴].

مصرف طولانی مدت و بدون زیان چای - مخصوصاً چای سبز- توسط انسان‌ها سبب شده است که چای در لیست غذاهای بدون ضرر سازمان جهانی غذا و داروی آمریکا^۱ قرار گیرد. چای یکی از پر مصرف‌ترین نوشیدنی‌ها در جهان است و پس از آب، مقام دوم را در میان انواع نوشیدنی‌ها داراست [۸، ۹]. بیشترین چای سبز در دنیا از گونه

۱. food and drug administration(FDA)

Camellia sinensis تولید می‌شود که دارای سرشاخه‌های کوچک به رنگ سبز تیره است و برای رشد و نمو به آب و هوای نسبتاً گرم و مرطوب نیاز دارد. یعنی در نواحی که معمولاً مقدار گرما هیچگاه به صفر درجه نمی‌رسد و نزولات آسمانی نیز سالیانه در حدود ۱۸۰۰ تا ۲۰۰۰ میلی‌متر است. این نبات تا اندازه‌ای مقاوم به سرما بوده و بدین ترتیب اگر سرما با برف همراه باشد به طوری که برف بوته‌ها را بپوشاند تا ۵ درجه سرما را تحمل می‌کند. تنها عامل محدود کننده سطح کاشت چای، علاوه بر نوع خاک، رطوبت هوا و مقدار بارندگی سالیانه، محل کاشت می‌باشد. (البته گونه‌های دیگری مانند *Camellia assamica* نیز موجود می‌باشند، که میزان تولید چای از آنها بسیار اندک است و بیشتر جنبه تزینینی دارند).

مهمترین و رایج‌ترین تقسیم‌بندی چای بر اساس درجه تخمیر (اکسیداسیون) به صورت زیر می‌باشد:

چای سبز: برای تهیه چای سبز برگ‌های تازه چای کمی بخار داده می‌شود و سپس به سرعت خشک می‌شوند. این عمل از کنش آنزیمها در متلاشی کردن مواد غذایی و مغزی موجود در چای بنام پلی‌فنول که عناصر ضد سرطانی چای سبز محسوب می‌شوند، پیشگیری می‌کند. در این روش چای بدون تخمیر بدست می‌آید.

چای اولانگ (oolongs): در این چای عمل اکسیداسیون در حد فاصل بین استانداردهای زمانی مربوط به چای سبز و چای سیاه متوقف می‌شود. بنابراین این چای نیمه تخمیر شده است و به رنگ قرمز یا زرد می‌باشد.

چای سیاه: برای تهیه چای سیاه، برگ‌ها خشک، تخمیر و برشته می‌شوند یعنی فرآیند بیشتری به روی چای صورت می‌گیرد. در طی این فرایندها کاتچین و پلی‌فنول‌های موجود در چای تبدیل به ترکیبات قهوه ای یا قرمزی به نام تئوفلاوین و تئوروبیجین می‌شوند که موجب می‌شوند چای دم کرده به رنگ سیاه در آید. ولی چای سیاه در طی فرایند تولید بسیاری از موادی که در سلامتی انسان نقش دارد را از دست می‌دهد و این در حالی است که چای سبز ۶ برابر چای سیاه خواص آنتی‌اکسیدانی دارد. چای سیاه در بیشتر نقاط جنوب آسیا (هند، سریلانکا، بنگلادش، پاکستان و غیره)، و نیز در قرون اخیر در بسیاری از کشورهای آفریقائی از جمله کنیا، برونیدی، رواندا، مالاوی و زیمبابوه متداول بوده است. چینی‌ها آن را «چای سرخ» می‌نامند زیرا رنگ مایع دم کرده آن سرخ است. غربی‌ها هم آن را «چای سیاه» می‌گویند چون برگ‌های چایی که معمولاً دم می‌کنند به رنگ مشکی است [۱۰-۱۳]. به طور تقریبی ۷۸-۷۶ درصد چای تولیدی در دنیا چای سیاه، ۲۲-۲۰ درصد چای سبز و کمتر از ۲ درصد چای اولانگ است [۱۴].



شکل ۲-۱: نمایی از گیاه چای