

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه بلوچستان  
تحصیلات تکمیلی

پایان نامه کارشناسی ارشد در رشته مهندسی شیمی گرایش پدیده‌های انتقال

عنوان:

# مدل سازی ریاضی سیستم‌های زیست تخریب پذیر آزادسازی دارو

استادان راهنما:

دکتر محمد خرم

دکتر عبدالرضا صمیمی

استاد مشاور:

دکتر نصیر مهران بد

تحقیق و نگارش:

حسن حیدری

دی ماه ۱۳۹۰

## بسمه تعالی

این پایان نامه با عنوان مدل‌سازی ریاضی سیستم‌های زیست تخریب پذیر آزادسازی دارو قسمتی از برنامه آموزشی دوره کارشناسی ارشد مهندسی شیمی گرایش پدیده‌های انتقال توسط دانشجو حسن حیدری با راهنمایی اساتید پایان نامه دکتر محمد خرم و دکتر عبدالرضا صمیمی تهیه شده است. استفاده از مطالب آن به منظور اهداف آموزشی با ذکر مرجع و اطلاع کتبی به حوزه تحصیلات تکمیلی دانشگاه سیستان و بلوچستان مجاز می باشد.

حسن حیدری

این پایان نامه ..... واحد درسی شناخته می شود و در تاریخ ..... توسط هیئت داوران بررسی و درجه ..... به آن تعلق گرفت.

نام و نام خانوادگی	امضاء	تاریخ
استاد راهنما: دکتر محمد خرم		
استاد راهنما: دکتر عبدالرضا صمیمی		
استاد مشاور: دکتر نصیر مهران‌بد		
داور ۱: دکتر مرتضی زیودار		
داور ۲: دکتر داود محبی کلهری		
نماینده تحصیلات تکمیلی: دکتر غلامحسین اکبری		



## تعهدنامه اصالت اثر

اینجانب حسن حیدری تعهد می‌کنم که مطالب مندرج در این پایان‌نامه حاصل کار پژوهشی اینجانب است و به دستاوردهای پژوهشی دیگران که در این نوشته از آن استفاده شده است مطابق مقررات ارجاع گردیده است. این پایان‌نامه پیش از این برای احراز هیچ مدرک هم سطح یا بالاتر ارائه نشده است.

کلیه حقوق مادی و معنوی این اثر متعلق به دانشگاه سیستان و بلوچستان می‌باشد.

نام و نام خانوادگی دانشجو: حسن حیدری

امضاء

تقدیم بہ:

تقدیم بہ پدرم کہ از نگاہشان صلابت، از رفتارشان محبت و از صبرشان ایستادگی را آموختم

و بہ مادرم، دریای بی کران فداکاری و عشق کہ وجودم برایش ہمہ رنج بود و وجودش بر ایم ہمہ مهر

و تقدیم بہ برادران و خواهران عزیزم

کہ لحظات ناب باور بودن، لذت و غرور دانستن، جسارت خواستن، عظمت رسیدن و تمام تجربہ های یکتا و زیبای زندگیم، مدیون حضور

سبز آہناست

و تقدیم بہ تمام آزاد مردانی کہ نیک می اندیشند و عقل و منطق را پیشہ خود نموده و جز رضای الہی و پیشرفت و سعادت جامعہ، ہدفی

ندارند.

## سپاسگزاری

سپاس بی‌کران پروردگاریک‌تارا که هستی‌مان، بخشد و به طریق علم و دانش، رهنمونان شد و به بهمنشینی رحروان علم و دانش، منتظرمان نمود و خوشه‌چینی از علم و معرفت را روزی‌مان ساخت. به امید آنکه توفیق یابیم جز خدمت به خلق او نکوشیم.

نمی‌توانم معنایی بالاتر از تقدیر و شکر بر زبانم جاری سازم و سپاس خود را در وصف استادان خویش آشکار نمایم، که هر چه گویم و سراپایم، کم گفته‌ام. بر خود لازم میدانم از زحمات بی‌دیغ استاد عزیزم دکتر محمد خرم که در تمام مراحل این پژوهش به‌مراهم بوده‌اند و نیز از زحمات استادان محترم دکتر عبدالرضا صمیمی و دکتر نصیر مهران بد نهایت سپاس و شکر را داشته‌باشم.

بچنین صمیمانه از زحمات بی‌دیغ برادر عزیزم حسین حیدری که تمام موفقیت‌های نزدیکم را مدیون محبت‌های ایشان، بستم نهایت شکر و قدردانی را دارم. و در انتها مراتب قدردانی و شکر خود را نسبت به دوستانم سید یوسف خرم‌روز، اسماعیل دهقان، حمید انبوی پور و فرزاد قاسمی و سایر دوستانی که در این دوره‌ی تحصیلی در محضرشان بوده‌ام ابراز می‌نمایم.

## چکیده

دارورسانی روش یا فرآیندی برای توزیع ترکیبات دارویی در بدن انسان یا حیوان است و هدف اصلی این نوع سیستم‌ها کنترل زمان و مکان آزادسازی دارو و کاهش عوارض جانبی آن می‌باشد. از این‌رو امروزه پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر به‌عنوان مهمترین حامل‌های ترکیبات دارویی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در این پژوهش یک مدل ریاضی برای سیستم‌های آزادسازی دارو از پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر پلی(لاکتیک اسید) توسعه می‌یابد. پارامترهایی که فرآیند تخریب این پلیمر را پیچیده می‌کنند خودکاتالیستی بودن واکنش هیدرولیز آن و افزایش درجه بلورینگی پلیمر در حین فرآیند تخریب می‌باشد. هدف از این پژوهش بررسی اثر فرآیند تبلور بر تخریب پلیمر و آزادسازی دارو می‌باشد. از این‌رو، دو مدل آزادسازی دارو یکی بدون در نظر گرفتن فرآیند تبلور و دیگری با در نظر گرفتن آن و بر اساس مدل‌های ارائه شده توسط وانگ و همکارانش به دست آورده شد. نتایج حاصل از این دو مدل با داده‌های تجربی گزارش شده در مراجع علمی مقایسه شد. خطای متوسط به‌دست آمده برای پیش‌بینی تخریب پلیمر برابر ۰/۷۷ برای مدل بدون تبلور و ۰/۷۶ درصد برای مدل با فرآیند تبلور می‌باشد که نشان‌دهنده این حقیقت است که هر دو مدل تطابق خوبی با داده‌های آزمایشگاهی تخریب پلیمر دارند. اما به‌طور کلی مدل همراه با فرآیند تبلور نسبت به مدل بدون فرآیند تبلور تطابق بهتری با داده‌های تخریب پلیمر داشت. خطای متوسط برای پیش‌بینی مدل آزادسازی دارو در مدل بدون در نظر گرفتن تبلور ۱/۳ درصد و برای مدل با در نظر گرفتن تبلور برابر ۳/۳۸ درصد به‌دست آمد. بنابراین مدل با در نظر گرفتن فرآیند تبلور تغییرات غلظت دارو را به خوبی مدل بدون فرآیند تبلور پیش‌بینی نمی‌کرد. همچنین اثر پارامترهای مهم مدل بر سینتیک تخریب پلیمر و آزادسازی دارو از آن بررسی شد. افزایش نسبت ثابت واکنش غیرکاتالیستی به ثابت واکنش کاتالیستی باعث افزایش سرعت تخریب پلیمر و همچنین سرعت آزادسازی دارو از آن می‌شود. با افزایش ضریب نفوذ آب به‌درون پلیمر سرعت واکنش هیدرولیز افزایش یافته که به‌دنبال آن سرعت تخریب پلیمر و سرعت آزادسازی دارو از پلیمر بیشتر می‌شود. افزایش ضریب نفوذ مونومر باعث کاهش اثر واکنش کاتالیستی شده و سرعت تخریب پلیمر و متعاقب آن سرعت آزادسازی دارو از پلیمر کاهش می‌یابد. به‌علاوه، با افزایش ضریب نفوذ دارو تداخل سیستم بیشتر شده و با نفوذ بیشتر آب سرعت آزادسازی دارو از پلیمر نیز افزایش می‌یابد.

**کلمات کلیدی:** سیستم‌های آزادسازی کنترل‌شده- تخریب پلیمر- تبلور- مدل ریاضی- پلی(لاکتیک اسید)

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	فصل اول: مقدمه .....
۲	۱-۱-مقدمه .....
۳	۲-۱-اهمیت مسأله .....
۴	۳-۱-تاریخچه سیستم‌های کنترلی آزادسازی دارو .....
۴	۱-۳-۱- پیدایش سیستم‌های کنترلی آزادسازی دارو .....
۴	۲-۳-۱- سیستم‌های کنترلی دارورسانی با سینتیک مرتبه صفر در مقیاس ماکرو .....
۵	۳-۳-۱- سیستم‌های دارورسانی از نوع تخریب‌پذیر در مقیاس میکرو .....
۷	۴-۳-۱- سیستم‌های آزادسازی دارو در مقیاس نانو .....
۸	۴-۱- پیشرفت‌های اخیر در سیستم‌های آزادسازی کنترل‌شده دارو .....
۸	۵-۱- بازار جهانی سیستم‌های دارورسانی .....
۹	۶-۱- نقش مهندسی شیمی در سیستم‌های کنترل‌شده آزادسازی دارو .....
۹	۷-۱- آینده سیستم‌های دارورسانی .....
۱۰	۸-۱- اهداف پژوهش و نوآوری .....
۱۱	۹-۱- ترتیب نگارش پایان‌نامه .....
۱۲	فصل دوم: مروری بر سیستم‌های زیست تخریب‌پذیر آزادسازی کنترل‌شده دارو .....
۱۳	۱-۲-مقدمه .....
۱۳	۲-۲-سیستم‌های آزادسازی دارو .....
۱۴	۱-۲-۲- ضرورت نیاز به سیستم‌های دارورسانی جدید .....
۱۴	۲-۲-۲- هدف سیستم‌های آزادسازی دارو .....
۱۵	۱-۲-۲-۲- سیستم‌های زمانی دارورسانی .....
۱۵	۲-۲-۲-۲- سیستم‌های مکانی دارورسانی .....
۱۶	۳-۲-۲- روش‌های مهم دارورسانی .....
۱۶	۱-۳-۲-۲- روش‌های دهانی .....
۱۶	۲-۳-۲-۲- روش‌های ریوی/ تنفسی (از طریق شش‌ها) .....
۱۶	۳-۳-۲-۲- روش درون ماهیچه‌ای .....
۱۷	۴-۳-۲-۲- روش تزریق پوستی .....
۱۷	۵-۳-۲-۲- سیستم‌های قابل کاشت / سیستم‌های پلیمری قابل تزریق .....
۱۷	۴-۲-۲- انواع سیستم‌های آزادسازی دارو .....
۱۷	۵-۲-۲- روش‌های آزادسازی دارو .....



۱۸	..... سیستم‌های کنترل نفوذی ۱-۵-۲-۲
۱۸	..... آزادسازی از دستگاه‌های یکپارچه ۱-۱-۵-۲-۲
۱۹	..... دستگاه‌های از نوع مخزنی ۲-۱-۵-۲-۲
۱۹	..... سیستم‌های کنترل حلالی ۲-۵-۲-۲
۱۹	..... کنترل دارورسانی اسمزی ۱-۲-۵-۲-۲
۲۰	..... دستگاه‌های کنترل تورمی ۲-۲-۵-۲-۲
۲۰	..... روش‌های کنترل شیمیایی ۳-۵-۲-۲
۲۰	..... روش‌های کنترل محیطی ۴-۵-۲-۲
۲۱	..... سیستم‌های پلیمری آزادسازی دارو ۳-۲
۲۲	..... تهیه یک ماتریس از دارو و پلیمر ۱-۳-۲
۲۲	..... مکانیسم آزادسازی دارو از ماتریس پلیمری ۲-۳-۲
۲۳	..... دسته‌بندی پلیمرها از نظر تخریب‌پذیری ۳-۳-۲
۲۳	..... پلیمرهای تخریب‌ناپذیر ۱-۳-۳-۲
۲۳	..... پلیمرهای تخریب‌پذیر ۲-۳-۳-۲
۲۴	..... پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر مصنوعی ۱-۲-۳-۳-۲
۲۵	..... دسته‌بندی پلیمرهای مصنوعی تخریب‌پذیر ۱-۱-۲-۳-۳-۲
۲۵	..... پلی‌استرها ۱-۱-۱-۲-۳-۳-۲
۲۵	..... پلی(ارتواستر)ها ۲-۱-۱-۲-۳-۳-۲
۲۵	..... پلی‌انیدریدها ۳-۱-۱-۲-۳-۳-۲
۲۶	..... پلیمرهای تخریب‌پذیر در سیستم‌های آزادسازی دارو ۴-۳-۲
۲۶	..... مروری بر مدل‌های ریاضی سیستم‌های زیست‌تخریب‌پذیر آزادسازی دارو ۴-۲
۲۷	..... مدل‌های ریاضی تجربی و نیمه‌تجربی آزادسازی دارو ۱-۴-۲
۲۷	..... مدل پپاس ۱-۱-۴-۲
۲۸	..... مدل هافنبرگ ۲-۱-۴-۲
۲۸	..... مدل کُنی ۳-۱-۴-۲
۲۹	..... مدل‌های ریاضیاتی ۲-۴-۲
۳۰	..... تئوری‌هایی که بر اساس تخریب (فرسایش) پلیمر به‌دست آمده‌اند ۱-۲-۴-۲
۳۱	..... انواع مدل‌های تخریب پلیمری در سیستم‌های آزادسازی دارو ۳-۴-۲
۳۳	..... مدل تخریب پلیمری وانگ و همکارانش ۵-۲
۳۳	..... مدل تخریب پلیمری وانگ بدون در نظر گرفتن فرآیند تبلور ۱-۵-۲
۳۴	..... هیدرولیز پلی(لاکتیک اسید) ۱-۱-۵-۲
۳۵	..... نرخ تولید مونومر ۲-۱-۵-۲
۳۵	..... نرخ از بین رفتن پیوندهای استری ۳-۱-۵-۲
۳۶	..... تغییرات غلظت مونومر ۴-۱-۵-۲
۳۸	..... مدل تخریب پلیمری وانگ با در نظر گرفتن فرآیند تبلور ۲-۵-۲
۴۰	..... نرخ تولید مونومر ۱-۲-۵-۲
۴۰	..... نرخ از بین رفتن پیوندهای استری ۲-۲-۵-۲
۴۱	..... تغییرات غلظت مونومر ۳-۲-۵-۲

۴۱	..... ۲-۵-۲-۴- ضریب نفوذ مونومر
۴۲	..... ۲-۵-۲-۵- درجه بلورینگی
۴۳	..... ۲-۵-۲-۶- هسته‌های بلوری
۴۳	..... ۲-۵-۲-۷- درجه بلورینگی حجمی بسط داده شده
۴۳	..... ۲-۵-۲-۸- معادله‌های بدون بعد
۴۵	..... ۲-۶- نتیجه‌گیری
۴۶	<b>فصل سوم: مدل‌سازی آزادسازی دارو از سیستم‌های زیست تخریب پذیر</b>
۴۷	..... ۳-۱- مقدمه
۴۷	..... ۳-۲- مدل تخریب پلیمر بدون در نظر گرفتن فرآیند تبلور و با در نظر گرفتن غلظت آب
۴۸	..... ۳-۲-۱- نرخ تولید مونومر
۴۹	..... ۳-۲-۲- نرخ از بین رفتن پیوندهای استری
۴۹	..... ۳-۲-۳- تغییرات غلظت مونومر
۴۹	..... ۳-۲-۴- تغییرات غلظت آب
۵۰	..... ۳-۲-۵- معادله‌های بدون بعد
۵۱	..... ۳-۳- مدل تخریب پلیمر با در نظر گرفتن فرآیند تبلور و با در نظر گرفتن غلظت آب
۵۲	..... ۳-۳-۱- نرخ تولید مونومر
۵۲	..... ۳-۳-۲- نرخ از بین رفتن پیوندهای استری
۵۳	..... ۳-۳-۳- تغییرات غلظت مونومر
۵۳	..... ۳-۳-۴- تغییرات غلظت آب
۵۴	..... ۳-۳-۵- معادله‌های مربوط به فرآیند تبلور
۵۴	..... ۳-۳-۶- معادله‌های بدون بعد
۵۵	..... ۳-۴- مدل آزادسازی دارو
۵۶	..... ۳-۴-۱- تغییرات غلظت دارو بدون در نظر گرفتن فرآیند تبلور
۵۷	..... ۳-۴-۲- تغییرات غلظت دارو با در نظر گرفتن فرآیند تبلور
۵۷	..... ۳-۵- سیستم تخریب پذیر آزادسازی دارو بدون در نظر گرفتن فرآیند تبلور
۵۸	..... ۳-۶- سیستم تخریب پذیر آزادسازی دارو با در نظر گرفتن فرآیند تبلور
۵۸	..... ۳-۷- نتیجه‌گیری
۵۹	<b>فصل چهارم: نتایج و بحث</b>
۶۰	..... ۴-۱- مقدمه
۶۰	..... ۴-۲- حل مدل تخریب پلیمری آزادسازی دارو
۶۲	..... ۴-۲-۱- فرآیند بهینه‌سازی با الگوریتم ژنتیک
۶۲	..... ۴-۳- مدل آزادسازی دارو از سیستم زیست تخریب پذیر بدون در نظر گرفتن فرآیند تبلور
۶۲	..... ۴-۳-۱- حل مدل تخریب پلیمری بدون در نظر گرفتن تغییرات غلظت دارو
۶۴	..... ۴-۳-۲- بهینه‌سازی مدل آزادسازی دارو
۶۵	..... ۴-۳-۳- بررسی تأثیر پارامترهای مدل بر تخریب پلیمر و آزادسازی دارو
۶۶	..... ۴-۳-۳-۱- بررسی اثر واکنش کاتالیستی بر تخریب پلیمر و آزادسازی دارو
۶۷	..... ۴-۳-۳-۲- تأثیر ضریب نفوذ مونومر بر تخریب پلیمر و آزادسازی دارو
۶۸	..... ۴-۳-۳-۳- تأثیر ضریب نفوذ آب بر تخریب پلیمر و آزادسازی دارو

۶۹	..... تأثیر ضریب نفوذ دارو بر آزادسازی دارو ..... ۴-۳-۳-۴
۷۰	..... مدل آزادسازی دارو از سیستم‌های زیست‌تخریب‌پذیر با در نظر گرفتن فرآیند تبلور... ۴-۴
۷۰	..... حل مدل تخریب پلیمری بدون در نظر گرفتن تغییرات غلظت دارو ..... ۱-۴-۴
۷۲	..... بهینه‌سازی مدل آزادسازی دارو ..... ۲-۴-۴
۷۴	..... بررسی تأثیر پارامترهای مدل بر تخریب پلیمر و آزادسازی دارو ..... ۳-۴-۴
۷۴	..... اثر واکنش کاتالیستی بر تخریب پلیمر و آزادسازی دارو ..... ۱-۳-۴-۴
۷۵	..... تأثیر ضریب نفوذ مونومر بر تخریب پلیمر و آزادسازی دارو ..... ۲-۳-۴-۴
۷۶	..... تأثیر ضریب نفوذ آب بر تخریب پلیمر و آزادسازی دارو ..... ۳-۳-۴-۴
۷۷	..... تأثیر ضریب نفوذ دارو بر آزادسازی دارو ..... ۴-۳-۴-۴
۷۸	..... نتیجه‌گیری ..... ۵-۴
۷۹	..... <b>فصل پنجم نتیجه‌گیری و پیشنهادات</b> ..... ۴-۵
۸۰	..... نتیجه‌گیری ..... ۱-۵
۸۲	..... پیشنهادات برای پژوهش‌های آینده ..... ۲-۵
۸۴	..... <b>مراجع</b> .....
۸۷	..... <b>پیوست‌ها</b> .....
	پیوست (الف): کدهای نوشته شده در نرم‌افزار MATLAB برای بهینه‌سازی مدل
۸۸	..... آزادسازی دارو بدون در نظر گرفتن فرآیند تبلور .....
	پیوست (ب): کدهای نوشته شده در نرم‌افزار MATLAB برای بهینه‌سازی مدل آزادسازی
۹۱	..... دارو با در نظر گرفتن فرآیند تبلور .....
	پیوست (ج): روش محاسبه بازه مورد نظر برای هر پارامتر جهت بهینه‌سازی با الگوریتم
۹۵	..... ژنتیک .....
۱۰۰	..... پیوست (د): داده‌های تجربی استفاده شده در مدل .....

## فهرست جدول‌ها

صفحه	عنوان جدول
۲۰	جدول ۱-۲. مکانیسم و کاربرد تخریب شیمیایی در سیستم‌های آزادسازی دارو .....
۲۱	جدول ۲-۲. مکانیسم سیستم‌های کنترلی محیطی .....
۲۱	جدول ۳-۲. سیستم‌ها و مکانیسم‌های آزادسازی دارو از سیستم‌های کنترلی شیمیایی .....
۲۷	جدول ۴-۲. مقدار $n$ در معادله پیاس برای هندسه‌های مختلف .....
۳۲	جدول ۵-۲. مدل‌های تخریب پلیمری در سیستم‌های آزادسازی دارو .....
۶۳	جدول ۱-۴. بهترین بازه برای هر پارامتر جهت بهینه‌سازی مدل تخریب پلیمری .....
۶۳	جدول ۲-۴. مقادیر به‌دست آمده برای پارامترهای تخریب مدل .....
۶۵	جدول ۳-۴. محاسبه خطای نتایج در تخریب پلیمر .....
۶۴	جدول ۴-۴. بهترین بازه برای هر پارامتر جهت بهینه‌سازی مدل آزادسازی دارو .....
۶۵	جدول ۵-۴. مقادیر به‌دست آمده برای پارامترهای مربوط به معادله آزادسازی دارو .....
۶۵	جدول ۶-۴. محاسبه خطای نتایج در آزادسازی دارو .....
۷۱	جدول ۷-۴. بهترین بازه برای هر پارامتر جهت بهینه‌سازی مدل تخریب پلیمری .....
۷۱	جدول ۸-۴. مقادیر به‌دست آمده برای پارامترهای تخریب پلیمر .....
۷۲	جدول ۹-۴. محاسبه خطای نتایج در تخریب پلیمر .....
۷۲	جدول ۱۰-۴. بهترین بازه برای هر پارامتر جهت بهینه‌سازی مدل آزادسازی دارو .....
۷۳	جدول ۱۱-۴. مقادیر به‌دست آمده برای پارامترهای مربوط به معادله آزادسازی دارو .....
۷۳	جدول ۱۲-۴. محاسبه خطای نتایج در آزادسازی دارو .....

## فهرست شکل‌ها

صفحه

عنوان شکل

۱۸	شکل ۱-۲. سیستم‌های پلیمری یکپارچه آزادسازی دارو .....	
۱۹	شکل ۲-۲. سیستم‌های پلیمری مخزنی آزادسازی دارو .....	
۲۴	شکل ۳-۲. آزادسازی دارو بر اساس تخریب در توده پلیمر .....	
۲۴	شکل ۴-۲. آزادسازی دارو بر اساس تخریب در سطح پلیمر .....	
۲۵	شکل ۵-۲. پلیمرهای مصنوعی تخریب‌پذیر .....	
۲۹	شکل ۶-۲. تأثیر نسبت $L_0/D_0$ در یک استوانه بر آزادسازی دارو .....	
۳۱	شکل ۷-۲. تغییرات غلظت دارو با توجه به معادله Lee .....	
۳۴	شکل ۸-۲. مدل یک‌بعدی تخریب پلیمری .....	
۶۱	شکل ۱-۴. الگوریتم حل مدل تخریب پلیمری آزادسازی دارو .....	
۶۳	شکل ۲-۴. بهینه‌سازی مدل تخریب پلیمری بدون در نظر گرفتن فرآیند تبلور .....	
۶۳	شکل ۳-۴. بهینه‌سازی مدل آزادسازی دارو بدون در نظر گرفتن فرآیند تبلور .....	
۶۶	شکل ۴-۴. تأثیر $\bar{k}_1$ بر تخریب پلیمر .....	
۶۷	شکل ۵-۴. تأثیر $\bar{k}_1$ بر آزادسازی دارو .....	
۶۷	شکل ۶-۴. تأثیر ضریب نفوذ مونومر بر تخریب پلیمر .....	
۶۸	شکل ۷-۴. تأثیر ضریب نفوذ مونومر بر آزادسازی دارو .....	
۶۹	شکل ۸-۴. تأثیر ضریب نفوذ آب بر تخریب پلیمر .....	
۶۹	شکل ۹-۴. تأثیر ضریب نفوذ آب بر آزادسازی دارو .....	
۷۰	شکل ۱۰-۴. تأثیر ضریب نفوذ دارو بر آزادسازی دارو .....	
۷۱	شکل ۱۱-۴. بهینه‌سازی مدل تخریب پلیمری با در نظر گرفتن فرآیند تبلور .....	
۷۳	شکل ۱۲-۴. بهینه‌سازی مدل آزادسازی دارو با در نظر گرفتن فرآیند تبلور .....	
۷۴	شکل ۱۳-۴. تأثیر $\bar{k}_1$ بر تخریب پلیمر .....	
۷۵	شکل ۱۴-۴. تأثیر $\bar{k}_1$ بر آزادسازی دارو .....	
۷۵	شکل ۱۵-۴. تأثیر ضریب نفوذ مونومر بر تخریب پلیمر .....	
۷۶	شکل ۱۶-۴. تأثیر ضریب نفوذ مونومر بر آزادسازی دارو .....	
۷۶	شکل ۱۷-۴. تأثیر ضریب نفوذ آب بر تخریب پلیمر .....	
۷۷	شکل ۱۸-۴. تأثیر ضریب نفوذ آب بر آزادسازی دارو .....	
۷۷	شکل ۱۹-۴. تأثیر ضریب نفوذ دارو بر آزادسازی دارو .....	

## فهرست علائم انگلیسی

نشانه	علامت
شعاع استوانه و کره	$a(\text{mm})$
سطح جانبی	$A(\text{mm}^2)$
ثابت سرعت فرسایش سطحی با بعد زمان	$B(\text{s})$
نسبت مول‌های پیوندهای استری به حجم بی‌شکل	$c_e(\text{mol}/\text{m}^3)$
نسبت مول‌های پیوندهای استری به حجم پلیمر	$C_e(\text{mol}/\text{m}^3)$
غلظت مربوط به پیوندهای استری قبل از شروع فرآیند تخریب پلیمر	$C_{e0}(\text{mol}/\text{m}^3)$
نسبت مول‌های مونومرهای باقی مانده به حجم بی‌شکل	$c_m(\text{mol}/\text{m}^3)$
نسبت مول‌های مونومرهای باقی مانده به حجم پلیمر	$C_m(\text{mol}/\text{m}^3)$
غلظت کل (اولیه) دارو در ماتریس پلیمری	$C_0(\text{mol}/\text{m}^3)$
ضریب نفوذ	$D(\text{m}^2/\text{s})$
ضریب نفوذ درون فاز با سرعت نفوذ بالاتر	$D_{\text{fast}}(\text{m}^2/\text{s})$
ضریب نفوذ مونومر درون ماتریس (فاز کندتر)	$D_{\text{matrix}}(\text{m}^2/\text{s})$
قطر اولیه استوانه	$D_0(\text{mm})$
ضریب نفوذ دارو در ماتریس پلیمری	$D_{0D}(\text{m}^2/\text{s})$
ضریب نفوذ مونومر در ماتریس پلیمری	$D_{0m}(\text{m}^2/\text{s})$
ضریب نفوذ آب در ماتریس پلیمری	$D_{0w}(\text{m}^2/\text{s})$
ضریب نفوذ مونومر درون ماتریس (فاز سریع‌تر)	$D_{\text{pore}}(\text{m}^2/\text{s})$
ضریب نفوذ درون فاز با سرعت نفوذ پایین‌تر	$D_{\text{slow}}(\text{m}^2/\text{s})$

نرخ آزاد سازی دارو	$f(\text{mol/s})$
نرخ رشد خطی یک بلور تنها	$G(\text{mm/s})$
ثابت مربوط به تأثیر دما در فرآیند تبلور	$K(1/k)$
ثابت سرعت واکنش مرتبه صفر	$k_0$
ثابت سرعت واکنش غیر کاتالیستی	$k_1(1/\text{week})$
ثابت سرعت واکنش خود کاتالیستی	$k(\text{m}^3/\text{mol}\cdot\text{week})$
طول مشخصه	$l(\text{mm})$
طول اولیه استوانه	$L_0(\text{mm})$
مقدار داروی آزاد شده در زمان $t$	$M_t(\text{mol/s})$
مقدار داروی آزاد شده در زمان بی‌نهایت	$M_\infty(\text{mol/s})$
نشان دهنده تأثیر مونومر بر هیدرولیز واکنش	$n$
تعداد مول‌های هسته‌های بلور در واحد حجم	$N(\text{mol}/\text{m}^3)$
عدد آووگادرو	$N_A$
تعداد مول‌های اولیه هسته‌های بلور در واحد حجم	$N_0(\text{mol}/\text{m}^3)$
تخلخل	$P$
نسبت مول‌های مونومر تولید شده به حجم بی‌شکل	$r(\text{mol}/\text{m}^3)$
بزرگترین اندازه ممکن برای یک بلور تنها	$r_{\max}(\text{mm})$
نسبت مول‌های مونومر تولید شده به حجم پلیمر	$R(\text{mol}/\text{m}^3)$
نشان دهنده تأثیر آب بر هیدرولیز واکنش	$s$
فلاکس حجمی	$V(\text{m}^3/\text{s})$
نسبت حجمی فاز با سرعت نفوذ بالاتر	$V_{fast}$
درجه بلورینگی	$X_c$
درجه بلورینگی پلیمر در ابتدای فرآیند تخریب	$X_{c0}$
درجه بلورینگی حجمی بسط داده شده	$X_{ext}$

## فهرست علائم یونانی

نشانه	علامت
پارامتر مربوط به تأثیر کاتالیستی هر جزء بر تخریب پلیمر	$\alpha$
احتمال تشکیل هسته‌های بلور در واحد حجم	$\zeta$
مدت زمان عمر یک بلور تنها	$\tau$
پارامتر به کار رفته جهت برآزش بهتر نتایج	$\lambda$



# فصل اول

## مقدمه

با پیشرفت دانش‌ها و علوم مختلف، مرزهای دانش به‌هم رسیده و در برخی از زمینه‌ها شاهد آمیختگی علوم مختلف هستیم. یکی از این زمینه‌های مهم و بسیار کاربردی و گسترده " مهندسی سیستم‌های آزادسازی دارو" می‌باشد. این زمینه مرز مشترکی بین بسیاری از علوم از جمله: داروسازی، زیست‌شناسی، بافت‌شناسی، آنالیز ریاضی، مهندسی پلیمر، مهندسی شیمی و مهندسی زیست‌مواد<sup>۱</sup> می‌باشد. این زمینه یکی از جوانترین موضوعات مطرح در علوم روز دنیا است که پیشرفت‌های چشمگیری را به همراه داشته و امروزه سهم عمده‌ای از تحقیقات مهندسان (به‌خصوص مهندسان زیست‌مواد) را به خود اختصاص داده است.

دارورسانی<sup>۲</sup> یک رشته روبه‌رشد و پیشرفت است که امروزه در صنعت داروسازی یکی از زمینه‌های اصلی مورد تحقیق به حساب می‌آید. در طول سه دهه‌ی گذشته فرمول (قاعده) سازی که سرعت و دوره دارورسانی و محل عملکرد دارو را کنترل کند به‌طور معمولی و پیچیده‌ای رشد فزاینده‌ای داشته است. هدف از همه‌ی سیستم‌های مصنوعی دارورسانی گسترش تجویز داروی کامل برای قسمت‌های مشخصی از بدن در یک محیط مشخص است که درمان را با توجه به شرایط فیزیکی و شیمیایی کنترل می‌کند [۱].

سیستم‌های دارورسانی که بر اساس پلیمرها توسعه یافته‌اند تحول شگرفی در سیستم‌های آزادسازی دارو ایجاد کردند. علاوه بر آن که پلیمرها به‌عنوان وسیله‌ای برای ذخیره کردن دارو مفید هستند آن‌ها می‌توانند باعث افزایش رضایت بیمار و حفظ چرخه زندگی بیمار پس از درمان شوند [۱].

به‌عنوان یک واقعیت سیستم‌های آزادسازی کنترل شده<sup>۳</sup> (CRS)، مهندسان و داروسازان را در کنار یکدیگر جمع کرده است تا با یکدیگر کار کنند و کمک شایانی به مؤثر بودن CRS بکنند. برای دستیابی به این هدف استفاده از مدل‌سازی ریاضی<sup>۴</sup> نتیجه مطلوبی را حاصل می‌کند. مدل‌سازی ریاضی می‌تواند باعث تسریع بهینه‌سازی پارامترهای یک سیستم و صرفه‌جویی در زمان و هزینه توسعه سیستم‌های جدید شود [۲].

با توجه به آن‌چه که بیان شد مدل‌سازی سیستم‌های آزادسازی دارو دارای اهمیت بالایی می‌باشد و نقش ویژه‌ای در پیشرفت سیستم‌های آزادسازی کنترل شده دارو برای رسیدن به اهداف مورد نظر ایفا می‌کند.

---

1- Biomaterial  
2- Drug delivery  
3- Controlled released system  
4- Mathematical model

## ۱-۲- اهمیت مسأله

در صدسال گذشته، عملکرد سیستم‌های آزادسازی دارو در حد چشمگیری تحول یافته است و از حالت دانه‌های ساده به سیستم‌های انتقال قابل کنترل تبدیل شده‌اند. سیستم‌های قدیمی انتقال دارو شامل آزادسازی فوری و عدم کنترل سینتیک آزادسازی دارو می‌باشد. از این رو جذب دارو ضرورتاً توسط خود بدن انسان که قادر به جذب کردن مولکول‌های درمانی است انجام می‌شود. بنابراین غلظت دارو در خون به‌طور ناگهانی در بعضی از قسمت‌های بدن افزایش یا کاهش می‌یابد. حتی به‌دنبال آن، غلظت دارو ممکن است به حدی تغییر کند که به‌سمت سمی شدن پیش برود و نتایج درمانی مورد نظر حاصل نشود. برخلاف سیستم بالا، هدف از سیستم‌های آزادسازی کنترل شده، نگه‌داشتن غلظت دارو در خون یا محل مورد نظر به مقدار مورد نیاز در مدت‌زمان مشخص می‌باشد. به‌عبارت دیگر این سیستم‌ها قادر به اعمال کنترل روی آزادسازی دارو و دوره زمانی مورد نظر می‌باشند [۳].

مدل‌سازی یک سیستم قبل از تهیه و ساخت آن امری ضروری و بسیار مهم می‌باشد. با مدل‌سازی یک سیستم درک بهتری از فرآیندهای موجود در سیستم حاصل می‌شود و می‌توان اثر هرکدام از پارامترهای موجود در سیستم بر نتایج حاصله را به‌دست آورد.

در سیستم‌های دارورسانی، سیستم‌های زیست‌تخریب‌پذیر از اهمیت بسیار زیادی برخوردار هستند. به‌عنوان مثال بعضی از داروها برای ترمیم استخوان‌های شکسته یا درمان سرطان در بدن تزریق یا کاشته می‌شوند. در صورت استفاده از سیستم‌های زیست‌تخریب‌پذیر علاوه بر کنترل نرخ آزادسازی دارو، ترکیبات حاصل از تخریب به‌راحتی از طریق متابولیسم طبیعی بدن دفع می‌شوند و نیازی به عمل جراحی ثانویه برای خارج کردن ضایعات باقی‌مانده نمی‌باشد. مدل‌سازی سیستم‌های آزادسازی کنترل شده زیست‌تخریب‌پذیر به علت وجود واکنش‌های شیمیایی که منجر به تخریب پلیمر می‌شوند نسبت به سیستم‌های آزادسازی کنترل شده نفوذی که تنها عامل کنترل‌کننده نرخ رهایش دارو پدیده نفوذ می‌باشد از پیچیدگی بیشتری برخوردار است. بیشتر مدل‌های ارائه شده برای این سیستم‌های آزادسازی کنترل شده زیست‌تخریب‌پذیر، تجربی می‌باشد که در آن‌ها پدیده‌های فیزیکی و شیمیایی مؤثر در تخریب و آزادسازی دارو در نظر گرفته نشده است. توسعه مدل‌هایی که دربرگیرنده مهم‌ترین واکنش‌های شیمیایی، پدیده‌های فیزیکی و نفوذ اجزاء موجود در سیستم می‌باشد و در عین حال خیلی پیچیده نباشد می‌تواند در پیش‌بینی رفتار این سیستم‌ها و توسعه سیستم‌های جدید بسیار راهگشا باشد.

### ۱-۳- تاریخچه سیستم‌های کنترلی آزادسازی دارو

در این قسمت به بیان تاریخچه‌ای مختصر از پیدایش سیستم‌های رهایش دارو و انواع آن شامل سیستم‌های آزادسازی دارو در مقیاس ماکرو، میکرو و نانو می‌پردازیم.

### ۱-۳-۱- پیدایش سیستم‌های کنترلی آزادسازی دارو

در اواسط دهه‌ی ۱۹۶۰، Jodah Folkman در دانشگاه هاروارد، خون یک خرگوش را درون یک لوله از جنس سیلیکون به چرخش درآورد و دریافت که اگر این لوله در سطح خارجی خود با یک گاز بی‌حس کننده در تماس قرار گیرد خرگوش بی‌هوش خواهد شد [۴]. او پیشنهاد کرد که می‌توان چنین لوله‌ای که بخش‌هایی از آن با دارو انباشت شده است را درون بدن کاشت و اگر ابعاد و ترکیبات سیلیکون به کار رفته تغییر نکند می‌تواند نقش یک سیستم آزادسازی دارو با نرخ ثابت را ایفا نماید [۵]. او همچنین نشان داد که با افزایش ضخامت لوله، نرخ آزادسازی دارو کاهش می‌یابد. تا آن‌زمان این اولین پیشنهاد در زمینه سیستم‌های آزادسازی دارو با سینتیک مرتبه صفر بود. در همین زمان Alejandro Zaffaroni، شیمی‌دان برجسته در زمینه داروهای مصنوعی، در حال تحقیق در مورد سیستم‌های کنترلی آزادسازی دارو بود. او از تحقیقات Folkman آگاهی پیدا کرد و برای کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از او کمک گرفت. هم‌زمان با کارهای Folkman در اواخر دهه‌ی ۱۹۶۰، او یک شرکت در زمینه سیستم‌های کنترلی آزادسازی دارو را تأسیس کرد و آن را Alza نامید. او از Folkman و محققان دیگر مانند Higuchi و Takeuchi برای عضویت در این شرکت و استفاده از توانایی‌های آن‌ها دعوت به عمل آورد و آن‌ها نیز به Zaffaroni پیوستند. در سال ۱۹۷۰ نیز Alan Michaels، استاد مهندسی شیمی در دانشگاه MIT به جمع آن‌ها اضافه شد [۶].

در ادامه به بیان تاریخچه‌ای از سیستم‌های دارورسانی در مقیاس ماکرو، میکرو و نانو پرداخته می‌شود.

### ۱-۳-۲- سیستم‌های کنترلی دارورسانی با سینتیک مرتبه صفر در مقیاس ماکرو

اولین سیستم‌های کنترلی آزادسازی دارو که در Alza طراحی شد در مقیاس ماکروسکوپی بود. یکی از این سیستم‌ها که Ocusert نامیده شد داروی Anti-glaucoma را با یک نرخ ثابت در چشم آزاد می‌کرد. سیستم دیگر Progestesert بود که مربوط به آزادسازی هورمون پروژسترون در ناحیه شکم و با نرخ ثابت بود. بعد از آن، آن‌ها یک سیستم دارویی ضد بارداری قابل کاشت زیر پوست را ابداع کردند که شامل شش لوله