

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه اصفهان

دانشکده فنی، مهندسی

گروه مهندسی شیمی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی مهندسی شیمی گرایش مهندسی شیمی
پیشرفته

**مطالعه خاصیت انتقال و رهایش کنترل شده دارو در نانوکامپوزیت‌های
پلیمر-خاک رس**

استاد راهنما:

دکتر امیرحسین نوارچیان

پژوهشگر:

دانیال دادخواه تهرانی

مهر ماه ۱۳۹۰

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



دانشگاه اصفهان
دانشکده فنی، مهندسی
گروه مهندسی شیمی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی مهندسی شیمی گرایش مهندسی
شیمی پیشرفته آقای دانیال دادخواه تهرانی تحت عنوان

مطالعه خاصیت انتقال و رهایش کنترل شده دارو در نانوکامپوزیت‌های پلیمر/خاکرس

در تاریخ ۱۳۹۰/۰۷/۳۰ توسط هیأت داوران زیر بررسی و با درجه عالی..... به تصویب نهایی رسید.

۱- استادان راهمضای پایان نامه جناب آقای دکتر امیرحسین نوارچیان با مرتبه‌ی علمی دانشیار

امضا

۲- استاد/ استادان داخل گروه جناب آقای دکتر علیرضا ایمانی‌نظر با مرتبه‌ی علمی دانشیار

امضا

۳- استاد/ استادان داور خارج از گروه جناب آقای دکتر روح‌الله باقری با مرتبه‌ی علمی استاد تمام

امضا

امضای مدیر گروه

سپاسگزاری:

پروردگار را سپاس می‌گویم که هرچه دارم از لطف بیکران اوست.
با سپاس فراوان از استاد گرامی آقای دکتر امیرحسین نوارچیان که در تمام مراحل این تحقیق راهنمای بنده بودند.
همچنین از مهندس عبداللطیف عارف که مرا در انجام این کار پژوهشی یاری نموده‌اند، قدردانی می‌نمایم.
و با تشکر از صندوق حمایت از پژوهشگران کشور (ریاست جمهوری) که پشتیبان مالی این پروژه بوده‌اند.

تقدیم به:

پدر و مادر بزرگوارم

و خواهران مهربانم سارا و سحر

که همواره با محبت‌هایشان سختی‌های زندگی را بر من آسان نموده‌اند...
و به پریای عزیز که حضورش در قلبم، مایه امید و دلگرمی من در این
راه بوده است...

چکیده

نانوکامپوزیت‌های پلیمر-خاک رس دسته جدیدی از سامانه‌های حامل دارو هستند که به واسطه حضور لایه‌های خاک رس در مقیاس نانو، خواص رهایشی دارو را بهبود می‌بخشند. قرص‌های نانوکامپوزیت هیدروژلی پلی(اکریل آمید-کو-مالئیک اسید)/مونت‌موریلونیت حاوی داروهای کافئین (مدل داروی خنثی) و فنل قرمز (مدل داروی آنیونی)، به روش پلیمریزاسیون درجا تولید گردیده و ساختار شیمیایی و ساختارشناسی آنها توسط آزمون‌های طیف سنجی زیر قرمز (FTIR)، پراش پرتو ایکس (XRD) و میکروسکوپ الکترونی پیمایشی (SEM) بررسی شد. آزمایش تورم سامانه در محلول‌های HCl با $\text{pH}=1/2$ (محلول الف) و بافر فسفات با $\text{pH}=7/4$ (محلول ب) در دمای 30°C و آزمایش رهایش دارو نیز در محیط‌های شبیه‌سازی شده معده (محلول الف در دمای 37°C) و روده (محلول ب در دمای 37°C) انجام پذیرفت. مقادیر پارامترهای مربوط به جذب آب شامل نسبت تورم تعادلی قرص‌ها، توان نفوذی و ضریب نفوذ آب و همچنین پارامترهای مربوط به رهایش دارو شامل درصد کل رهایش، توان رهایشی، ضریب نفوذ دارو و میزان خطی بودن منحنی رهایش در محیط روده، برای هر دو دارو، تعیین شد.

رفتار ریاضی فرایندهای نفوذ آب و رهایش دارو با مدل قانون توانی پیاس و یک مدل انتقال جرم فیک دو بعدی تطابق بسیار خوبی داشت. ضرایب نفوذ ملکولی آب و دارو و توان‌های نفوذی آب و رهایشی دارو با استفاده از دو مدل مذکور تعیین گردید. ضرایب نفوذ آب حاصل از آزمایش تورم در محلول‌های الف و ب به ترتیب در محدوده‌های $3/68 \times 10^{-9}$ تا $4/53 \times 10^{-9}$ مترمربع بر ثانیه و $4/57 \times 10^{-9}$ تا $9/31 \times 10^{-9}$ متر مربع بر ثانیه بود. ضرایب نفوذ در محیط روده در محدوده‌های $5/92 \times 10^{-9}$ تا $9/76 \times 10^{-9}$ متر مربع بر ثانیه برای فنل قرمز و $4/34 \times 10^{-9}$ تا $12/63 \times 10^{-9}$ متر مربع بر ثانیه برای کافئین بود. توان‌های نفوذی آب در آزمایش تورم برای محلول‌های الف و ب به ترتیب در محدوده‌های $0/5604$ تا $0/6043$ و $0/5931$ تا $0/6411$ بود. همچنین توان‌های رهایشی فنل قرمز در محدوده‌های $0/7490$ تا $0/8428$ و $0/8089$ تا $0/8951$ به ترتیب در محیط‌های معده و روده و برای کافئین در محدوده‌های $0/6272$ تا $0/7033$ و $0/7280$ تا $0/8689$ به ترتیب در محیط‌های معده و روده بود. این مقادیر نشان داد که سازوکار نفوذ آب و رهایش هر دو دارو از قرص‌های استوانه‌ای شکل، در هر یک از محیط‌های مذکور، به صورت انتقال غیرفیکی ($0/45 < n < 0/89$) و کنترل شده با تورم ($n=0/89$) بوده است.

با استفاده از روش تاگوچی، میزان تأثیر عواملی از جمله pH محیط، نسبت مولی مالئیک اسید به اکریل آمید، درصد وزنی مونت‌موریلونیت و نسبت مولی پیوند دهنده عرضی به اکریل آمید بر رفتار تورمی و رهایش دارو بررسی گردید. به منظور دستیابی به یک رهایش کنترل شده مطلوب، شرایط بهینه نسبی در ترکیب درصد‌های قرص‌های کنترل کننده رهایش هر دو دارو تعیین گردید. مقادیر این ترکیب درصد‌ها برای قرص حاوی کافئین شامل $0/03$ نسبت مولی مالئیک اسید به اکریل آمید و 5 درصد وزنی مونت‌موریلونیت و برای قرص حاوی فنل قرمز شامل $0/03$ نسبت مولی مالئیک اسید به اکریل آمید، 5 درصد وزنی مونت‌موریلونیت و $0/25$ نسبت مولی پیوند دهنده عرضی به اکریل آمید بود.

قرص‌های تولیدشده در این تحقیق گزینه‌های مناسبی برای انتقال پپتایدها، پروتئین‌ها و داروهای مربوط به درمان بیماری‌های روده هستند.

کلمات کلیدی: رهایش کنترل شده، هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی پلی(اکریل‌آمید-کو-مالئیک‌اسید)/مونت‌موریلونیت، کافئین، فنل قرمز، روش تاگوچی

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

۱- فصل اول: مقدمه

- ۱-۱- کنترل رهایش دارو ۱
- ۲-۱- سازوکارهای سامانه‌های پلیمری کنترل‌کننده رهایش دارو ۳
- ۳-۱- هیدروژل‌ها ۵
- ۱-۳-۱- هیدروژل‌های حساس به دما ۶
- ۲-۳-۱- هیدروژل‌های حساس به pH ۶
- ۴-۱- سامانه‌های نانوکامپوزیتی کنترل‌کننده رهایش دارو ۷
- ۵-۱- سامانه نانوکامپوزیتی پلی(اکریل‌آمید-کو-مالئیک‌اسید)/خاک‌رس ۸
- ۶-۱- اهداف، کاربرد و اهمیت تحقیق ۹
- ۷-۱- روند کار در این تحقیق ۱۰

۲- فصل دوم: مروری بر مقالات علمی

- ۱-۲- روش‌های تولید سامانه پلی(اکریل‌آمید-کو-مالئیک‌اسید)/خاک‌رس ۱۲
- ۱-۱-۲- روش تولید کولپلیمر پلی(اکریل‌آمید-کو-مالئیک‌اسید) ۱۲
- ۲-۱-۲- روش‌های تولید نانوکامپوزیت ۱۴
- ۲-۲- عملکرد سامانه‌های کامپوزیتی خوراکی کنترل‌کننده رهایش دارو ۲۰
- ۱-۲-۲- کنترل سرعت و درصد کل رهایش دارو ۲۰
- ۲-۲-۲- میزان تورم سامانه ۲۱
- ۳-۲-۲- عوامل مؤثر بر عملکرد سامانه‌های هیدروژلی ۲۲
- ۱-۳-۲-۲- نوع دارو ۲۳
- ۲-۳-۲-۲- میزان داروی ذخیره شده در سامانه ۲۴
- ۳-۳-۲-۲- ترکیب درصد سامانه ۲۴
- ۴-۳-۲-۲- ابعاد قرص ۲۵
- ۵-۳-۲-۲- نوع کاتیون یا اصلاحگر خاک‌رس ۲۵
- ۶-۳-۲-۲- درصد خاک‌رس ۲۷
- ۷-۳-۲-۲- pH محیط رهایش ۲۸
- ۳-۲- سازوکار و مدل‌سازی ریاضی رفتار سامانه‌های جذب‌کننده آب و کنترل‌کننده رهایش دارو ۲۸
- ۱-۳-۲- سازوکار عملکرد سامانه‌های هیدروژلی انتقال دارو ۲۹
- ۲-۳-۲- فرایند نفوذ آب به هیدروژل‌ها ۳۰
- ۱-۲-۳-۲- سازوکارهای نفوذ آب به هیدروژل‌ها ۳۰
- ۲-۲-۳-۲- روش تعیین سازوکار نفوذ آب ۳۲

۳۳ تورم تعادلی (Seq).....	۳-۲-۳-۲
۳۵ مدل‌سازی فرایند رهایش دارو از هیدروژلها.....	۳-۳-۲
۳۵ سازوکارهای رهایش دارو و توصیف ریاضی آنها.....	۱-۳-۳-۲
۳۷ روش تعیین سازوکار رهایش دارو.....	۲-۳-۳-۲
۳۸ روابط بکار رفته در تعیین ضریب نفوذ آب و دارو.....	۴-۳-۲
	فصل سوم: مواد و روش‌ها	
۵۲ مواد.....	۱-۳
۵۲ دستگاه‌ها.....	۲-۳
۵۴ روش‌ها.....	۲-۳
۵۵ روش اصلاح خاکرس.....	۱-۳-۳
۵۵ روش تولید مونت‌موریلونیت اصلاح شده با کایتوسان (ChitoMMT).....	۱-۱-۳-۳
۵۶ روش تولید مونت‌موریلونیت اصلاح شده با سیتريک‌اسيد (CMMT).....	۲-۱-۳-۳
۵۷ روش تولید کامپوزیت‌ها.....	۲-۳-۳
۵۸ آزمایش‌های غربالی.....	۳-۳-۳
۵۹ طراحی آزمایش‌های بهینه‌سازی.....	۴-۳-۳
۶۰ روش ذخیره‌سازی دارو در نانوکامپوزیت.....	۵-۳-۳
۶۰ تعیین بازده تولید نانوکامپوزیت.....	۶-۳-۳
۶۱ تهیه منحنی کالیبراسیون داروهای فنل قرمز و کافئین.....	۷-۳-۳
۶۱ آزمایش تورم نانوکامپوزیت.....	۸-۳-۳
۶۲ آزمایش رهایش دارو.....	۹-۳-۳
۶۳ آزمون‌های دستگاهی.....	۴-۳
۶۳ طیف‌سنجی تبدیل فوریه مادون قرمز (FTIR).....	۱-۴-۳
۶۳ پراش پرتو ایکس (XRD).....	۲-۴-۳
۶۴ میکروسکوپ الکترون پیمایشی (SEM).....	۳-۴-۳
۶۴ طیف‌سنجی نور مرئی-فرابنفش (UV).....	۴-۴-۳
	فصل چهارم: نتایج و بحث	
۶۵ اصلاح خاکرس.....	۱-۴
۶۵ مونت‌موریلونیت اصلاح شده با کایتوسان (ChitoMMT).....	۱-۱-۴
۶۷ مونت‌موریلونیت اصلاح شده با سیتريک‌اسيد (CMMT).....	۲-۱-۴
۶۸ نتایج آزمایش‌های غربالی.....	۲-۴
۶۸ ساختارشناسی کامپوزیت‌های تولید شده در آزمایش‌های غربالی.....	۱-۲-۴

۲-۲-۴- بررسی عملکرد سامانه در جذب سطحی بلوربنفش	۷۲
۳-۴- نانوکامپوزیت‌های تولید شده در آزمایش‌های بهینه‌سازی	۷۳
۴-۴- بازده تولید نانوکامپوزیت	۷۴
۵-۴- بررسی ساختار شیمیایی نانوکامپوزیت	۷۵
۶-۴- ذخیره‌سازی دارو در نانوکامپوزیت	۷۹
۷-۴- منحنی کالیبراسیون داروهای فنل قرمز و کافئین	۸۰
۸-۴- روش تعیین ضرایب نفوذ ملکولی	۸۲
۹-۴- تورم قرص‌های نانوکامپوزیتی	۸۳
۱-۹-۴- تورم تعادلی قرص‌ها در محلول‌های HCl با $pH=1/2$ و بافر فسفات با $pH=7/4$	۸۶
۲-۹-۴- توان نفوذی آب در محلول‌های HCl با $pH=1/2$ و بافر فسفات با $pH=7/4$	۹۱
۳-۹-۴- ضریب نفوذ آب در محلول‌های HCl با $pH=1/2$ و بافر فسفات با $pH=7/4$	۹۶
۱۰-۴- نتایج آزمایش‌های رهایش کافئین و فنل قرمز از قرص‌های نانوکامپوزیتی	۱۰۱
۱-۱۰-۴- درصد‌های کل رهایش کافئین و فنل قرمز در محیط‌های معده و روده	۱۰۲
۲-۱۰-۴- توان رهایشی کافئین و فنل قرمز در محیط‌های معده و روده	۱۱۲
۳-۱۰-۴- ضرایب نفوذ کافئین و فنل قرمز در محیط روده	۱۱۹
۴-۱۰-۴- ضرایب همبستگی رهایش دارو در محیط روده نسبت به حالت رهایش خطی	۱۲۳
۵-۱۰-۴- تعیین شرایط بهینه نسبی در ترکیب درصد قرص‌ها	۱۲۶
۱-۵-۱۰-۴- تعیین شرایط بهینه نسبی در ترکیب درصد قرص‌های کنترل‌کننده رهایش کافئین	۱۲۷
۲-۵-۱۰-۴- تعیین شرایط بهینه نسبی در ترکیب درصد قرص‌های کنترل‌کننده رهایش فنل قرمز	۱۲۹
۵- فصل پنجم: نتیجه‌گیری و پیشنهادها	
۱-۵- نتیجه‌گیری	۱۳۴
۲-۵- پیشنهادها	۱۳۶
۶- پیوست ۱	
۱-۶- طراحی آزمایش‌ها	۱۳۶
۱-۱-۶- تحلیل واریانس (ANOVA)	۱۳۶
۷- پیوست ۲	
۱-۷- ضریب همبستگی (R^2)	۱۳۹
۱۴۰- منابع و مآخذ	

فهرست شکل‌ها

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱- تغییرات غلظت دارو در طول زمان برای یک سامانه معمولی انتقال دارو و یک سامانه ایده‌آل انتقال هدفمند زمانی دارو (Uhrich, Cannizzaro, Langer, & Shakesheff, 1999).....	۲
شکل ۲-۱- محدوده‌های درمانی و مضر غلظت دارو در محل جذب و محل‌های دیگر (Uhrich, Cannizzaro, Langer, & Shakesheff, 1999).....	۳
شکل ۳-۱- سامانه‌های حاوی پلیمرهای با سرعت حلالیت پایین (Cannizzaro & Langer, 1999).....	۳
شکل ۴-۱- سامانه‌های حاوی پلیمرهای نامحلول (Cannizzaro & Langer, 1999).....	۴
شکل ۵-۱- حاوی پلیمرهای غشایی (Cannizzaro & Langer, 1999).....	۴
شکل ۶-۱- یونیزاسیون پلی‌الکترولیت آنیونی PAA (در بالا)، و پلی‌الکترولیت کاتیونی PDEAEM (در پایین) (Qiu & Park, 2001).....	۷
شکل ۱-۲- واکنش کوپلیمریزاسیون و تشکیل شبکه پلیمری پلی(اکریل آمید-کو-مالئیک اسید) در حضور پیوند دهنده عرضی N,N' -متیلن‌بیس‌اکریل‌آمید (Oztop, Hepokur, & Saraydin, 2010).....	۱۴
شکل ۲-۲- مونت‌موریلونیت طبیعی.....	۲۷
شکل ۳-۲- مونت‌موریلونیت اصلاح شده با قرارگیری کایتوسان بجای Na^+	۲۷
شکل ۴-۲- نمودار شماتیک سرعت پیشروی حلال به سمت درون شبکه و پیشروی تورم به سمت بیرون (Ganji & Vasheghani-Farahani, 2009).....	۳۰
شکل ۱-۴- نمودار پراش پرتو X مربوط به مونت‌موریلونیت طبیعی (MMT)، مونت‌موریلونیت اصلاح شده با کایتوسان (ChitoMMT)، مونت‌موریلونیت اصلاح شده با سیتریک‌اسید (CMMT).....	۶۶
شکل ۲-۴- شمایی از سازوکار جایگیری کایتوسان به جای کاتیون Na^+ و تولید مونت‌موریلونیت اصلاح شده ChitoMMT.....	۶۷
شکل ۳-۴- نمونه الف قسمت الف) پس از اتمام مرحله ۷ و قسمت ب) پس از اتمام مرحله ۱۱ و تشکیل هیدروژل.....	۶۹
شکل ۴-۴- قسمت الف) نمونه ب) پس از اتمام مرحله ۷ و قسمت ب) نمونه ج) پس از اتمام مرحله ۷.....	۶۹
شکل ۵-۴- قسمت الف) نمونه ب) حاوی CMMT، قسمت ب) نمونه ج) حاوی ChitoMMT، پس از اتمام مرحله ۱۱ و تشکیل هیدروژل.....	۶۹
شکل ۶-۴- نمودار پراش پرتو X مربوط به خاک‌رس طبیعی MMT و کامپوزیت‌های پلی(اکریل‌آمید-کو-مالئیک‌اسید) (نمونه‌های الف، ب، ج).....	۷۱
شکل ۷-۴- عکس آزمون SEM از نمونه الف حاوی خاک‌رس MMT تولید شده در آزمایش‌های غربالی.....	۷۱
شکل ۸-۴- عکس آزمون SEM از نمونه ب) حاوی خاک‌رس CMMT تولید شده در آزمایش‌های غربالی.....	۷۲
شکل ۹-۴- عکس آزمون SEM از نمونه ج) حاوی خاک‌رس ChitoMMT تولید شده در آزمایش‌های غربالی.....	۷۲
شکل ۱۰-۴- غوطه‌ورسازی نمونه الف در محلول آبی بلوربنفش در آزمایش‌های غربالی، قسمت الف و ب) قبل از غوطه‌ورسازی نمونه در محلول قسمت ج و د) پس از گذشت ۲۴ ساعت غوطه‌ورسازی در محلول.....	۷۳

- شکل ۴-۱۱- نمونه ای از قرص های تولید شده در آزمایش های بهینه سازی، قسمت الف: در حالت متورم
 قسمت ب: در حالت خشک شده با آون ۷۴
- شکل ۴-۱۲- نمودار اثر نسبت مولی مالئیک اسید به اکریل آمید بر روی بازده واکنش ۷۵
- شکل ۴-۱۳- طیف مادون قرمز (FTIR) مربوط به نانوکامپوزیت پلی (اکریل آمید-کو-مالئیک اسید)/مونت-
 موریلونیت طبیعی (نمونه الف) ۷۸
- شکل ۴-۱۴- قرص های حاوی داروی فنل قرمز الف: قرص در حالت متورم، خارج شده از محلول دارو پس از ۳
 روز ب: قرص خشک شده ۸۰
- شکل ۴-۱۵- قرص های حاوی داروی کافئین الف: قرص در حالت متورم، خارج شده از محلول دارو پس از ۳
 روز، ب: قرص خشک شده ۸۰
- شکل ۴-۱۶- نمودار جذب UV بر حسب غلظت مربوط به داروی کافئین در محلول آبی در 30°C (با انحراف
 استاندارد در محدوده ± 0.005 در ۳ بار جذب خوانده شده) ۸۱
- شکل ۴-۱۷- نمودار جذب UV بر حسب غلظت مربوط به داروی فنل قرمز در محلول بافر فسفات با $\text{pH}=7/4$
 در 30°C (با انحراف استاندارد در محدوده ± 0.003 در ۳ بار جذب خوانده شده) ۸۱
- شکل ۴-۱۸- نمودار جذب UV بر حسب غلظت مربوط به داروی فنل قرمز در محلول HCl با $\text{pH}=1/2$ در
 30°C (با انحراف استاندارد در محدوده ± 0.004 در ۳ بار جذب خوانده شده) ۸۲
- شکل ۴-۱۹- نمودار نسبت های S_R قرص های نانوکامپوزیتی در محلول HCl با $\text{pH}=1/2$ در دمای 30°C در
 زمان های مختلف تا زمان تعادلی (با انحراف استاندارد در محدوده ± 0.08 در ۲ بار آزمایش) ۸۴
- شکل ۴-۲۰- نمودار نسبت های S_R قرص های نانوکامپوزیتی در محلول بافر فسفات با $\text{pH}=7/4$ در دمای 30°C
 در زمان های مختلف تا زمان تعادلی (با انحراف استاندارد در محدوده ± 0.095 در ۲ بار آزمایش) ۸۴
- شکل ۴-۲۱- نمودار نسبت های $\frac{M_t \text{ water}}{M_{\infty}}$ قرص های نانوکامپوزیتی در محلول HCl با $\text{pH}=1/2$ در دمای 30°C
 در زمان های مختلف (با انحراف استاندارد در محدوده ± 0.013 در ۲ بار آزمایش) ۸۵
- شکل ۴-۲۲- نمودار نسبت های $\frac{M_t \text{ water}}{M_{\infty}}$ قرص های نانوکامپوزیتی در محلول بافر فسفات با $\text{pH}=7/4$ در دمای
 30°C در زمان های مختلف (با انحراف استاندارد در محدوده ± 0.012 در ۲ بار آزمایش) ۸۵
- شکل ۴-۲۳- نمودار اثر هر عامل بر روی نسبت تعادلی S_{eq} قرص های نانوکامپوزیتی در محلول HCl با
 $\text{pH}=1/2$ در دمای 30°C الف) اثر نسبت مولی پیوند دهنده عرضی به اکریل آمید، ب) اثر درصد وزنی
 خاک رس ۹۰
- شکل ۴-۲۴- نمودار اثر هر عامل بر روی نسبت تعادلی S_{eq} قرص های نانوکامپوزیتی در محلول بافر فسفات با
 $\text{pH}=7/4$ در دمای 30°C الف) اثر نسبت مولی پیوند دهنده عرضی به اکریل آمید، ب) اثر درصد وزنی
 خاک رس، ج) اثر نسبت مولی مالئیک اسید به اکریل آمید ۹۱
- شکل ۴-۲۵- نمودار نسبت های $\log\left(\frac{M_t \text{ water}}{M_{\infty}}\right)$ در $\log(t)$ های مختلف در قرص های نانوکامپوزیتی در محلول
 HCl با $\text{pH}=1/2$ در دمای 30°C (با انحراف استاندارد در محدوده ± 0.015 در ۲ بار آزمایش) ۹۳

- شکل ۴-۲۶- نمودار نسبت‌های $\log\left(\frac{M_t \text{ water}}{M_\infty}\right)$ در $\log(t)$ های مختلف در قرص‌های نانوکامپوزیتی در محلول بافر فسفات با $\text{pH}=7/4$ در دمای 30°C (با انحراف استاندارد در محدوده $\pm 0/016$ در ۲ بار آزمایش) ۹۴
- شکل ۴-۲۷- نمودار اثر هر عامل بر روی توان نفوذی n_w در قرص‌های نانوکامپوزیتی در محلول HCl با $\text{pH}=1/2$ در دمای 30°C ، الف) اثر نسبت مولی پیوند دهنده عرضی به اکریل آمید، ب) اثر درصد وزنی خاک رس ۹۴
- شکل ۴-۲۸- نمودار اثر هر عامل بر روی توان نفوذی n_w در قرص‌های نانوکامپوزیتی در محلول بافر فسفات با $\text{pH}=7/4$ در دمای 30°C ، الف) اثر نسبت مولی پیوند دهنده عرضی به اکریل آمید، ب) اثر درصد وزنی خاک رس، ج) اثر نسبت مولی مالئیک‌اسید به اکریل آمید ۹۵
- شکل ۴-۲۹- نمودار نسبت‌های $\ln\left(1 - \frac{M_t \text{ water}}{M_\infty}\right)$ در قرص‌های نانوکامپوزیتی در محلول HCl با $\text{pH}=1/2$ در دمای 30°C در زمان‌های مختلف (با انحراف استاندارد در محدوده $\pm 0/095$ در ۲ بار آزمایش) ۹۹
- شکل ۴-۳۰- نمودار نسبت‌های $\ln\left(1 - \frac{M_t \text{ water}}{M_\infty}\right)$ در قرص‌های نانوکامپوزیتی در محلول بافر فسفات با $\text{pH}=7/4$ در دمای 30°C در زمان‌های مختلف (با انحراف استاندارد در محدوده $\pm 0/114$ در ۲ بار آزمایش) ۹۹
- شکل ۴-۳۱- نمودار اثر درصد وزنی خاک رس بر روی ضریب نفوذ آب D_w در قرص‌های نانوکامپوزیتی در محلول HCl با $\text{pH}=1/2$ در دمای 30°C ۱۰۰
- شکل ۴-۳۲- نمودار اثر هر عامل بر روی ضریب نفوذ آب D_w در قرص‌های نانوکامپوزیتی در محلول بافر فسفات با $\text{pH}=7/4$ در دمای 30°C ، الف) اثر نسبت مولی پیوند دهنده عرضی به اکریل آمید، ب) اثر درصد وزنی خاک رس، ج) اثر نسبت مولی مالئیک‌اسید به اکریل آمید ۱۰۰
- شکل ۴-۳۳- نمودار نسبت‌های کافئین ره‌اشده به کل کافئین موجود در قرص‌ها $\left(\frac{M_t \text{ caffeine}}{M_\infty}\right)$ بر حسب زمان، ۲ ساعت در محیط معده و ۲۲ ساعت در محیط روده (با انحراف استاندارد در محدوده $\pm 0/013$ در ۲ بار آزمایش) ۱۰۳
- شکل ۴-۳۴- نمودار نسبت‌های فنل قرمز ره‌اشده به کل فنل قرمز موجود در قرص‌ها $\left(\frac{M_t \text{ phenol red}}{M_\infty}\right)$ بر حسب زمان، ۲ ساعت در محیط معده و ۲۲ ساعت در محیط روده (با انحراف استاندارد در محدوده $\pm 0/045$ در ۲ بار آزمایش) ۱۰۳
- شکل ۴-۳۵- نمودار نسبت‌های کافئین ره‌اشده در محیط روده به کافئین باقیمانده در قرص‌ها پس از ره‌ایش در معده $\left(\frac{M_t \text{ caffeine} - M_m}{M_\infty - M_m}\right)$ ، بر حسب زمان (با انحراف استاندارد در محدوده $\pm 0/018$ در ۲ بار آزمایش) ۱۰۴
- شکل ۴-۳۶- نمودار نسبت‌های فنل قرمز ره‌اشده در محیط روده به فنل قرمز باقیمانده در قرص‌ها پس از ره‌ایش در معده $\left(\frac{M_t \text{ phenol red} - M_m}{M_\infty - M_m}\right)$ ، بر حسب زمان (با انحراف استاندارد در محدوده $\pm 0/008$ در ۲ بار آزمایش) ۱۰۴

- شکل ۴-۳۷- نمودار اثر هر عامل بر روی درصد کل رهایش کافئین از قرص ها در محیط معده در مدت ۲ ساعت، الف) اثر نسبت مولی پیوند دهنده عرضی به اکریل آمید، ب) اثر درصد وزنی خاکرس ۱۰۹
- شکل ۴-۳۸- نمودار اثر هر عامل بر روی درصد کل رهایش کافئین از قرص ها در محیط روده در مدت ۲۲ ساعت، الف) اثر نسبت مولی پیوند دهنده عرضی به اکریل آمید، ب) اثر درصد وزنی خاکرس، ج) اثر نسبت مولی مالئیک اسید به اکریل آمید ۱۰۹
- شکل ۴-۳۹- نمودار اثر هر عامل بر روی درصد کل رهایش فنل قرمز از قرص ها در محیط معده در مدت ۲ ساعت، الف) اثر نسبت مولی پیوند دهنده عرضی به اکریل آمید، ب) اثر درصد وزنی خاکرس ۱۱۰
- شکل ۴-۴۰- نمودار اثر هر عامل بر روی درصد کل رهایش فنل قرمز از قرص ها در محیط روده در مدت ۲۲ ساعت، الف) اثر نسبت مولی پیوند دهنده عرضی به اکریل آمید، ب) اثر نسبت مولی مالئیک اسید به اکریل آمید ۱۱۰
- شکل ۴-۴۱- نمودار نقاط $\log\left(\frac{M_t \text{ caffeine}}{M_\infty}\right)$ بر حسب $\log(t)$ در محدوده زمانی صفر تا ۱۲۰ دقیقه در محیط معده (با انحراف استاندارد در محدوده ± 0.009 در ۲ بار آزمایش) ۱۱۵
- شکل ۴-۴۲- نمودار نقاط $\log\left(\frac{M_t \text{ phenol red}}{M_\infty}\right)$ بر حسب $\log(t)$ در محدوده زمانی صفر تا ۱۲۰ دقیقه در محیط معده (با انحراف استاندارد در محدوده ± 0.016 در ۲ بار آزمایش) ۱۱۵
- شکل ۴-۴۳- نمودار نقاط $\log\left(\frac{M_t \text{ caffeine} - M_m}{M_\infty - M_m}\right)$ بر حسب $\log(t)$ در محدوده زمانی صفر تا ۲۴۰ دقیقه در محیط روده بدون احتساب کافئین رها شده در محیط معده (با انحراف استاندارد در محدوده ± 0.022 در ۲ بار آزمایش) ۱۱۶
- شکل ۴-۴۴- نمودار نقاط $\log\left(\frac{M_t \text{ phenol red}}{M_\infty - M_m}\right)$ بر حسب $\log(t)$ در محدوده زمانی صفر تا ۲۴۰ دقیقه در محیط روده بدون احتساب فنل قرمز رها شده در محیط معده (با انحراف استاندارد در محدوده ± 0.011 در ۲ بار آزمایش) ۱۱۶
- شکل ۴-۴۵- نمودار اثر هر عامل بر روی توان رهایشی $n_{m \text{ caff}}$ کافئین از قرص ها در محیط معده، الف) اثر نسبت مولی پیوند دهنده عرضی به اکریل آمید، ب) اثر درصد وزنی خاکرس ۱۱۷
- شکل ۴-۴۶- نمودار اثر هر عامل بر روی توان رهایشی $n_{r \text{ caff}}$ کافئین از قرص ها در محیط روده، الف) اثر نسبت مولی پیوند دهنده عرضی به اکریل آمید، ب) اثر درصد وزنی خاکرس ۱۱۷
- شکل ۴-۴۷- نمودار اثر هر عامل بر روی توان رهایشی $n_{m \text{ phen}}$ فنل قرمز از قرص ها در محیط معده، الف) اثر نسبت مولی پیوند دهنده عرضی به اکریل آمید، ب) اثر درصد وزنی خاکرس ۱۱۸
- شکل ۴-۴۸- نمودار اثر هر عامل بر روی توان رهایشی $n_{r \text{ phen}}$ فنل قرمز از قرص ها در محیط روده، الف) اثر درصد وزنی خاکرس، ب) اثر نسبت مولی مالئیک اسید به اکریل آمید ۱۱۸
- شکل ۴-۴۹- نمودار نقاط $\ln\left(1 - \frac{M_t \text{ caffeine}}{M_\infty}\right)$ بر حسب زمان برای تعیین ضریب نفوذ کافئین (D_{caff}) در قرص ها با تقریب در زمان های آخر در محیط روده (با انحراف استاندارد در محدوده ± 0.065 در ۲ بار آزمایش) ۱۲۱

- شکل ۴-۵۰- نمودار نقاط $\ln(1 - \frac{M_t \text{ phenol red}}{M_\infty})$ بر حسب زمان برای تعیین ضریب نفوذ فنل قرمز (D_{phen}) در قرص ها با تقریب در زمان های آخر در محیط روده (با انحراف استاندارد در محدوده ± 0.04 در ۲ بار آزمایش) ۱۲۱.....
- شکل ۴-۵۱- نمودار اثر هر عامل بر روی ضریب نفوذ کافئین (D_{caff}) در قرص ها در محیط روده، الف) اثر درصد وزنی خاک رس، ب) اثر نسبت مولی مالئیک اسید به اکریل آمید..... ۱۲۲.....
- شکل ۴-۵۲- نمودار اثر هر عامل بر روی ضریب نفوذ فنل قرمز (D_{phen}) در قرص ها در محیط روده، الف) اثر نسبت مولی پیوند دهنده عرضی به اکریل آمید، ب) اثر نسبت مولی مالئیک اسید به اکریل آمید..... ۱۲۲.....
- شکل ۴-۵۳- نمودار اثر هر عامل بر روی ضرایب همبستگی (R^2) در رهایش کافئین نسبت به حالت رهایش خطی در محیط روده، الف) اثر درصد وزنی خاک رس، ب) اثر نسبت مولی مالئیک اسید به اکریل آمید..... ۱۲۴.....
- شکل ۴-۵۴- نمودار اثر هر عامل بر روی ضرایب همبستگی (R^2) در رهایش فنل قرمز نسبت به حالت رهایش خطی در محیط روده، الف) اثر درصد وزنی خاک رس، ب) اثر نسبت مولی مالئیک اسید به اکریل آمید..... ۱۲۵.....
- شکل ۴-۵۵- نمودار اثر هر عامل بر شرایط بهینه نسبی رهایش کافئین، الف) اثر درصد وزنی خاک رس، ب) اثر نسبت مولی مالئیک اسید به اکریل آمید..... ۱۲۷.....
- شکل ۴-۵۶- نمودار نسبت های $(\frac{M_t \text{ caffeine}}{M_\infty})$ بر حسب زمان برای قرص حاوی کافئین تولید شده در شرایط بهینه نسبی، ۲ ساعت در محیط معده و ۲۲ ساعت در محیط روده (با انحراف استاندارد در محدوده ± 0.04 در ۲ بار آزمایش)..... ۱۲۸.....
- شکل ۴-۵۷- نمودار نسبت های $(\frac{M_t \text{ caffeine} - M_m}{M_\infty - M_m})$ بر حسب زمان برای قرص حاوی کافئین تولید شده در شرایط بهینه نسبی (با انحراف استاندارد در محدوده ± 0.05 در ۲ بار آزمایش)..... ۱۲۹.....
- شکل ۴-۵۸- نمودار اثر هر عامل بر شرایط بهینه نسبی رهایش فنل قرمز، الف) اثر نسبت مولی پیوند دهنده عرضی به اکریل آمید، ب) اثر درصد وزنی خاک رس، ج) اثر نسبت مولی مالئیک اسید به اکریل آمید..... ۱۳۱.....
- شکل ۴-۵۹- نمودار نسبت های $(\frac{M_t \text{ phenol red}}{M_\infty})$ بر حسب زمان برای قرص حاوی فنل قرمز تولید شده در شرایط بهینه نسبی، ۲ ساعت در محیط معده و ۲۲ ساعت در محیط روده..... ۱۳۲.....
- شکل ۴-۶۰- نمودار نسبت های $(\frac{M_t \text{ phenol red} - M_m}{M_\infty - M_m})$ بر حسب زمان برای قرص حاوی فنل قرمز تولید شده در شرایط بهینه نسبی..... ۱۳۲.....

فهرست جدول‌ها

صفحه

عنوان

جدول ۱-۲- مروری بر سامانه‌های کامپوزیتی و نانوکامپوزیتی خوراکی کنترل‌کننده رهایش دارو در مقالات علمی.....	۱۶
جدول ۲-۲- سازوکارهای نفوذ آب با توجه به توان نفوذی (n) مربوط به مدل قانون توانی پیاس برای هندسه‌های مختلف (Grassi & Grassi, 2005; Ganji & Vasheghani-Farahani, 2009).....	۳۳
جدول ۳-۲- سازوکارهای رهایش دارو با توجه به مقادیر توان رهایشی (n) مربوط به مدل قانون توانی پیاس برای هندسه‌های مختلف (Lin & Metters, 2006).....	۳۸
جدول ۴-۲- مروری بر مقالات مرتبط با تعیین ضریب نفوذ آب و دارو در سامانه‌های پلیمری و کامپوزیتی و پارامترهای مدل توانی پیاس.....	۴۵
جدول ۱-۳- مواد مورد استفاده در این تحقیق.....	۵۳
جدول ۲-۳- مقادیر مورد نیاز برای تهیه یک لیتر بافر فسفات با $pH=7/4$ (Semple, Mattock, & Uncles, 1962).....	۵۵
جدول ۳-۳- مشخصات دستگاه‌های مورد استفاده در تولید سامانه‌های نانوکامپوزیتی.....	۵۵
جدول ۴-۳- مقادیر مربوط به نمونه‌های کامپوزیتی تولید شده در آزمایش‌های غربالی.....	۵۹
جدول ۵-۳- آزمایش‌های بهینه‌سازی طراحی شده به روش تاگوچی و مقادیر مواد مصرفی در هر آزمایش بر مبنای $6/0000$ گرم اکریل‌آمید و $0/1462$ گرم آغازگر پتاسیم پرسولفات.....	۶۰
جدول ۱-۴- نتایج حاصل از بازده واکنش پلیمریزاسیون (مبنای مقدار جرمی مونومرها: $2/0000$ گرم اکریل‌آمید و $0/0487$ گرم پتاسیم پرسولفات).....	۷۵
جدول ۲-۴- جدول ANOVA مربوط به اثر عوامل لحاظ شده بر بازده واکنش.....	۷۵
جدول ۳-۴- اطلاعات مربوط به طیف جذبی مادون قرمز پیوندهای موجود در نانوکامپوزیت پلی(اکریل‌آمید-کو-مالئیک‌اسید)/مونت‌موریلونیت طبیعی.....	۷۹
جدول ۴-۴- روابط بین جذب UV و غلظت محلول‌های هر دو دارو در هر دو محیط.....	۸۱
جدول ۵-۴- پارامترهای مربوط به نفوذ آب و تورم قرص‌های نانوکامپوزیتی در محلول HCl با $pH=1/2$ در دمای $30^{\circ}C$ (با قطر اولیه $9/0 \pm 0/5$ و ضخامت اولیه $5/0 \pm 0/5$).....	۸۶
جدول ۶-۴- پارامترهای مربوط به نفوذ آب و تورم قرص‌های نانوکامپوزیتی در محلول بافر فسفات با $pH=7/4$ در دمای $30^{\circ}C$ (با قطر اولیه $9/0 \pm 0/5$ و ضخامت اولیه $5/0 \pm 0/5$).....	۸۶
جدول ۷-۴- جدول ANOVA مربوط به نسبت تعادلی S_{eq} قرص‌های نانوکامپوزیتی در محلول HCl با $pH=1/2$ در دمای $30^{\circ}C$	۹۰
جدول ۸-۴- جدول ANOVA مربوط به نسبت تعادلی S_{eq} قرص‌های نانوکامپوزیتی در محلول بافر فسفات با $pH=7/4$ در دمای $30^{\circ}C$	۹۰
جدول ۹-۴- جدول ANOVA مربوط به توان نفوذی n_w در قرص‌های نانوکامپوزیتی در محلول HCl با $pH=1/2$ در دمای $30^{\circ}C$	۹۴

جدول ۱۰-۴- ANOVA مربوط به توان نفوذی n_w در قرص های نانوکامپوزیتی در محلول بافر فسفات با $pH=7/4$ در دمای $30^{\circ}C$	۹۵
جدول ۱۱-۴- ANOVA مربوط به ضریب نفوذ آب D_w در قرص های نانوکامپوزیتی در محلول HCl با $pH=1/2$ در $30^{\circ}C$	۱۰۰
جدول ۱۲-۴- ANOVA مربوط به ضریب نفوذ آب D_w در قرص های نانوکامپوزیتی در محلول بافر فسفات با $pH=7/4$ در $30^{\circ}C$	۱۰۰
جدول ۱۳-۴- کلیه نتایج بدست آمده از آزمایش رهایش کافئین.....	۱۰۵
جدول ۱۴-۴- کلیه نتایج بدست آمده از آزمایش رهایش فنل قرمز.....	۱۰۵
جدول ۱۵-۴- ANOVA مربوط به درصد کل رهایش کافئین از قرص ها در محیط معده در مدت ۲ ساعت.....	۱۰۹
جدول ۱۶-۴- ANOVA مربوط به درصد کل رهایش کافئین از قرص ها در محیط روده در مدت ۲۲ ساعت.....	۱۰۹
جدول ۱۷-۴- ANOVA مربوط به درصد کل رهایش فنل قرمز از قرص ها در محیط معده در مدت ۲ ساعت.....	۱۱۰
جدول ۱۸-۴- ANOVA مربوط به درصد کل رهایش فنل قرمز از قرص ها در محیط روده در مدت ۲۲ ساعت.....	۱۱۰
جدول ۱۹-۴- ANOVA مربوط به توان رهایشی $n_{m\text{caff}}$ کافئین از قرص ها در محیط معده.....	۱۱۷
جدول ۲۰-۴- ANOVA مربوط به توان رهایشی $n_{r\text{caff}}$ کافئین از قرص ها در محیط روده.....	۱۱۷
جدول ۲۱-۴- ANOVA مربوط به توان رهایشی $n_{m\text{phen}}$ فنل قرمز از قرص ها در محیط معده.....	۱۱۸
جدول ۲۲-۴- ANOVA مربوط به توان رهایشی $n_{r\text{phen}}$ فنل قرمز از قرص ها در محیط روده.....	۱۱۸
جدول ۲۳-۴- ANOVA مربوط به ضریب نفوذ کافئین (D_{caff}) در قرص ها در محیط روده.....	۱۲۲
جدول ۲۴-۴- ANOVA مربوط به ضریب نفوذ فنل قرمز (D_{phen}) در قرص ها با تقریب در زمان های آخر در محیط روده.....	۱۲۲
جدول ۲۵-۴- ANOVA مربوط به ضرایب همبستگی (R^2) در رهایش کافئین نسبت به حالت رهایش خطی در محیط روده.....	۱۲۴
جدول ۲۶-۴- ANOVA مربوط به ضرایب همبستگی (R^2) در رهایش فنل قرمز نسبت به حالت رهایش خطی در محیط روده.....	۱۲۴
جدول ۲۷-۴- ANOVA مربوط به تعیین شرایط بهینه نسبی در رهایش کافئین.....	۱۲۷
جدول ۲۸-۴- ANOVA شرایط بهینه نسبی در ترکیب درصد قرص های کنترل کننده رهایش کافئین.....	۱۲۸
جدول ۲۹-۴- ANOVA مربوط به تعیین شرایط بهینه نسبی در رهایش فنل قرمز.....	۱۳۱
جدول ۳۰-۴- ANOVA شرایط بهینه نسبی در ترکیب درصد قرص های کنترل کننده رهایش فنل قرمز.....	۱۳۱

مخفف‌ها و کوتاه‌نوشت‌ها:

AAm: Acrylamide
AMPS: 2-acrylamido-2-methyl propane sulfonic acid
ANOVA: Analyse of variance
CMMT: Montmorillonite modified by citric acid
ChitoMMT: Montmorillonite modified by chitosan
Cloisite 20A: Dimethyl-dihydrogenated tallow ammonium montmorillonite
CEC5119: Dimethyl dihydrogenated tallow ammonium synthetic mica
DOE: Design of experiments
FTIR: Fourier transform infrared
GG: Guar gum
GA: Glutaraldehyde
HPMC: Hydroxypropyl methylcellulose
IHT: Intercalated hydrotalcite
MA: Maleic acid
MMT: Montmorillonite
PAAm: Poly (acrylamide)
PAA: Poly (acrylic acid)
P(AAm-co-MA): Poly (acrylamide-co-maleic acid)
PNIPAAm: Poly (N-isopropyl acrylamide)
PPDEAAm: Poly (N,N'-diethyl acrylamide)
PEO: Poly (ethylene oxide)
PPO: Poly (propylene oxide)
PDEAEM: Poly (N,N'-diethylaminoethyl methacrylate)
PEGMA: Poly(ethylene glycol) methacrylate
P(AAm-AMPS): Poly (acrylamide-2-acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid)
SGF: Simulated gastric fluid
SIF: Simulated intestinal fluid
SEM: Scanning electron microscopy
TEM: Transmission electron microscope
UV: Ultra violet
XRD: X-ray diffraction