دانشکده کشاورزی

گروه علوم و صنایع غذایی

رساله دکتری

تولید و ارزیابی ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی نانوحامل هسپرتین و مدلسازی انتقال جرم آن طی رهایش با استفاده از اتوماتای سلولی

میلاد فتحی

شهریور ۱۳۹۱

دانشکده کشاورزی

رساله دکتری رشته علوم و صنایع غذایی-گرایش مهندسی صنایع غذایی-

تولید و ارزیابی ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی نانوحامل هسپرتین و مدلسازی انتقال جرم آن طی رهایش با استفاده از اتوماتای سلولی

میلاد فتحی

استادان راهنما

دکتر محبّت محبّی- دکتر ژاله ورشوساز

استاد مشاور

دکتر فخری شهیدی

شهریور ۱۳۹۱

دانشکده کشاورزی، گروه علوم و صنایع غذایی

از این رساله دکتری توسط آقای میلاد فتحی دانشجوی مقطع دکتری رشته علوم و صنایع غذایی در تاریخ یازدهم شهریور ماه نودویک در حضور هیات داوران دفاع گردید. پس از بررسی های لازم، هیات داوران این پایان نامه را با نمره عدد حروف و با درجه مورد تایید قرارداد / نداد.

عنوان رساله : تولید و ارزیابی ویژگی های فیزیکوشیمیایی نانوحامل، سبزتین و مدلسازی انتقال جرم آن طی رهایش با استفاده از اتوماتای سلولی

سمت در هیات داوران	نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی	گروه موسسه / دانشگاه	امضاء
داور خارجی	دکتر منوچهر وثوقی	استاد	مهندسی شیمی دانشگاه صنعتی شریف	
داور خارجی	دکتر ایران عالم زاده	استاد	مهندسی شیمی دانشگاه صنعتی شریف	
داور	دکتر محمود موسوی	دانشیار	مهندسی شیمی دانشگاه فردوسی مشهد	
داور	دکتر سید محمد علی رضوی	دانشیار	علوم و صنایع غذایی دانشگاه فردوسی مشهد	
نماینده تحصیلات تکمیلی	دکتر مسعود یاورمنش	استادیار	علوم و صنایع غذایی دانشگاه فردوسی مشهد	
استاد راهنما اول	دکتر محبت محبی	دانشیار	علوم و صنایع غذایی دانشگاه فردوسی مشهد	
استاد راهنما دوم	دکتر ژاله ورشوساز	استاد	فارماسیوتیکس دانشگاه علوم پزشکی اصفهان	
استاد مشاور	دکتر فخری شهیدی	استاد	علوم و صنایع غذایی دانشگاه فردوسی مشهد	

اظهار نامه

عنوان رساله: تولید و ارزیابی ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی نانوحامل هسپرتین و مدلسازی انتقال جرم آن طی رهایش با استفاده از اتوماتای سلولی

اینجانب میلاد فتحی دانشجوی دوره دکتری رشته علوم و صنایع غذایی دانشکده کشاورزی دانشگاه فردوسی مشهد نویسنده رساله **تولید و ارزیابی ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی نانوحامل هسپرتین و مدلسازی انتقال جرم آن طی رهایش با استفاده از اتوماتای سلولی**

تحت راهنمایی دکتر محبت محبی متعهد می شوم:

- تحقیقات در این رساله توسط اینجانب انجام شده و از صحت و اصالت برخوردار است.
- در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
- مطالب مندرج در این رساله تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی به جایی ارایه نشده است.
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه فردوسی مشهد است و مقالات مستخرج با نام "دانشگاه فردوسی مشهد" و یا "Ferdowsi University of Mashhad" به چاپ خواهد رسید.
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی رساله تاثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از آن رعایت شده است.
- در کلیه مراحل انجام این رساله، در مواردی که از موجود زنده (یا بافتهای آنها) استفاده شده، ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.
- در کلیه مراحل انجام این رساله، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده، اصل رازداری، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است.

تاریخ

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

- **کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، برنامه های رایانه‌ای، نرم افزارها و تجهیزات ساخته شده) متعلق به دانشگاه فردوسی مشهد است. این مطالب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود.**
- **استفاده از اطلاعات و نتایج این رساله بدون ذکر مرجع مجاز نیست.**

چکیده

نانوذرات لیپیدی جامد و حامل‌های لیپیدی نانوساختار، برای انکپسولاسیون هسپرتین و گسترش دانش در زمینه کاربرد نانوحامل‌ها به عنوان اجزا عملگرا در حوزه غذا استفاده گردیدند. همچنین اتوماتای سلولی به منظور شبیه‌سازی رفتار رهایش آن به کار گرفته شدند. اندازه و پتانسیل زتای نانوحامل‌های تولید شده با استفاده از تنش مکانیکی بالا، بررسی گردید. حامل-های تولید شده دارای اندازه‌ای در مقیاس نانومتر (در دامنه ۶۳/۹۱ تا ۲۱۸/۷۳ نانومتر) و کارایی انکپسولاسیون بین ۳۹/۹۰ تا ۶۳/۰۸٪ بودند. کالریمتری روبشی افتراقی، پراش اشعه ایکس و اسپکتروسکوپی انتقال فوریه مادون قرمز به منظور بررسی رفتار حرارتی، حالت کریستالی و ساختار شیمیایی مورد استفاده قرار گرفتند. کینتیک رهایش هسپرتین در شرایط معده‌ای-روده‌ای بررسی شد. مطالعات انجام شده بر روی پایداری نانوحامل‌ها در دماهای ۶ و ۲۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ روز در سوسپانسیون آبی نشان دهنده عدم تراوش هسپرتین بود. تاثیر استفاده از ترکیبات محافظ‌سرمای مختلف (گلوکز، سوربیتول، گلیسیرین، لاکتوز و ساکارز) نیز مورد بررسی قرار گرفت. همچنین پتانسیل باالقوه نانوحامل‌های تولید شده برای غنی‌سازی مواد غذایی با استفاده از شیر به عنوان یک ماده غذایی مدل بررسی گردید. شیرهای غنی شده تحت آزمون‌های حسی قرار گرفتند و هیچ گونه تفاوت معنی‌داری با نمونه شیر شاهد نشان ندادند، نانوانکپسولاسیون به خوبی توانست طعم تلخ و پس طعم هسپرتین را پوشش دهد و سبب مرتفع نمودن حلالیت پایین آن گردد. رفتار رهایش ترکیبات زیست‌فعال غذایی انکپسوله شده از مباحث بسیار پراهمیت می‌باشد که تا کنون به آن پرداخته نشده است. اتوماتای سلولی مدل ریاضی است که بیان کننده این می‌باشد که سیستم‌های پیچیده می‌توانند بر اساس اثرات متقابل اجزای تشکیل دهنده آن شبیه‌سازی شوند. در این پژوهش اتوماتای سلولی برای شبیه‌سازی رهایش ترکیب انکپسوله شده از نانوحامل‌های لیپیدی بر اساس مکانیسم نفوذ به منظور بررسی تاثیر عوامل مختلف از جمله بارگذاری انکپسولاسیون، نوع همسایگی، اندازه حامل، احتمال حلالیت، نحوه توزیع ترکیب انکپسوله شده و شرایط رهایش به صورت دو و سه بعدی استفاده شدند. نتایج شبیه‌سازی با استفاده از داده‌های آزمایشگاهی رهایش هسپرتین ارزیابی گردید که بیانگر تطابق بی‌نظیر نتایج با داده‌های مدل و کارایی بالای اتوماتای سلولی برای تقلیل پیچیدگی‌های تجزیه تحلیل فرایند نفوذ طی رهایش ترکیبات انکپسوله شده از نانوحامل‌ها می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: اتوماتای سلولی، هسپرتین، نانوذرات لیپیدی جامد، حامل‌های لیپیدی نانوساختار

فهرست مطالب

فصل اول: مقدمه ۱

فصل دوم: بررسی منابع ۵

۲-۱- هسپرتین..... ۵

۲-۲- نانوفناوری ۷

۲-۲-۱- نانوانکپسولاسیون..... ۷

۲-۲-۱- نانوحامل‌های لیپیدی..... ۱۰

۲-۲-۲-۱- نانولیپوزوم‌ها ۱۰

۲-۲-۲-۲- نانوذرات لیپیدی جامد ۱۱

۲-۲-۲-۳- حامل‌های لیپیدی نانوساختار..... ۱٤

۲-۳- مدلسازی رهایش ۱۶

۲-۲-۳- اتوماتای سلولی کلاسیک..... ۱۸

۲-۲-۴- استفاده از اتوماتای سلولی برای مدلسازی فرایند نفوذ بر اساس الگوی تفاضل محدود (میانگین متحرک)..... ۲۱

۲-۲-۵-کاربرد اتوماتای سلولی در مدلسازی فرایندهای فیزیکی..... ۲۳

۳- مواد و روش‌ها..... ۲۸

۳-۱- مواد ۲۸

۳-۲- روش‌ها..... ۲۹

۳-۲-۱- تولید نانوحامل..... ۲۹

۳-۲-۲- اندازه‌گیری بارگذاری انکپسولاسیون و کارایی انکپسولاسیون..... ۳۱
۳-۲-۳- اندازه ذرات و پتانسیل زتا..... ۳۱
۳-۲-۴- بررسی مورفولوژیکی..... ۳۲
۳-۲-۵- رهایش هسپرتین و بررسی کینتیکی..... ۳۳
۳-۲-۶- بررسی پایداری..... ۳۴
۳-۲-۷-تاثیر محافظ‌سرماها..... ۳۴
۳-۲-۸- بررسی ویژگی‌های حرارتی..... ۳۴
۳-۲-۹- آزمون پراش اشعه ایکس..... ۳۵
۳-۲-۱۰- اسپکتروسکوپی انتقال فوریه مادون قرمز..... ۳۵
۳-۲-۱۱- ارزیابی حسی..... ۳۵
۳-۲-۱۲- آنالیز آماری..... ۳۶

۳-۳- مدلسازی با استفاده از اتوماتای سلولی..... ۳۶

٤- نتایج و بحث..... ٤٤

۴-۱- ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی نانوحامل‌های هسپرتین..... ۴۴

۴-۱-۱- اندازه ذرات..... ۴۴

۴-۱-۲- پتانسیل زتا..... ۴۷

۴-۱-۳- بارگذاری انکپسولاسیون و کارایی انکپسولاسیون..... ۴۸

۴-۱-۴- بررسی مورفولوژی نانوحامل‌ها..... ۵۰

۴-۱-۵- بررسی کینتیکی رهایش هسپرتین..... ۵۱

۴-۱-۶- پایداری نانوحامل‌ها..... ۵۸

۴-۱-۷- تاثیر محافظ‌سرماها ۵۹
۴-۱-۸- کالریمتری روبشی افتراقی ۶۰
۴-۱-۹- آزمون پراش اشعه ایکس... ..... ۷۰
۴-۱-۱۰- اسپکتروسکوپی انتقال فوریه مادون قرمز ۷۹
۴-۱-۱۱- ویژگی‌های حسی ۸۸
۴-۲- شبیه‌سازی رهایش هسپرتین با استفاده از اتوماتای سلولی ۸۹
۴-۲-۱- تاثیر میزان بارگذاری ۸۹
۴-۲-۲- تاثیر نوع همسایگی ۹۱
۴-۲-۳- تاثیر چگونگی توزیع ترکیب انکپسوله شده ۹۲
۴-۲-۴- تاثیر اندازه نانوحامل ۹۳
۴-۲-۵- تاثیر احتمال حلالیت ۹۴
۴-۲-۶- تاثیر محیط رهایش ۹۶
۴-۲-۷- مدل سه بعدی ۹۷
۴-۲-۸- ارزیابی مدل با استفاده از داده‌های آزمایشگاهی ۹۸
۵- نتیجه‌گیری و پیشنهاد پژوهش‌های آتی ۱۰۳
۵-۱- نتیجه‌گیری ۱۰۳
۵-۲- پیشنهاد پژوهش‌های آتی ۱۰۶

فهرست منابع ۱۰۷

پیوست‌ها ۱۱۷

پیوست ۱- اسامی لاتین اشخاص ۱۱۹

ABSTRACT ۱۲۶

فهرست شکل‌ها

شکل ۲-۱- ساختار شیمیایی هسپرتین. ۶

شکل ۲-۲-مدل‌های ساختاری انکپسولاسیون ترکیب فعال درون حامل‌های لیپیدی (فتحی و همکاران، ۲۰۱۲).۱۳

شکل ۲-۳- شماتیک قوانین ۱ و ۴.....۱۹

شکل ۲-۴- شماتیک قوانین ۹۰ و ۲۵۰.....۱۹

شکل ۲-۵- الگوی فرکتالی در سیستم اتوماتای سلولی ایجاد شده بر اساس قانون ۹۰. .....۲۰

شکل ۲-۶- الگوی فرکتالی در سیستم اتوماتای سلولی ایجاد شده بر اساس قانون ۲۵۰. .....۲۰

شکل ۳-۱- ساختار شیمیایی لیپیدهای مورد استفاده برای ساخت نانوحامل‌ها. ۲۹

شکل ۳-۲- انتقال ترکیب انکپسوله شده از یک سلول RH به یک سلول R. ۳۸

شکل ۳-۳- انتقال ترکیب انکپسوله شده از یک سلول LH به یک سلول RH. ۳۹

شکل ۳-۴- انتقال ترکیب انکپسوله شده از یک سلول LH به یک سلول R و تبدیل شدن سلول LH به L. ۳۹

شکل ۳-۵- همسایگی وون نیومن (الف) و مور (ب). ۴۱

شکل ۴-۱- اندازه ذرات (nm) نانوحامل‌های تولید شده (ستون‌های دارای حرف‌های مختلف در بالای آن‌ها از لحاظ آماری ($p<۰/۰۵$) با هم تفاوت دارند). ۴۵

شکل ۴-۲- میزان PDI نانوحامل‌های تولید شده (ستون‌های دارای حرف‌های مختلف در بالا آنها از لحاظ آماری ($p<۰/۰۵$) با هم تفاوت دارند). ۴۶

شکل ۴-۳- قدرمطلق (کلیه مقادیر منفی می‌باشند) پتانسیل زتا (mv) نانوحامل‌های تولید شده (ستون‌های دارای حرف‌های مختلف در بالا آنها از لحاظ آماری ($p<۰/۰۵$) با هم تفاوت دارند). ۴۷

شکل ۴-۴- میزان بارگذاری انکپسولاسیون (٪) نانوحامل‌های تولید شده (ستون‌های دارای حرف‌های مختلف در بالا آنها از لحاظ آماری (p<۰/۰۵) با هم تفاوت دارند).....۴۸

شکل ۴-۵- میزان کارایی انکپسولاسیون (٪) نانوحاملهای تولید شده (ستون‌های دارای حرف‌های مختلف در بالا آنها از لحاظ آماری (p<۰/۰۵) با هم تفاوت دارند). ۵۰

شکل ٤-٦- ساختار نسبتا منظم کریستالی SLN و کریستال‌های ناقص NLC (مولر و همکاران، ۲۰۰۲). ۵۰

شکل ۴-۷- مورفولوژی نانوحامل تولیدی با کد شماره ۳.....۵۱

شکل ۴-۸- کینتیک رهایش هسپرتین از نانوحامل با کد شماره ۱. .....۵۳

شکل ۴-۹- کینتیک رهایش هسپرتین از نانوحامل با کد شماره ۲. .....۵۴

شکل ۴-۱۰- کینتیک رهایش هسپرتین از نانوحامل با کد شماره ۳.....۵۴

شکل ۴-۱۱- کینتیک رهایش هسپرتین از نانوحامل با کد شماره ۴.....۵۵

شکل ۴-۱۲- کینتیک رهایش هسپرتین از نانوحامل با کد شماره ۵.....۵۵

شکل ۴-۱۳- کینتیک رهایش هسپرتین از نانوحامل با کد شماره ۶.....۵۶

شکل ۴-۱۴- کینتیک رهایش هسپرتین از نانوحامل با کد شماره ۷.....۵۶

شکل ۴-۱۵- کینتیک رهایش هسپرتین از نانوحامل با کد شماره ۸.....۵۷

شکل ۴-۱۶- نمودار کالریمتری روبشی افتراقی هسپرتین. ۶۱

شکل ۴-۱۷- نمودار کالریمتری روبشی افتراقی گلیسرول مونواستئارات. ۶۱

شکل ۴-۱۸- نمودار کالریمتری روبشی افتراقی اسید استئاریک. ۶۲

شکل ۴-۱۹- نمودار کالریمتری روبشی افتراقی کمپریتول.....۶۲

شکل ۴-۲۰- نمودار کالریمتری روبشی افتراقی نانوحامل تولیدی با کد ۱. ..... ۶۴
شکل ۴-۲۱- نمودار کالریمتری روبشی افتراقی نانوحامل تولیدی با کد ۲. ..... ۶۴
شکل ۴-۲۲- نمودار کالریمتری روبشی افتراقی نانوحامل فاقد هسپرتین با کدهای ۱ و ۲. ..... ۶۵
شکل ۴-۲۳- نمودار کالریمتری روبشی افتراقی نانوحامل تولیدی با کد ۳. ..... ۶۵
شکل ۴-۲۴- نمودار کالریمتری روبشی افتراقی نانوحامل تولیدی با کد ۴. ..... ۶۶
شکل ۴-۲۵- نمودار کالریمتری روبشی افتراقی نانوحامل فاقد هسپرتین با کدهای ۳ و ۴. ..... ۶۶
شکل ۴-۲۶- نمودار کالریمتری روبشی افتراقی نانوحامل تولیدی با کد ۵. ..... ۶۷
شکل ۴-۲۷- نمودار کالریمتری روبشی افتراقی نانوحامل تولیدی با کد ۶. ..... ۶۷
شکل ۴-۲۸- نمودار کالریمتری روبشی افتراقی نانوحامل فاقد هسپرتین با کدهای ۵ و ۶. ..... ۶۸
شکل ۴-۲۹- نمودار کالریمتری روبشی افتراقی نانوحامل تولیدی با کد ۷. ..... ۶۸
شکل ۴-۳۰- نمودار کالریمتری روبشی افتراقی نانوحامل تولیدی با کد ۸. ..... ۶۹
شکل ۴-۳۱- نمودار کالریمتری روبشی افتراقی نانوحامل فاقد هسپرتین با کدهای ۷ و ۸. ..... ۶۹
شکل ۴-۳۲- نمودار پراش اشعه ایکس هسپرتین. ۷۰
شکل ۴-۳۳- نمودار پراش اشعه ایکس گلیسرول مونواستئارات. ۷۱
شکل ۴-۳۴- نمودار پراش اشعه ایکس اسید استئاریک. ۷۱
شکل ۴-۳۵- نمودار پراش اشعه ایکس کمپریتول. ۷۲
شکل ۴-۳۶- نمودار پراش اشعه ایکس نانوحامل تولیدی با کد ۱. ..... ۷۳
شکل ۴-۳۷- نمودار پراش اشعه ایکس نانوحامل تولیدی با کد ۲. ..... ۷۳

شکل ۴-۳۸- نمودار پراش اشعه ایکس نانوحامل فاقد هسپرتین با کدهای ۱ و ۲.....۷۴
شکل ۴-۳۹- نمودار پراش اشعه ایکس نانوحامل تولیدی با کد ۳. .....۷۴
شکل ۴-۴۰- نمودار پراش اشعه ایکس نانوحامل تولیدی با کد ۴. .....۷۵
شکل ۴-۴۱- نمودار پراش اشعه ایکس نانوحامل فاقد هسپرتین با کدهای ۳ و ۴.....۷۵
شکل ۴-۴۲- نمودار پراش اشعه ایکس نانوحامل تولیدی با کد ۵. .....۷۶
شکل ۴-۴۳- نمودار پراش اشعه ایکس نانوحامل تولیدی با کد ۶. .....۷۶
شکل ۴-۴۴- نمودار پراش اشعه ایکس نانوحامل فاقد هسپرتین با کدهای ۵ و ۶.....۷۷
شکل ۴-۴۵- نمودار پراش اشعه ایکس نانوحامل تولیدی با کد ۷. .....۷۷
شکل ۴-۴۶- نمودار پراش اشعه ایکس نانوحامل تولیدی با کد ۸. .....۷۸
شکل ۴-۴۷- نمودار پراش اشعه ایکس نانوحامل فاقد هسپرتین با کدهای ۷ و ۸.....۷۸
شکل ۴-۴۸- اسپکتروسکوپی انتقال فوریه مادون قرمز هسپرتین. ۷۹
شکل ۴-۴۹- اسپکتروسکوپی انتقال فوریه مادون قرمز گلیسرول مونواستئارات. ۸۰
شکل ۴-۵۰- اسپکتروسکوپی انتقال فوریه مادون قرمز اسید استئاریک. ۸۰
شکل ۴-۵۱- اسپکتروسکوپی انتقال فوریه مادون قرمز کمپریتول.....۸۱
شکل ۴-۵۲- اسپکتروسکوپی انتقال فوریه مادون قرمز نانوحامل تولیدی با کد ۱.....۸۲
شکل ۴-۵۳- اسپکتروسکوپی انتقال فوریه مادون قرمز نانوحامل تولیدی با کد ۲.....۸۲
شکل ۴-۵۴- اسپکتروسکوپی انتقال فوریه مادون قرمز نانوحامل فاقد هسپرتین با کدهای ۱ و ۲. .....۸۳
شکل ۴-۵۵- اسپکتروسکوپی انتقال فوریه مادون قرمز نانوحامل تولیدی با کد ۳.....۸۳

شکل ۴-۵۶- اسپکتروسکوپی انتقال فوریه مادون قرمز نانوحامل تولیدی با کد ۴. ..... ۸۴

شکل ۴-۵۷- اسپکتروسکوپی انتقال فوریه مادون قرمز نانوحامل فاقد هسپرتین با کدهای ۳ و ۴. ..... ۸۴

شکل ۴-۵۸- اسپکتروسکوپی انتقال فوریه مادون قرمز نانوحامل تولیدی با کد ۵. ..... ۸۵

شکل ۴-۵۹- اسپکتروسکوپی انتقال فوریه مادون قرمز نانوحامل تولیدی با کد ۶. ..... ۸۵

شکل ۴-۶۰- اسپکتروسکوپی انتقال فوریه مادون قرمز نانوحامل فاقد هسپرتین با کدهای ۵ و ۶. ..... ۸۶

شکل ۴-۶۱- اسپکتروسکوپی انتقال فوریه مادون قرمز نانوحامل تولیدی با کد ۷. ..... ۸۶

شکل ۴-۶۲- اسپکتروسکوپی انتقال فوریه مادون قرمز نانوحامل تولیدی با کد ۸ ..... ۸۷

شکل ۴-۶۳- اسپکتروسکوپی انتقال فوریه مادون قرمز نانوحامل فاقد هسپرتین با کدهای ۷ و ۸ ..... ۸۷

شکل ۴-۶۴- نتایج ارزیابی حسی شیر شاهد، شیر غنی شده با نانوحامل‌های هسپرتین و شیر غنی شده با هسپرتین به صورت مستقیم (ستون‌های دارای حرف‌های مختلف در بالا آنها از لحاظ آماری با هم تفاوت معنی‌دار ($p<۰/۰۵$) دارند). ۸۹

شکل ۴-۶۵- پروفایل رهایش ترکیب انکپسوله شده در نانوحامل با حلالیت پایین (الف؛ $S_W=۰/۰۰۵$ و $S_L=۰/۰۵$) و بالا (ب؛ $S_W=۰/۰۲$ و $S_L=۰/۰۵$) مدل هوموژن با همسایگی وون نیومن با $\rho=۲$ و شعاع ۳۴ سلول تحت شرایط سینک. ۹۱

شکل ۴-۶۶- تاثیر نوع همسایگی (مور و وون نیومن) بر پروفایل رهایش مدل هوموژن تحت شرایط سینک با شعاع ۳۴ سلول (rho=۳؛ $S_W=۰/۰۱$؛ $S_L=۰/۰۲$). ۹۲

شکل ۴-۶۷- تاثیر نحوه توزیع ترکیب انکپسوله شده بر پروفایل رهایش مدل هوموژن تحت شرایط سینک با شعاع ۳۴ سلول (rho=۳؛ $S_W=۰/۰۱$؛ $S_L=۰/۰۲$). ۹۳

شکل ۴-۶۸- تاثیر شعاع نانوحامل (سلول) بر پروفایل رهایش مدل هوموژن تحت شرایط سینک (rho=۲؛ ۰/۰۱ =S_W؛ S_L=۰/۰۲). ۹۴

شکل ۴-۶۹- تاثیر احتمال حلالیت ترکیب انکپسوله شده در فاز لیپیدی (S_L) بر پروفایل رهایش مدل هوموژن با همسایگی وون نیومن تحت شرایط سینک با شعاع ۳۴ سلول (rho=۳؛ ۰/۰۱ =S_W)..... ۹۵

شکل ۴-۷۰- تاثیر احتمال حلالیت ترکیب انکپسوله شده در فاز آبی (S_W) بر پروفایل رهایش مدل هوموژن با همسایگی وون نیومن تحت شرایط سینک با شعاع ۳۴ سلول (rho=۳؛ S_L=۰/۰۵). ۹۶

شکل ۴-۷۱- تاثیر شرایط محیط رهایش بر پروفایل رهایش مدل هوموژن با همسایگی وون نیومن با شعاع ۳۴ سلول (rho=۳؛ ۰/۰۱ =S_W؛ S_L=۰/۰۲)..... ۹۷

شکل ۴-۷۲- مدل ۲ و ۳ بعدی رهایش برای نانوحامل هوموژن با همسایگی وون نیومن تحت شرایط سینک با شعاع ۳۴ سلول (rho=۳؛ ۰/۰۱ =S_W؛ S_L=۰/۰۲)..... ۹۸

شکل ۴-۷۳- ارزیابی رهایش هسپرتین از نانوحامل با کد ۱ در شرایط روده‌ای (خط پیوسته داده‌های حاصل از مدل و دوایر داده‌های آزمایشگاهی می‌باشند). ۱۰۰

شکل ۴-۷۴- ارزیابی رهایش هسپرتین از نانوحامل با کد ۲ در شرایط روده‌ای (خط پیوسته داده‌های حاصل از مدل و دوایر داده‌های آزمایشگاهی می‌باشند). ۱۰۱

شکل ۴-۷۵- ارزیابی رهایش هسپرتین از نانوحامل شماره ۱ در شرایط معده‌ای- روده‌ای (خط پیوسته داده‌های حاصل از مدل و دوایر داده‌های آزمایشگاهی می‌باشند). ۱۰۲

فهرست جدول‌ها

جدول ۳-۱- ترکیب مورد استفاده (وزنی-وزنی) برای تولید نانوذرات لیپیدی جامد و حامل‌های لیپیدی نانوساختار ۳۰

جدول ۴-۱- پارامترهای کینتیکی رهایش هسپرتین و ضرایب تبیین آن‌ها ۵۸

جدول ۴-۲- تاثیر استفاده از محافظ‌سرماهای مختلف بر اندازه، PDI و پتانسیل زتا پس از بازیابی ۶۰

جدول ۴-۳- ویژگی‌های نانوحامل و پارامترهای متناظر مورد استفاده برای مدل ۹۹

فهرست علائم و اختصارها

معادل فارسی	معادل انگلیسی	علامت
اتوماتای سلولی	Cellular automata	CA
کالریمتری روبشی افتراقی	Differential scanning calorimeter	DSC
کارایی انکپسولاسیون	Encapsulation efficiency	EE
بارگذاری انکپسولاسیون	Encapsulation load	EL
اسپکتروسکوپی انتقال فوریه مادون قرمز	Fourier transform infrared spectroscopy	FTIR
گلیسرول مونواستئارات	Glycerol monostearate	GMS
حامل‌های لیپیدی نانوساختار	Nanostructure lipid carriers	NLC
معادلات دیفرانسیلی پاره‌ای	Partial differential equation	PDE
شاخص چندبس‌پاشیدگی	Poly dispersity index	PDI
اسید استئاریک	Stearic acid	SA
نانوذرات لیپیدی جامد	Solid lipid nanoparticles	SLN
پراش اشعه ایکس	X-Ray diffraction	XRD

فصل اول

۱- مقدمه

هسپرتین[1] (5,7,3′-trihydroxy-4′-methoxy flavanone) متعلق به خانواده فلاوونون‌ها است که به فراوانی در مرکبات یافت می‌شود (توماس-باربران و کلیفورد، ۲۰۰۰). این ترکیب زیست فعال یک آنتی-اکسیدان قدرتمند بوده، توانایی زیادی در جلوگیری از سرطان سینه (سو و همکاران، ۱۹۹۶) و روده کوچک (تاناکا و همکاران، ۱۹۹۷؛ میاگی و همکاران، ۲۰۰۰)، حملات قلبی و فشار خون (بورادایل و همکاران، ۱۹۹۹؛ هورکاداجا و کوکسام، ۲۰۰۴) دارد. با وجود منافع مختلف هسپرتین، حلالیت بسیار پایین آن در محیط آبی (۲۰ ppm در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد) (توماسینی و همکاران، ۲۰۰۵) و طعم تلخ سبب کاهش کاربرد آن در صنایع غذایی به منظور غنی‌سازی شده است. از طرف دیگر حلالیت پایین موجب کاهش میزان زیست‌دسترسی و جذب نامنظم آن می‌شود (سانسونه و همکاران، ۲۰۰۹).

در سال‌های اخیر ذائقه عمومی به سمت مصرف غذاهای با ارزش تغذیه‌ای بالا گرایش یافته است. انکپسولاسیون ترکیبات غذایی یک تکنیک امیدبخش به منظور محافظت از آن‌ها در شرایط نامناسب محیطی و بهبود ویژگی‌های نامطلوب می‌باشد. نانوذرات لیپیدی جامد و حامل‌های لیپیدی نانوساختار نسل جدید نانوناقل‌ها بوده که در زمینه‌های صنعتی و تحقیقاتی کاربردهای زیادی دارند (پاردیک و همکاران، ۲۰۰۹؛ دونگ و

[1] . Hesperetin

همکاران، ۲۰۱۲). در مقایسه با سایر سیستم‌های انکپسولاسیون مانند نانوامولسیون‌ها و لیپوزوم‌ها، SLN دارای مزایای زیادی مانند رهایش کنترل شده بهتر، نرخ زوال کندتر و پتانسیل تولید در مقیاس صنعتی می‌باشد. NLC علاوه بر مزایای مذکور دارای ساختار کریستالی کمتر بوده، لذا از پدیده تراوش ترکیب انکپسوله[۲] شده طی نگهداری جلوگیری می‌شود (فتحی و همکاران، ۲۰۱۲). SLN و NLC هر دو از مواد زیست‌تخریب‌پذیر و زیست‌سازگار تولید می‌شوند که امکان عدم استفاده از حلال‌های آلی طی تولید آن‌ها وجود دارد و لذا استفاده از آن‌ها به منظور کاربردهای غذایی بسیار مناسب است.

اگرچه پژوهش‌های مختلفی در ارتباط با تولید و ارزیابی ویژگی‌های میکرو و نانوحامل‌ها در صنایع غذایی صورت گرفته است ولی متاسفانه دانش و اطلاعات کافی در زمینه چگونگی رهایش ترکیب انکپسوله شده وجود ندارد. بر اساس ویژگی‌های فیزیکی و ترکیب شیمیایی ماده پوشش دهنده و همچنین ماده انکپسوله شده فرایند رهایش می‌تواند بر اساس سه مکانیسم اصلی کنترل شود: الف) مدل نفوذ[۳] ب) مدل فرسایش[۴] ج) مدل تورم[۵]

با توجه به مکانیسم‌های رهایش مذکور مدل‌های ریاضی مختلفی ارایه شده است. به دلیل ماهیت نانوحامل‌های لیپیدی پدیده رهایش بر اساس مکانیسم فرسایش به دلیل پایداری آن در محیط‌های آبی و همچنین مکانیسم تورم به دلیل ماهیت آبگریز آن رخ نمی‌دهد. بنابراین رهایش از نانوحامل‌های لیپدی بر اساس پدیده نفوذ می‌باشد. اگرچه روش‌های مدلسازی کلاسیک دانش کافی در ارتباط با برخی جنبه‌های مختلف فرایند رهایش را فراهم می‌سازد، ولی استفاده از این مدل‌ها به دلیل پنداشت‌هایی که طی گسترش آن‌ها درنظر گرفته می‌شود دارای محدودیت‌هایی است.

---

[2] . Encapsulant expulsion
[3] . Diffusion
[4] . Erosion
[5] . Swelling

رفتار ماکروسکوپی بسیاری از سیستم‌های فیزیکی متاثر از اثر متقابل عناصر تشکیل دهنده آن در مقیاس میکروسکوپی است. اتوماتای سلولی یک روش بنیادی برای شبیه‌سازی سیستم‌های پیچیده می‌باشد (اسچیف، ۲۰۱۱). این روش می‌تواند برای مسائل خطی و غیرخطی (مانند پدیده‌های انتقال جرم، حرارت و مومنتم) استفاده شود (توفولی، ۱۹۸۷). اتوماتای سلولی متشکل از سلول‌هایی مستقل است که بر اساس قوانین ساده بر مبنای حالات همسایگی‌های آن‌ها به روز رسانی می‌شوند. زمان، مکان و حالت هر سلول دارای مقادیر گسسته می‌باشد. استفاده از پارامترهای بولین (و یا تعداد محدودی اعداد طبیعی) سبب می‌شود که خطای گرد کردن که یکی از محدودیت‌های روش‌های حل عددی معادلات دیفرانسیلی است، در این روش وجود نداشته باشد (لی، ۲۰۱۱؛ مازویر، ۱۹۹۸).

هدف از این پژوهش تولید نانوحامل‌های هسپرتین است که علاوه بر داشتن ویژگی‌های خوراکی دارای پتانسیل تولید در مقیاس صنعتی نیز باشند. نانوحامل‌های تولیدی می‌توانند سبب افزایش پایداری و بهبود ویژگی-های نامطلوب هسپرتین شوند. همچنین بررسی ویژگی‌های مختلف نانوحامل مانند اندازه، بارسطحی، بارگذاری و کارایی انکپسولاسیون، پایداری، ویژگی‌های حرارتی، کریستالی، شیمیایی و مورفولوژیکی در دستور انجام این پژوهش بود. در مرحله بعد رهایش هسپرتین بر اساس روش اتوماتای سلولی به منظور بررسی تاثیر عوامل مختلف از جمله بارگذاری انکپسولاسیون، نوع همسایگی، اندازه حامل، احتمال حلالیت، نحوه توزیع ترکیب انکپسوله شده و شرایط رهایش به صورت دو و سه بعدی شبیه‌سازی شد و نتایج آن با استفاده از داده‌های آزمایشگاهی ارزیابی گردید.