

## **Numerical Modeling of the Temperature-Responsive Multi-Layer Smart Drug Delivery System at Unsteady State**

**Sirousazar, Mohammad<sup>1\*</sup> / Zebardast, Helga<sup>2</sup> / Hosseini Dastgerdi, Zeinab<sup>3</sup> / Kheiri, Farshad<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

### **ARTICLE INFO**

DOI: 10.22041/IJBME.2019.111049.1503

Received: 9 July 2019

Revised: 13/10/2019-26/11/2019

Accepted: 8 December 2019

### **KEYWORDS**

*Smart Drug Delivery*  
*Numerical Modeling*  
*Unsteady State*  
*Heat Transfer*  
*Mass Transfer*

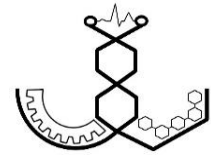
### **ABSTRACT**

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.

### **\*Corresponding Author**

|                    |                                                                              |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Address</b>     | Faculty of Chemical Engineering, Urmia University of Technology, Urmia, Iran |
| <b>Postal Code</b> | 57155-419                                                                    |
| <b>E-Mail</b>      | m.sirousazar@uut.ac.ir                                                       |
| <b>Tel</b>         | +98-44-31980319                                                              |
| <b>Fax</b>         | +98-44-31980319                                                              |





## مدل‌سازی عددی سامانه‌ی دارورسانی هوشمند چندلایه‌ی پاسخ‌گو به دما در حالت ناپایا

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

<sup>۱</sup> - دانشیار، دانشکده‌ی مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی ارومیه، ارومیه، ایران

<sup>۲</sup> - فارغ‌التحصیل کارشناسی ارشد، دانشکده‌ی مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی ارومیه، ارومیه، ایران

<sup>۳</sup> - استادیار، دانشکده‌ی مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی ارومیه، ارومیه، ایران

### مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: 10.22041/IJBME.2019.111049.1503

پذیرش: ۱۷ آذر ۱۳۹۸

بازنگری: ۱۳۹۸/۹/۵-۱۳۹۸/۷/۲۱

ثبت در سامانه: ۱۸ تیر ۱۳۹۸

| واژه‌های کلیدی                                                                 | چکیده                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| دارورسانی هوشمند<br>مدل‌سازی عددی<br>حالت ناپایا<br>انتقال حرارت<br>انتقال جرم | <p>در این تحقیق، نحوه‌ی پاسخ‌دهی سامانه‌ی نوین دارورسانی پاسخ‌گو به عامل تحریک تک‌گانه‌ی دما مورد بررسی قرار گرفته و عمل‌کرد سامانه در حالت ناپایا به روش عددی مدل‌سازی شده است. این سامانه از سه لایه‌ی مجرا (شامل هسته‌ی دارویی)، لایه‌ی میانی تغییر فاز دهنده و لایه‌ی محافظ بیرونی تشکیل شده است. سامانه‌ی مورد نظر قابلیت انجام و قطع رهایش دارو با اعمال تغییر در دمای محیط رهایش را دارا بوده و دارو با استفاده از یک مکانیسم روشن-خاموش قابل آزادسازی از سامانه است. مدل‌سازی ریاضی با حل عددی معادلات انتقال حرارت و جرم حاکم بر لایه‌های مختلف سامانه در حالت ناپایا انجام شده و تاخیر زمانی سامانه در حالت روشن، سینتیک رهایش دارو در حالت روشن و هم‌چنین سینتیک رهایش ناخواسته‌ی دارو در حالت خاموش، به عنوان توابعی از پارامترهای مختلف سامانه به دست آمده است. نتایج حاصل از این مدل‌سازی نشان می‌دهد که عواملی چون ابعاد سامانه، نوع مواد تشکیل دهنده‌ی لایه‌های میانی و محافظ و نسبت ضریب هدایت حرارتی لایه‌ی میانی در حالت ذوب شده به لایه‌ی 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 امکان‌پذیر است. از منظر سینتیک رهایش دارو در حالت روشن می‌توان 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 کاهش داده شود. هم‌چنین نتایج نشان می‌دهد که برای تسریع رهایش ناخواسته‌ی داروی موجود در لایه‌ی محافظ در حالت خاموش و اتمام سریع رهایش، باید متغیرهای مربوط به لایه‌ی محافظ مانند نوع و ضخامت آن تغییر داده شود. با استفاده از نتایج حاصل از این مدل‌سازی عددی می‌توان سامانه‌های دارورسانی هوشمند پاسخ‌گو به دما با ویژگی‌های مطلوب و مورد نظر را برای مصارف عملی، طراحی و تولید کرد.</p> |

### \*نویسنده‌ی مسئول

|               |                                                            |
|---------------|------------------------------------------------------------|
| نشانی         | دانشکده‌ی مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی ارومیه، ارومیه، ایران |
| کد پستی       | ۵۷۱۵۵۴۱۹                                                   |
| پست الکترونیک | m.sirousazar@uut.ac.ir                                     |
| دورنگار       | +۹۸-۴۴-۳۱۹۸۰۳۱۹                                            |
| تلفن          | +۹۸-۴۴-۳۱۹۸۰۳۱۹                                            |



## 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 عمده‌ی 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 سامانه‌های با ره‌ایش کنترل شده و سامانه‌های هوشمند تقسیم می‌شوند. در سامانه‌های با ره‌ایش کنترل شده، آزادسازی دارو با روش‌های مختلفی کنترل شده و بر اساس مکانیسمی از پیش تعیین شده، در بازه‌ی 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 می‌نماید. 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 می‌شود [۵-۹]. در سامانه‌های دارورسانی هوشمند، اغلب از قابلیت منحصر به فرد هیدروژل‌های هوشمند برای آزادسازی مواد دارویی در پاسخ به تحریک‌های بیرونی بدن انسان (مانند میدان‌های الکتریکی و مغناطیسی) و نیز 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 بیش‌ترین مطالعات در زمینه‌ی فناوری سامانه‌های دارورسانی هوشمند، روی آن‌ها انجام شده است [۱۰-۱۳].

در سال‌های اخیر، مطالعاتی در خصوص مدل‌سازی تحلیلی و شبیه‌سازی عددی سامانه‌های دارورسانی هوشمند پاسخ‌گو به دما بر پایه‌ی هیدروژل‌های حساس به دما انجام شده است. پورعبدالله و هم‌کارانش (۲۰۱۶) رفتار تورمی هیدروژل‌های پاسخ‌گو به دمای مورد استفاده در تهیه‌ی سامانه‌های دارورسانی هوشمند را به روش عددی مدل‌سازی کردند. مدل ارائه شده با در نظر گرفتن اثر انتقال حرارت در هنگام تورم هیدروژل توسعه داده شده است [۱۴]. براهیما و هم‌کارانش (۲۰۱۷) ره‌ایش دارو در سامانه‌های دارورسانی بر پایه‌ی هیدروژل‌های پاسخ‌گو به دما را به روش شبکه‌های عصبی مصنوعی<sup>۱</sup> مدل‌سازی نموده و نتایج حاصل از مدل‌سازی را با نتایج تجربی ره‌ایش ویتامین B2 از سامانه‌ی دارورسانی بر پایه‌ی هیدروژل پلی‌ان‌ایزوپروپیل آکریل آمید-کو-آکرلیک اسید<sup>۲</sup> مطابقت دادند. نتایج به دست آمده بیان‌گر دقت بالای مدل‌سازی انجام شده در پیش‌بینی ره‌ایش هوشمندانه‌ی ویتامین B2 از سامانه، در قبال اعمال

تحریک دمایی بود [۱۵]. لوکرو-آکونا و هم‌کارانش (۲۰۱۹) مدلی برای بررسی اثر دما بر فرایند ره‌ایش دارو در سامانه‌های دارورسانی بر پایه‌ی نانوذرات زیست تجزیه‌پذیر ارائه کردند. این مدل‌سازی با لحاظ نمودن سه مکانیسم ره‌ایش دارو، شامل ره‌ایش اولیه‌ی دارو، ره‌ایش دارو به دلیل تجزیه‌پذیری نانوذرات و هم‌چنین ره‌ایش دارو به دلیل نفوذ، انجام شده است. نتایج حاصل از این مدل‌سازی، انطباق مطلوبی با نتایج تجربی به انجام رسیده در شرایط دمایی مختلف داشته است [۱۶].

هیدروژل‌های حساس به دما کاربردهای بسیار زیادی در تهیه‌ی سامانه‌های دارورسانی هوشمند دارند اما 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 تاثیرگذار هستند [۱۷-۱۹]. حساس بودن هیدروژل‌های پاسخ‌گو به دما در برابر تحریک‌های دیگر، به دلیل وجود تحریک‌های زیستی متعدد در بدن انسان، استفاده از این هیدروژل‌ها در تهیه‌ی سامانه‌های دارورسانی هوشمند پاسخ‌گو به دما را با محدودیت مواجه ساخته است. سامانه‌های دارورسانی هوشمند مبتنی بر هیدروژل‌های حساس به دما، به دلیل تاثیرگذاری سایر تحریک‌ها بر مکانیسم عمل‌کرد ره‌ایش دارو از آن‌ها، اغلب الگوی ره‌ایشی متفاوتی نسبت به الگوی از پیش تعیین شده از خود نشان داده و عملاً با مفهوم پایه‌ای دارورسانی هوشمند مطابقت ندارند.

بر این اساس و به منظور رفع این نقیصه در سامانه‌های دارورسانی هوشمند پاسخ‌گو به دما، سامانه‌ی دارورسانی نوینی توسط سیروس آذر و هم‌کارانش مطرح شده است [۲۰] که در آن ره‌ایش دارو تنها تحت تاثیر تغییر دمای محیط آزادسازی دارو بوده و پاسخ‌دهی سامانه‌ی دارورسانی منحصراً تحت تاثیر تحریک دمایی است. این سامانه از لحاظ ساختاری دارای ساختار صفحه‌ای بوده، از سه لایه تشکیل شده و ره‌ایش دارو در آن به دلیل تغییر فاز جامد-مایع لایه‌ی میانی سامانه در قبال تغییر دمای محیط ره‌ایش اتفاق می‌افتد. عمل‌کرد این سامانه و نحوه‌ی پاسخ‌دهی آن در برابر اعمال تحریک دمایی با تحلیل معادلات انتقال حرارت و جرم حاکم بر سامانه در مختصات کارتریز و در حالت شبه‌پایا مدل‌سازی شده است. بر اساس فرض شبه‌پایا، 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 شده است [۲۰].

<sup>۱</sup> Poly(NIPAAm-co-AAc)<sup>۲</sup> Artificial Neural Networks



در تحقیق حاضر، به منظور رفع نقص مدل سازی تقریبی انجام شده در سامانه‌ی مذکور، مدل سازی عددی دقیق با فرض حاکم بودن حالت ناپایا در سامانه صورت گرفته است. برای این منظور، معادلات انتقال حرارت و جرم حاکم بر سامانه در شرایط ناپایا مورد مطالعه قرار گرفته و نتایج حاصل با نتایج به دست آمده از مدل سازی در حالت شبه پایا مقایسه شده است.

## ۲- معرفی سامانه و بیان نحوه‌ی پاسخ‌دهی آن

در سامانه‌ی دارورسانی هوشمند پاسخ‌گو به دما، رهائش دارو تنها تحت تاثیر عامل تحریک دما بوده و دارو با مکانیسم نفوذ و به صورت روشن-خاموش<sup>۱</sup> آزاد می‌شود. در صورتی که دمای محیط به دمایی بالاتر از دمای مقرر و مورد نظر برای شروع رهائش ( $T_{set}$ ) برسد، آزادسازی دارو انجام شده (حالت On) و در صورتی که دما به زیر  $T_{set}$  کاهش یابد، آزادسازی دارو متوقف می‌شود (حالت Off). این سامانه‌ی دارورسانی هوشمند دارای ساختاری مکعبی بوده و اندازه‌ی بعد آن در راستای محور  $x$ ، در مقایسه با دو بعد دیگر، بسیار کوچک است، بنابراین فرض شده است که پدیده‌های انتقال حرارت و جرم تنها در راستای محور  $x$  اتفاق می‌افتد. مطابق شکل (۱)، این سامانه از سه لایه‌ی مجزا شامل هسته‌ی دارویی، لایه‌ی میانی و لایه‌ی محافظ تشکیل شده است. بر اساس جهت محور  $x$  در شکل (۱)، فاصله‌ی مرکز هسته‌ی دارویی از مبدا برابر با  $L_2$ ، فاصله‌ی سطح مشترک هسته‌ی دارویی و لایه‌ی میانی از مبدا برابر با  $L_1$  و فاصله‌ی بخش انتهایی لایه‌ی محافظ از مبدا برابر با  $L_3$  می‌باشد. در ادامه، فرضیات در نظر گرفته شده در خصوص لایه‌های مختلف سامانه و محیط آزادسازی دارو شرح داده شده است.

لایه‌ی هسته‌ی دارویی به صورت یک منبع بی‌نهایت دارو فرض شده که غلظت دارو در آن، در تمام مدت انجام عملیات برابر با مقدار ثابت  $C_s$  بوده و شکل آن در هنگام عملیات آزادسازی دارو ثابت باقی می‌ماند.

لایه‌ی محافظ که نقش حفظ شکل کلی سامانه و محافظت از آن در برابر محیط را بر عهده دارد، لایه‌ای متشکل از مواد بی‌اثر (غیرحساس 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 اولیه‌ی سامانه را حفظ کرده، در برابر مولکول‌های دارو و نیز مولکول‌های محیط رهائش دارو نفوذپذیر بوده و در برابر مولکول‌های ماده‌ی تشکیل دهنده‌ی لایه‌ی میانی (در هر دو حالت جامد و مایع) نفوذناپذیر است.

محیط رهائش دارو به عنوان محیطی نامحدود در نظر گرفته شده، به طوری که غلظت دارو در آن در تمام مراحل عملیات آزادسازی دارو برابر با صفر است.

لایه‌ی میانی مهم‌ترین لایه‌ی سامانه به شمار آمده و در واقع قابلیت هوشمندی در برابر تحریک دمایی را به سامانه اعطا می‌نماید. این لایه قابلیت تغییر فاز جامد-مایع را داشته و فرض می‌شود که نقطه‌ی ذوب آن ( $T_m$ ) معادل  $T_{set}$  است. این لایه در واقع به عنوان 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 لایه‌ی میانی در حالت مایع باشد، به سهولت در آن حل شده و از میان آن نفوذ می‌کنند، در حالی که لایه‌ی مذکور در حالت جامد در برابر مولکول‌های دارو به عنوان سدی نفوذناپذیر عمل می‌نماید. تغییر فاز جامد-مایع این لایه در برابر تغییر دمای محیط آزادسازی دارو، شرایط منحصر به فردی را برای رهائش هوشمند دارو از سامانه با الگوی رهائش روشن-خاموش ایجاد می‌کند. بر اساس ویژگی‌ها و فرضیات اشاره شده، سامانه قابلیت پاسخ‌دهی به تحریک دمایی را دارا بوده و می‌تواند رهائش 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، لایه‌ی میانی در حالت جامد بوده و هیچ‌گونه رهائش دارویی رخ نمی‌دهد و با افزایش دمای محیط و تغییر فاز جامد-مایع در لایه‌ی میانی، رهائش دارو از سامانه اتفاق خواهد افتاد.

فرض می‌شود که در زمان شروع عملیات ( $t=0$ )، سامانه از لحاظ حرارتی در حالت پایا و دمای محیط کمتر از  $T_{set}$  است و بنابراین کل لایه‌ی میانی در حالت جامد قرار دارد (حالت Off). سپس در  $t=0$ ، به طور ناگهانی دمای محیط رهائش به دمایی بالاتر از  $T_{set}$  افزایش یافته و در این مقدار ثابت می‌ماند (شروع حالت On). در این شرایط، لایه‌ی میانی به صورت تدریجی ذوب شده و دو ناحیه‌ی جامد و مایع در آن شکل می‌گیرد (شکل ۱-ب). در این شرایط، حالت On آغاز شده است، با این حال مادامی که لایه‌ی میانی به طور کامل تغییر فاز نداده باشد، هیچ‌گونه رهائش دارویی اتفاق نمی‌افتد و عملاً رهائش دارو در حالت On با یک تاخیر زمانی ( $t_{lag}$ ) شروع خواهد شد. تاخیر زمانی  $t_{lag}$  واقع زمانی است که طول می‌کشد تا لایه‌ی میانی به طور کامل تغییر فاز داده و از لحاظ ریاضی، زمانی است که موقعیت لایه‌ی متحرک تغییر فاز دهنده ( $S(t)$ ) به موقعیت  $x=L_1$  برسد (شکل ۱-ب). به ازای زمان‌های بزرگ‌تر از  $t_{lag}$ ، دارو در لایه‌ی میانی

<sup>۱</sup> On-Off

سامانه‌ی معرفی شده در این تحقیق قابلیت استفاده در رهایش دارو در بدن انسان، در قبال اعمال تحریک دمایی را به صورت هوشمندانه دارد. این 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 این سامانه در درمان تومورهای سرطانی به روش هایپرترمی<sup>۱</sup> (درمان سرطان با افزایش موضعی و کنترل شده‌ی دما تا  $43^{\circ}\text{C}$  در محل تومور) استفاده نمود. در این حالت، با قرار گرفتن سامانه‌ی دارورسانی حاوی داروی ضدسرطان در موضع تومور و با اعمال تحریک دمایی خارجی، داروی ضدسرطان در محیط پیرامون تومور رهایش می‌یابد.

مدل‌سازی این سامانه در حالت شبه‌پایا و با فرض خطی بودن توابع دما و غلظت دارو در تمام لایه‌های سامانه در هر دو حالت On و Off پیش‌تر انجام شده و جواب‌های تقریبی برای  $M_t$ ،  $t_{lag}$  و  $M'_t/M'_\infty$  به صورت زیر به دست آمده است [۲۰].

$$t_{lag} = \frac{L_1^2}{2\alpha'} + \frac{k_l L_1 L_3}{k_p \alpha'} \quad (۱)$$

$$M_t = \frac{SD_p C_s \tau}{L_3} \left[ \frac{1}{\tau} (t - t_{lag}) + \exp\left(-\frac{1}{\tau} (t - t_{lag})\right) - 1 \right] \quad (۲)$$

$$\frac{M'_t}{M'_\infty} = 1 - \exp\left(-\frac{2D_p}{L_3^2} (t - t_e)\right) \quad (۳)$$

در روابط (۳-۱)،  $k_p$  و  $k_l$  ضریب هدایت حرارتی لایه‌ی محافظ و میانی در حالت مایع،  $D_p$  ضریب نفوذ دارو در لایه‌ی محافظ بوده و پارامترهای  $\alpha'$  و  $\tau$  نیز به صورت زیر تعریف می‌شوند.

$$\alpha' = \frac{k_l (T_\infty - T_m)}{\rho L} \quad (۴)$$

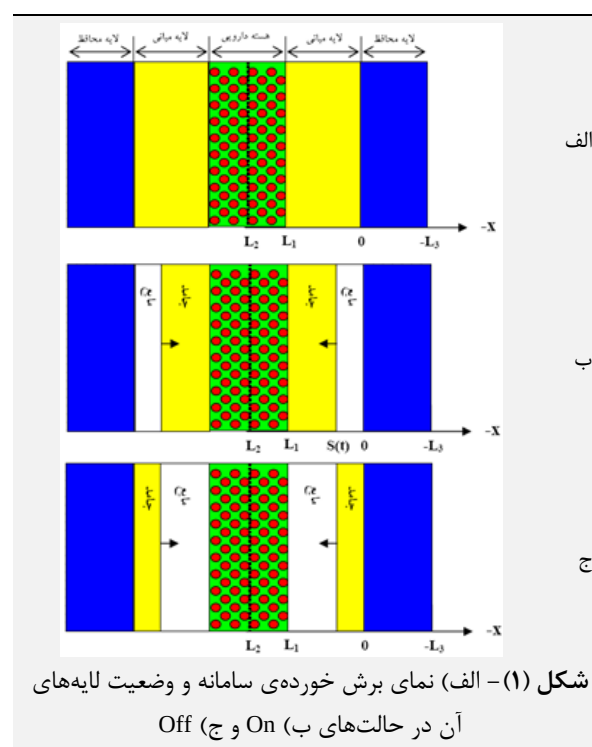
$$\tau = \frac{(L_1 + L_3)L_1}{2D_l} \quad (۵)$$

در روابط فوق،  $\rho$  و  $L$  به ترتیب چگالی و گرمای نهان ذوب ماده یا مواد تشکیل دهنده‌ی لایه‌ی میانی و  $D_l$  ضریب نفوذ دارو در لایه‌ی میانی ذوب شده می‌باشد.

در تحقیق حاضر تلاش شده است تا با مدل‌سازی عددی در حالت ناپایا، تحلیل دقیق‌تری از پاسخ‌دهی سامانه‌ی دارورسانی هوشمند پاسخ‌گو به دمای مورد بحث حاصل گردد. در ادامه، این روش مدل‌سازی عددی به اختصار توضیح داده شده است.

ذوب شده، نفوذ کرده، سپس در لایه‌ی محافظ نفوذ نموده، از آن طریق به محیط آزادسازی رسیده و عملیات رهایش در حالت On با گذشت زمان پیش می‌رود.

فرض می‌شود که عملیات رهایش دارو در حالت On به صورت پیوسته در حال انجام بوده و در یک زمان مشخص مانند  $t_e$  ( $t_e > t_{lag}$ )، دمای محیط آزادسازی به دمایی زیر  $T_{set}$  ( $T_\infty$ ) کاهش می‌یابد. در این شرایط، لایه‌ی میانی که به صورت مایع است، شروع به انجماد نموده و بلافاصله با تشکیل نخستین لایه‌ی جامد در  $x=0$ ، نفوذ دارو از لایه‌ی میانی به لایه‌ی محافظ متوقف می‌شود، هر چند که گسترش لایه‌ی جامد تا رسیدن به موقعیت  $x=L_1$  کماکان ادامه می‌یابد (شکل ۱-ج). 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 لایه‌ی 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 این اساس، از مهم‌ترین پارامترهای تعیین کننده‌ی پاسخ‌دهی سامانه‌ی مذکور می‌توان به  $t_{lag}$ ، 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 اشاره کرد. این کسر با تعیین میزان داروی آزاد شده از سامانه بر حسب زمان در حالت Off ( $M'_t$ ) و کل داروی موجود در لایه‌ی میانی در زمان  $t_e$  ( $M'_\infty$ )، به صورت  $M'_t/M'_\infty$  محاسبه می‌شود.


<sup>۱</sup> Hyperthermia





در این رابطه،  $C_p$  بیان‌گر ظرفیت گرمایی است. شرایط مرزی حاکم بر سامانه برای حل عددی معادلات دیفرانسیلی انتقال حرارت به صورت زیر می‌باشد.

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

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

$$T_p(0, t) = T_l(0, t) \quad (۱۳)$$

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

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

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

برای حل معادلات انتقال حرارت از روش تفاضل محدود صریح استفاده شده است. معادلات (۶-۸) با روش صریح، به روابط جبری زیر تبدیل می‌شوند.

$$T_p^{i+1}(j) = T_p^i(j) + A_p(T_p^i(j+1) - 2T_p^i(j) + T_p^i(j-1)) \quad (۱۷)$$

$$T_l^{i+1}(j) = T_l^i(j) + A_l(T_l^i(j+1) - 2T_l^i(j) + T_l^i(j-1)) \quad (۱۸)$$

$$T_s^{i+1}(j) = T_s^i(j) + A_s(T_s^i(j+1) - 2T_s^i(j) + T_s^i(j-1)) \quad (۱۹)$$

در این روابط،  $j$  متغیر مکانی است، به طوری که دما در مرحله‌ی مکان قبلی به صورت  $T(j-1)$  و در مرحله‌ی مکان بعدی به صورت  $T(j+1)$  محاسبه می‌شود. پارامتر  $i$  شمارنده‌ی زمانی است، به طوری که  $T^{i+1}$  زمان بعدی و  $T^{i-1}$  زمان قبلی را نشان می‌دهد. پارامترهای  $A_L = \alpha_L dt/dx_L^2$ ،  $A_P = \alpha_P dt/dx_P^2$  و  $A_S = \alpha_S dt/dx_S^2$  به ترتیب برای لایه‌های محافظ، میانی مذاب و میانی جامد در نظر گرفته شده است و  $dx$  و  $dt$  نیز به ترتیب، فواصل زمانی و مکانی را نشان می‌دهند. شکل جبری معادلات (۱۲)، (۱۴) و (۱۶) به صورت معادلات (۲۰-۲۲) می‌باشد.

$$T_p^i(np) = T_s^i(2) + \left( \frac{A_p}{A_s} * \frac{dx_l}{dx_p} \right) T_p^i(np-1) / 1 + \left( \frac{A_p}{A_s} * \frac{dx_l}{dx_p} \right) \quad (۲۰)$$

$$T_l^i(s) = T_l^i(s+1) + \left( \frac{k_l}{k_s} \right) * T_l^i(s-1) + \rho * L * \frac{dx_l}{dt} / k_s (s(t) - s(t - \Delta t)) / (1 + \left( \frac{k_l}{k_s} \right)) \quad (۲۱)$$

$$T_s^i(nl) = T_d^i(2) + \left( \frac{A_s}{A_d} * \frac{dx_d}{dx_s} \right) T_s^i(nl-1) / 1 + \left( \frac{A_s}{A_d} * \frac{dx_d}{dx_s} \right) \quad (۲۲)$$

در روابط فوق،  $np$  و  $nl$  تعداد گره‌ها در لایه‌های محافظ و میانی،  $T_l(s+1)$  و  $T_l(s)$  دما در گره مرز متحرک و گره بعد از مرز

### ۳- مدل سازی عددی

در این بخش به مدل سازی عددی سامانه‌ی دارورسانی هوشمند چندلایه‌ی پاسخ‌گو به دما پرداخته شده و نحوه‌ی پاسخ‌دهی 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 مورد بررسی قرار گرفته است. برای مدل سازی، معادلات انتقال حرارت و جرم، با استفاده از روش اختلاف محدود مرکزی صریح، به معادلات جبری تبدیل شده است. با در نظر گرفتن بازه‌ی مکانی  $0.2$  میلی‌متر، تعداد گره‌ها در طول هر لایه، از تقسیم طول هر لایه بر بازه‌ی مکانی به دست آمده است. با توجه به تغییرات طول لایه‌ها از  $1$  تا  $36$  میلی‌متر، تعداد گره‌های محوری از  $50$  تا  $1800$  متغیر است. به این ترتیب، معادلات جبری حاصل شده به تعداد گره‌ها برای بازه‌های زمانی  $0.02$  دقیقه در قالب برنامه‌ی کامپیوتری، با استفاده از نرم افزار متلب<sup>۱</sup> تحلیل شده است.

#### ۳-۱- 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، انجام شده است.

#### ۳-۱-۱- معادلات انتقال حرارت

معادلات دیفرانسیلی جزئی انتقال حرارت یک‌بعدی در حالت ناپایا برای چهار لایه‌ی سامانه به صورت زیر می‌باشد.

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

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

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

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

در روابط فوق،  $T_p$ ،  $T_l$ ،  $T_s$  و  $T_d$  به ترتیب بیان‌گر تابع توزیع دما در لایه‌های محافظ، میانی در حالت مایع، میانی در حالت جامد و هسته‌ی دارویی هستند. هم‌چنین،  $\alpha_p$ ،  $\alpha_l$ ،  $\alpha_s$  و  $\alpha_d$  به ترتیب بیان‌گر ضرایب نفوذ حرارتی لایه‌های محافظ، میانی در حالت مایع، میانی در حالت جامد و هسته‌ی دارویی بوده و به صورت زیر تعریف می‌شوند.

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

<sup>۱</sup> MATLAB

انتقال جرم و شرایط مرزی حاکم بر سامانه با استفاده از روش اختلاف محدود-صریح به روابط جبری زیر تبدیل شده است.

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

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

در این روابط،  $C_p(j)$  و  $C_l(j)$  به ترتیب مقدار غلظت داروی موجود در لایه‌های میانی و محافظ در لحظه‌ی  $t$  (زمانی بزرگ‌تر از  $t_{lag}$ )،  $j$  متغیر مکانی،  $C(j-1)$  غلظت در گره قبل از  $j$  و  $C(j+1)$  غلظت در گره بعد از  $j$  بوده، پارامترهای  $B_L$  و  $B_p$  به صورت  $B_L = D_l dt/dx_l^2$  و  $B_p = D_p dt/dx_p^2$  (غلظت در مرز لایه‌ی میانی و محافظ) با استفاده از رابطه‌ی جبری زیر محاسبه می‌شود.

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

برای محاسبه‌ی میزان داروی نفوذ کرده از لایه‌ی میانی مذاب، از قانون فیک به صورت زیر استفاده شده است.

$$dMt(i) = SD_l(C_l^i(2) - C_l^i(1))/dx_l \quad (33)$$

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

### ۳-۲- مدل سازی در حالت Off

هدف این بخش، محاسبه‌ی میزان داروی آزاد شده پس از کاهش دمای محیط به  $T_\infty'$  و شروع انجماد لایه‌ی میانی است. تابع غلظت دارو در لایه‌ی محافظ ( $C_p'$ ) در لحظه‌ی  $t$ ، از حل معادله‌ی دیفرانسل زیر حاصل می‌شود.

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

در این حالت، شرایط مرزی حاکم بر سامانه به صورت زیر است.

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

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

در رابطه‌ی (۳۶)،  $B'$  غلظت دارو در مرز مشترک لایه‌های محافظ و میانی است. برای حل معادله‌ی دیفرانسیلی (۳۴) با اعمال شرایط مرزی (۳۵) و (۳۶)، از روش اختلاف محدود

متحرک در لایه‌ی میانی و  $s$  شماره‌ی گرهی که مرز متحرک در آن قرار دارد می‌باشد. در صورتی که ذوب در لایه‌ی میانی اتفاق افتاده باشد، پارامترهای  $T_s(2)$  و  $A_s$  در رابطه‌ی (۲۰) به ترتیب، به  $T_l(2)$  و  $A_l$  تبدیل می‌شوند.

### ۳-۱-۲- معادلات انتقال جرم

هدف این بخش، محاسبه‌ی میزان داروی آزاد شده از سامانه در زمان‌های بزرگ‌تر از  $t_{lag}$  است. برای این منظور باید معادلات انتقال جرم حاکم بر سامانه در حالت ناپایا تحلیل شوند. بدیهی است که تا پیش از ذوب شدن کامل لایه‌ی میانی، دارو از سامانه آزاد نشده و در واقع پاسخ سامانه (آزاد شدن دارو) بعد از بروز تغییرات در محیط (در لحظه‌ی  $t=0$ )، پس از گذشت زمانی معادل  $t_{lag}$  اتفاق می‌افتد. معادلات غلظت دارو در لحظه‌ی  $t$  برای لایه‌های محافظ و میانی ذوب شده به صورت زیر می‌باشد.

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

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

در روابط فوق،  $C_p$  و  $C_l$  به ترتیب بیان‌گر تابع غلظت دارو در لایه‌های محافظ و میانی در حالت مایع هستند. شرایط مرزی حاکم بر انتقال جرم به صورت زیر است.

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

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

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

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

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

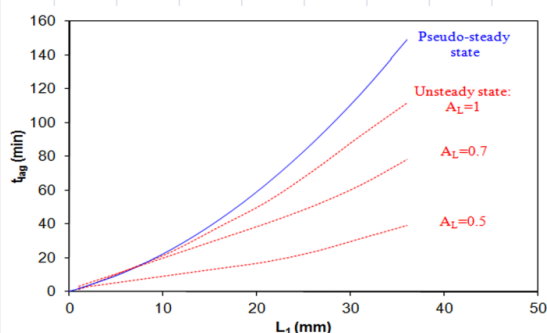
$$D_l \frac{dC_l}{dx} = D_p \frac{dC_p}{dx} \quad (29)$$

لازم به ذکر است که در تحلیل معادلات انتقال جرم و بیان شرایط مرزی مرتبط با آن‌ها، ضریب تقسیم<sup>۱</sup> (بیان‌گر نسبت غلظت‌های دارو در دو لایه‌ی مجاور)، در تمام مرزهای بین لایه‌ای سامانه برابر با یک در نظر گرفته شده است. معادلات

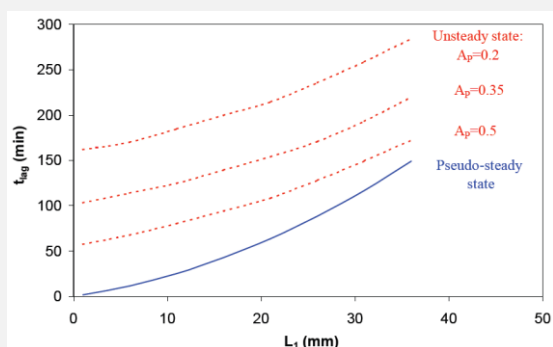
<sup>۱</sup> Partition Coefficient



که مشاهده می‌شود، با افزایش ضخامت لایه‌ی میانی، تاخیر زمانی سامانه در پاسخ‌گویی در حالت On افزایش می‌یابد. 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 بنابراین  $t_{lag}$  نیز افزایش می‌یابد. نتایج هم‌چنین نشان می‌دهد 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 شبه‌پایا باشد ایجاد می‌شود (شکل ۲). با توجه به این که  $A_L$  تابعی مستقیم از ضریب نفوذ حرارتی لایه‌ی میانی در حالت مذاب ( $\alpha_i$ ) می‌باشد، بدیهی است با افزایش میزان  $A_L$ ، مقدار  $\alpha_i$  افزایش یافته و در نتیجه، ضریب هدایت حرارتی لایه‌ی میانی در حالت مذاب ( $k_i$ ) نیز افزایش می‌یابد. در این شرایط، به دلیل افزایش ضریب هدایت حرارتی لایه‌ی میانی، انتقال حرارت در این لایه به سهولت انجام شده، در نتیجه تغییر فاز جامد-مایع آن در قبال تغییر دمای محیط به کندی اتفاق افتاده و زمان لازم برای ذوب شدن کامل لایه و به تبع آن تاخیر زمانی سامانه افزایش می‌یابد. با توجه به این که در حالت شبه‌پایا عبارت  $(1/\alpha_i)(\partial T/\partial t)$  برابر با صفر در نظر گرفته می‌شود [۲۰]، این حالت معادل  $\alpha_i = \infty$  بوده و از این رو بیش‌ترین تاخیر زمانی در حالت شبه‌پایا مشاهده می‌شود.



شکل (۲) - منحنی‌های  $t_{lag}$  بر حسب ضخامت لایه‌ی میانی در حالت‌های شبه‌پایا و ناپایا به ازای مقادیر مختلف  $A_L$



شکل (۳) - منحنی‌های  $t_{lag}$  بر حسب ضخامت لایه‌ی میانی در حالت‌های شبه‌پایا و ناپایا به ازای مقادیر مختلف  $A_p$

مرکزی به شکل ضمنی استفاده شده و به این ترتیب، معادله‌ی جبری حاکم بر سامانه در حالت Off به صورت زیر به دست آمده است.

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

در این رابطه، شمارنده‌ی  $i$  مربوط به زمان و شمارنده‌ی  $j$  مربوط به مکان می‌باشد. این معادله برای تعداد  $np$  نقطه نوشته شده و سپس تمام معادلات به شکل هم‌زمان حل شده است. شار جرم داروی خروجی از سامانه بر اساس قانون فیک در حالت Off، در بازه‌ی زمانی  $dt$  از طریق رابطه‌ی زیر محاسبه می‌شود.

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

کل شار خروجی دارو در حالت Off تا لحظه‌ی  $t$  به صورت زیر به دست می‌آید.

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

از آن‌جا که  $dMt'$  برابر است با اختلاف سطح زیر منحنی غلظت در لایه‌ی محافظ در زمان‌های  $i$  و  $i-1$ ، تابع  $Bt'$  بر اساس رابطه‌ی زیر تعیین می‌گردد.

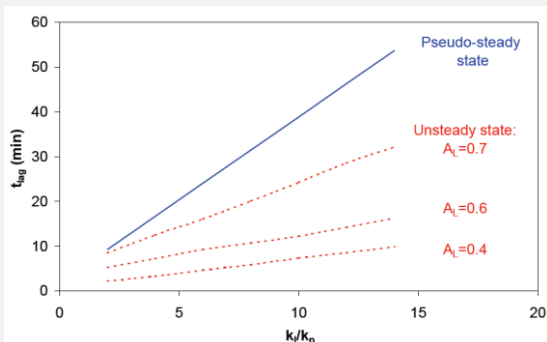
$$B't(i) = \frac{-2L_3}{S} dMt'(i) + B't(i-1) \quad (40)$$

#### ۴- یافته‌ها و بحث

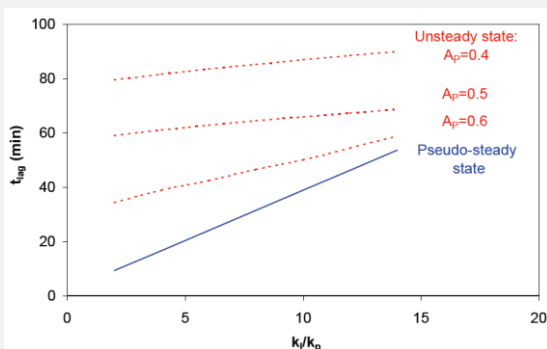
در این بخش به بررسی نتایج حاصل از مدل‌سازی عددی سامانه‌ی هوشمند دارورسانی در حالت ناپایا و هم‌چنین مقایسه‌ی نتایج حاصل با نتایج پیشین به دست آمده از مدل‌سازی تحلیلی در حالت شبه‌پایا پرداخته شده است.

منحنی‌های  $t_{lag}$  بر حسب ضخامت لایه‌ی تغییر فاز دهنده‌ی میانی ( $L_1$ ) در حالت‌های شبه‌پایا و ناپایا به ازای مقادیر مختلفی از پارامترهای  $A_L$  و  $A_p$  به ترتیب در شکل‌های (۲) و (۳) ارائه شده است. در ترسیم این منحنی‌ها، ضخامت لایه‌ی محافظ برابر با ۵ mm و ثابت  $\alpha'$  برابر با  $10^{-7} \text{ m}^2/\text{s}$  در نظر گرفته شده است. علاوه بر این، منحنی‌های شکل‌های (۲) و (۳) به ترتیب به ازای مقادیر  $A_p=1$  و  $A_L=1$  رسم شده‌اند. لازم به ذکر است که مقادیر پارامترهای مورد استفاده در شبیه‌سازی به گونه‌ای انتخاب شده است که طیف وسیعی از مواد قابل استفاده در تهیه‌ی لایه‌های میانی و محافظ را با ویژگی‌های متنوع شامل شود. همان‌گونه





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



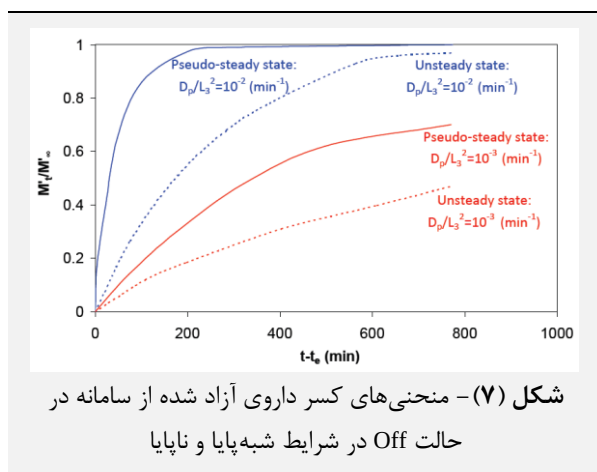
شکل (۵) - منحنی‌های  $t_{lag}$  بر حسب  $k_i/k_p$  در حالت‌های شبه پایا و ناپایا به ازای مقادیر مختلف  $A_p$

بدون تردید، بررسی سینتیک رهایش 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 مشخصه‌های سامانه‌های آزادسازی هوشمند پاسخ‌گو به دما است. در صورتی که سینتیک رهایش دارو از سامانه معلوم باشد، به سهولت می‌توان بر اساس میزان داروی آزاد شده در محیط در زمان‌های مختلف و بر اساس داده‌های فارماکوکینتیکی دارو، از میزان تاثیر دارو و نحوه‌ی درمان مطلع گردید. منحنی‌های تغییرات  $M_t$  بر حسب زمان‌های بزرگ‌تر از  $t_{lag}$  (به ازای مقادیر مختلفی از ثابت زمانی سامانه  $(\tau)$  در حالت‌های شبه پایا و ناپایا در شکل (۶) ارائه شده است. برای رسم این منحنی‌ها، مقدار عبارت  $DpC_s/L^3$  برابر با  $10^{-2} \text{ mgmol/m}^2 \cdot \text{min}$  فرض شده و منحنی‌های در حالت ناپایا، با لحاظ کردن مقدار ۱ برای  $A_L$  و  $A_p$  ترسیم شده‌اند. همان‌گونه که شکل (۶) نشان می‌دهد، با افزایش زمان، میزان داروی آزاد شده در محیط افزایش یافته و در زمان‌های یک‌سان از شروع رهایش، سامانه‌ی دارای  $\tau$  کوچک‌تر، موجب رهایش بیش‌تر دارو نسبت به سامانه‌ی مشابه دارای  $\tau$  بزرگ‌تر می‌شود. این امر بدین معنی است که در صورتی که محیط آزادسازی (بدن انسان)، نیازمند رهایش دارو به میزان بیش‌تری باشد، باید از سامانه‌ای با ثابت زمانی کوچک‌تر استفاده

شکل (۳) نشان می‌دهد که با افزایش میزان  $A_p$ ، تاخیر زمانی سامانه کاهش یافته و در حالت شبه پایا، کم‌ترین تاخیر زمانی در سامانه مشاهده می‌شود. دلیل این امر به افزایش ضریب نفوذ حرارتی لایه‌ی محافظ  $(\alpha_p)$ ، به تبع آن افزایش ضریب هدایت حرارتی لایه‌ی محافظ  $(k_i)$  و در نتیجه افزایش  $A_p$  مرتبط می‌باشد. بدیهی است در شرایطی که از لایه‌ی محافظی با قابلیت هدایت حرارتی بالا استفاده شود، انتقال حرارت در آن لایه به سرعت انجام شده و زمان لازم برای پاسخ‌دهی سامانه کوتاه‌تر می‌شود. با توجه به این‌که در حالت شبه پایا از عبارت  $(1/\alpha_p)(\partial T_p/\partial t)$  در معادله‌ی انتقال حرارت حاکم بر لایه‌ی محافظ صرف‌نظر شده [۲۰]، این حالت معادل  $\alpha_p = \infty$  بوده و از این رو کم‌ترین تاخیر زمانی در حالت شبه پایا مشاهده می‌شود. تاثیر کوچک بودن 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 مختلفی از  $A_L$  و  $A_p$  به ترتیب در شکل‌های (۴) و (۵) نشان داده شده است. در رسم منحنی‌های شکل‌های (۴) و (۵)، ضخامت لایه‌های میانی و محافظ برابر با ۵ mm و ثابت  $\alpha'$  برابر با  $10^{-7} \text{ m}^2/\text{s}$  در نظر گرفته شده است. علاوه بر این، منحنی‌های رسم شده در شکل‌های (۴) و (۵) به ترتیب به ازای مقادیر  $A_L = 1$  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  $A_L$  برابر با ۱ و ۰/۷، در حدود ۷۸٪ افزایش می‌یابد. همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، این افزایش به دلیل افزایش  $k_i$  و به تاخیر افتادن فرایند ذوب لایه‌ی 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 افزایش  $A_p$ ، کاهش می‌یابد. دلیل این امر، همان‌گونه که پیش‌تر اشاره شد، به تغییرات ضریب نفوذ حرارتی لایه‌های میانی و محافظ با تغییر  $A_L$  و  $A_p$  ارتباط دارد. برای مثال، نتایج نشان می‌دهد که در نسبت  $k_i/k_p$  برابر با ۱۰، تاخیر زمانی سامانه‌ای با شرایط قید شده برای شکل (۵)، با افزایش  $A_p$  از ۰/۴ به ۰/۶، در حدود ۴۲٪ کاهش می‌یابد. در مجموع، نتایج حاصل از مدل‌سازی عددی انجام شده در این تحقیق (حالت ناپایا) برای محاسبه‌ی تاخیر زمانی سامانه، با نتایج حاصل از مدل‌سازی تحلیلی در حالت شبه پایا اختلاف دارد که این امر ناشی از اتخاذ فرضیات ساده کننده و صرف‌نظر کردن از برخی مقاومت‌ها در برابر انتقال حرارت بوده که در خصوص مدل‌سازی در حالت شبه پایا در نظر گرفته شده است.



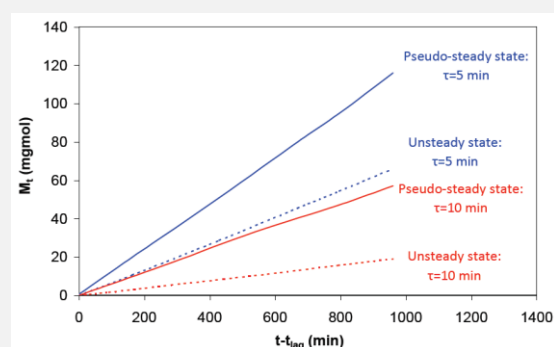
$D_p/L_3^2$  کوچک‌تر است. به عبارت دیگر، پاسخ‌گویی سامانه‌های دارای کمیت  $D_p/L_3^2$  بزرگ‌تر، سریع‌تر از سامانه‌های مشابه دارای کمیت  $D_p/L_3^2$  کوچک‌تر است. می‌توان بیان کرد که هر چقدر کمیت  $D_p/L_3^2$  برای سامانه‌ای بزرگ‌تر باشد، سامانه سریع‌تر به کاهش دمای محیط به زیر  $T_{set}$  پاسخ داده و در زمان‌های کم‌تری رهایش دارو از آن قطع می‌گردد. برای مثال، زمان لازم برای تخلیه‌ی ۴۰٪ از داروی باقی‌مانده در لایه‌ی محافظ سامانه‌ای با  $D_p/L_3^2$  معادل  $10^{-3} \text{ min}^{-1}$  در حالت ناپایا، برابر با 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  $D_p/L_3^2$  برای هر سامانه را می‌توان با انتخاب نوع لایه‌ی محافظ و ضخامت آن تنظیم نمود، به گونه‌ای که با انتخاب سامانه‌ای که میزان ضریب نفوذ دارو در لایه‌ی محافظ آن مقداری بزرگ داشته و ضخامت آن کوچک باشد، می‌توان زمان پاسخ‌دهی در حالت Off را به میزان قابل توجهی کاهش داد. نتایج رهایش دارو در هر دو حالت On و Off نشان دهنده‌ی وجود اختلاف میان نتایج مدل‌سازی تحلیلی در حالت شبه‌پایا و نتایج مدل‌سازی عددی در حالت ناپایا بوده، که این امر به دلیل فرض‌های ساده‌کننده و همچنین صرف‌نظر کردن از برخی مقاومت‌های موجود در برابر انتقال جرم در حالت شبه‌پایا ایجاد شده است.



## ۵- نتیجه‌گیری

در این تحقیق، مدل‌سازی عددی روی سامانه‌ی دارورسانی هوشمند چندلایه‌ی پاسخ‌گو به دما، با حل عددی معادلات انتقال حرارت و جرم حاکم بر سامانه در حالت ناپایا انجام شده و نحوه‌ی پاسخ‌دهی On-Off سامانه به تغییرات دمای محیط آزادسازی دارو مورد بررسی قرار گرفته است. با حل معادلات انتقال حرارت در حالت On، پارامتر مهم تأخیر زمانی سامانه در

شده و در صورتی که محیط نیازمند رهایش داروی کم‌تری باشد، سامانه‌ی مورد نظر باید به گونه‌ای طراحی شود که ثابت زمانی آن مقداری بزرگ داشته باشد. افزایش میزان رهایش دارو در حالت On با کاهش  $\tau$ ، بر اساس رابطه‌ی (۵)، به افزایش ضریب نفوذ دارو در لایه‌ی میانی ذوب شده ( $D_1$ ) مربوط است. نتایج همچنین نشان می‌دهد که در مقادیر ثابت از  $\tau$ ، میزان رهایش دارو از سامانه با فرض حالت شبه‌پایا، همواره بیش‌تر از حالت ناپایا می‌باشد که این امر به دلیل صرف‌نظر کردن از عبارات  $(1/D_p)(\partial C_p/\partial t)$  و  $(1/D_i)(\partial C_i/\partial t)$  در معادلات انتقال جرم در حالت شبه‌پایا [۲۰] و بی‌نهایت فرض کردن ضرایب نفوذ در لایه‌های محافظ و میانی ذوب شده است.



مطالعه روی سینتیک رهایش ناخواسته‌ی دارو در حالت Off، که نشان دهنده‌ی میزان داروی آزاد شده پس از کاهش دمای محیط آزادسازی در حالت On به دمایی پایین‌تر از دمای مقرر برای انجام رهایش دارو ( $T_{set}$ ) است، یکی از مهم‌ترین فاکتورهای بررسی عمل‌کرد سامانه در پاسخ‌گویی به تغییرات دمای محیط به شمار می‌رود. 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 شبه‌پایا و ناپایا در شکل (۷) ارائه شده است. برای رسم منحنی‌ها در حالت ناپایا، مقدار  $A_L$  و  $A_p$  برابر با ۱ و مقدار  $\tau$  برابر با ۵ دقیقه در نظر گرفته شده است. همان‌گونه که مشاهده می‌شود، با گذشت زمان، نسبت داروی آزاد شده از سامانه به کل داروی موجود در لایه‌ی محافظ در لحظه‌ی  $t_e$  در تمام موارد افزایش یافته و بسته به میزان  $D_p/L_3^2$ ، منحنی‌های رهایش در زمان‌هایی مشخص به مقدار نهایی خود ( $M_t/M_\infty=1$ ) نزدیک می‌شوند. برای سامانه‌های دارای کمیت  $D_p/L_3^2$  بزرگ‌تر، زمان تخلیه‌ی کامل لایه‌ی محافظ از داروی موجود در آن (زمان رسیدن به  $M_t/M_\infty=1$ ) کوچک‌تر از سامانه‌هایی با کمیت

است. برای این منظور، لازم است تا در صورت در دسترس نبودن ماده‌ای با نقطه‌ی ذوب مورد نظر، از ترکیب مواد مختلف با نقاط ذوب متفاوت استفاده شود، به نحوی که نقطه‌ی ذوب ماده‌ی مرکب، معادل دمای مقرر برای رهایش باشد. علاوه بر این، چالش دیگر در تهیه‌ی نمونه‌های عملی، ساخت سامانه‌ای با حداقل تاخیر زمانی برای رهایش است. برای این منظور، لازم است تا لایه‌های میانی و محافظ سامانه بسیار نازک باشند. بدیهی است که استفاده از لایه‌ای نازک در تهیه‌ی لایه‌ی محافظ ممکن است منجر به دستیابی به سامانه‌ای شود که به دلیل فقدان استحکام لازم، نتواند انسجام سامانه را در طول دوره‌ی رهایش دارو حفظ کند. بر این اساس، به نظر می‌رسد که استفاده از مواد پلیمری تقویت شده (کامپوزیت یا نانوکامپوزیت) در تهیه‌ی لایه‌ی 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.

پاسخ‌گویی به تغییرات دمای محیط به دست آمده و با حل معادلات انتقال جرم در حالت‌های On و Off، سینتیک رهایش دارو از سامانه در حالت On و هم‌چنین سینتیک رهایش ناخواسته‌ی دارو در حالت Off تعیین شده است.

بر اساس نتایج حاصل می‌توان بیان کرد که عواملی مانند ابعاد سامانه، نوع مواد تشکیل دهنده‌ی لایه‌های میانی و محافظ، نسبت ضریب هدایت حرارتی لایه‌ی میانی مذاب به لایه‌ی محافظ و ثابت‌هایی 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 امکان‌پذیر است. از منظر سینتیک رهایش دارو در حالت On، می‌توان بیان کرد که مقدار داروی آزاد شده تحت تاثیر مقدار ثابت‌های  $A_L$  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 ثابت زمانی سامانه کاهش داده شود، که این امر با تغییر ابعاد سامانه و نیز تغییر نوع ماده‌ی تشکیل دهنده‌ی لایه‌ی میانی امکان‌پذیر است. افزون بر این، نتایج نشان می‌دهد که برای تسریع در عملیات تخلیه‌ی داروی باقی‌مانده در لایه‌ی محافظ سامانه در حالت Off (رهایش ناخواسته‌ی داروی موجود در لایه‌ی محافظ) و اتمام سریع رهایش در این حالت، باید متغیرهای مربوط به لایه‌ی محافظ مانند نوع و ضخامت آن تغییر داده شود.

در مجموع، روند تغییرات پارامترهای بررسی شده در این تحقیق با نتایج حاصل از مدل‌سازی پیشین در حالت شبه‌پایا مطابقت داشته است با این حال اختلافی بین نتایج به دست آمده در حالت‌های شبه‌پایا و ناپایا مشاهده شده که این امر به دلیل فرضیات ساده کننده و هم‌چنین صرف‌نظر کردن از برخی مقاومت‌های موجود در برابر انتقال حرارت و جرم در حالت شبه‌پایا ایجاد شده است. نتایج به دست آمده از مدل‌سازی عددی انجام شده در حالت ناپایا، اطلاعات دقیق‌تری را از پاسخ‌دهی سامانه در اختیار گذاشته و این امکان دستیابی به سامانه‌هایی با عمل‌کرد مطلوب و مورد نظر در موارد عملی از طریق انتخاب مقادیر مناسب برای پارامترهای تاثیرگذار در پاسخ‌دهی را فراهم می‌سازد. چالش اساسی پیش روی تحقیق حاضر، تهیه‌ی سامانه‌های عملی و انجام آزمون‌های تجربی روی آن‌ها به منظور اعتبارسنجی نتایج حاصل از مدل‌سازی در حالت‌های شبه‌پایا و ناپایا است. علاوه بر این، چالش اساسی در تهیه‌ی نمونه‌های عملی سامانه‌ی دارورسانی هوشمند چندلایه‌ی پاسخ‌گو به دما، انتخاب ماده‌ای مناسب با ویژگی‌های مورد نظر، به ویژه نقطه‌ی ذوب معادل دمای مقرر برای رهایش،

- [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.
- [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 Remperature-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] Brahima 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.