مجله مهندسی مکانیک مدرس، خرداد 1396، دوره 17، شماره 3، ص‌ص 305-316

ماهنامه علمی پژوهشی

مهندسی مکانیک مدرس

mme.modares.ac.ir

تاثیر مدل‌سازی دوجزئی پوشش پلیمری و متابولیسم دارو بر رهایش موضعی دارو توسط استنت‌های دارویی

سید مسعود واحدی[1]، محمدصادق ولی‌پور[2*]، فیلیپو دی‌مونته[3]

1- کارشناسی ارشد، مهندسی مکانیک، دانشگاه سمنان، سمنان
2- دانشیار، مهندسی مکانیک، دانشگاه سمنان، سمنان
3-دانشیار، مهندسی مکانیک، دانشگاه لاآکویلا، ایتالیا
* سمنان، صندوق پستی 35131-19111، msvalipour@semnan.ac.ir

اطلاعات مقاله

مقاله پژوهشی کامل
دریافت: 15 دی 1395
پذیرش: 03 اسفند 1395
ارائه در سایت: 22 اسفند 1395

کلید واژگان:
استنت‌های دارویی
معادله جابجایی-نفوذ-واکنشی
اتواسکلروسیس
محیط متخلخل
فارماکوکینتیک هپارین

چکیده

ازجمله مهمترین علل ناکارآمدی استنت‌های شریان کرونری انسداد مجدد درون استنتی می‌باشد. آگاهی از نحوه رهایش داروی موجود در پلیمر پوشش داده شده بر روی استنت‌ها اطلاعات ارزشمندی در خصوص عملکرد این‌گونه پروتزها در اختیار طراحان قرار می‌دهد. از تئوری محیط‌های متخلخل در مدل‌سازی پلیمر حاوی دارو و رگ آسیب‌دیده شامل لایه‌های مدیا و ادونتیس استفاده شده است. معادلات دیفرانسیلی با مشتقات جزئی جفت‌شده که توصیف‌کننده فارماکوکینتیک محلی داروی هپارین هستند بصورت عددی به روش حجم محدود حل شده‌اند. داروی موجود درون پلیمر یک‌بار بصورت دوفازی و یک‌بار بصورت تک‌فاز مایع مدل‌سازی شد و بدین صورت اهمیت تغییر فاز ارزیابی شد. با در نظر گرفتن سه مقدار برای پارامتر مشخصه تغییر فاز شدت تاثیر آن نیز بررسی شد. علاوه بر این متابولیسم دارو در لایه مدیا و خروج دارو توسط مویرگ‌ها و وازاوازوروم در مدل‌سازی مورد توجه قرار گرفت. نتایج تغییرات قابل‌توجهی در توزیع دارو در اثر وجود تغییر فاز دارو درون پلیمر را نشان می‌دهند. بطوری که کاهش زمان تغییر فاز دارو از جامد به مایع مسئله خوشایندی محسوب شده و نه‌تنها از خروج سریع دارو از پلیمر در زمان‌های ابتدایی جلوگیری می‌کند بلکه تغییرات زمانی یکنواخت‌تر جرم موجود در لایه مدیا و ادونتیس را به دنبال دارد. همچنین مصرف دارو توسط وازاوازوروم مقدار داروی موجود در جداره رگ را با کاهش شدیدی خصوصا در ادونتیس مواجه می‌کند.

Effect of two species modeling of polymeric coating and drug metabolism via Drug-Eluting Stents

Seyed Masoud Vahedi[1], Mohammad Sadegh Valipour[1*], Filippo de Monte[2]

1- Faculty of Mechanical Engineering, Semnan University, Semnan, Iran
2- Faculty of Industrial and Information Engineering and Economics, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy
* P.O.B. 35131-19111, Semnan, Iran, msvalipour@semnan.ac.ir

ARTICLE INFORMATION

Original Research Paper
Received 04 January 2017
Accepted 21 February 2017
Available Online 12 March 2017

Keywords:
Drug Eluting Stents (DESs)
Advection-diffusion-reaction
Atherosclerosis
Porous media
Pharmacokinetics of Heparin

ABSTRACT

In-stent restenosis is one of the important disadvantages of Drug Eluting Stents (DESs). Awareness of how polymer coated drug is distributed by these devices provides valuable information about its efficacy. Porous media theory has been employed in the modeling of drug polymer and the injured arterial wall is composed of media and adventitia. The established coupled PDEs describing local pharmacokinets of heparin have been solved numerically by finite volume method. Two approaches, single phase and two phases models have been chosen for coating and the effect of local mass non-equilibrium dynamics in the coating on drug distribution has been evaluated by allocating three magnitude for solid-liquid transfer time characteristic. Moreover, the effect of lost drug by vasavasorum and microcapilaries has been considered as well as cell metabolism. The results show a significant change in drug concentration distribution in the presence of phase change occurrence. Reducing in solid-liquid transfer time characteristic is associated with drastic reduction in both drug egression from polymer and washout from adventitia and has a pleasant effect. Also, consumption of drug decreases concentration level in the wall dramatically, especially in adventitia.

1- مقدمه

یکی از روش‌های متداول، پرکاربرد و با کمترین تهاجم برای درمان گرفتگی عروق و مبارزه با بیماری اترواسکلروسیس[1] (تصلب شرائین) آنژیوپلاستی[2] است. پس از اتساع استنت توسط بالون آنژیوپلاستی، به منظور اطمینان از ثابت ماندن استنت در مکان موردنظر و عدم امکان جابجایی آن در اثر ضربان قلب استنت با قطر بیشتری نسبت به قطر اصلی رگ متسع می‌شود [1]. در

[1] Atherosclerosis

[2] Angioplasty

برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

Please cite this article using:

S. M. Vahedi, M. S. Valipour, F. de Monte, Effect of two species modeling of polymeric coating and drug metabolism via Drug-Eluting Stents, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 17, No. 3, pp. 305-316, 2017 (in Persian)

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-03-29]

[DOR: 20.1001.1.10275940.1396.17.3.17.1]

این حین فشار زیادی به دیواره رگ وارد آمده که احتمال آسیب‌دیدگی و پدیدار شدن عوامل متعددی ازجمله عوامل انعقادی را به‌دنبال دارد [1]. علاوه بر آن مهاجرت سلول‌های عضله صاف از لایه مدیا به اینتیما و ایجاد لخته در اطراف استنت مجرای عبور خون از درون شریان کرونری را مسدود می‌کنند. ناتوانی در کنترل قطعی این مسئله و احتمال انسداد دوباره پس از کاشت استنت بزرگترین نگرانی استفاده از استنت می‌باشد [2]. به‌منظور مبارزه با این عوامل از پلیمر به‌عنوان یکی از سامانه‌های رهایش دارو موضعی برای بارگذاری دارو استفاده می‌شود که تا به امروز کارآمدترین روش به شمار می‌رود [3]. استنت‌های دارویی عملکرد قابل قبولی در کاهش انسداد مجدد درون استنتی از خود نشان می‌دهند. در این پروتزها از داروهای مختلفی استفاده می‌شود که با طراحی کارآمد قادر هستند بصورت کنترل شده‌ای عمل رهایش را انجام دهند. در یک دسته‌بندی براساس ماهیت، این داروها به دو دسته آبدوست و آبگریز دسته‌بندی می‌شوند. داروهای قابل استفاده وظایفی چون تضعیف عوامل انعقادی، مبارزه با سیستم ایمنی و تکثیر سلولی و خواص ضد تورمی را دارا می‌باشند [4]. هپارین و دکسران ازجمله داروهای آبدوستی هستند که با ضعیف و غیرفعال کردن عوامل انعقادی، ایجاد لخته خون را با چالش مواجه کرده و از شکل‌گیری هایپرپلازی نئواینتیما جلوگیری می‌کنند [6,5]. موفقت آمیز بودن این پروتزها و طراحی هرچه بهتر آن‌ها نیازمند اطلاع دقیق از فارماکوکینتیک دارو است. بررسی عوامل موثر بر فرآیند و میزان تاثیر هر کدام به‌گونه‌ای که بتوان آن‌ها را به ترتیب اهمیت رده‌بندی کرد در طراحی بسیار مهم خواهد بود [7]. لازمه این امر آگاهی از توزیع غلظت و تغییرات جرم دارو در لایه‌های مختلف رگ و هیدروژل حاوی دارو است. تعداد کم مطالعات آزمایشگاهی و اکتفا کردن به مدل‌های جانوری نشان از دشوار و گاهی غیرممکن بودن دست‌یابی به چنین اطلاعاتی دارد [8]. بنابراین شبیه‌سازی‌های نرم‌افزاری می‌توانند به‌خوبی خلا بوجود آمده را پوشش دهند.

شبیه‌سازی دیواره رگ را می‌توان به سه دسته تقسیم کرد. ساده‌ترین روش بدون دیواره[1] است. در این روش ضخامت رگ شبیه‌سازی نمی‌شود و وجود آن تنها توسط شرایط مرزی به مسئله معرفی می‌شود. روش دوم روش سیال-دیواره[2] است. در این روش کلیه لایه‌های رگ بصورت یک لایه محیط متخلخل همگن شبیه‌سازی می‌شوند. در این روش از ساختار غیرهمگن رگ صرف‌نظر می‌شود. روش سوم موسوم به دیواره چندلایه[3] کامل‌ترین روش می‌باشد که لایه‌های رگ را با بیشترین جزییات در نظر می‌گیرد [10,9]. ازجمله اولین شبیه‌سازی‌های فرآیند رهایش دارو از استنت‌های دارویی می‌توان به مطالعه زونینو [11] اشاره کرد. زونینو با حل معادله دارسی و معادله جابجایی-نفوذ در دیواره رگ توانست توزیع غلظت هپارین و پاکلیتاکسل را در مدت 6 ساعت شبیه‌سازی کند. در این مطالعه تفاوت قابل‌توجهی بین داروهای آبدوست و آبگریز مشاهده شد. پونترلی و دی مونته [12] با برقراری آنالوژی میان انتقال حرارت و انتقال جرم، توزیع غلظت و تغییرات جرم دارو نسبت به زمان را به‌دست آوردند. با اشاره به ناچیز بودن جریان پلاسمای عبوری از عرض رگ و واکنش دارو، نفوذ غیردائم را به روش تحلیلی حل کردند. پونترلی و دی‌مونته [13] به‌طور جداگانه اثر فیلتراسیون پلاسما و واکنش دارو را بررسی کردند. برقی و همکاران [14]، مک گینتی و همکاران [8] و ژو و همکاران [15] در مطالعات خود میزان داروی شسته شده توسط جریان خون درون مجرا را کم‌اهمیت دانستند. برقی و همکاران [14] با شبیه‌سازی دوبعدی رهایش هپارین مشاهده کردند که پس از 24 ساعت تنها در حدود 0.002٪ از دارو از طریق خون درون مجرا از بین می‌رود. آبراهام و همکاران [16] ترم‌های جابجایی و واکنشی دارو در دیواره رگ را در شبیه‌سازی خود در نظر گرفتند. آن‌ها سه عامل ویسکوزیته پلاسما، طول درمان و فشار خون را از عوامل مهم بر میزان داروی درون دیواره رگ موثر برشمردند. واحدی و ولی‌پور [17] با بررسی اهمیت تاثیر فشار خون بر توزیع غلظت، بر لزوم در نظر گرفتن ترم جابجایی در مدل‌سازی ریاضی مسئله تاکید کردند. در تمام این مطالعات از مدل سیال- دیواره استفاده شد. پونترلی و دی‌مونته [18] پدیده نفوذ را پدیده غالب دانسته و با صرف‌نظر از اهمیت خروج دارو توسط وازاوزوروم، متابولیسم دارو و حرکت سیال میان بافتی معادله نفوذ غیردائم را به روش تحلیلی حل کردند. در این مطالعه کلیه لایه‌های رگ به‌طور کامل (اندوتلیوم، اینتیما، لایه الاستیک داخلی، مدیا و ادونتیس) در مدل‌سازی در نظر گرفته شدند. اگرچه عمق نفوذ استرات در عمل مشخص نیست ولی گزارشات حاکی از آن است که جراحت وارده به بافت رگ در اثر نفوذ استرات حتی ممکن است به لایه مدیا هم کشید شود [20,19]. مک گینتی و همکاران [21] با در نظر گرفتن چهار مدل هندسی مختلف اهمیت لایه ادونتیس، وجود لخته و پوشش فوقانی روی پلیمر را مطالعه کردند. در این مطالعه به صراحت بیان شد که عدد پکلت استفاده شده توسط پونترلی و دی مونته [13] و زونینو [11] در شرایطی چون بیماری، جراحت بیشتر به رگ و فشارخون‌های بالا می‌تواند مقادیر بسیار بزرگتری را داشته باشد. به‌ویژه که فشارخون بالا در بیماران مبتلا به اترواسکلروسیس بسیار شایع است. همچنین نتایج نشان می‌دهد که وجود پوشش فوقانی کاهش قابل توجه روند آزادسازی داروی آبگریز پاکلیتاکسل را به دنبال دارد. همچنین افزایش ضخامت و کاهش ضریب نفوذ پلیمر سرعت آزادسازی را کاهش می‌دهد. واحدی و همکاران [20] در مطالعه خود علاوه بر بررسی عمق جراحت، اهمیت جریان پلاسما در شرایط طبیعی کارکرد قلب در حالت ضربانی و همچنین اهمیت وجود پوشش فوقانی (به عنوان یکی از مشخصه‌های طراحی پلیمر) را مورد ارزیابی قرار دادند. آن‌ها اهمیت عمق نفوذ را در درجه اول قرار دادند. در این پژوهش مشاهده شد که ترم جابجایی از اهمیت قابل‌توجهی برخوردار است و وجود پوشش فوقانی برای داروی آبدوستی چون هپارین از اهمیت چندانی برخوردار نیست. با مشاهده تخلیه بسیار سریع و انفجاری هپارین در زمان‌های اولیه فرآیند، واحدی و ولی‌پور [22] قرار دادن یک پوشش فوقانی اضافی در میان پلیمر را پیشنهاد کردند. نتایج از تغییر اندک در توزیع غلظت هپارین درون بافت حکایت داشت. بنابراین در طراحی هیدروژل حاوی هپارین استفاده از پوشش فوقانی چندان تاثیر گذار نخواهد بود. لازم به‌ذکر است که در کلیه این مطالعات دارو بصورت مخزنی از مایع مدل‌سازی شده است. از آن‌جا که لایه نشانی دارو بر روی استنت در فاز جامد صورت می‌گیرد. لازم است تا تاثیر تغییر فاز دارو از جامد به مایع بررسی شود. پونترلی و همکاران [23] با مطالعه تغییر فاز دارو درون پلیمر شبیه‌سازی هپارین را به مدت 115 ساعت انجام دادند. آن‌ها کلیه لایه-های رگ را در نظر گرفتند و با فرضیات بسیاری همچون صرف‌نظر از حرکت پلاسما و مصرف دارو، معادله نفوذ غیردائم را حل کردند. استوکیومتری واکنش در نظر گرفته شده در این مطالعه دو مرحله‌ای است. چنین فرضی در مطالعات دیگری نیز در نظر گرفته شده است [25،24]. شازلی و همکاران [26] و فردوس و همکاران [27] استوکیومتری پنج مرحله‌ای واکنش در

[1] Wall-free
[2] Lumen-wall
[3] Multi-layered structure

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-03-29]

[DOR: 20.1001.1.10275940.1396.17.3.17.1]

پلیمر حاوی داروی آبگریز را شبیه‌سازی کردند. در این مطالعه با استفاده از روش سیال-دیواره رهایش داروی پاکلیتاکسل شبیه‌سازی شد.

در این مطالعه مدل‌سازی دوفازی برای داروی موجود در پلیمر با مدل‌سازی تک‌فاز مقایسه شده و اهمیت آن ارزیابی می‌شود. به‌منظور بررسی میزان تاثیر این تبدیل فاز سه مقدار مختلف برای مشخصه تغییر فاز در نظر گرفته شده است. همچنین به‌طور همزمان اهمیت اضمحلال دارو توسط وازاوازوروم از لایه ادونتیس و متابولیسم دارو توسط سلول‌های موجود در لایه مدیا مدنظر قرار گرفته شده است. در این مطالعه جریان سیال میان بافتی بصورت ضربانی در شبیه‌سازی حضور دارد. رگ آسیب‌دیده با ساختار متخلخل چندلایه به مدت 115 ساعت شبیه‌سازی می‌شود تا امکان مقایسه با نتایج پژوهش‌های موجود حفظ شود.

2- مدل مفهومی

استنت یک لوله مشبک ساخته شد از مواد مختلفی همچون فولاد ضدزنگ و آلیاژهای حافظه‌دار است. دارو با بیشترین غلظت یعنی با مقدار $\tilde{C}^0$ در فاز جامد درون پوشش لانه‌زنبوری ژل پلیمری (لایه $\tilde{L}_1$ در شکل 1) به ضخامت $5\mu m$ بارگذاری و درنهایت بر روی سطح استنت لایه‌نشانی انجام می‌شود. پس از قرارگیری استنت در محل گرفتگی فرآیند تبدیل فاز با گذشت زمان شروع می‌شود. دارو رفته‌رفته در پلاسما (فاز سیال) حل‌شده و با ایجاد حفره‌هایی در پلیمر به درون رگ راه پیدا می‌کند. مقطع شریان کرونری تقریبا گرد بوده و قطر $3mm$ را دارا می‌باشد. می‌توان از تغییرات محیطی خواص صرف‌نظر کرده و هندسه را به دو بعد تقلیل داد. همچنین به دلیل کوتاه بودن طول استنت با صرف‌نظر از تغییرات محوری رگ می‌توان هندسه را به یک‌بعدی کاهش داد. علاوه بر این به‌دلیل باریک بودن نسبت ضخامت دارو به شعاع شریان کرونری [20] استفاده از دستگاه مختصات کارتزین کار منطقی است [25-21,18,7]. اگرچه میزان آسیب‌دیدگی رگ و عمق جراحت در عمل مشخص نیست و سبب بوجود آمدن مدل‌های مختلفی را فراهم نموده است ولی گزارشات از احتمال بالای تخریب لایه‌های اندوتلیوم، اینتیما و لایه الاستیک داخلی (درمجموع به ضخامت $14\mu m$) در طی آنژیوپلاستی خبر می‌دهند [26,1]. هندسه مدل مفهومی به‌گونه‌ای تنظیم شده است که پلیمر را در تماس مستقیم با مدیا قرار می‌دهد. بنابراین دامنه محاسباتی مطابق "شکل 1" از سه لایه محیط متخلخل شامل پلیمر، مدیا و ادونتیس با ابعاد و خواص هیدرولیکی متفاوت که به لحاظ ماکروسکوپیک همگن هستند تشکیل شده است. لایه‌ها به‌گونه‌ای در کنار یکدیگر قرار گرفته اند که لایه iام در بازه $[\tilde{x}_{i-2} - \tilde{x}_{i-1}]$ قرار گرفته و $\tilde{x}_{-1}$ سطح استرات را نشان می‌دهد در پایه‌ریزی معادلات حاکم از تئوری محیط‌های متخلخل استفاده می‌شود. با توجه به تاثیر اندک پوشش فوقانی در مورد داروی هپارین به‌منظور کاهش پیچیدگی‌های مسئله پوشش فوقانی از مدل مفهومی حذف می‌گردد [20]. در صورت استفاده از مدل دوفازی، پلیمر در هر لحظه فازهای سیال و جامد را به‌صورت یک‌جا در بر دارد بنابراین در هر لحظه دو پروفیل غلظت در پلیمر خواهیم داشت.

3- مدل ریاضی

در این بخش معادلات حاکم پایه‌ریزی شده برمبنای تئوری محیط‌های متخلخل و براساس مدل مفهومی توسعه داده شده‌اند. همچنین شرایط مرزی و اولیه متناسب با فیزیک مسئله در نظر گرفته می‌شود. با توجه به مدل مفهومی می‌توان فرضیات حاکم بر مسئله را به‌صورت زیر خلاصه کرد.

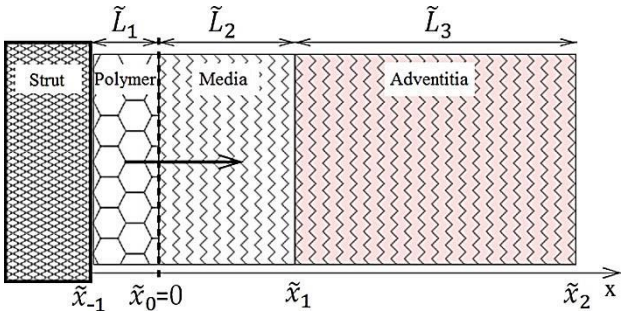


Fig. 1 Schematic representation of one-dimensional injured coronary artery [20]

شکل 1 طرحواره یک‌بعدی شریان کرونری آسیب‌دیده [20]

- سطح استرات غیرتراوا است، به‌طوری که پلاسما از آن عبور نمی‌کند.
- جریان پلاسما فقط در لایه مدیا وجود دارد.
- نوسانات فشار خون درون مجرا به‌صورت سینوسی مدل‌سازی می‌شوند.
- از دستگاه مختصات کارتزین یک‌بعدی برای دامنه محاسباتی استفاده شد.
- جداره رگ آسیب دیده به‌صورت دو لایه متخلخل همگن مدل می‌شود.
- پوشش حاوی دارو به‌صورت دوفازی مدل‌سازی می‌شود.
- واکنش دارو در لایه‌های مدیا و وازاوازوروم به‌صورت ترم خطی در نظر گرفته شده‌است.
- پوشش فوقانی در مدل‌سازی حضور ندارد.
- خواص هیدرولیکی رگ در کلیه لایه‌ها ثابت در نظر گرفته می‌شود.

3-1- معادلات حاکم

معادلات بقای جرم در سه لایه پلیمر، مدیا و ادونتیس و معادله نفوذ فشار در لایه مدیا براساس مدل مفهومی و فرضیات ارایه شده باید حل شوند. معادلات (1)، (2) و (3) معرف تغییر فاز دارو در پلیمر می‌باشند. از آن‌جا که پلیمر یک‌بار بصورت دوفازی و یک‌بار بصورت تک‌فاز در نظر گرفته می‌شود. در حالت دوفازی با توجه به در نظر گرفتن تبدیل فاز در پلیمر دو معادله (1) و (2) یکی برای فاز جامد و یکی برای فاز مایع که به‌صورت جفت شده می‌باشند به‌طور همزمان حل می‌شوند [23]. در حالت تک فاز بجای معادلات (1) و (2)، تنها معادله (3) که معرف بقای جرم در پلیمر می‌باشد حل می‌شود [20]. با توجه به آن‌که ضخامت پلیمر در برابر دیواره رگ بسیار کم است و استرات از عبور جریان پلاسما به درون پلیمر جلوگیری می‌کند، لذا جریان درون پلیمر قابل صرف‌نظر کردن است.

$$\frac{\partial \tilde{c}_1^s}{\partial \tilde{t}} + \frac{\rho_1}{\tilde{t}_1}\left(\tilde{c}_1^s - \frac{\tilde{c}_1^f}{(k\varepsilon)_1}\right) = 0 \quad , \ \tilde{x}_{-1} \le \tilde{x} < 0 \quad (1)$$

$$\frac{\partial \tilde{c}_1^f}{\partial \tilde{t}} - D_1^f \frac{\partial^2 \tilde{c}_1^f}{\partial \tilde{x}^2} - \frac{(k\varepsilon)_1}{\tilde{t}_1}\left(\tilde{c}_1^s - \frac{\tilde{c}_1^f}{(k\varepsilon)_1}\right) = 0 \ , \ \tilde{x}_{-1} \le \tilde{x} < 0 \quad (2)$$

$$\frac{\partial \tilde{c}_1^f}{\partial \tilde{t}} - D_1^f \frac{\partial^2 \tilde{c}_1^f}{\partial \tilde{x}^2} = 0 \quad , \ \tilde{x}_{-1} \le \tilde{x} < 0 \quad (3)$$

$\tilde{t}_1$ مشخصه زمانی تبدیل فاز است به‌طوری که کاهش این مقدار موید افزایش شدت تغییر فاز است. ρ_1 مقدار ثابتی است که نسبت تخلخل فاز سیال به جامد را نشان می‌دهد و توسط رابطه $(k\varepsilon)_1/(1-(k\varepsilon)_1)$ قابل‌محاسبه است [23].

وجود اختلاف فشار در دو سمت لایه مدیا باعث برقرار شدن جریان

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.10275940.1396.17.3.17.1]

پلاسما می‌شود که تاثیر نسبتا قابل‌توجهی را بر سینتیک رهایش دارو دارد [20]. اثر متابولیسم دارو با سلول‌های موجود در لایه مدیا توسط ترم چاه مدل‌سازی می‌شود [13,12,7].

$$\frac{\partial \tilde{c}_2^f}{\partial \tilde{t}} - D_2^f \frac{\partial^2 \tilde{c}_2^f}{\partial \tilde{x}^2} + (1-\sigma_f)\tilde{u}(\tilde{x},\tilde{t})\frac{\partial \tilde{c}_2^f}{\partial \tilde{x}} + \beta \tilde{c}_2^f = 0 \quad , 0 \le \tilde{x} < \tilde{x}_1 \quad (4)$$

حضور وازاوازوروم و مویرگ‌ها در لایه ادونتیس به‌دلیل ایجاد شرایط مصرف دارو، به‌صورت ترم چاه مدل‌سازی می‌شوند [21,8].

$$\frac{\partial \tilde{c}_3^f}{\partial \tilde{t}} - D_3^f \frac{\partial^2 \tilde{c}_3^f}{\partial \tilde{x}^2} + \beta \tilde{c}_3^f = 0 \quad , \tilde{x}_1 \le \tilde{x} < \tilde{x}_2 \quad (5)$$

طبیعت ضربانی جریان خون درون مجرا و تاثیر آن بر جریان پلاسمای درون دیواره رگ لازمه حل معادله نفوذ فشار است. به همین منظور ابتدا توزیع فشار در لایه مدیا توسط رابطه (6) به‌دست می‌آید [20]. پس از آن به‌دست آوردن توزیع فشار توسط قانون دارسی توزیع سرعت محاسبه می‌شود.

$$\frac{\partial \tilde{p}}{\partial \tilde{t}} = \frac{\kappa}{\mu\lambda(\mathrm{k}\varepsilon)_2}\frac{\partial^2 \tilde{p}}{\partial \tilde{x}^2} \quad , 0 \le \tilde{x} < \tilde{x}_1 \quad (6)$$

$$\tilde{u}(\tilde{x},\tilde{t}) = \frac{-\kappa}{\mu}\frac{\partial \tilde{p}}{\partial \tilde{x}} \quad , 0 \le \tilde{x} < \tilde{x}_1 \quad (7)$$

3-2- شرایط اولیه و مرزی

شرایط اولیه و مرزی متناسب با مدل مفهومی برای حل معادلات (1-7) در زیر به تفکیک بیان‌شده‌اند.

3-2-1- شرایط اولیه

در مدل دوفازی هپارین در ابتدا به‌صورت جامد با غلظت $\tilde{C}_1^0$ درون پلیمر قرار دارد. در این لحظه هیچ دارویی در فاز مایع درون پلیمر وجود ندارد [23].

$$\tilde{c}_1^s(\tilde{x},0) = \tilde{C}^0 \quad , \tilde{x}_{-1} \le \tilde{x} < 0 \quad (8)$$

$$\tilde{c}_1^f(\tilde{x},0) = 0 \quad , \tilde{x}_{-1} \le \tilde{x} < 0 \quad (9)$$

در مدل تک فاز در ابتدا همه دارو به‌صورت مایع در پلیمر ذخیره شده است.

$$\tilde{c}_1^f(\tilde{x},0) = \tilde{C}^0 \quad , \tilde{x}_{-1} \le \tilde{x} < 0 \quad (10)$$

در شروع فرآیند هیچ دارویی درون دیواره رگ وجود ندارد.

$$\tilde{c}_i^f(\tilde{x},0) = 0 \quad , \quad i = 2,3 \quad , \tilde{x}_{i-2} \le \tilde{x} < \tilde{x}_{i-1} \quad (11)$$

توزیع خطی فشار در امتداد لایه مدیا از مقدار 100mmHg در فصل مشترک پلیمر-مدیا تا 30mmHg در فصل مشترک مدیا-ادونتیس به عنوان شرط اولیه برای حل معادله نفوذ فشار در نظر گرفته شده است. در حقیقت برای $\tilde{p}(0,\tilde{t})$ میانگین فشار خون در حالت ضربانی در نظر گرفته شده است [20].

$$\tilde{p}(\tilde{x},\tilde{t}) = \left(\frac{\tilde{p}(\tilde{L}_2,\tilde{t}) - \tilde{p}(0,\tilde{t})}{\tilde{L}_2}\right)\tilde{x} + \tilde{p}(0,\tilde{t}) \quad , \quad \tilde{t} = 0 \quad (12)$$

3-2-2-شرایط مرزی

استرات به دلیل تراوا نبودن از عبور پلاسما جلوگیری می‌کند، از این‌رو شار غلظت عبوری دارو در فاز مایع از سطح استرات صفر در نظر گرفته می‌شود.

$$D_1^f \frac{\partial \tilde{c}_1^f}{\partial \tilde{x}} = 0 \quad , \tilde{x} = \tilde{x}_{-1} \quad (13)$$

در انتهای لایه ادونتیس غلظت دارو صفر در نظر گرفته می‌شود [18].

$$\tilde{c}_3^f(\tilde{x},\tilde{t}) = 0 \quad , \tilde{x} = \tilde{x}_2 \quad (14)$$

به دلیل نزدیک بودن شریان کرونری به دریچه آئورت از رفتار فشار در دریچه آئورت استفاده شده است. رفتار نوسانی فشار توسط تابع سینوسی مدل‌سازی می‌شود [29].

$$\tilde{p}(\tilde{x},\tilde{t}) = 100 + 25\sin\left(2\pi\tilde{t}/\tilde{T}\right) \quad , \quad \tilde{x} = 0 \quad (15)$$

مقدار ثابت 100mmHg در این رابطه (مقدار متوسط تابع) بیانگر میانگین فشارهای سیستولیک و دیاستولیک است و از آنجا که مدت زمان هر سیکل قلبی در حدود 1s می‌باشد $\tilde{T}$ برابر 1 در نظر گرفته می‌شود [29].

در فصل مشترک مدیا-ادونتیس مقدار ثابت 30mmHg را به عنوان شرط مرزی در حل معادله فشار در نظر می‌گیریم [28,27].

$$\tilde{p}(\tilde{x},\tilde{t}) = 30 \quad , \quad \tilde{x} = \tilde{x}_1 \quad (16)$$

در حل معادلات بقای جرم برای فاز سیال دو شرط پیوستگی شار غلظت و برابری غلظت دارو‌ی موجود در میان حفره‌های محیط متخلخل در هر دو فصل مشترک پلیمر-مدیا و مدیا-ادونتیس برقرار است. از آن‌جا که ترم جابجایی فقط در لایه مدیا وجود دارد برابری شار انتقال جرم در فصل مشترک‌ها با دو عبارت مختلف بیان می‌شوند. بدین ترتیب در فصل مشترک پلیمر-مدیا دو معادله (17) و (18) و در فصل مشترک مدیا-ادونتیس دو معادله (19) و (20) برقرار هستند.

$$\frac{\tilde{c}_1^f}{(\mathrm{k}\varepsilon)_1} = \frac{\tilde{c}_2^f}{(\mathrm{k}\varepsilon)_2} \quad , \quad \tilde{x} = 0 \quad (17)$$

$$-D_1^f \frac{\partial \tilde{c}_1^f}{\partial \tilde{x}} = -D_2^f \frac{\partial \tilde{c}_2^f}{\partial \tilde{x}} + (1-\sigma_f)\tilde{u}(\tilde{x},\tilde{t})\tilde{c}_2^f \quad , \quad \tilde{x} = 0 \quad (18)$$

$$\frac{\tilde{c}_2^f}{(\mathrm{k}\varepsilon)_2} = \frac{\tilde{c}_3^f}{(\mathrm{k}\varepsilon)_3} \quad , \quad \tilde{x} = \tilde{x}_1 \quad (19)$$

$$-D_2^f \frac{\partial \tilde{c}_2^f}{\partial \tilde{x}} + (1-\sigma_f)\tilde{u}(\tilde{x},\tilde{t})\tilde{c}_2^f = -D_3^f \frac{\partial \tilde{c}_3^f}{\partial \tilde{x}} \quad , \quad \tilde{x} = \tilde{x}_1 \quad (20)$$

3-3- بی‌بعدسازی معادلات

تا این‌جا متغیرهای موجود در معادلات حاکم و شرایط مرزی و اولیه همگی با قرار دادن علامت تیلد بر روی آن‌ها مشخص شدند. به‌منظور عمومی‌تر کردن نتایج بی‌بعدسازی معادلات توسط پارامترهای زیر انجام می‌شود. همچنین به‌منظور ساده کردن شکل ظاهری معادلات بدون بعد، متغیرها بدون علامت تیلد و به‌صورت غیرایتالیک هستند.

$$\mathrm{x} = \frac{\tilde{x}}{\tilde{L}_2+\tilde{L}_3}, \mathrm{L}_i = \frac{\tilde{L}_i}{\tilde{L}_2+\tilde{L}_3}, \mathrm{t} = \frac{D_{\max}}{\left(\tilde{L}_2+\tilde{L}_3\right)^2}\tilde{t}, \mathrm{c}_i = \frac{\tilde{c}_i}{\tilde{C}^0}$$

$$\sigma_i = \frac{(\mathrm{k}\varepsilon)_i}{(\mathrm{k}\varepsilon)_{\max}}, \mathrm{u}(\mathrm{x},\mathrm{t}) = \frac{\tilde{u}(\tilde{x},\tilde{t})}{U_{\mathrm{ref}}}, \mathrm{t}_1 = \frac{D_{\max}}{\left(\tilde{L}_2+\tilde{L}_3\right)^2}\tilde{t}_1$$

$$\Gamma = \frac{\kappa}{D_{\max}\mu\lambda(\mathrm{k}\varepsilon)_2}, \mathrm{Pe} = \frac{(1-\sigma_f)U_{\mathrm{ref}}\left(\tilde{L}_2+\tilde{L}_3\right)}{D_{\max}}, \gamma_i = \frac{D_i}{D_{\max}}$$

$$\mathrm{Da}_i = \frac{\beta_i\left(\tilde{L}_2+\tilde{L}_3\right)^2}{D_{\max}}, \mathrm{VV} = \frac{-\kappa\tilde{p}(\tilde{x}_1,\tilde{t})}{\mu\left(\tilde{L}_2+\tilde{L}_3\right)^2 U_{\mathrm{ref}}}, \mathrm{p}(\mathrm{x},\mathrm{t}) = \frac{\tilde{p}(\tilde{x},\tilde{t})}{\tilde{p}(\tilde{x}_1,\tilde{t})}$$

U_{ref} ظاهر شده در بی‌بعدسازی معادله دارسی سرعت ثابتی است که با اعمال معادله دارسی بر شرط اولیه پروفیل فشار محاسبه می‌شود. Da عدد بدون بعد دامکهلر حاصل از ترم چاه موجود در لایه ادونتیس است. همچنین $\tilde{p}(\tilde{x}_1,\tilde{t})$ مقدار ثابتی است که فشار در فصل مشترک مدیا-ادونتیس می‌باشد. با اعمال پارامترهای بدون بعد به معادلات (1) تا (20) معادلات بدون بعد بصورت زیر بازنویسی می‌شوند.

$$\frac{\partial \mathrm{c}_1^s}{\partial \mathrm{t}} + \frac{\rho_1}{\mathrm{t}_1}\left(\mathrm{c}_1^s - \frac{\mathrm{c}_1^f}{(\mathrm{k}\varepsilon)_1}\right) = 0 \quad , \mathrm{x}_{-1} \le \mathrm{x} < 0 \quad (21)$$

$$\frac{\partial \mathrm{c}_1^f}{\partial \mathrm{t}} - \gamma_1\frac{\partial^2 \mathrm{c}_1}{\partial \mathrm{x}^2} - \frac{\rho_1}{\mathrm{t}_1}\left(\mathrm{c}_1^s - \frac{\mathrm{c}_1^f}{(\mathrm{k}\varepsilon)_1}\right) = 0 \quad , \mathrm{x}_{-1} \le \mathrm{x} < 0 \quad (22)$$

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-03-29]

[DOR: 20.1001.1.10275940.1396.17.3.17.1]

$$\frac{\partial c_1^f}{\partial t} - \gamma_1 \frac{\partial^2 c_1}{\partial x^2} = 0 \quad , \quad x_{-1} \le x < 0 \quad (23)$$

$$\frac{\partial c_2^f}{\partial t} - \gamma_2 \frac{\partial^2 c_2^f}{\partial x^2} + Pe\, u(x,t) \frac{\partial c_2^f}{\partial x} + Da_2\, c_2^f = 0, \quad 0 \le x < x_1 \quad (24)$$

$$\frac{\partial c_3^f}{\partial t} - \gamma_3 \frac{\partial^2 c_3^f}{\partial x^2} + Da_3\, c_3^f = 0 \quad , \quad x_1 \le x < x_2 \quad (25)$$

$$\frac{\partial p}{\partial t} = \Gamma \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} \quad , \quad 0 \le x < x_1 \quad (26)$$

$$u = VV \frac{\partial p}{\partial x} \quad , \quad 0 \le x < x_1 \quad (27)$$

$$c_1^s(x,0) = 1 \quad , \quad x_{-1} \le x < 0 \quad (28)$$

$$c_1^f(x,0) = 0 \quad , \quad x_{-1} \le x < 0 \quad (29)$$

$$c_1^f(x,0) = 1 \quad , \quad x_{-1} \le x < 0 \quad (30)$$

$$c_i^f(x,0) = 0 \qquad i = 2,3 \quad , \quad x_{i-2} \le x < x_{i-1} \quad (31)$$

$$p(x,0) = \big(p(x_1,t) - p(0,t)\big)\left(\frac{L_2 + L_3}{L_2}\right) x \quad , \quad 0 \le x < x_1 + p(0,t) \quad (32)$$

$$\gamma_1 \frac{\partial c_1^f}{\partial x} = 0 \quad , \quad x = x_{-1} \quad (33)$$

$$c_3^f(x,t) = 0 \quad , \quad x = x_2 \quad (34)$$

$$p(x,t) = 3.33 + 0.833 \sin\left(\frac{2\pi t}{12\times10^{-8}}\right) \quad , \quad x = 0 \quad (35)$$

$$p(x,t) = 1 \quad , \quad x = x_1 \quad (36)$$

$$\frac{c_1^f}{\sigma_1} = \frac{c_2^f}{\sigma_2} \quad , \quad x = 0 \quad (37)$$

$$-\gamma_1 \frac{\partial c_1^f}{\partial x} = -\gamma_2 \frac{\partial c_2^f}{\partial x} + Peu(x,t) c_2^f \quad , \quad x = 0 \quad (38)$$

$$\frac{c_2^f}{\sigma_2} = \frac{c_3^f}{\sigma_3} \quad , \quad x = x_1 \quad (39)$$

$$-\gamma_2 \frac{\partial c_2^f}{\partial x} + Peu(x,t) c_2^f = -\gamma_3 \frac{\partial c_3^f}{\partial x} \quad , \quad x = x_1 \quad (40)$$

معادلات (21) تا (40) با استفاده از خواص هیدرولیکی و مکانیکی نشان داده شده در جدول 1 قابل‌حل هستند. بدین ترتیب معادلات به همراه شرایط مرزی و اولیه آماده حل هستند.

4- روش حل مسئله

با توجه به نوسانی بودن فشار در فصل مشترک پلیمر-مدیا و پیچیدگی معادلات و شرایط مرزی، حل مسئله به روش تحلیلی دشوار بوده و عملا غیرممکن می‌باشد، لذا حل معادلات به روش عددی حجم محدود توسط برنامه‌نویسی به زبان فرترن انجام می‌شود.

4-1- تولید شبکه

با توجه به شرایط اولیه حاکم بر مسئله، در ابتدای فرآیند به دلیل وجود اختلاف شدید غلظت در دو سمت فصل مشترک پلیمر-مدیا تغییر ناگهانی در غلظت رخ می‌دهد. بنابراین با به‌کار بردن تصاعد هندسی با قدر نسبت‌های متفاوت تولید شبکه به‌صورت غیریکنواخت به‌گونه‌ای که تراکم سلول‌های محاسباتی در هر دو فصل مشترک بالا باشد در دستور کار قرار گرفت.

4-2- روش گسسته‌سازی

کلیه معادلات حاکم توسط روش حجم محدود گسسته شده و بر روی حجم کنترل نشان داده شده در "شکل 3" حل شدند. کلیه خواص در مرکز سلول‌ها اندازه‌گیری می‌شوند. پدیده نفوذ که شامل مشتق مرتبه دوم مکان می‌باشد توسط روش اختلاف مرکزی با دقت مرتبه دوم و ترم‌های شامل مشتق زمانی به روش کاملا صریح مرتبه اول در معادلات گسسته شده‌اند. محدودیت این روش در گسسته‌سازی ترم زمان توسط چهار شرط همگرایی در رابطه (41) بیان می‌شود. برای اطمینان از همگرا شدن حل معادلات (21)-(26) ابعاد شبکه و گام زمانی باید به‌گونه‌ای انجام شوند که این اعداد کمتر از 0.5 باشند.

$$Courant_i = \frac{\gamma_i \Delta t}{\Delta \delta} \; ; \quad Courant_p = \frac{\Gamma \Delta t}{\Delta \delta} \quad (41)$$

در این رابطه Δt، Δ و δ به ترتیب گام زمانی، عرض سلول و فاصله مرکز تا مرکز دو سلول مجاور را نشان می‌دهند. به دلیل کوپل نبودن معادلات حاکم روند حل به این گونه است که برای هر گام زمانی، به ترتیب معادله نفوذ فشار (معادله (26)) و سپس معادله دارسی (معادله (27)) برای لایه مدیا حل می‌شوند. پس از مشخص شدن عدد پکلت، در همان گام زمانی معادلات (21) تا (25) برای محاسبه غلظت حل می‌شوند. بدین ترتیب حل مسئله با همین روند تا رسیدن به زمان 115h ادامه پیدا می‌کند [20].

4-3-اعتبارسنجی

به‌منظور ارزیابی صحت کد نوشته‌شده کلیه فرضیات استفاده شده توسط پونترلی و همکاران [23] در شبیه‌سازی در نظر گرفته شدند. بدین منظور کلیه لایه‌های رگ از اندوتلیوم تا ادونتیس شبیه‌سازی شدند و از ترم‌های جابجایی و واکنشی دارو صرف‌نظر شد. با در نظر گرفتن مقادیر یکسان برای پارامترهای حاکم بر مسئله کلیه نتایج بازتولید شدند که به‌دلیل تعداد زیاد لایه‌ها تنها تغییرات جرم در لایه مدیا مورد ارزیابی قرار گرفته شده است. "شکل 2" انطباق خوب نتایج را به‌صورت بصری نشان می‌دهد. سپس برنامه در چند شبکه با تعداد سلول‌های مختلف اجرا شد و بیشینه مقدار دارویی که توسط لایه مدیا تجربه می‌شود به‌عنوان معیار دقت کد در نظر گرفته شد. جزییات استقلال از شبکه در جدول 2 نشان داده شده است. پس از انتخاب شبکه موردنظر، معادلات حاکم بر مسئله با توجه به مدل مفهومی ارائه شده

جدول 1 خواص هیدرولیکی و مکانیکی لایه‌های مورد مطالعه [20].

Table 1 Hydraulic and mechanical properties of all investigated layers [20].

پارامترها	لایه‌ها		
	پلیمر	مدیا	ادونتیس
D	10^{-14}	7.7×10^{-12}	12×10^{-12}
L	5×10^{-6}	200×10^{-6}	9800×10^{-6}
ε	0.1	0.61	0.85
k	1	1	1
σ_f	-	0.8836	-
κ	-	2×10^{-18}	-
β	-	3×10^{-4}	3×10^{-4}
μ	-	0.72×10^{-3}	-
λ	-	4.5398	-
U_{ref}	-	1.296×10^{-7}	-

جدول 2 نتایج حاصل از مطالعه شبکه

Table 2 The results of grid study

تعداد سلول‌های شبکه	اجراها		
	1	2	3
پلیمر	50	70	130
اندوتلیوم	15	20	54
اینتیما	20	30	84
لایه الاستیک داخلی	7	10	22
مدیا	300	400	1720
ادونتیس	400	500	1650
$m_{media}(t^*)$	7.2421	7.2772	7.3006
درصد تغییرات (٪)	-	0.4831	0.3196

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.10275940.1396.17.3.17.1]

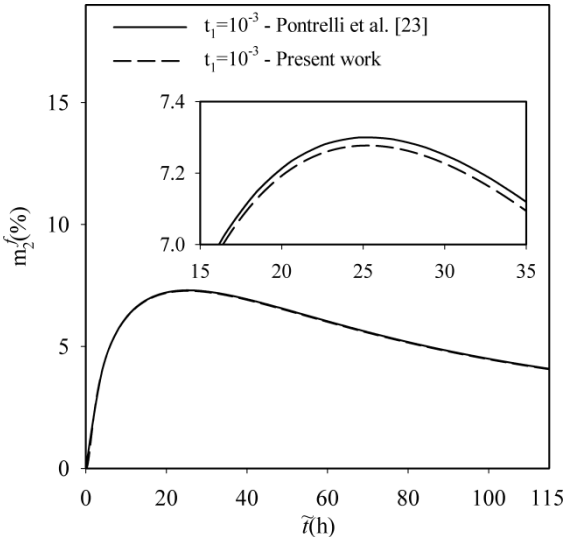


Fig. 2 Comprising mass profiles between present numerical results and analytical result of Pontrelli et al. [23] during 115h.

شکل 2 مقایسه پروفیل‌های جرم نتایج عددی حاضر و نتایج تحلیلی پونترلی و همکاران [23] در مدت 115 ساعت.

در بخش 2 و فرضیات استفاده شده در بخش 3 حل شدند.

5- نتایج و بحث

نتایج برنامه توسعه داده شده در پنج بخش پیش رو تقسیم شده و به تفکیک بیان می‌شوند. سه بخش اول مربوط به پروفیل‌های غلظت می‌باشد. اهمیت در نظر گرفتن تغییر فاز دارو در پلیمر در دو حالت شامل فرض تک‌فاز و مدل دقیق‌تر و نزدیک به واقعیت دوفازی به‌طور جداگانه بررسی می‌شود. بدین ترتیب فرض تک‌فاز بودن مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. علاوه بر این برای مدل دوفازی سه مقدار 10^{-2} ، 10^{-3} و 10^{-8} برای مشخصه تغییر فاز (t_1) در نظر گرفته شده است تا بدین ترتیب حساسیت فارماکوکینتیک دارو به این پارامتر برآورد شود. پروفیل‌های غلظت در این چهار حالت در شرایط با و بدون ترم واکنشی ترسیم می‌شوند تا بدین ترتیب اثر اضمحلال دارو نیز بررسی شود. این هشت حالت مختلف در سه زمان 1h، 57h و 115h محاسبه و ترسیم می‌شوند. لازم به توضیح است که پارامتر غلظت، جرم و مختصه مکانی همگی بدون‌بعد هستند و نمودارهای توزیع غلظت به‌صورت بدون‌بعد ترسیم شده‌اند. اما در قسمت‌های 5-4 و 5-5 تغییرات جرم بدون بعد در مقابل زمان بعد دار ترسیم شده‌است.

5-1- اثر تبدیل فاز و اضمحلال دارو بر توزیع غلظت دارو درون لایه مدیا

از "شکل 4a" به خوبی دیده می‌شود که در صورت استفاده از مقدار بزرگ t_1 یعنی مقدار 10^{-2} به عنوان کندترین حالت تبدیل فاز، پس از گذشت زمان 1h از شروع فرآیند تقریبا هنوز هیچ دارویی موفق به ورود به مدیا نشده است.

در این شکل همچنین دیده می‌شود که با کاهش t_1 سطح غلظت دارو افزایش می‌یابد. این روند تا اواسط دوره رهایش، یعنی 57 ساعت پس از شروع فرآیند که در "شکل 4b" نشان داده شده است حفظ می‌شود اما در "شکل 4c" شاهد این روند نیستیم. با دنبال کردن تغییرات پروفیل‌ها نسبت به زمان و مقایسه توزیع غلظت "شکل 4a، 4b و 4c" دیده می‌شود که با گذشت زمان هم در حالت حضور ترم واکنشی و هم در نبود آن پروفیل‌ها به یکدیگر نزدیک‌تر می‌شوند. بنابراین تاثیر تغییر فاز دارو به زمان بستگی دارد و در زمان آغاز فرآیند بسیار بیشتر از زمان‌های پایانی است.

اهمیت ترم واکنشی که معرف خروج دارو از طریق وازاوزوروم و ورود دارو به درون پروتئین موجود در بافت و متابولیزه شدن آن می‌باشد سبب کاهش نسبتا قابل‌توجهی در غلظت می‌شود. نکته جالب توجه در ترم واکنشی دارو این است که با افزایش t_1 و بالا رفتن سطح غلظت، فاصله بین پروفیل‌ها در شرایط با و بدون ترم واکنشی بیشتر می‌شود. به‌عبارت دیگر هرچه میزان غلظت دارو بیشتر باشد، شدت اثر ترم واکنشی دارو نیز بیشتر می‌شود. این مسئله در "شکل 4a" که توزیع غلظت در لایه مدیا 1 ساعت پس از آغاز فرآیند را نشان می‌دهد به خوبی دیده می‌شود.

در نزدیکی $x = 0$ خمیدگی کوچکی در پروفیل غلظت دیده می‌شود که به دلیل وجود نوسانات فشار است. در حقیقت نوسانات سینوسی فشار در فصل مشترک پوشش- مدیا باعث ایجاد نوسانات در تغییر سرعت فیلتراسیون می‌شود که این اثر مستقیما به معادله بقای جرم منتقل می‌شود.

5-2- اثر تبدیل فاز و اضمحلال دارو بر توزیع غلظت دارو درون لایه ادونتیس

"شکل 5a" نشان می‌دهد که در زمان‌های اولیه انتخاب مقدار بزرگ برای مشخصه زمانی تغییر فاز سبب می‌شود تا غلظت در لایه ادونتیس نیز مشابه با لایه مدیا در سطح پایین‌تری قرار بگیرد. اما با گذشت زمان و با بررسی "شکل‌های 5a تا 5c" دیده می‌شود که این روند زودتر از مدیا از بین می‌رود به‌طوری که در اواسط دوره رهایش، یعنی در زمان 57h پروفیل‌های غلظت یکدیگر را قطع می‌کنند. میزان تاثیرگذاری استفاده از مدل دوفازی در زمان‌های ابتدایی قابل توجه است و شدت آن با گذشت زمان و با نزدیک شدن پروفیل‌های غلظت به یکدیگر کاهش می‌یابد. "شکل 5a" نشان می‌دهد که در کندترین حالت تغییر فاز دارو به‌قدری آهسته در پلاسما حل می‌شود که 1 ساعت پس از شروع فرآیند تقریبا هیچ دارویی وارد ادونتیس نشده است.

در خصوص اهمیت اثر اضمحلال دارو بر پروفیل غلظت لازم به ذکر است سطح غلظت مسئله تعیین کننده است به‌طوری که افزایش سطح غلظت دارو فاصله پروفیل‌ها در شرایط با و بدون ترم اضمحلال دارو را افزایش می‌دهد. این مسئله به‌خوبی در "شکل 5a" دیده می‌شود. بنابراین هر عاملی که سطح غلظت دارو را افزایش دهد می‌تواند اثر اضمحلال دارو را شدت ببخشد.

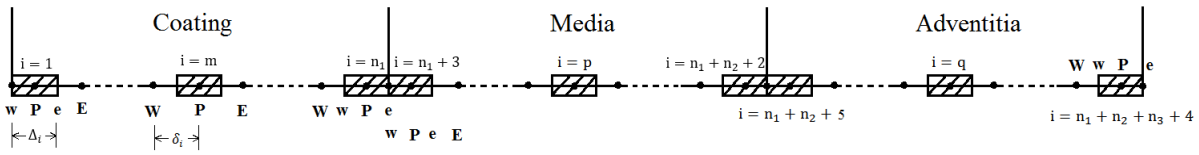


Fig. 3 Schematic representation of one-dimensional healthy coronary artery [20]

شکل 3 طرحواره یک‌بعدی از شریان کرونری سالم [20]

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.10275940.1396.17.3.17.1]

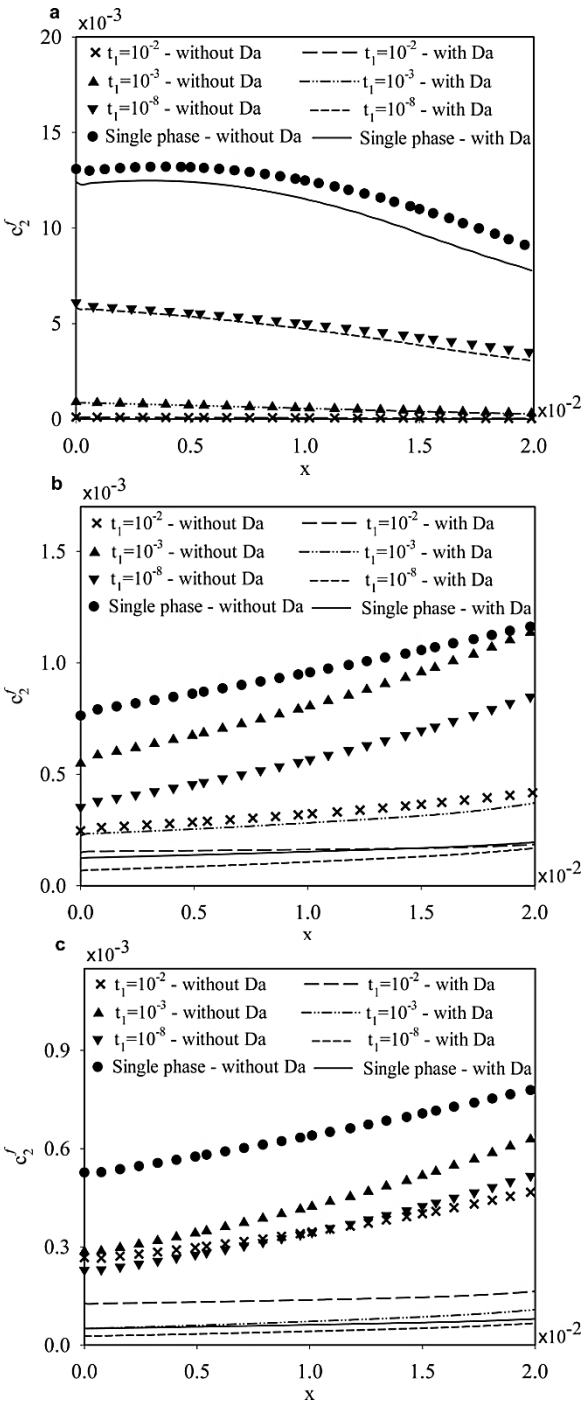


Fig. 4 Concentration distribution along media layer from injured coronary artery for single phase and two phases models at a) 1h, b) 57h, c) 115h, with and without drug consumption.

شکل 4 توزیع غلظت در لایه مدیا از شریان کرونری آسیب‌دیده برای مدل‌های تک‌فاز و دوفازی در زمان‌های a) 1h ساعت، b) 57h و c) 115h در شرایط با و بدون اضمحلال دارو.

5-3- اثر تبدیل فاز و اضمحلال دارو بر توزیع غلظت دارو درون پلیمر

پروفیل غلظت دارو در پلیمر در فاز مایع و جامد به ترتیب در "شکل‌های 6 و 7" ترسیم شده است. دارو از فاز جامد به مایع به‌طور بازگشت‌ناپذیر تبدیل می‌شود. بدین معنی که دارویی که به فاز مایع تبدیل می‌شود دیگر قادر نخواهد بود به فاز جامد تغییر فاز دهد. با دنبال کردن هر یک از پروفیل‌های موجود در "شکل 6" دیده می‌شود که سطح غلظت با گذشت زمان دائما در حال کاهش است. از طرفی با توجه به شرط اولیه غلظت دارو در فاز مایع مربوط به مدل دوفازی (معادله 29) که مقدار صفر را به توزیع اولیه دارو در فاز مایع نسبت می‌دهد، این مسئله نشان می‌دهد که بیشینه سطح غلظت در زمانی کمتر از 1 ساعت رخ داده است. بنابراین در هر سه مقدار در نظر گرفته

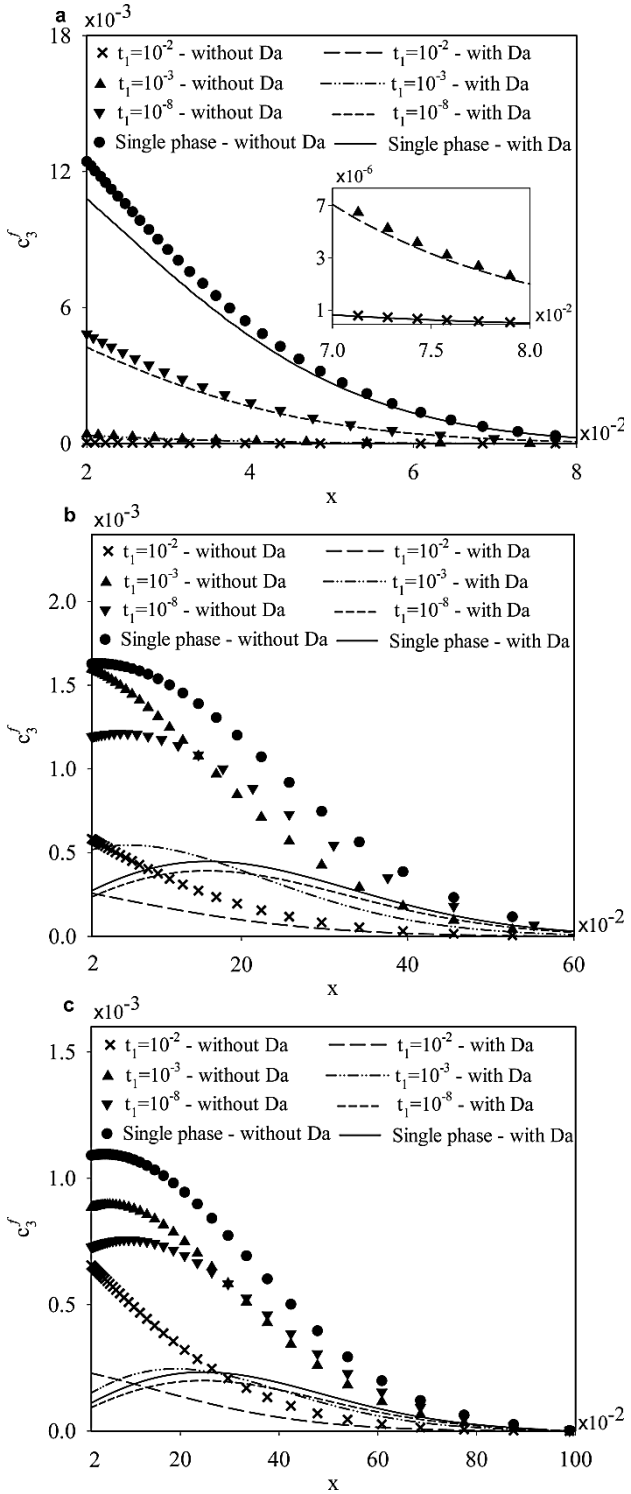


Fig. 5 Concentration distribution along adventitia layer from injured coronary artery for single phase and two phases models at a) 1h, b) 57h, c) 115h, with and without drug consumption.

شکل 5 توزیع غلظت در لایه ادونتیس از شریان کرونری آسیب‌دیده برای مدل‌های تک‌فاز و دوفازی در زمان‌های a) 1h ساعت، b) 57h و c) 115h در شرایط با و بدون اضمحلال دارو.

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-03-29]

[DOR: 20.1001.1.10275940.1396.17.3.17.1]

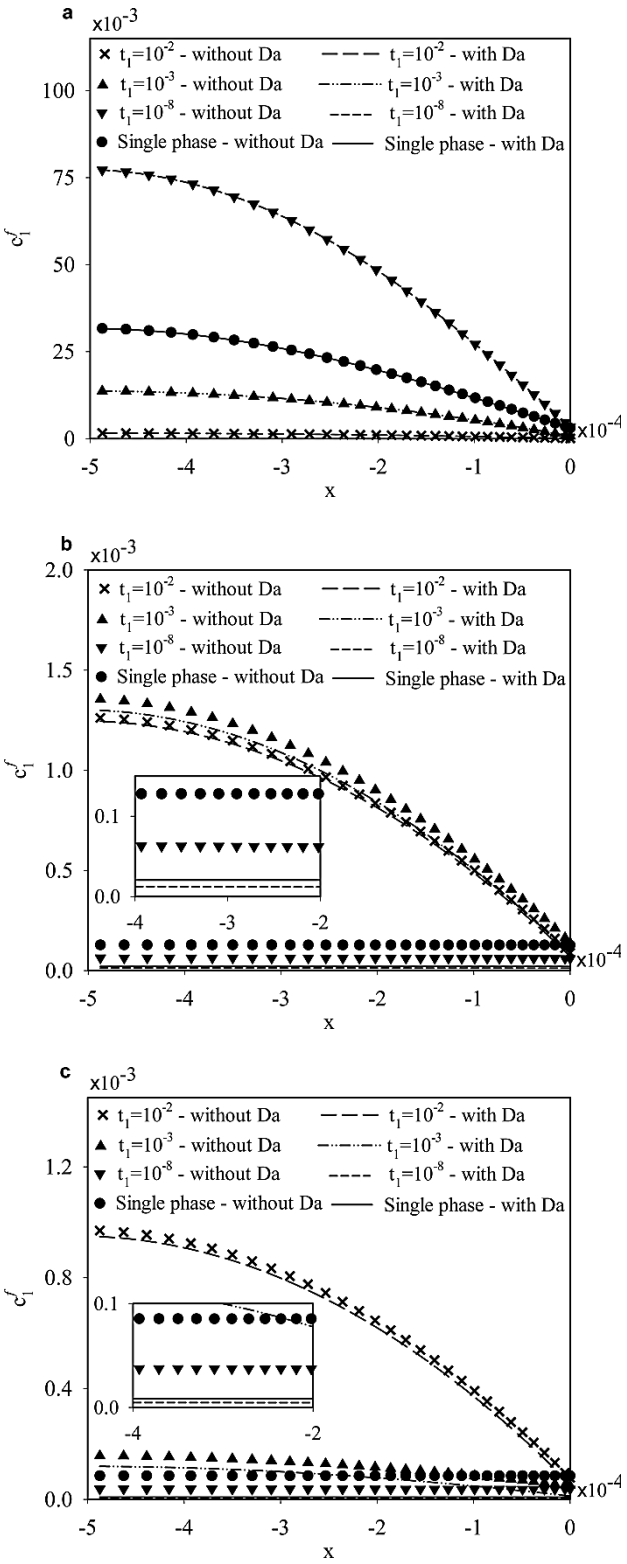


Fig. 6 Liquid concentration distribution into polymeric coating for single phase and two phases models at a) 1h, b) 57h, c) 115h, with and without drug consumption.

شکل 6 توزیع غلظت در فاز مایع درون پوشش پلیمری برای مدل‌های تک‌فاز و دوفازی در زمان‌های a) 1h ساعت، b) 57h و c) 115h در شرایط با و بدون اضمحلال دارو.

شده برای مشخصه تغییر فاز دارو در کمتر از 1 ساعت غلظت فاز مایع موجود در پلیمر به بیشینه مقدار خود می‌رسد. "شکل 6" سرعت بالای تخلیه دارو در مدل تک‌فاز را نیز نشان می‌دهد. "شکل‌های 6 و 7" نشان می‌دهند اگرچه اضمحلال دارو پروفیل‌های غلظت در لایه‌های مدیا و ادونتیس را بسیار تحت

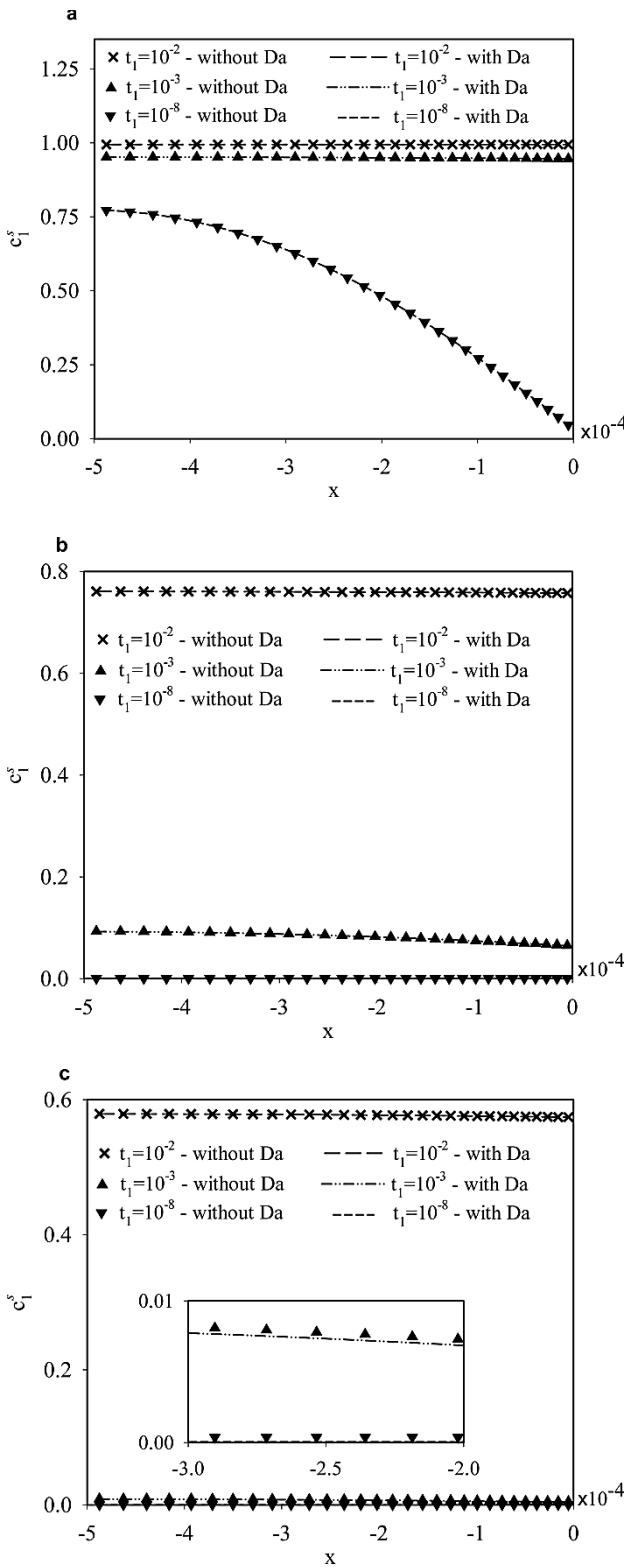


Fig. 7 Solid concentration distribution into polymeric coating for single phase and two phases models at a) 1h, b) 57h, c) 115h, with and without drug consumption.

شکل 7 توزیع غلظت در فاز جامد درون پوشش پلیمری برای مدل‌های تک‌فاز و دوفازی در زمان‌های a) 1h ساعت، b) 57h و c) 115h در شرایط با و بدون اضمحلال دارو

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-03-29]

[DOR: 20.1001.1.10275940.1396.17.3.17.1]

تاثیر خود قرار داد ولی از آن‌جا که تخلخل پلیمر کمتر از لایه مدیا بوده و این نسبت در حدود 0.16 می‌باشد، تاثیر ترم اضمحلال بر توزیع غلظت دارو درون پلیمر کمتر می‌شود. نکته بسیار جالب توجه در "شکل 7" اختلاف در سرعت کاهش سطح غلظت می‌باشد. به‌طوری که پس از گذشت نزدیک به 5 روز هنوز غلظت دارو به نصف مقدار اولیه خود نرسیده است.

5-4- اثر تبدیل فاز و اضمحلال دارو بر تغییرات جرم دارو درون دیواره رگ

در مطالعات دارویی مقدار داروی موجود در پلاسما به سه بازه بی‌اثر، موثر و سمی تقسیم می‌شود [32]. بدین ترتیب طراحان باید محدوده موثر داروها را مدنظر قرار داده و سعی کنند به نحوی میزان دارو را در بازه بین سمی و بی‌اثر کنترل کنند. در مطالعات پزشکی نمودارهای "شکل 8a و 8b" که به ترتیب تغییرات زمانی جرم داروی موجود در لایه‌های مدیا و ادونتیس را نشان می‌دهند بسیار شناخته شده هستند. با انتگرال‌گیری از پروفیل‌های غلظت می‌توان این نمودارها را ترسیم کرد. نتایج نشان می‌دهد در صورت استفاده از فرض تک‌فاز بودن دارو پس گذشت تقریبا 30 دقیقه داروی موجود در لایه مدیا به بیشینه مقدار 65% می‌رسد. از سوی دیگر با ورود سریع به لایه ادونتیس به‌سرعت از دسترس خارج می‌شود. آنچه در "شکل 8" بسیار حائز اهمیت است تاثیر قابل‌توجه مشخصه تغییر فاز بر جرم موجود در جداره رگ است، به‌گونه‌ای که با افزایش t_1 دارو آرام‌تر وارد مدیا و ادونتیس می‌شود. نکته جالب‌توجه در لایه مدیا این است که در نظر گرفتن مقدار 10^{-2} برای مشخصه تغییر فاز به قدری سرعت رهاسازی را کند می‌کند که پس از گذشت 115 ساعت از شروع فرآیند هنوز جرم دارو به نقطه بیشینه نرسیده است. در حقیقت زمان رسیدن به نقطه بیشینه جرم موجود در لایه مدیا با t_1 نسبت مستقیم دارد. نمودارهای موجود در "شکل 8" بر لزوم در نظر گرفتن اضمحلال دارو در شبیه‌سازی صحه می‌گذارند. این مسئله در "شکل 8b" به‌خوبی نشان داده شده است.

5-5- اثر تبدیل فاز و اضمحلال دارو بر تغییرات جرم دارو درون پلیمر

میزان جرم داروی موجود در پلیمر یکی دیگر از نتایج پرکاربرد از دید متخصصان قلب، طراحان پلیمر و داروسازان می‌باشد. با انتگرال‌گیری از پروفیل‌های غلظت در امتداد پلیمر می‌توان جرم دارو را محاسبه کرد. "شکل 9" تغییرات جرم دارو در فاز جامد و "شکل‌های 10a تا 10d" تغییرات جرم دارو در فاز مایع را نشان می‌دهند. نتایج نشان می‌دهند که با افزایش t_1 شدت تخلیه دارو از درون پلیمر کاهش می‌یابد. طراحی پلیمر به‌گونه‌ای که مشخصه تغییر فاز آن 10^{-2} باشد باعث می‌شود پس از گذشت 115 ساعت حدود 60% از دارو همچنان درون پلیمر باقی بماند و این در حالی است که در طراحی‌های دیگر در این زمان هیچ دارویی در محل ذخیره دارو وجود نخواهد داشت.

در "شکل‌های 10a تا 10d" دیده می‌شود که در زمان‌های ابتدایی به دلیل وجود اختلاف شدید غلظت بین فازهای مایع و جامد تبدیل فاز از جامد به مایع به‌سرعت اتفاق می‌افتد و غلظت دارو در فاز مایع به سرعت از مقدار صفر شروع به افزایش می‌کند. این افزایش ادامه دارد تا به نقطه بیشینه‌ای می‌رسد. مقدار بیشینه داروی موجود در فاز مایع با مشخصه تغییر فاز نسبت معکوس دارد، به‌طوری که با افزایش t_1 میزان بیشینه دارو در فاز مایع کاهش می‌یابد.

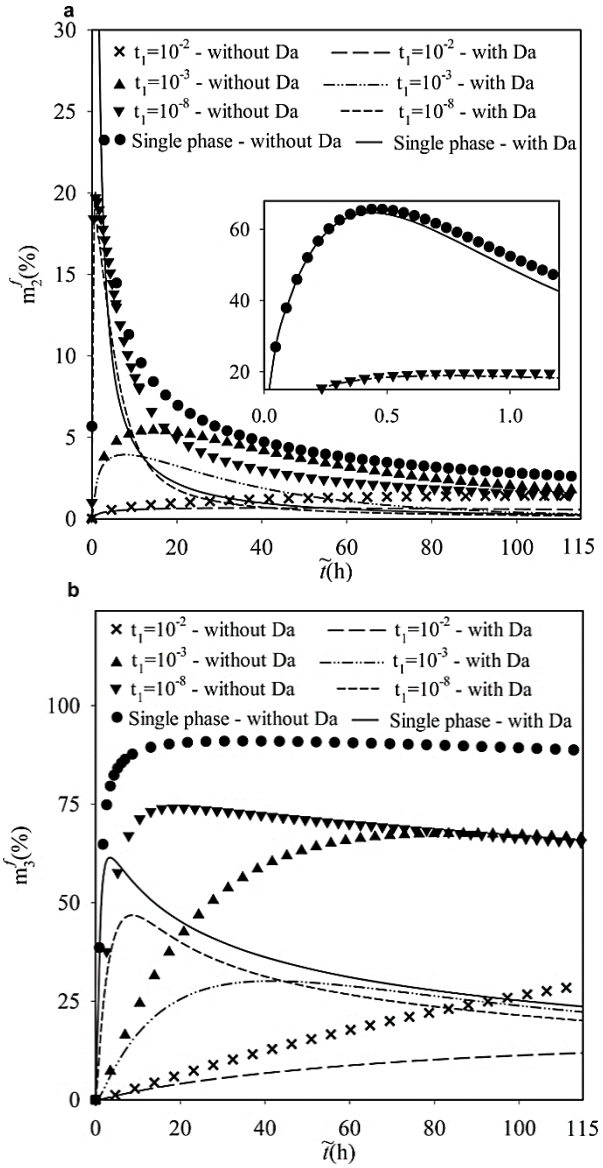


Fig. 8 Mass profiles in a) media and b) adventitia layers by passing 115h for single phase and two phases models with and without drug consumption.

شکل 8 پروفیل‌های جرم در لایه‌های a) مدیا، b) ادونتیس در مدت 115h برای مدل‌های تک‌فاز و دوفازی در شرایط با و بدون اضمحلال دارو.

در حقیقت همان‌طور که شکل 10a نشان می‌دهد با افزایش t_1 (کاهش سرعت تغییر فاز) دارو روند آرام‌تری را برای تخلیه دنبال می‌کند و جرم داروی در دسترس در فاز مایع برای نفوذ به لایه مدیا به آهستگی کاهش می‌یابد. همچنین از "شکل‌های 9 و 10" دیده می‌شود که اضمحلال دارو روند تخلیه پلیمر را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد. علت آن را می‌توان در شرط مرزی تساوی شار غلظت دارو در فاز مایع در فصل مشترک پلیمر-مدیا (معادله (38)) جستجو کرد. در حقیقت از آنجا که ضریب نفوذ دارو درون پلیمر 770 برابر کمتر از لایه مدیا است، این موضوع سبب می‌شود تا شیب غلظت دارو در فاز مایع در لایه پلیمر و در نزدیکی ناحیه فصل مشترک بسیار زیاد باشد؛ به طبع آن مقدار غلظت در این ناحیه و در کل زمان شبیه‌سازی بسیار پایین نگه داشته شود و بدین ترتیب تاثیر ضریب اضمحلال بر روند تخلیه پلیمر بسیار ناچیز می‌باشد.

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-03-29]

[DOR: 20.1001.1.10275940.1396.17.3.17.1]

6- نتیجه‌گیری

رفتار دارو در لایه‌های پلیمر، مدیا و ادونتیس در مدل‌های تک‌فاز و دوفازی در مجموع در چهار طراحی مختلف پلیمر مورد بررسی قرار گرفته شد. بعلاوه، اهمیت ترم واکنشی دارو درون ادونتیس که معرف متابولیسم دارو و خروج دارو است مورد ارزیابی قرار گرفت. در مدل‌سازی ریاضی از تئوری محیط‌های متخلخل استفاده شد و با به‌کار بردن مدل چندلایه طبیعت غیرهمگن بافت رگ از دید ماکروسکوپیک حفظ شد. هر لایه بصورت همگن با خواص متفاوت در نظر گرفته شدند و کلیه لایه‌ها و معادله کلی نفوذ-جابجایی-واکنشی به عنوان فرمولاسیون معرف فرآیند انتقال در دیواره رگ در نظر گرفته شد.

- نتایج به‌دست آمده حاکی از آن است که با در نظر گرفتن دو مقدار 10^{-2} و 10^{-8} به‌عنوان دو مقدار حدی از شدت تغییر فاز تغییرات جرم در لایه‌های مدیا و ادونتیس در ابتدا بسیار زیاد بوده و به مرور زمان کم می‌شود. در حقیقت زمان پارامتر تعیین‌کننده در میزان تاثیر تغییر فاز و اهمیت مدل‌سازی دوفازی است.
- در نظر گرفتن تغییر فاز در شبیه‌سازی امری اجتناب‌ناپذیر است. به‌گونه‌ای که میزان بیشینه دارو در مدیا را از حدود 68% در صورت تبدیل آنی فاز (در مدل تک‌لایه) به مقدار تقریبی 1% در کندترین شدت تغییر فاز (در مدل دوفازی) تغییر می‌دهد. البته لازم به‌ذکر است که مقادیر جرم دارو به‌صورت بدون بعد ارائه شده و هر دو مقدار براساس بارگذاری یکسان دارو به‌دست آمده‌اند.
- از آن‌جا که اجتناب از تغییر سریع جرم دارو درون رگ و وجود نقطه بیشینه با ارتفاع زیاد نامطلوب است، بنابراین با طراحی پلیمر براساس شدت آهسته تغییر فاز، 10^{-2}، می‌توان تغییرات زمانی دارو را به میزان قابل‌توجهی کنترل کرد. و غلظت را در محدوده درمانی نگه داشت. بدین ترتیب حساسیت دارویی استنت کاهش یافته و عملکرد بهتری خواهد داشت.
- طراحی پلیمر به‌گونه‌ای که برای t_1 مقدار کوچکی انتخاب شود اگرچه

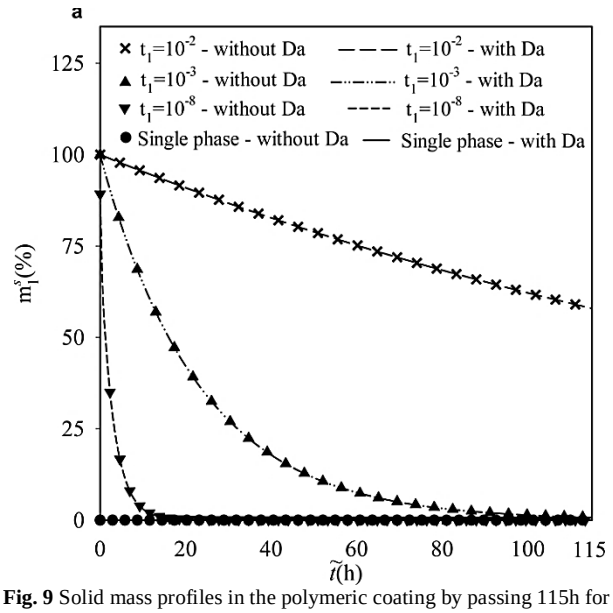


Fig. 9 Solid mass profiles in the polymeric coating by passing 115h for single phase and two phases models with and without drug consumption

شکل 9 پروفیل‌های جرم داروی موجود در پوشش پلیمری در فاز جامد طی مدت 115h برای مدل‌های تک‌فاز و دوفازی در شرایط با و بدون اضمحلال دارو

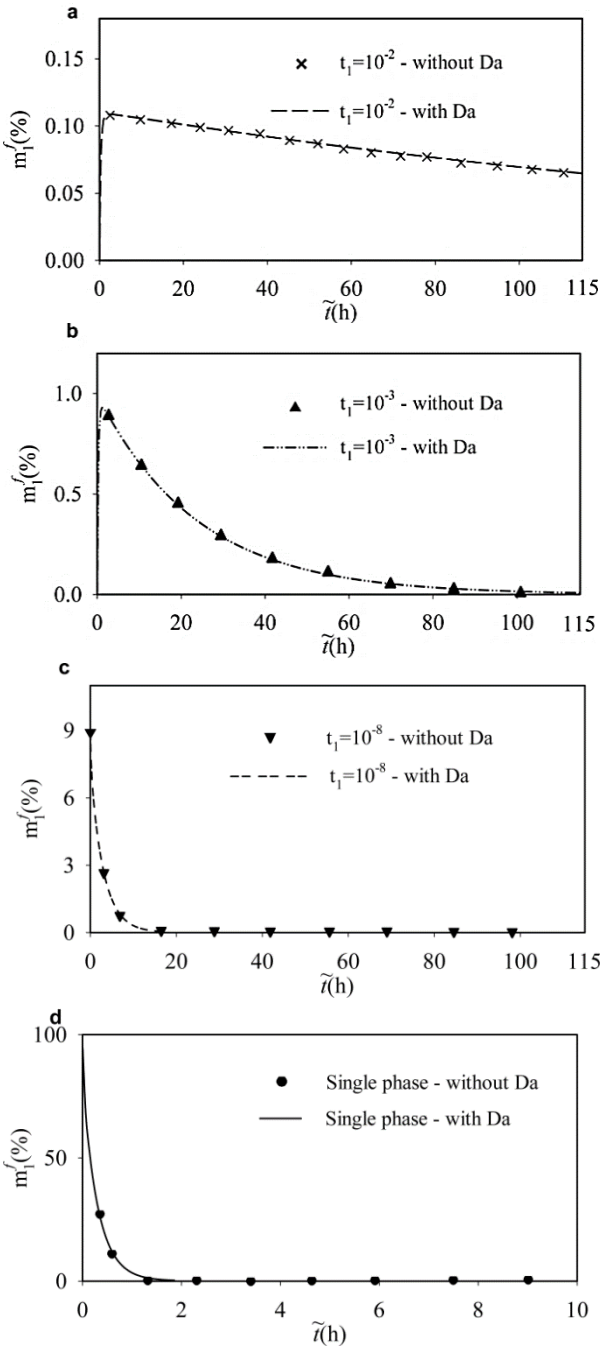


Fig. 10 Solid mass profiles in the polymeric coating by passing 115h for single phase and two phases models with and without drug consumption

شکل 10 پروفیل‌های جرم داروی موجود در پوشش پلیمری در فاز مایع طی مدت 115h برای مدل‌های تک‌فاز و دوفازی در شرایط با و بدون اضمحلال دارو

سبب ایجاد لختی زیادی در رهایش می‌شود اما می‌توان با طراحی پلیمر به‌صورت چندلایه این لختی را جبران کرد. این پیشنهاد به این شکل ارائه می‌شود که لایه اول در تماس با دیواره رگ دارای t_1 کوچک و لایه بعدی دارای t_1 بزرگی در نظر گرفته شود. بدین ترتیب داروی موجود در لایه اول با سرعت بیشتر رها شده و لختی زیاد لایه بعدی را جبران می‌کند.

- نتایج نشان می‌دهند که تاثیر وازاوزوروم و واکنش دارو در سلول‌های موجود در بافت رگ که به‌صورت ترم چاه در مدل‌سازی ظاهر می‌شوند

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.10275940.1396.17.3.17.1]

امری اجتناب‌ناپذیر است.

7- فهرست علائم

$\tilde{C}^0$	بیشینه غلظت موجود در پلیمر حاوی هپارین $(\mathrm{mg\ ml^{-1}})$
$\mathrm{Courant_i}$	عدد کورانت در لایه iام
D	ضریب نفوذ هپارین $(\mathrm{m^2\ s^{-1}})$
k	ضریب پارتیشن
$\tilde{L}$	ضخامت لایه (m)
m	جرم موجود در لایه
$\tilde{p}$	فشار (mmHg)
P	تراوایی پوشش فوقانی $(\mathrm{ms^{-1}})$
Pe	عدد پکلت
$\tilde{t}$	زمان (s)
$\tilde{t}_1$	مشخصه تغییر فاز دارو (s)
$\tilde{T}$	زمان یک دوره سیکل قلب (s)
$\tilde{u}$	سرعت فیلتراسیون $(\mathrm{m\ s^{-1}})$
VV	پارامتر بدون‌بعد در معادله (27)
$\tilde{x}$	مختصات

علایم یونانی

ε	تخلخل
κ	تراوایی دارسی $(\mathrm{m^2})$
λ	تراکم‌پذیری هم‌دمای پلاسما $(\mathrm{Pa^{-1}})$
μ	لزجت پلاسما $(\mathrm{kg\ m^{-1}s^{-1}})$
γ	نسبت ضرایب نفوذ
ϕ	تراوایی بدون‌بعد
β	ضریب اضمحلال دارو $(\mathrm{s^{-1}})$
σ	نسبت تخلخل
σ_f	ضریب بازتاب فیلتراسیون
Γ	پارامتر بدون‌بعد در معادله (26)

بالانویس‌ها

f	مایع
s	جامد

زیرنویس‌ها

i	لایه iام
max	بیشینه مقدار پارامتر مربوطه در بین تمام لایه‌ها

8- مراجع

[1] B. M. O'Connell, T. Mcgloughlin, M. T. Walsh, Factors that affect mass transport from drug eluting stents into the artery wall, *Biomedical engineering online*, pp. 1-16, 2010.

[2] B. L. van der Hoeven, N. M. Pires, H. M. Warda, P. V. Oemrawsingh, B. J. van Vlijmen, P. H. Quax, M. J. Schalij, E. E. van der Wall, J. W. Jukema, Drug-eluting stents: Results, promises and problems, *International journal of cardiology*, Vol. 99, No. 1, pp. 9-17, 2005.

[3] J. R. Weiser, W. M. Saltzman, Controlled release for local delivery of drugs: barriers and models, *Journal of Controlled Release*, Vol. 190, pp. 664-673, 2014.

[4] R. Mongrain, I. Faik, R. L. Leask, J. Rodés-Cabau, E. Larose, O. F. Bertrand, Effects of diffusion coefficients and struts apposition using numerical simulations for drug eluting coronary stents, *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 129, No. 5, pp. 733-742, 2007.

[5] C. W. Hwang, D. Wu, E. R. Edelman, Physiological transport forces govern drug distribution for stent-based delivery, *Circulation*, Vol. 104, No. 5, pp. 600-605, 2001.

[6] C. W. Hwang, E. R. Edelman, Arterial ultrastructure influences transport of locally delivered drugs, *Circulation Research*, Vol. 90, No. 7, pp. 826-832, 2002.

[7] S. McGinty, A decade of modelling drug release from arterial stents, *Mathematical biosciences*, Vol. 257, pp. 80-90, 2014.

[8] S. McGinty, S. McKee, C. McCormick, M. Wheel, Release mechanism and parameter estimation in drug-eluting stent systems: analytical solutions of drug release and tissue transport, *Mathematical Medicine and Biology*, Vol. 32, No. 2, pp. 163-186, 2015.

[9] A. Deyranlou, H. Niazmand, Y. Mesri, Blood pulsatile effect on LDL mass transport in a multilayered carotid artery with atherosclerotic plaques, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 14, No. 7, pp. 17-26, 2014. (in Persian فارسی)

[10] A. Deyranlou, H. Niazmand, M.-R. Sadeghi, Investigation of effective parameters on accumulation of low-density lipoproteins based on the multilayer wall of the carotid artery, *Modares Mech anical Engineering*, Vol. 14, No. 4, pp. 27-36, 2014. (in Persian فارسی)

[11] P. Zunino, Multidimensional pharmacokinetic models applied to the design of drug-eluting stents, *Cardiovascular Engineering*, Vol. 4, No. 2, pp. 181-191, 2004.

[12] G. Pontrelli, F. de Monte, Mass diffusion through two-layer porous media : an application to the drug-eluting stent, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, Vol. 50, No. 17-18, pp. 3658-3669, 2007.

[13] G. Pontrelli, F. de Monte, Modeling of mass dynamics in arterial drug-eluting stents, *Journal of Porous Media*, Vol. 12, No. 1, pp. 19-28, 2009.

[14] A. Borghi, E. Foa, R. Balossino, F. Migliavacca, G. Dubini, Modelling drug elution from stents: effects of reversible binding in the vascular wall and degradable polymeric matrix, *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, Vol. 11, No. 4, pp. 367-377, 2008.

[15] X. Zhu, D. W. Pack, R. D. Braatz, Modelling intravascular delivery from drug-eluting stents with biodurable coating: investigation of anisotropic vascular drug diffusivity and arterial drug distribution, *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, Vol. 17, No. 3, pp. 187-198, 2014.

[16] J. P. Abraham, J. M. Gorman, E. M. Sparrow, J. R. Stark, R.E. Kohler, A mass transfer model of temporal drug deposition in artery walls, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, Vol. 58, No. 1, pp. 632-638, 2013.

[17] S. M. Vahedi, M. S. Valipour, Numerical simulation of drug release through arterial wall: the investigation of hypertension, *Proceedings of The 24th International conference of Iranian Society of Mechanical Engineers (ISME)*, Yazd, Iran, April 26-28, 2016. (in Persian فارسی)

[18] G. Pontrelli, F. de Monte, A multi-layer porous wall model for coronary drug-eluting stents, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, Vol. 53, No. 19-20, pp. 3629-3637, 2010.

[19] B. M. O'Connell, M. T. Walsh, Arterial mass transport behaviour of drugs from drug eluting stents, *BioMedical Engineering online*,Vol. 9, No. 15, pp. 1-16, 2012.

[20] S. M. Vahedi, M. S. Valipour, F. d. Monte, Simulation of heparin distribution in an injured coronary artery, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 16, No. 11, pp. 255-265, 2016 (in Persian)

[21] S. Mcginty, S. Mckee, R. M. Wadsworth, C. Mccormick, Modelling drug-eluting stents, *Mathematical Medicine and Biology*, Vol. 28, No. 1, pp. 1-29, 2010.

[22] S. M. Vahedi, M. S. Valipour, Numerical simulation of drug release through arterial wall: The investigation of double coating, *Proceedings of The 24th International conference of Iranian Society of Mechanical Engineers (ISME)*, Yazd, Iran, April 26-28, 2016. (in Persian فارسی)

[23] G. Pontrelli, A. Di Mascio, F. de Monte, Local mass non-equilibrium dynamics in multi-layered porous media: application to the drug-eluting stent, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, Vol. 66, pp. 844-854, 2013.

[24] F. Bozsak, J. M. Chomaz, A. I. Barakat, G. Pontrelli, On the Role of Phase Change in Modelling Drug-Eluting Stents, *Biomedical Technology*, Vol. 74, pp. 69-80, Springer International Publishing, 2015.

[25] G. Pontrelli, F. de Monte, A two-phase two-layer model for transdermal drug delivery and percutaneous absorption, *Mathematical Biosciences*, Vol. 257, pp. 96–103, 2014.

[26] T. Shazly, V. B. Kolachalama, J. Ferdous, J. P. Oberhauser, S. Hossainy, E. R. Edelman, Assessment of material by-product fate from bioresorbable vascular scaffolds, *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 40, No. 4, pp. 955–965, 2012.

[27] J. Ferdous, V. B. Kolachalama, T. Shazly, Impact of polymer structure and composition on fully resorbable endovascular scaffold performance, *Acta Biomaterialia*, Vol. 9, No. 4, pp. 6052–6061, 2013.

[28] B. M. O'Connell, E. M. Cunnane, W. J. Denny, G. T. Carroll, M. T. Walsh, Improving smooth muscle cell exposure to drugs from drug-eluting stents at early time points: a variable compression approach, *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, Vol. 13, No. 4, pp. 771-781, 2014.

[29] S. Chung, K. Vafai, Effect of the fluid-structure interactions on low-density lipoprotein transport within a multi-layered arterial wall, *Journal of*

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-03-29]

[DOR: 20.1001.1.10275940.1396.17.3.17.1]

Biomechanics, Vol. 45, No. 2, pp. 371-381, 2012.

[30] S. Chung, K. Vafai, Low-density lipoprotein transport within a multi-layered arterial wall—Effect of the atherosclerotic plaque/stenosis, *Journal of biomechanics*, Vol. 46, No. 3, pp. 574-585, 2013.

[31] F. Bozsak, J.-M. Chomaz, A. I. Barakat, Modeling the transport of drugs eluted from stents: Physical phenomena driving drug distribution in the arterial wall, *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, Vol. 13, No. 2, pp. 327-347, 2014.

[32] R. A. Siegel, M. J. Rathbone, Overview of controlled release mechanisms, *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*, pp. 19-43, New York, Springer, 2012.

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-03-29]

[DOR: 20.1001.1.10275940.1396.17.3.17.1]