

## فصل اول

### مقدمه

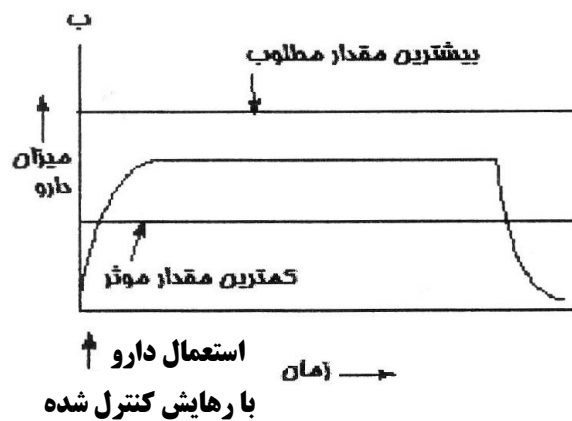
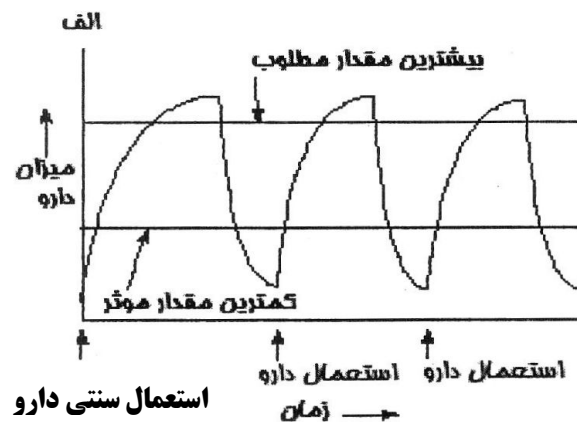
#### 1-1- تعریف مسأله

علم جدید برای زندگی و سلامت بشر، مواد فعال بسیاری تولید نموده است که استفاده از این مواد، معمولاً به دلیل ناتوانی انتقال آنها به هدف مورد نظر در زمان مناسب و به مقدار مناسب، کارایی لازم را ندارد. این موضوع سبب هدر رفتن آنها و بروز اثرات جانبی ناخواسته و اجبار در استفاده مجدد از این مواد فعال برای رسیدن به اثر مورد نظر لازم خواهد شد. در داروها مصرف متناوب سبب ایجاد افت و خیز غلظت دارو در جریان خون، بین دو حد زیانبار و بی اثر می شود (شکل 1-1). برای حل این مشکلات، دانشمندان سعی بر بهبود میزان اثربخشی و دوام مواد فعال از طریق اصلاح این مواد داشته اند که راهی بسیار مشکل، وقت گیر و گران می باشد. [1]

در چند دهه اخیر، مطالعه رهایش کنترل شده دارو و دیگر عوامل زیست فعال از سامانه های پلیمری، محققان متعددی را در سرتاسر جهان به سوی خود جلب نموده است. رهایش کنترل شده تکنیکی است که مواد فعال شیمیایی را برای رسیدن به هدف مورد نظر در سرعت و مدت زمان لازم در دسترس قرار می دهد. هدف این روش حفظ سرعت دلخواه و یا سطح غلظت دارو می باشد.

از ویژگی های این روش؛ استفاده موثر از عامل فعال، امکان هدف گیری (رساندن ماده فعال به محل مشخص)، استفاده از ماده فعال در نوبت های طولانی تر (تعداد تزریق کمتر) و کاهش اثرات جانبی می باشد. [2]

استعمال دارو به روش سنتی و متداول، می تواند مشکلات نامطلوبی را به همراه داشته باشد و آن عبارت از این است که هنگام استعمال دارو (خوردن قرص، کپسول و یا تزریق)، بدن به طور ناگهانی با غلظتی از آن، که بیش از حد مؤثر است، روبرو می شود و پس از مدتی که دارو تحلیل رفته، جذب بدن و یا دفع می شود، غلظتش از حد مؤثر پایین تر می افتد و فرد مجبور است به دفعات در فاصله های معینی، دارو مصرف کند و هر بار بدن را با نوسان های شدید غلظت دارو مواجه می سازد، که امری مطلوب نیست. افزون بر آن مقدار داروی مصرف شده نیز بیش از حد نیاز است، در حالی که اگر دارو در پیکره ای از یک ماده قرار داشته باشد، رهایی و خروج دارو از آن، تابع سرعت تخریب آن پیکره و لذا تابع مهار و تنظیم می باشد، شکل 1-1 [3]



شکل 1-1: تغییرات غلظت دارو در خون با زمان الف) مصرف معمولی دارو ب) مصرف دارو بصورت رهایش کنترل شده [3]

اساس فرمول بندی سامانه های کنترل رهایش [1]، شامل یک ماده فعال (دارو) و یک حامل (معمولاً یک ماده پلیمری) است که باید اجازه رهایش ماده فعال را در یک محدوده زمانی معین و با سرعت کنترل شده بدهد.

بیماریهای پریودنتال<sup>1</sup> یا بیماریهای لثه، جزء شایع ترین بیماری های دهان و دندان هستند که می توانند لثه و استخوان اطراف دندان را مبتلا سازند. محدودیت های ناشی از تجویز سیستمیک آنتی بیوتیک ناجور باعث شده که دارو درمانی به طرق دیگری از جمله تجویز موضعی مورد توجه قرار گیرد. یکی از داروهای این بیماری، داکسی سایکلین است که به صورت سیستمیک و موضعی مورد استفاده قرار می گیرد. نوع موضعی آن به صورت ژل پلیمری حاوی داکسی سایکلین می باشد که به صورت "سیستم تحویل موضعی"<sup>2</sup> عمل می کند و دارو را به صورت کنترل شده تا مدت زمان مشخصی آزاد می کند، انواع موضعی این ترکیبات با وجود خصوصیات برتری که دارند، در ایران یافت نمی شوند.

هدف از انجام این پروژه دستیابی به فرمولاسیون کاشتنی قابل تزریق از داروی داکسی سایکلین می باشد که اپتیمم شرایط را برای آزادسازی دارو به همراه داشته باشد. زمان کلی رهایش و پدیده آزادسازی انفجاری از مسایل اصلی در رهایش دارو از این سامانه ها می باشند. بنابر این هدف اصلی این تحقیق بر تهیه یک سامانه پلیمری قابل تزریق بر پایه PLGA، با استفاده از یک حلال زیست سازگار و قابل اختلاط با آب است که در یک محیط بافر فسفات نزدیک به شرایط بدن، ساختار نیمه جامد تشکیل دهد.

بعد از انتخاب داروی داکسی سایکلین مناسب و بررسی روند آزادسازی دارو از این سامانه، فرضیه نهایی کاهش اثر انفجاری در زمان های اولیه و تصحیح روند آزادسازی دارو با استفاده از تغییر در خصوصیات پلیمر و افزودن مواد افزودنی در فرمول های تهیه شده می باشد.

## 2-1- اهداف تحقیق

### 1-2-1- اهداف اصلی

1- تهیه یک سیستم پلیمری قابل تزریق با استفاده از یک حلال زیست سازگار و قابل اختلاط در آب که در محیط آبی مناسب (بافر فسفات سالین یا مایعات فیزیولوژیک بدن) ، ساختار نیمه جامد تشکیل دهد.

2- تعیین بهترین فرمولاسیون ها برای رسیدن به بهترین شرایط رهایش دارو از نظر رهایش انفجاری و رهایش کلی دارو

3- بررسی اثر ماده افزودنی بر روند رهایش دارو از فرمولاسیون های تهیه شده

1 . Periodontal Diseases

2 . Local Delivery System

### 1-2-2- اهداف فرعی

- 1- شناسایی خواص فیزیکی - شیمیایی تمام اجزاء تشکیل دهنده سامانه (پلیمر، حلال، دارو، ماده افزودنی)
- 2- تعیین روند رهایش داکسی سایکلین هیکلین از سامانه پلیمری بدون افزودنی در شرایط برون تن
- 3- تعیین روش پایدارسازی داروی داکسی سایکلین هیکلین در محیط رهایش
- 4- تعیین تأثیر غلظت و جرم مولکولی پلیمر مورد استفاده در سامانه‌ها بر روند رهایش دارو در شرایط برون تن
- 5- تعیین تأثیر ماده افزودنی بر روند رهایش دارو در شرایط برون تن
- 6- بررسی مورفولوژیکی سامانه‌های پلیمری تهیه شده و تأثیر غلظت و جرم مولکولی پلیمر و نیز مواد افزودنی بر مورفولوژی نمونه‌ها
- 7- تدوین یک روش با صحت و دقت مناسب جهت اندازه گیری داروی داکسی سایکلین هیکلین آزاد شده در محیط رهایش

### 1-3- محتوای پایان نامه

در گزارش پیش رو، ابتدا مفاهیم موضوعات مرتبط با تحقیق در زمینه سامانه‌های کنترل رهایش، سامانه‌های دارورسانی تشکیل شونده در محل، پلیمرهای زیست تخریب پذیر در سامانه‌های کنترل رهایش و ماده فعال در سامانه دارورسانی توضیح داده شده و کارهای دیگران در این زمینه‌ها و نیز در زمینه تحقیق حاضر آورده شده است.

در فصل بعدی که شامل بخش تجربی می باشد، روش های مختلف آزمایشگاهی برای شناسایی مواد مورد استفاده، تعیین و تهیه فضای انعقاد سامانه، تعیین روش اندازه گیری غلظت داروی داکسی سایکلین هیکلین و اعتبارسنجی روش، آزمون رهایش دارو، بررسی ساختار غشا با میکروسکوپ الکترونی و بررسی روند تخریب نمونه‌ها توضیح داده شد. همچنین کلیه مواد و دستگاه‌های مورد استفاده در آزمایش‌ها با بیان مدل یا نوع، شرکت و کشور تولید کننده معرفی می گردند.

در فصل بعد که شامل نتایج و بحث می باشد، کلیه نتایج آزمایش ها در زمینه شناسایی مواد و نیز بررسی روند رهایش دارو ارائه گردیده و نتایج ارائه شده مورد بحث و تجزیه تحلیل قرار گرفته و دلایل مشاهده روندها مورد ارزیابی قرار گرفته اند.

در فصل آخر نیز که شامل نتیجه گیری می باشد، جمع بندی کلی از نتایج ارائه گردیده و نتایج ارائه شده نسبت به کارهای دیگران مورد مقایسه و ارزیابی قرار گرفته اند. همچنین پیشنهادهایی برای ادامه تحقیقات در زمینه های مرتبط با موضوع تحقیق ارائه شده است.

## فصل دوم

### مروری بر مطالعات انجام شده

#### 2-1- مبانی سامانه‌های کنترل رهایش

برای سامانه‌های کنترل رهایش تقسیم بندی های متعددی وجود دارد که می تواند بر اساس طراحی فیزیکی و یا مکانیسم کنترل کننده سرعت رهایش دارو باشد. از نظر طراحان تقسیم بندی دوم با معنا تر است. از این نظر سامانه‌های کنترل رهایش به چهار دسته تقسیم بندی می شود:

- سامانه‌های کنترل نفوذی
- سامانه‌های کنترل تخریبی یا شیمیایی
- سامانه‌های کنترل تورمی
- سامانه‌های کنترل اسمزی

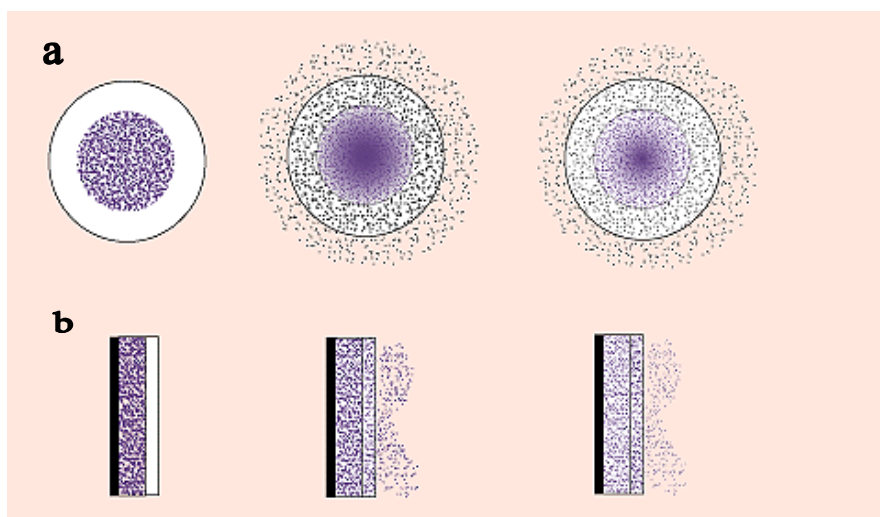
#### 2-1-1- سامانه‌های کنترل نفوذی

نفوذ ماده فعال از این سامانه‌ها سرعت رهایش را کنترل می کند که به دو صورت سامانه مخزنی و سامانه بستری (مونولیتیک) تقسیم بندی می شود.

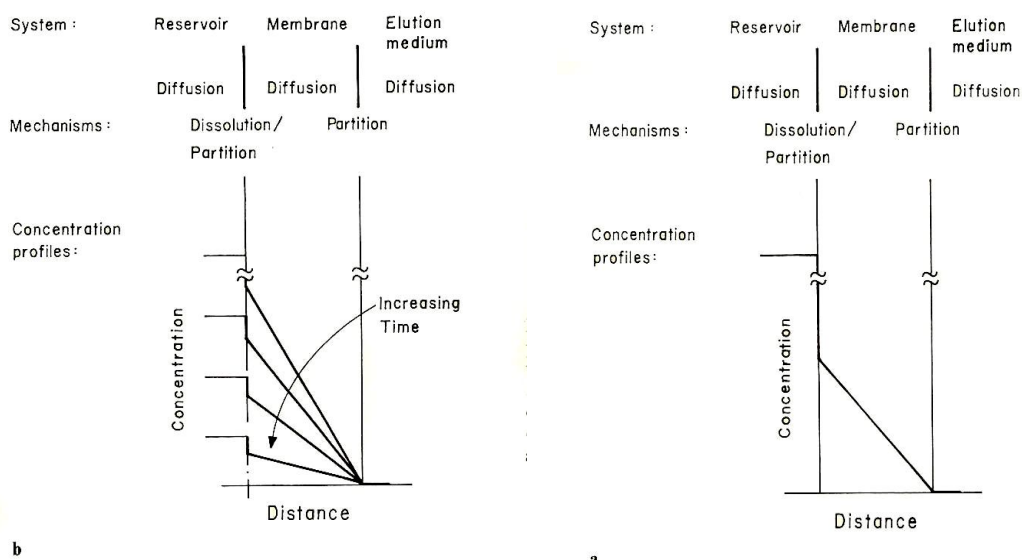
##### • سامانه‌های مخزنی

ساختار اصلی سامانه‌های مخزنی از یک هسته ماده فعال تشکیل شده که توسط یک غشاء پلیمری احاطه شده است. در این سامانه‌ها، دارو از غشاء پلیمری نفوذ کرده و وارد محلول اطراف خود می شود. نفوذ از میان غشا

مرحله محدود کننده سرعت است. شکل 2-1 مقطع یک سامانه مخزنی استوانه‌ای، کروی یا لایه ای را نشان می دهد که در کاربردهای کاشتنی، خوراکی و یا زیرپوستی کاربرد دارند.



شکل 2-1: مقطع سامانه‌های ره‌ایش کنترل شونده با نفوذ از نوع مخزنی. (a) سامانه کاشتنی<sup>1</sup> یا قابل خوردن<sup>2</sup> (b) سامانه زیرپوستی<sup>3</sup> [121]



شکل 2-2: a و b: مراحل ره‌ایش ماده فعال از یک سامانه مخزنی. (a) سامانه مخزنی با مقدار اضافی از

ماده فعال. (b) سامانه مخزنی بدون مقدار اضافی از ماده فعال. [120,4]

<sup>1</sup>. Implantable

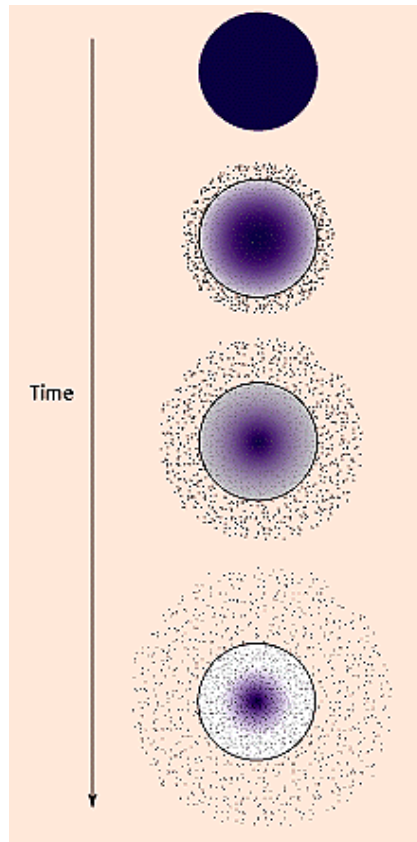
<sup>2</sup>. Oral

<sup>3</sup>. Transdermal

مراحل رهایش یک ماده فعال از یک سامانه مخزنی شامل نفوذ در مخزن، انحلال یا تقسیم بین مایع حمل کننده مخزن و غشاء، نفوذ از میان غشاء، تقسیم بین غشاء و محیط رهایش و نهایتاً انتقال از سامانه به خارج است. اگر مخزن حاوی مقدار زیادی ماده فعال باشد، توزیع غلظت همانطور که در شکل نشان داده شده یکنواخت و پایدار خواهد بود (شکل 2-2a). اگر چه پس از تخلیه مخزن، توزیع غلظت تغییر خواهد کرد؛ در این حالت یا حالت شبه پایدار نشان داده شده در شکل (2-2b) یا حالت ناپایدار دیده می شود.

#### • سامانه های بستری

سامانه های بستری یا مونولیتیک دیگر گروه اصلی از سامانه های کنترل نفوذی می باشند. در این سامانه ها، ماده فعال در یک بستر پلیمری حل و یا به عنوان یک فاز مجزا پخش شده است (شکل 2-3). رهش با نفوذ از بین پلیمر انجام میشود.



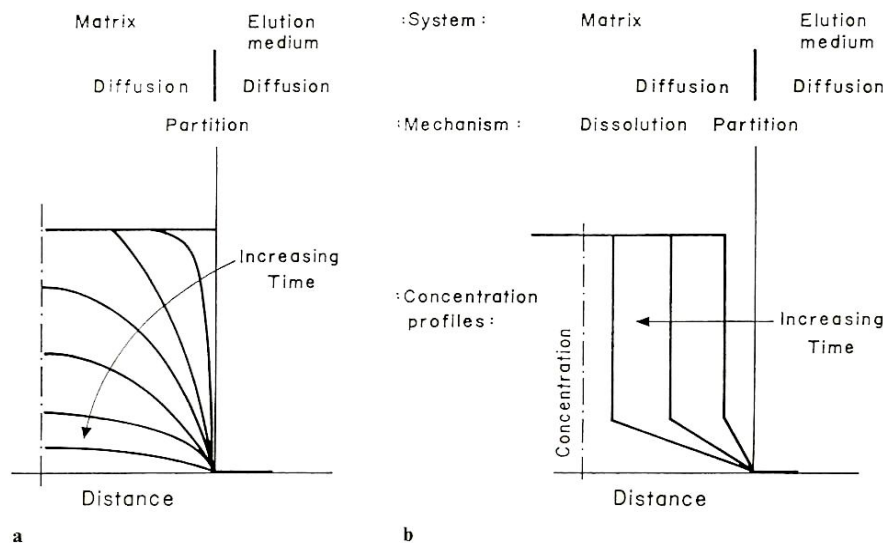
شکل 2-3: مقطع یک سامانه رهایش کنترل شونده با نفوذ از نوع بستری [121]

مراحل رهایش ماده فعال از یک سامانه بستری در شکل 2-4 نشان داده شده است. مرحله اول فرایند، بسته به اینکه ماده فعال به صورت یک فاز مجزا در بستر پخش شده یا در آن حل شده است، تفاوت دارد. اگر



ماده فعال در بستر حل شده باشد، این مراحل شامل نفوذ به سطح بستر، تقسیم بین بستر و محیط رهایش و انتقال از سطح به خارج سامانه است (شکل 2-4 a). اگر ماده فعال به صورت یک فاز مجزا پخش شده باشد، قبل از نفوذ به سطح، ابتدا باید در داخل بستر پیوسته حل شود (شکل 2-4 b)، این مکانیسم انحلال-نفوذ نام دارد. مرحله کنترل کننده سرعت در این سامانه‌ها نفوذ ماده فعال داخل پلیمر است، اگرچه سرعت کلی رهش تحت تاثیر دیگر مراحل می باشد.

اگر یک افزودنی قابل انحلال، در بستر پلیمری مخلوط شود، سیال اطراف، با حل کردن ماده افزودنی، کانال‌های مرتبط بهم در بستر ایجاد کرده و وارد بستر پلیمری می شود.



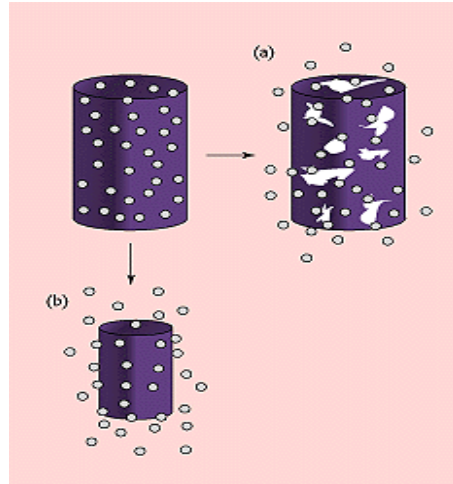
شکل 2-4: a, b: مراحل رهایش ماده فعال از یک سامانه بستری. (a) سامانه بستری با ماده فعال محلول (b) سامانه بستری با ماده فعال پخش شده. [4]

## 2-1-2- سامانه‌های کنترل شونده توسط تخریب یا واکنش شیمیایی

### • سامانه‌های کنترل شونده توسط تخریب

ماده فعال در این سامانه‌ها بطور فیزیکی در پلیمر ساکن شده و تنها به وسیله تخریب پلیمر آزاد می شود (شکل 2-5). این سامانه‌ها را میتوان به هر دو شکل مخزنی و ماتریسی ساخت، البته نوع ماتریسی برای این منظور مناسب تر است. در یک سامانه ایده‌ال، حامل پلیمری باید از سطح تخریب شده و ماده فعال را با سرعتی مناسب با سرعت تخریب، آزاد کند.

اگر سرعت تخریبی و شکل هندسی بستر ثابت باشد، این سامانه‌ها سرعت رهایش از درجه صفر (سرعت ثابت) دارند. اگرچه در سامانه‌های عملی، تخریب کاملاً به صورت سطحی انجام نمی‌گیرد و تخریب توده نیز اغلب مشاهده می‌شود.



شکل 2-5: سامانه کنترل رهایش تخریبی (a) سامانه تخریب توده ای<sup>1</sup> (b) سامانه تخریب سطحی<sup>2</sup> [121]

چگونگی تخریب در اثر آبکافت (هیدرولیز) به وسیله ساختار پلیمر و آبدوستی آن تعیین می‌شود. پلیمرهای آبگریز معمولاً از سطح به داخل فرسوده می‌شوند، اما پلیمرهای آبدوست بیشتر تمایل به تخریب همگن (توده‌ای) دارند. نواحی بلورین نیز بیشتر از نواحی آمورف آب را از خود دفع میکند. عواملی مانند مورفولوژی گروه‌های استخلافی و نوع آنها بر سرعت تخریب موثر است.

تخریب در این سامانه‌ها شامل تخریب سطحی و توده می‌باشد (شکل 2-5). از جمله پلیمرهایی که در این دسته قرار می‌گیرند می‌توان به کوپلیمرهای لاکتاید و گلایکولاید اسید اشاره نمود.

#### • سامانه‌های کنترل شیمیایی

در این سامانه، ماده فعال بطور شیمیایی به زنجیر پلیمری متصل است. رهایش با شکست آنزیمی یا آبکافتی این پیوند انجام می‌شود. پلیمر خود ممکن است تخریب پذیر باشد.

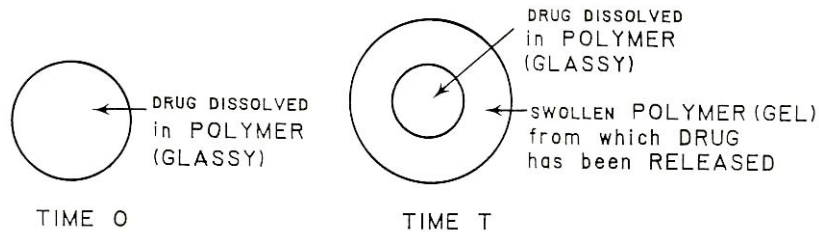
#### 2-1-3- سامانه‌های کنترل رهایش توری

سامانه‌های کنترل شونده بوسیله تورم با انحلال یا پخش ماده فعال در یک بستر پلیمری که نفوذ از آن امکان پذیر نیست، بدست می‌آید. وقتی بستر پلیمری در یک محیط مایع که از نظر ترمودینامیکی با آن سازگار

<sup>1</sup>. Bulk-Eroding System

<sup>2</sup>. Surface-Eroding System

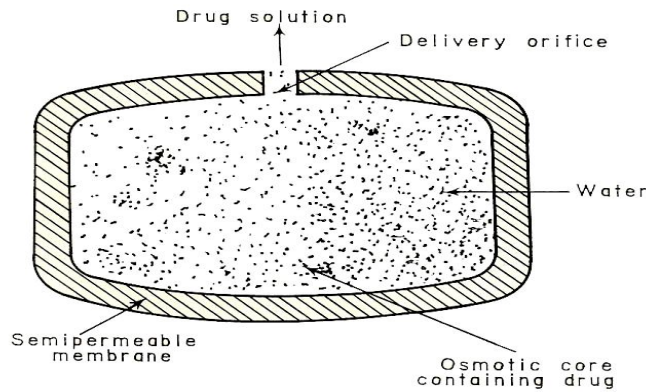
است قرار می‌گیرد، مایع به داخل پلیمر جذب شده و باعث تورم می‌شود. ماده فعال در بخش متورم شده بستر می‌تواند به خارج نفوذ کند (شکل 2-6).



شکل 2-6: سامانه رهایش کنترل شونده به وسیله تورم [4].

#### 4-1-2- سامانه‌های پمپ اسمزی

در سامانه پمپ اسمزی، رهایش ماده فعال با سرعت کنترل شده و به کمک فشار اسمز به عنوان نیروی محرکه انجام می‌شود. یک پمپ اسمزی ساده از یک هسته شامل ماده فعال جامد محلول در آب تشکیل شده است. هسته با یک غشای پلیمری نفوذپذیر در برابر آب ولی نفوذناپذیر در برابر ماده فعال، دارای یک سوراخ کوچک، محصور شده است. شکل 2-7 یک سامانه پمپ اسمزی ساده را نشان می‌دهد. [1،4]



شکل 2-7: یک سامانه پمپ اسمزی ساده [1،4].

## 2-2- مروری بر سامانه‌های دارورسانی تشکیل شونده در محل

سامانه‌های دارورسانی تزریقی جدید در طی چند سال گذشته پیشرفت‌های قابل توجهی داشته‌اند [5,6] این توجه به دلیل امتیازاتی است که این سامانه‌ها دارا هستند از قبیل کاربرد ساده، دارورسانی موضعی به نحو مؤثر [7,8]، دوره طولانی مدت دارورسانی، کاهش دوز مصرفی دارو همراه با کاهش میزان اثرات جانبی، که در بیشتر سامانه‌های دارورسانی معمول است و افزایش راحتی و پذیرش بیمار. در مطالعات اولیه سامانه‌های دارویی مانند امولسیون‌ها [9]، لیپوزوم‌ها [10 و 11]، میکروسفرهای زیست تخریب پذیر [12-14]، مایسل‌ها [15] مطالعه شده‌اند. اگر چه این فرمولاسیون‌ها در کاربردهای خاص موفقیت‌های زیادی داشته‌اند اما هنوز جای پیشرفت و توسعه آنها وجود دارد.

امولسیون‌ها اغلب در محصولات تزریقی استفاده می‌شوند اما معمولاً "در فرمولاسیون‌های طولانی اثر، به علت مشکلاتی مانند پایداری، امکان اختلال در پراکندگی یا انحلال در مایعات اطراف، امولسیون‌ها، انتخابی ضعیف برای فرمولاسیون‌های طولانی اثر هستند [16].

لیپوزوم‌ها نیز وسیله قابل اطمینانی برای فرمولاسیون‌های طولانی اثر نیستند. گرچه نگهداری موضعی داروهای محبوس شده در لیپوزوم‌ها تقریباً "طولانی‌تر از داروهای آزاد است، اما ممکن است به علت پاکسازی سریع توسط ماکروفاژها و دیگر سلول‌ها، امکان نگهداری دارو در سطح مناسب در طول دوره درمان را نداشته باشند [17]. مشکلات دیگر مانند پایداری بافت، مشکلات استریلیزه کردن و درصد بارگذاری کم دارو نقش بسیار مهمی در محدود کردن استفاده از لیپوزوم‌ها ایفا می‌نمایند [11].

میکروسفرها برای انتقال به محل عمل راحت هستند؛ اما معایب ذاتی متعددی دارند که شامل احتیاج به شکل‌گیری قبل از تزریق، پروسه‌ی تولید نسبتاً پیچیده برای تولید محصولی استریل، پایداری، با قابلیت تولید مجدد و امکان مهاجرت میکروسفرها از محل تزریق می‌باشد [18-20].

مایسل‌ها همچنین مستعد مهاجرت هستند؛ اما تعداد زیادی متغیر وجود دارد که بر روی خصوصیات بارگذاری مؤثر عامل بیولوژیکی تأثیر می‌گذارد. کنترل توام فاکتورهایی مانند ابعاد توده و پوسته بیرونی، که بخصوص روی بارگذاری دارو و توزیع اندازه ذره تأثیر می‌گذارد، تقریباً غیر ممکن است. بعلاوه پایداری مایسل‌ها عمدتاً "به غلظت بحرانی مایسل‌ها  $1(CMC)$  وابسته است.  $CMC$  حداقل غلظت یک پلیمر است که برای تشکیل مایسل مورد نیاز است. با کم شدن مقدار  $CMC$ ، پایداری ترمودینامیکی مایسل‌ها در محلول‌های رقیق بیشتر می‌شود. در رقت‌های زیر  $CMC$  مایسل‌ها به صورت همزمان در زنجیرهای منفرد گرد هم جمع می‌شوند [20 و 21]. بنابراین رقیق شدن هنگام تزریق، همانند برهم کنش با اجزا لپیدی خون، ممکن است باعث افزایش ناگهانی در میزان رهایش دارو شود. به علت حضور چنین نقایصی داروهای تزریقی نیمه جامد تشکیل شونده در محل تزریق به عنوان سامانه‌های دارورسانی توسعه یافتند. این سامانه‌های

<sup>1</sup>. Critical Micellar Concentration

کاشتنی از پلیمرهای زیست تخریب پذیری ساخته می شوند که می توانند همراه با دارو توسط یک سرنگ به بدن تزریق شوند و به محض تزریق در محل جامد شده تا یک ذخیره نیمه جامد تشکیل دهند [2,23,22]. سامانه های کاشتنی تزریقی زیست تخریب پذیر نیمه جامد براساس مکانیسم عملکرد جامد شدن در محیط In vivo به چهار گروه تقسیم می شوند :

#### 1- خمیرهای ترموپلاستیک

2- سامانه هایی که در محل تزریق شبکه ای می شوند.

3- سامانه هایی که در محل تزریق رسوب می کنند.

4- جامد شدن ارگانوژل ها در محل تزریق

#### 2-2-1- خمیرهای ترموپلاستیک

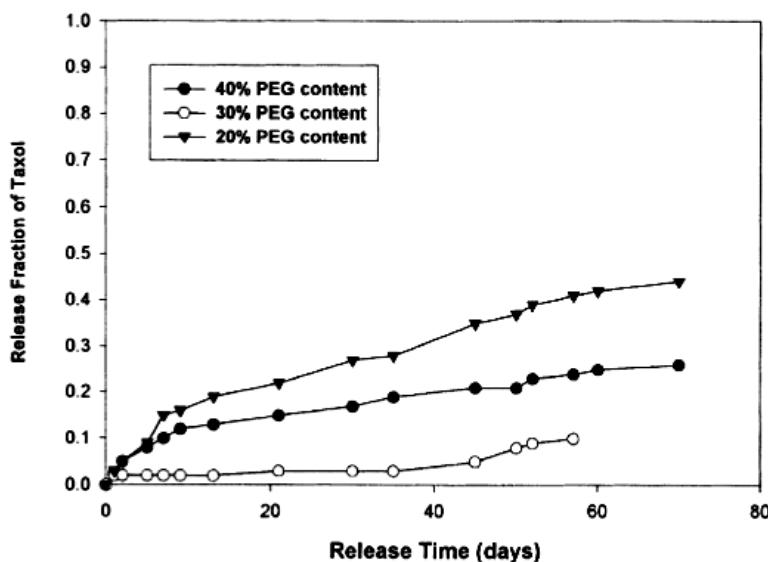
خمیرهای ترموپلاستیک سامانه های پلیمری هستند که بصورت مذاب به بدن تزریق می شوند و بر اثر خنک شدن در دمای بدن نیمه جامد می شوند. از مهمترین خصوصیات این مواد ، نقطه ذوب پایین در محدوده 25 تا 65°C و ویسکوزیته ذاتی 0/8 تا 0/05 dl/g در دمای 25 °C می باشد. در صورتی که ویسکوزیته ذاتی کمتر از 0/05 dl/g باشد، ممکن است پروفایل آزادسازی کنترل شده دارو را کاهش دهد و کوپلیمری با ویسکوزیته ذاتی بالاتر از 0/8 dl/g ممکن است خیلی ویسکوز باشد بطوریکه نتوان آنرا از سوزن به آسانی عبور داد. این سامانه ها، زمانیکه کمی بالاتر از نقطه ذوب گرم شوند به علت وزن مولکولی کم و دمای انتقال شیشه ای کم ( Tg ) تزریق پذیری آسانی دارند. این سامانه های پلیمری معمولاً در دماهای بالا موقعی که تحت فشار و یا اینکه تحت یک بار مشخص قرار گیرند به آسانی جاری می شوند. شکل شان را اغلب در دمای اتاق نگه می دارند و با استفاده از گرما شکل های متفاوتی پیدا می کنند [2,25].

خمیرهای ترموپلاستیک زیست تخریب پذیر از مونومرهایی مانند D و L- لاکتید- گلیکولید، ε- کاپرولاکتون، تری متیلن کربنات، دی اکسانون و ارتواسترها تهیه می شوند. [26] از پلیمرها و کوپلیمرهای این مونومرها بطور گسترده در زمینه های زیست پزشکی، از حاملهای ترکیبات درمانی تا نخ بخیه های جراحی [27] و سامانه های کاشتنی چشمی، جانشین برای بافتهای نرم و مواد افزودنی [28] استفاده می شود.

در کوششی برای انجام یک عمل جراحی غیر تهاجمی و یا جلوگیری از توسعه وسایل جراحی ، زانگ و همکارانش سامانه پلیمری سه قطعه ای ترموپلاستیک متشکل از پلی (L,D- لاکتید) (PLA) بلاک - پلی اتیلن گلیکول (PEG) - بلاک - پلی (L,D- لاکتید و پلی (3- کاپرولاکتون) (PCL) را برای رساندن موضعی داروی Taxol™ ارائه کردند [15]. هر دو سامانه پلیمری قادر به آزادسازی Taxol™ در مدت

زمانی طولانی (بیشتر از 60 روز) بودند، البته این آزادسازی با سرعت بسیار کمی صورت گرفت (شکل 2-8).

امتیاز استفاده از این سامانه های پلیمری بر تزریق مستقیم Taxol<sup>TM</sup>، کاهش اثرات جانبی به علت رساندن موضعی Taxol<sup>TM</sup> به محل تومور می باشد. البته این سامانه های پلیمری دارای معایب مهم و برجسته هستند. اول اینکه نقاط ذوب این خمیرهای پلیمری بالاتر از 60°C است. بنابراین دمای خمیر در زمان تزریق حداقل 60°C است، این دما برای بیماران درد آور است و میزان صدمات بافتی و تشکیل زخم های بافتی را در محل تزریق افزایش می دهد. دومین عیب سرعت آزادسازی خیلی کم دارو می باشد.



شکل 2-8: رهایش کلی Taxol از سیلندرهاي PDLLA-PEG-PDLLA در محلول نمک بافر فسفات حاوی آلبومین در دمای 37°C [15].

ایمپلنت های تزریقی ترموپلاستیک برای رساندن عامل های فعال دارویی به داخل چشم بکار می روند [7]. یک سامانه ایمپلنت تزریقی توسط Davis و شاگردانش، تشکیل شده از کوپلیمرهای PCL و پلی (اتیلن گلیکول) ساخته شده که وقتی تا 50°C گرم می شود، می تواند از بین یک سرنگ 25 gauge تزریق شود. این اختراع از خطرات جراحی چشم برای وارد کردن سامانه های دارورسانی و همچنین از واکنش های درون چشمی ممکن، جلوگیری می کند. تنها مشکل این سامانه ها دمای خمیر در زمان تزریق (50°C) است که برای محیط چشم بسیار بالا بنظر می رسد.

## 2-2-2- سامانه‌های شبکه‌ای شونده در محل تزریق

پلیمرها از راه‌های مختلفی در محل تزریق می‌توانند شبکه‌ای شوند و ژل‌ها یا سامانه‌های پلیمری جامد را تشکیل دهند. این راه‌ها شامل واکنش‌های رادیکالی با شروع کننده گرمایی (ترموست‌ها)، یا جذب فوتون‌ها و یا برهمکنش بین کاتیون‌های کوچک و پلیمرهای آنیونی می‌باشد.

### • ترموست‌ها

پلیمرهای ترموست در ابتدای تشکیل امکان جریان یافتن و قالبگیری دارند؛ اما بعد از گرم شدن به فرم اصلی تبدیل می‌شوند. این مراحل را پخت می‌نامند که شامل تشکیل شبکه‌های کووالانسی بین زنجیرهای پلیمری به منظور تشکیل شبکه‌های ماکرومولکولی است. گرما دادن مجدد به پلیمر پخت شده، موجب تخریب آن می‌شود [25]. پخت در حضور گرما به صورت شیمیایی شروع می‌شود.

Dunn و همکارانش کاربرد سامانه ترموست را معرفی کرده‌اند. آن‌ها، کوپلیمرهای زیست تخریب پذیر D و L-لاکتید یا L-لاکتید با  $\epsilon$ -کاپرولاکتون را برای تهیه سامانه‌های کاشتنی ترموست برای پروستات و سامانه‌های دارورسانی با سرعت کم بکار بردند. این سامانه درخارج از بدن بصورت مایع است و بوسیله سرنگ و سوزن قابل تزریق است و در داخل بدن پخت می‌شود [29].

متأسفانه، مقالات زیادی که در مورد کاربرد سامانه‌های ترموست با آغازگر شیمیایی برای انتقال عامل‌های فعال دارویی به بدن باشد وجود ندارد، که ممکن است به علت محدودیت‌های آنها باشد. بطور خاص، شرایط واکنش پخت برای کاربردهای *In vivo* خیلی سخت بوده و شامل محدوده کوچکی از دماهای قابل قبول از نظر فیزیولوژیکی است و بعلاوه محتاج به مونومرهای و/یا حلال‌های غیر سمی، رطوبت و محیط‌های غنی از اکسیژن، و نیز فرآیندپذیری سریع و سرعت‌های پلیمریزاسیون مناسب از نظر کلینیکی است [30].

امتیاز استفاده از این سامانه سهولت سرنگ‌پذیری است. سه عیب با این سامانه‌ها همراه است که کاربردشان را محدود می‌کند، اول اینکه موقعی که عامل زیست فعالی مانند داروی Flurbiprofen با این سامانه بکار رود، انفجاری در آزادسازی دارو در ساعت اولیه مشاهده می‌شود. این انفجار به علت تأخیر زمانی برای جامد شدن پلیمر است. در حالیکه واکنش شبکه‌ای شدن در داخل بدن و در حضور پلیمر (به حالت مایع) در حال انجام است، دارو می‌تواند خیلی سریع‌تر به بیرون از سامانه نفوذ کند، بدین سبب باعث آزادسازی انفجاری دارو می‌شود. این غلظت بالای دارو در محل واکنش ممکن است منجر به ایجاد اثرات جانبی شود، دوم اینکه گرمای آزاد شده در هنگام پخت (دمایی بیش از  $94^{\circ}\text{C}$  برای پلی متیل متاکریلات، به عنوان سیمان استخوانی گزارش شده است) بواسطه طبیعت گرمای واکنش‌های شبکه‌ای شدن، صدماتی در بافت‌های

اطراف ایجاد می‌شود [31] و بالاخره ورود عامل‌های تولید کننده رادیکال آزاد چون بنزوئیل پرکسید به داخل بدن ممکن است منجر به پیشرفت تومور شود.

#### • ژل‌های شبکه‌ای شونده با نور<sup>1</sup>

بیومتریال‌های تخریب‌پذیر که پلیمریزاسیون آنها با نور انجام می‌گیرد، بر سامانه‌های ترموست با آغاز کننده شیمیایی برتری‌هایی دارند. در این روش، پیش پلیمرها، به وسیله تزریق به محل مورد نظر وارد می‌شوند و به وسیله کابل‌های فیبر نوری تحت پخت تابشی قرار می‌گیرند [30].

این روش مزایای زیادی دارد؛ استفاده از آغازگر نوری، واکنش‌های پلیمریزاسیونی با سرعت بالا را در دماهای فیزیولوژیکی مهیا می‌کند. چون مواد آغازی در این روش محلول‌های مایع هستند، بنابراین به سهولت می‌توان آنها را در شکل‌های حجم‌دار پیچیده و با ابعاد مورد نظر تولید نمود. این ویژگی‌ها محققان را به استفاده از این سامانه‌ها برای مهندسی بافت [31]، کاربردهای وابسته به اورتوپدی [32]، پیوند سلول [33]، دارورسانی موضعی [34]، دندانپزشکی [35]، جلوگیری از چسبندگی بافت‌ها [36] و دامپزشکی [37] تشویق کرده است.

#### • ژل شدن با واسطه-یونی

آلژینات‌ها پلیمرهای طبیعی هستند که بطور گسترده در دارورسانی بررسی شده‌اند [38]. آلژینات‌ها در تماس با کاتیونهای دووالانسی مانند یونهای کلسیم ژل‌هایی تشکیل می‌دهند. آنها می‌توانند مستقیماً بعنوان حامل‌های دارو و یا به عنوان حامل در یک سامانه دارورسانی دیگر مانند لیپوزومها استفاده شوند [39]. لیپوزومها قادر به افزایش نگهداری موضعی لیپوزم-داروهای به دام افتاده، نسبت به داروهای آزاد هستند. اگر چه نگهداری موضعی، به علت پاکسازی سریع گویچه‌های لیپوزومی توسط ماکروفاژها، به اندازه کافی برای نگهداری موضعی سطح دارو کافی نیست. برای فائق آمدن بر این مشکل، Cui و گروهش [39] گویچه‌های حساس حرارتی، بارگذاری شده با کلسیم را مورد استفاده قرار دادند. این مواد موقعی که به اندازه دمای بدن گرم شوند، قادر به آزادسازی  $Ca^{2+}$  هستند و همراه با آلژینات سدیم یک سوسپانسیون مایع تشکیل می‌دهند که در  $37^{\circ}C$  ژل می‌شود.

این روش به وضوح نیمه عمر لیپوزومها را افزایش می‌دهد و ثابت می‌کند که امتیازی برای کاربردهای دارورسانی موضعی دارد که در آن ژل شدن در محل تزریق مورد نیاز است [40]. از معایب استفاده از این

<sup>1</sup> - Photocrosslinked Gels



سامانه عمر نگهداری<sup>1</sup> کم است که به علت نشست آهسته  $Ca^{2+}$  از لیپوزومها و آزادسازی مقادیر زیاد دارو در لحظه‌های اولیه می باشد.

آلژیناتها برای انتقال داروهای مربوط به چشم بکار برده می‌شوند. چشم انسان دارای اندازه مناسب یونهای کلسیم برای تولید ژل آلژینات است. در یک مطالعه توسط Cohen و همکارانش توضیح داده شد که محلول آبی سدیم آلژینات در چشم بدون افزودن یونهای کلسیم خارجی یا دیگر کاتیونهای دووالانسی/پلی والانسی می‌تواند ژل شود. غلظت  $CaCl_2$  در چشم انسان (W/V) 0/008٪ است. بکاربردن کلسیم سبب تولید ژل محلول آلژینات-پیلوکارپین می‌شود، پیلوکارپین در یک روش طولانی مدت به چشم منتقل می‌شود. متأسفانه این روش انتقال به علت کمبود غلظت کلسیم در دیگر بافتها فقط به چشم محدود می‌شود [2].

Westhaus و همکاران دو سامانه متفاوت را معرفی کرده‌اند [40]، یکی بر اساس آزادسازی آغازگر گرمایی  $Ca^{2+}$  از لیپوزومها<sup>2</sup> برای تشکیل هیدروژل کلسیم آلژینات و دیگری بر پایه پروتئین است، که در آن کلسیم آزاد شده، آنزیم Transglutaminase را فعال کرده و باعث تسریع شبکه‌ای شدن پروتئین می‌شود. اصول این سامانه همان اصول حاکم بر سامانه ارائه شده توسط Cui و همکارانش است که در بالا به آن اشاره شد. در اینجا نیز نشئت کلسیم از لیپوزومها باعث زمان نگهداری کوتاه می‌شود.

علیرغم این کاربردها، دو فاکتور مهم وجود دارد که استفاده از کلسیم آلژینات را برای اهداف دارورسانی محدود می‌کند. اولین فاکتور قدرت ایمن زایی<sup>3</sup> و دومین فاکتور مدت زمان زیادی است که برای تخریب *In vivo* مورد نیاز است. برای مثال سمیت و عدم زیست تخریب پذیری طبیعی آلژینات کلسیم موجود در پانسمانهای زخم منجر به واکنشهای مزمن نسبت به عوامل خارجی در بدن می‌شود [41].

### 2-2-3- جامد شدن ژل‌های آلی در محل تزریق

ژل‌های آلی یا روغن‌ها از چربی‌های با دو سر آبدوست و آبگریز نامحلول در آب ساخته شده‌اند که در آب متورم می‌شوند و انواع متعددی از کریستالهای مایع لیوتروپیک<sup>4</sup> را تشکیل می‌دهند. طبیعت فاز کریستالی مایع تشکیل شده به خصوصیات ساختمانی چربی، دما و طبیعت داروی همراه و مقدار آب در سامانه بستگی

<sup>1</sup>. Shelf Life

<sup>2</sup>. Thermally triggered  $Ca^{2+}$  release

<sup>3</sup>. Immunogenicity

<sup>4</sup>. Lyotropic

دارد. چربی‌های آمفی‌فیلیک<sup>1</sup> که تاکنون برای دارورسانی آزمایش شده اند از استرهای گلیسرول اسیدهای چرب هستند. برای مثال مونوالات<sup>2</sup>، گلیسرول مونوپالمیتواستئارات<sup>3</sup> و گلیسرول مونولینوات<sup>4</sup> که در دمای اتاق بصورت موم هستند. این نوع ژل برای تشکیل سامانه‌های دارویی به منظور رساندن داروهای قابل حل و غیر قابل حل در آب استفاده می‌شود [2]. به عنوان مثال اریکسون و شاگردانش، سامانه گلیسرول-مونوالات را برای انتقال سوماتوستاتین<sup>5</sup>، به صورت زیر پوستی در خرگوش بکار بردند [43]. همچنین Yim و همکارانش فرمولاسیونی را برای انتقال اینترفرون -  $\alpha$  بر پایه آلومینیوم مونواستئارات و روغن بادام زمینی [16] ارائه داده‌اند، Gao و همکارانش [44] نیز استفاده از سامانه گلیسرول - پالمیتواستئارات<sup>6</sup> (precirrol) برای انتقال داروهای چربی دوست لوونورژسترول<sup>7</sup> و اتیل استرادیول را توسعه داده‌اند.

ارگانوژل‌ها همچنین یک سامانه انتقال تزریقی برای ترکیبات چربی دوست هستند. امتیاز دیگر این سامانه این است که آنها زیست تخریب پذیر هستند. زیست تخریب پذیری بواسطه عملکرد لیپازها رخ می‌دهد و برای سامانه گلیسرول پالمیتواستئارات / لابرافیل<sup>8</sup> 1944 CS، بین 5 تا 6 هفته زمان لازم است تا تخریب صورت گیرد [44]. یک واکنش التهابی برای این سامانه مشاهده می‌شود، که به مدت هفت روز پایان می‌یابد و از بین می‌رود.

این روش تعدادی معایب ذاتی دارد. خلوص موم و پایداری روغن، نکته اصلی است که باید به آن توجه شود. تعدادی از موم‌ها مانند موم Wool، Cranuba، موم کافوری<sup>9</sup>، و موم Esparto در مصارف آرایشی استفاده می‌شود اما برای کاربردهای تزریقی مورد استفاده قرار نمی‌گیرد. فقط موم زنبور عسل به صورت خالص وجود دارد. روغن‌ها معمولاً "به پایدار کننده، ضد اکساینده و نگهدارنده برای افزایش عمر و پایداری نیاز دارند. علاوه بر آن تفاوت بین نقطه ذوب موم‌ها و روغن‌ها، این سامانه را مستعد جدایی فاز می‌سازد. [2].

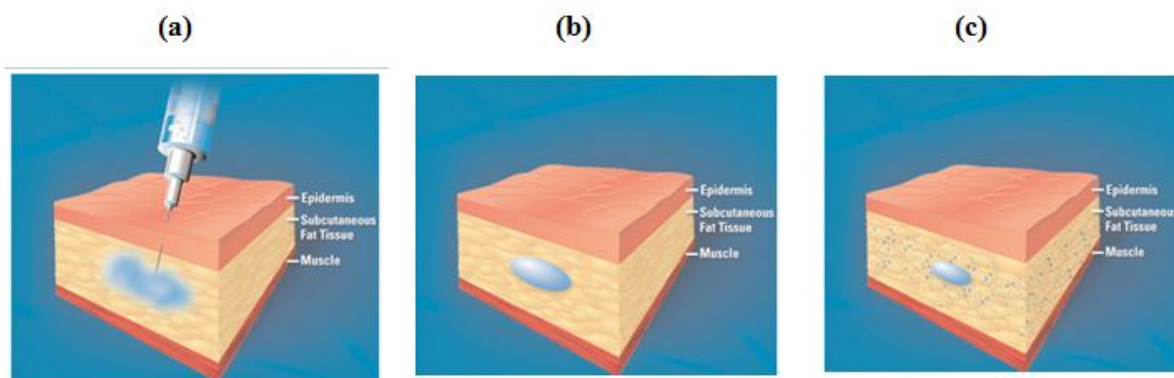
- 
1. Amphiphilic
  - 2- Glycerol Monooleate
  - 3 - Glycerol Monopalmitostearate
  - 4 - Glycerol Monolinoleate
  - 5 - Somatostatin
  - 6 - Glycerol Palmitostearate
  - 7 - Levonorgestrel
  - 8 - Glycerol Palmitostearate /Labrafil 1944 CS
  - 9 - Spermaceti Wax

#### 4-2-2- رسوب پلیمر در محل تزریق

روش دیگری که برای تولید یک ذخیره دارورسانی تزریقی استفاده می‌شود پدیده رسوب پلیمر از محلول است. این رسوب می‌تواند توسط خارج شدن حلال [45,46]، تغییر در دما [47,48] یا تغییر در pH [49,50] تولید شود.

#### • تولید رسوب با خروج حلال

Dunn و همکارانش یک سامانه دارورسانی از پلیمرهای زیست تخریب پذیر [51]، معرفی کردند که می‌توان از آن برای انسان و دام استفاده کرد [52]. این سامانه‌های کاشتنی تزریقی از پلیمرهای زیست تخریب پذیر غیر قابل حل در آب مانند پلی (L،D لاکتید)، پلی (L،D لاکتید-کو-گلیکولید) و پلی (L،D لاکتید-کو-ε-کاپرولاکتون) تشکیل شده که در یک حلال زیست سازگار از نظر فیزیولوژیکی و امتزاج پذیر با آب حل می‌شود. با تزریق این سامانه به یک محیط آبی، حلال به محیط آبی اطراف نفوذ کرده و آب به ماتریس پلیمر نفوذ می‌کند. پلیمر بدلیل غیر قابل حل بودن در آب، در تماس با آب رسوب می‌کند و یک سامانه کاشتنی پلیمری جامد تشکیل می‌دهد. حلالهایی که در این روش استفاده می‌شوند شامل N-متیل-2-پیرولیدین (NMP)، پروپیلن گلیکول، استن، دی‌متیل سولفوکسید (DMSO)، تتراهیدروفوران (THF)، 2-پیرولیدین و تری‌استین است اما بهترین حلال‌های ترجیح داده شده بخاطر امتیازات دارویی DMSO و NMP می‌باشد [52]. ضمن آنکه NMP تأییدیه FDA را هم دارد [53,54]. در شکل (2-9) عملکرد این سامانه نشان داده شده است.

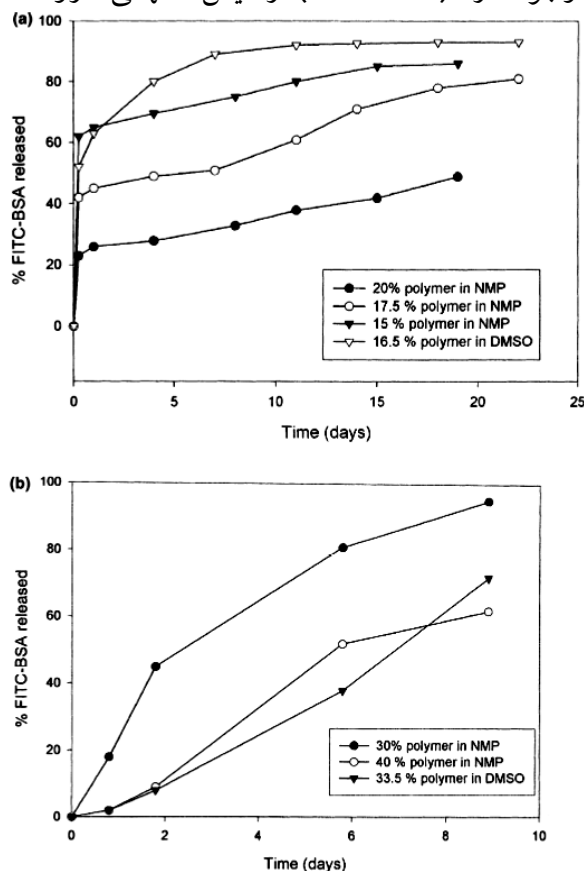


شکل 9-2: فرآیند تشکیل و عملکرد سامانه‌های دارورسانی رسوب کننده در محل تزریق با خروج حلال. (a) تزریق، (b) تشکیل رسوب و (c) دارورسانی [55].

یکی از مشکلات این سامانه امکان انفجار در آزادسازی دارو بخصوص در چند ساعت اولیه بعد از تزریق به بدن است. چون این سامانه کاشتنی تزریقی به صورت مایع تجویز می‌شود، کاملاً معقول است که فرض شود تأخیری بین تزریق و تشکیل کاشتنی جامد وجود دارد. در مدت زمان تأخیر، رهایش انفجاری دارو

ممکن است غلظت آنرا در پلاسمای خون در مقایسه با سامانه‌های کاشتنی متداول افزایش دهد. رهایش انفجاری اولیه دارو باعث التهاب بافت و در مواردی سمیت سامانه ای می‌شود. به دلیل وجود چنین پدیده‌های ناخواسته از این سامانه‌ها فقط برای درمان‌های خاص استفاده می‌شود.

به منظور کنترل اثرات رهایش ناگهانی دارو چهار فاکتور آزمایش شده است: غلظت پلیمر در حلال [59,58,22]، وزن مولکولی پلیمر [57,22,56] حلال استفاده شده [60,57,45,22] و افزودن سورفاکتانت [62,61,55]. همه این پارامترها روی سرعت رسوب کردن پلیمر تأثیر می‌گذارد. برای مثال Peck و Lambert اثرات حلال، وزن مولکولی پلیمر و غلظت پلیمر را روی آزادسازی سرم آلبومین گاوی FITC از پلی (D، L-لاکتید-کو-گلیکولید) (PLGA)، که به صورت کره‌هایی از محلول رسوب داده می‌شود، ارزیابی نمودند [22]. این محققان به این نتیجه رسیدند که در پلیمر با وزن مولکولی بالا (115000Da-75000)، هرچه غلظت پلیمر در حلال بیشتر باشد (20% تا 10%)، رهایش ناگهانی دارو کمتر است و هرچه قابلیت حلال برای حل کردن محلول پلیمری بیشتر باشد، رهایش ناگهانی دارو بیشتر است (شکل 2-10 a). با استفاده از پلیمر با وزن مولکولی کمتر (10000 - 15000 Da)، که در آن امکان دستیابی به غلظت‌های بیشتری از پلیمر در محلول وجود دارد (40% تا 33/5)، رهایش ناگهانی دارو حذف می‌شود (شکل 2-10 b).



شکل 2-10: (a) رهایش FITC-BSA از سامانه رسوبی پلیمر 50:50 PLGA با وزن مولکولی بالا، در محلول بافر فسفات.

(b) رهایش FITC-BSA از سامانه رسوبی پلیمر 50:50 PLGA با وزن مولکولی پایین، در PBS [22].