

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه آزاد اسلامی

واحد شاهرود

دانشکده فنی مهندسی

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

گرایش: پلیمر

عنوان:

مدلسازی رهایش دارو از سامانه نوین پلیمری پاسخگو به pH

استاد راهنما:

دکتر صاحبعلی منافی

استاد مشاور:

دکتر علی اصغر روحانی

نگارش:

سید مهدی داعی نیاکی

تابستان ۱۳۹۳

تقدیم به:

تقدیم به پدر و مادر گرامی ام که در کلیه مراحل زندگی پشتیبانم بوده اند.

سپاسگزاری:

از کلیه استادان گرامی به خصوص استاد محترم جناب آقای دکتر صاحبعلی منافی و کلیه کسانی که مرا در نگارش این پایان نامه یاری کرده اند سپاسگزارم.

چکیده:

در این پژوهش، سامانه نوین دارورسانی هوشمند پاسخگو به pH معرفی شد که در آن رهایش دارو، تنها در اثر تحریک یونی انجام می‌شود. در این سامانه، که به شکل صفحه‌ای است، از دو بخش کاملاً مجزا از یکدیگر شامل هسته مرکزی دارویی و لایه تغییر فاز دهنده بیرونی تشکیل شده است. دارو با سازوکار نفوذ و به واسطه تغییر فاز جامد/محلول لایه بیرونی در محیط آزاد می‌شود. سامانه مورد نظر، تنها به تغییرات pH محیط، حساس و پاسخگو است و دارو را به طور خاموش/روشن (on-off) در محیط آزاد می‌کند. با توجه به هدف اساسی این پژوهش که مدل‌سازی نحوه کارایی سامانه با تغییرات pH محیط است، معادلات بنیادی انتقال یون و جرم حاکم بر سامانه در حالت شبه پایا برای دو حالت on و off بررسی شد. به کمک حل معادلات انتقال یون در حالت on، رابطه مهم تأخیر زمانی سامانه در پاسخگویی به تغییرات pH محیط به دست آمد و با حل معادلات انتقال جرم در این حالت، سینتیک رهایش دارو از سامانه حاصل شد. از نظر سرعت پاسخگویی سامانه به تغییرات pH محیط در حالت on می‌توان چنین نتیجه گرفت که کاهش ضخامت لایه‌های میانی و محیط (L_1 و L_3)، کاهش نسبت ضریب انتشاریونی لایه میانی محلول به محیط (L_1/K_2) و همچنین افزایش مقدار ثابت α برای سامانه، موجب تسریع پاسخگویی سامانه به افزایش pH محیط و کاهش تأخیر زمانی در شروع رهایش دارو می‌شود. می‌توان عنوان کرد که مقدار دارویی آزاد شده تابعی از ثابت زمانی τ است و به منظور افزایش مقدار دارویی آزاد شده باید ثابت زمانی سامانه را کاهش داد که این امر با تغییر ابعاد سامانه و همچنین تغییر نوع ماده تشکیل دهنده لایه بیرونی امکان‌پذیر است.

۲	فصل اول کلیات تحقیق
۳	۱- کلیات تحقیق
۳	۱-۱- مقدمه
۴	۱-۲- بیان مسئله
۵	۱-۳- اهمیت موضوع
۵	۱-۴- هدف پروژه
۶	۱-۵- فرضیه‌ها
۷	فصل دوم پیشینه تحقیق و بررسی منابع
۸	۲- مقدمه
۱۰	۲-۱- روش‌های دارورسانی
۱۱	۲-۲- حامل‌های دارویی
۱۲	۲-۳- مکانیسم آزادسازی دارو
۱۳	۲-۴- نانوفناوری و ارتباط آن با علم پزشکی
۱۳	۲-۵- اصول دارورسانی کنترل شونده
۱۴	۲-۶- اصول بازسازی، رشد و بهبود بافت
۱۴	۲-۷- فناوری نانو و دارورسانی
۱۶	۲-۸- حامل‌های سیستم‌های دارورسانی
۱۶	۲-۸-۱- لیپوزومها
۱۷	۲-۸-۱-۱- لیپوزوم و کاربرد آن در دارورسانی
۱۸	۲-۸-۱-۲- ویژگی‌های ساختاری لیپوزوم‌ها
۲۰	۲-۸-۱-۳- روش‌های سنتز
۲۲	۲-۸-۱-۳-۱- تکنیک‌های بارگیری غیر فعال
۲۳	۲-۸-۱-۳-۲- تکنیک‌های بارگیری فعال
۲۴	۲-۸-۱-۴- اصلاح سطحی لیپوزوم‌ها
۲۴	۲-۸-۱-۵- مزایا و معایب لیپوزومها

۲۴ میسلها ۲-۸-۲
۲۷ ساختار میسلها ۱-۲-۸-۲
۲۸ بارگیری دارو در میسلها ۲-۲-۸-۲
۲۹ تهیه میسلها ۳-۲-۸-۲
۳۰ مزایا میسلها ۶-۲-۸-۲
۳۰ دندریمرها ۳-۸-۲
۳۱ مکانیسم‌های بارگیری دارو در حامل‌های دندریمری ۱-۳-۸-۲
۳۲ کریستال‌های مایع ۴-۸-۲
۳۲ نانوپارتیکلها ۵-۸-۲
۳۳ هیدروژلها ۶-۸-۲
۳۳ کونژوگه‌ها ۷-۸-۲
۳۴ میکروچیپ‌های کاشتنی ۸-۸-۲
۳۵ اثرات حامل‌های دارویی ۹-۲
۳۷ ذرات هوشمند ۹-۲
۳۸ دارورسانی در جهت درمان سرطان ۱۰-۲
۴۰ توسعه‌های نانو در دارورسانی ۱۱-۲
۴۲ دارورسانی به کولون ۱۲-۲
۴۲ معایب مرتبط با اشکال دارویی رکتال نسبت به فرم خوراکی ۱-۱۲-۲
۴۳ سیستم‌های نوین جهت دارورسانی به کولون ۲-۱۲-۲
۴۳ سیستم‌های دارورسانی به کولون با آزاد سازی تغییر یافته ۱-۲-۱۲-۲
۴۴ سیستم‌های دارورسانی به کولون که با میکروفلورهای روده‌ی بزرگ ۲-۲-۱۲-۲
۴۵ سیستم‌های دارورسانی به کولون وابسته به زمان ۳-۲-۱۲-۲
۴۶ سیستم‌های دارورسانی به کولون تحت تأثیر فشار ۴-۲-۱۲-۲
۴۶ سیستم‌های دارورسانی به کولون براساس تغییرات pH ۵-۲-۱۲-۲
۴۷ محدودیت‌های سیستم‌های دارورسانی به کولون براساس تغییرات pH ۱-۵-۲-۱۲-۲
۴۷ نتایج برهم کنش‌های یونی در دارورسانی در PHهای مختلف ۱۳-۲

۵۰	۲-۱۴ - سامانه‌های حساس به دما و pH
۵۰	۲-۱۴-۱ - سامانه‌های حساس به دما و میدان مغناطیسی یا الکتریکی
۵۱	۲-۱۴-۲ - مطالعات انجام شده بر روی رهایش دارو
۵۸	فصل سوم
۵۸	مواد و روشها
۵۹	۳-۱ - معرفی سامانه
۵۹	۳-۲ - نحوه کارایی سامانه
۶۲	۳-۳ - حالت قطع رهایش (off)
۶۲	۳-۴ - مدل‌سازی کارایی سامانه
۶۵	فصل چهارم نتایج و بحث
۶۶	۴-۱ - مدل‌سازی در حالت رهایش (on)
۶۹	۴-۵ - تحلیل معادلات انتقال جرم
۷۳	مدل‌سازی در حالت قطع رهایش (off)
۸۴	نتیجه‌گیری:
۸۶	پیشنهادات:
۸۶	منابع:

فهرست جداول

(جدول ۱-۲) خلاصه مراحل کلی سنتز لیپوزوما ۲۲

فهرست شکل‌ها

- (شکل ۱-۲) نمایی شماتیک از ساختار فسفولیپیدها ۱۹
- (شکل ۲-۲) نمای شماتیک لیپوزوم ۲۰
- (شکل ۲-۳) نمایی از انکیسولاسیون داروهای چربی دوست و آبدوست ۲۳
- (شکل ۲-۵) شکل ساختار مسیلهای ۲۸
- (شکل ۲-۶) بارگیری داروها در مسیلهای ۲۹
- (شکل ۲-۷) تهیه مسیلهای ۳۰
- (شکل ۲-۸) ساختار دندیمرها ۳۱
- (شکل ۲-۹) مکانیسمهای بارگیری دارو در حاملهای دندیمری ۳۲
- (شکل ۲-۱۰) حاملهای دارورسانی هیدروژل ها ۳۶
- (شکل ۲-۱۱) تاثیرات PH و تومور سرطانی ۳۹
- (شکل ۲-۱۲) فناوری نانو در دارورسانی ۴۱
- (شکل ۲-۱۳) تأثیر دما و نور فرابنفش بر شکل و اندازه میکروذرات حساس به نور و دما [۵] ۵۲
- (شکل ۲-۱۴) رفتار هیدروژل در حضور میدان مغناطیسی [۸] ۵۴
- (شکل ۲-۱۵) این تصویر به صورت نمادین رفتار و خروجی سامانه را نشان میدهد [۱۳] ۵۶
- (شکل ۳-۱) نمای برش خورده سامانه و نحوه آزمایش لایه‌های آن ۶۰
- (شکل ۳-۲) پاسخ سامانه به تغییرات pH محیط در حالت on ۶۱
- (شکل ۳-۳) پاسخ سامانه به تغییرات pH محیط در حالت off ۶۴
- (شکل ۴-۱) موقعیت لایه‌های سامانه و پروفیل‌های pH در آنها ۶۷
- (شکل ۴-۲) پروفیل‌های غلظت در لایه‌های سامانه در حالت on ۷۰
- (شکل ۴-۳) پروفیل‌های غلظت در لایه‌های سامانه در حالت on در دو لحظه t و t+dt ۷۲
- (شکل ۴-۴) پروفیل‌های غلظت در لایه محافظ سامانه در دو لحظه t و t+dt ۷۴
- (شکل ۴-۵) نمودار t_{lag} بر حسب ضخامت لایه میانی (L_1) و مقادیر متفاوتی از α ۷۷
- (شکل ۴-۶) نمودار t_{lag} بر حسب ضخامت لایه محافظ و مقادیر متفاوتی از α ۷۸
- (شکل ۴-۷) نمودار t_{lag} بر حسب K_1/K_2 به ازای مقادیر مختلفی از α ۷۹
- (شکل ۴-۸) نمودار t_{lag} بر حسب L_1 و به ازای مقادیر متفاوتی از L_3 ۸۰

(شکل ۴-۹) نمودار تغییرات مقدار داروی آزاد شده در محیط بر حسب زمان در حالت on..... ۸۲

(شکل ۴-۱۰) منحنی‌های کسر داری آزاد شده از سامانه در محیط در حالت..... ۸۳

فصل اول

كليات تحقيق

۱- کلیات تحقیق

۱-۱- مقدمه

در سالهای اخیر پیشرفت‌های قابل توجهی در استفاده از پلیمرهای زیست پزشکی قابل تورم در آب به عنوان حامل‌های هدفمند برای رهایش دارو، پروتئین و عوامل رشد انجام گرفته است. در این میان ماهیت، اندازه حفره‌ها، پایداری و پاسخگویی آنها به محرک‌های خارجی از مهم‌ترین رفتارهای این شبکه‌ها به شمار می‌روند. پرداختن و از بین بردن محدودیتهای بالینی و دارویی هیدروژلها، باعث اختصاصی و مطلوب تر شدن عملکرد آنها می‌شود.

تحقیقات در این زمینه در ارتباط با توسعه ساخت نانوذراتی از داروهای جامد یا انوعی که به وسیله یک پلیمر زیست تخریب پذیر یا زیست سازگار محاط شده باشد و شامل یک ماتریکس در اندازه‌های میکرومتر یا نانومتر باشد، وجود دارد. این حفاظ پلیمری امکان انتقال دارو را در خون بدون پس زدن آن توسط بدن امکان پذیر می‌سازد. انکپسوله کردن به وسیله پلیمریزاسیون فاز داخلی، میکروامولسیون پلیمری، پلیمریزاسیون ترکیبی و انتشار امکان پذیر است. در این راستا می‌توان امیدوار بود که در تحقیقات آینده بتوان ترکیبی از نانو ساختار یک پلیمر زیست تخریب پذیر و زیست سازگار را به همراه یک دارو ایجاد کرد. ساخت هیدروژل‌های حساس که به وسیله یک پلیمر بتوانند ماتریکس با تخلخل در مقیاس نانو جهت ایجاد یک سامانه دارورسانی هوشمند را ایجاد کند در تحقیقات جایگاه مهمی را داشته است.

با الهام از مکانیسم‌های هوشمند موجود در طبیعت و همگام با سایر زمینه‌ها سعی در سنتز و تولید پلیمرهای هوشمندی، قابلیت پاسخگویی به یک محرک خارجی معین را برای کاربردهای ویژه و نوظهور جهت رفع نیازهای تخصصی دارا باشد. این محرک‌ها به سه دسته عمومی فیزیکی مانند نور، دما، میدان الکتریکی و شیمیایی مانند pH، حلال و زیستی مانند آنزیم‌ها تقسیم می‌شوند. طبق یک دسته بندی، پلیمرهای هوشمند نیز بر اساس حالت فیزیکی به سه حالت زنجیر آزاد در حالت محلولی، ژل‌های سه بعدی و زنجیرهای سطحی تفکیک شده اند. بسته به نوع پاسخ به محرک همچون تغییر شکل یا حجم، ظهور تغییرات فیزیکی مانند تغییر رنگ یا انحلال پذیری و تغییرات ساختاری در زنجیره پلیمر، هر یک از این

پلیمرهای هوشمند در صنایع مختلف همچون پزشکی، نساجی، الکترونیک، مکانیک، هوافضا و یا سایر صنایع کاربرد یافته اند. این کاربردها امروزه به طور چشمگیری در حال پیشرفت هستند.

۱-۲- بیان مسئله

امروزه سامانه‌های دارورسانی هوشمند پاسخگو به عوامل محرك کاربردهای متعددی را در زمینه علوم و مهندسی داروسازی دارند. این قبیل سامانه‌ها به واسطه تغییر در مقدار عامل محرك اعمال شونده بر آنها از قبیل دما، فشار، pH، نور، میدان‌های الکتریکی و مغناطیسی ماده دارویی را حسب نیاز و به طور هوشمند در بدن آزاد می‌کنند. از میان این سامانه‌های دارورسانی هوشمند، بیشترین پژوهش روی سامانه‌های هوشمند پاسخگو به دما انجام شده است. در تهیه این قبیل سامانه‌ها اغلب از مواد پلیمری و هیدروژل‌های هوشمند استفاده می‌شود. با توجه به این که مواد پلیمری هوشمند پاسخگو به دما و همچنین سامانه‌های مبتنی بر آنها، علاوه بر دما به سایر محرك‌ها نیز پاسخگو هستند. بنابراین در دما و به واسطه اثر سایر محرك‌ها، عملاً پاسخگویی سامانه با اختلال مواجه شده و رهایش مطلوب و مورد نظر دارو از آنها انجام نمی‌شود. افزون بر این، روابط ریاضی حاکم بر پاسخگویی آنها اغلب پیچیده و شامل روابط ریاضی دشوار است.

به همین دلیل آیا می‌توان سامانه هوشمندی را طراحی کرد که به محرک‌های غیر از دما واکنش نشان دهد و با ساده کردن روابط ریاضی، اختلال در رهایش دارو را از بین برد.

در این پژوهش، سامانه نوین دارورسانی هوشمند پاسخگو به pH معرفی می‌شود که در آن رهایش دارو تنها تحت تاثیر عامل محرك pH است. در این سامانه، برخلاف سایر سامانه‌های هوشمند پاسخگو به pH، که در آنها از خواص متعدد پلیمرها و هیدروژل‌های هوشمند استفاده می‌شود. دارو با سازوکار نفوذ و به واسطه تغییر فاز جامد-مایع لایه میانی، که در میان هسته دارویی و لایه محافظت کننده بیرونی سامانه قرار می‌گیرند، آزاد می‌شود. سامانه مورد نظر تنها در اثر تغییرات pH محیط، دارو را بطور روشن-خاموش آزاد می‌کند، به این حالت که اگر pH محیط بیشتر از pH مورد نظر برای شروع رهایش pH_{SET} برسد، رهایش دارو انجام شده (در حالت روشن) و در حالی که pH به زیر pH_{SET} کاهش یابد، آزاد شدن آن متوقف می‌شود (در حالت خاموش)

۱-۳- اهمیت موضوع

بالغ بر بیست سال است که محققین فوائد بالقوه نانوتکنولوژی را در بهبود کیفیت سیستمهای دارورسانی و هدف درمانی دریافته اند. بهبود تکنیکهای دارورسانی که باعث کاهش سمیت و افزایش کارایی داروها می‌شود، فوائد بالقوه زیادی برای بیماران به همراه دارد و بازارهای جدیدی را برای کمپانیهای داروسازی باز کرده است. یافته‌های جدید دیگر در زمینه سیستمهای دارورسانی نوین بر عبور دارو از سد های فیزیکی بخصوصی مانند سد خونی مغزی تاکید دارد که این امر به منظور بهتر رساندن دارو به ارگان هدف و افزایش کارایی آن صورت می‌پذیرد. دسته عظیم دیگری نیز از مطالعات جدید در زمینه سیستمهای دارورسانی به یافتن راههای جانبی قابل قبول برای داروهای پپتیدی و پروتئینی غیر از راههای تزریقی و راههای خوراکی که به ترتیب باعث تخریب پپتیدی پروتئینی و زحمت بیمار می‌شود، می‌پردازد. به همین دلیل با استفاده سامانه‌های دارو رسانی هوشمند پاسخگو به PH، نیاز به طراحی يك سامانه دارو رسانی هوشمند پاسخگو به pH می‌باشد که در آن رهائش دارو تنها در اثر تغییر pH محیط آزاد انجام شود و در ضمن روابط ریاضی حاکم بر آن به طور قابل ملاحظه ای ساده شود. با استفاده از این سامانه به شرایطی دست یافته میشود که نوع حامل دارو و ضخامت آن تعیین می‌شود که بهترین زمان رهائش دارو و مقدار داروی رها شده مشخص می‌شود و باعث کاهش اثر سمیت دارو می‌شود.

۱-۴- هدف پروژه

امروزه سامانه‌های دارو رسانی هوشمند پاسخگو به عوامل محرك کاربردهای متعددی را در زمینه علوم و مهندسی داروسازی دارند. این قبیل سامانه‌ها به واسطه تغییر در مقدار عامل محرك اعمال شونده بر آنها از قبیل دما، فشار، pH، نور، میدان‌های الکتریکی و مغناطیسی ماده دارویی را حسب نیاز و به طور هوشمند در بدن آزاد می‌کنند. از میان این سامانه‌های دارو رسانی هوشمند، بیشترین پژوهش‌ها روی سامانه‌های هوشمند پاسخگو به دما انجام شده است. در تهیه این قبیل سامانه‌ها اغلب از مواد پلیمری و هیدروژل‌های هوشمند استفاده می‌شود. با توجه به این که مواد پلیمری هوشمند پاسخگو به دما و همچنین سامانه‌های مبتنی بر آنها، علاوه بر دما به سایر محرك‌ها نیز پاسخگو هستند. بنابراین در عمل و به واسطه اثر سایر محرك‌ها، عملاً پاسخگویی سامانه با اختلال مواجه شده و رهائش مطلوب و مورد نظر دارو و از آنها انجام نمی‌شود. افزون بر این، روابط ریاضی حاکم بر پاسخگویی آنها اغلب پیچیده و شامل روابطی ریاضی دشوار است. از این رو در پژوهش حاضر، يك سامانه دارو رسانی هوشمند پاسخگو به

pH معرفي مي‌شود که در آن رهائش دارو تنها در اثر تغيير pH محيط آزاد سازي است، در ضمن روابط رياضي حاکم بر آن به طور قابل ملاحظه اي ساده است. سامانه مورد نظر که داراي ساختار صفحه اي شکل مرکب از دو لايه است، در حالت شبه پايه مدل سازي شده و چگونگي اثر عوامل و مشخصه‌هاي اساسي سامانه روي پاسخگويي آن بررسي شده است. براساس نتايج حاصل از مدل سازي سامانه معلوم شد که نحوه پاسخگويي سامانه به نوع مواد تشکيل دهنده لايه‌هاي مختلف آن (و خواص فزيکي و شيميائي آنها)، ابعاد سامانه و ساير عوامل وابسته به آن بستگي دارد. به کمک نتايج حاصل مي‌توان سامانه‌هاي دارو رساني هوشمند پاسخگو به عامل محرک pH را با ويژگي‌هاي مطلوب و مورد نظر طراحي و توليد کرد.

۱-۵- فرضيه‌ها

- ۱- ترکيب پاسخگو کردن پليمرها به pH برای آزادسازي دارو، امکان رهائش دارو را در موضع هدف با حداکثر کنترل به وسيله تغيير اعمال شده خارجي يا پاتولوژيک (درون تني) فراهم مي‌کند
- ۲- همچنين، سامانه‌هاي بر پايه پليمرها راهي مستقيم را برای بهينه کردن چگالي وجود ليگاندها در سطح ذرات ايجاد مي‌کنند که خود در نهايت باعث هدفمندسازي سلولي موثرتر و نفوذ بيشتري ميسل‌هاي حاوي دارو مي‌شود.
- ۳- ماهيت برهم کنش‌هاي موجود بين دسته‌هاي آبريز کوپليمرها، نقشي کليدي را در تشکيل و ايجاد رفتار پليمرها در محيط ايفا مي‌کنند.

فصل دوم

پیشینه تحقیق و بررسی منابع

۲- مقدمه

سامانه‌های آزادسازی کنترل شده دارو (CDDS)^۱، ابزار نوین رهایش مواد دارویی در بدن انسان به شمار می‌روند و کاربردهای فراوان و متعددی را در زمینه علوم و فناوری داروسازی یافته‌اند. این سامانه‌ها مزایای فراوانی را از جمله ایجاد آثار مثبت سینتیک دارو^۲، کاهش دفعات مصرف دارو، تنظیم سطح نوسانات مقدار دارو در خون، کاهش آثار جانبی، کاهش مقدار تجمع و انباشت دارو در بدن، بهبود و اصلاح زیست دسترس پذیری^۳ برخی از داروها و در نهایت افزایش بازدهی درمان در مقایسه با سامانه‌های متداول دارورسانی موجب می‌شوند [۱]. اساس فناوری CDDS ها به طور نظری بر رهایش دارو در مکان و زمان مشخص و منطبق بر الگوی رهایش ویژه از پیش تعیین شده استوار است [۲]. به تازگی از میان CDDS های موجود، سامانه‌های دارورسانی پیشرفته‌ای با عنوان سامانه‌های رهایش حساس به شرایط محیط یا عوامل محرك خارجی مطرح شده‌اند که به نحو مطلوبی دارای تمام ویژگی‌های یاد شده هستند. مبنای اساسی این قبیل سامانه‌ها بر پایه استفاده از خواص منحصر به فرد هیدروژل‌های حساس به عامل محرك خارجی استوار است [۳، ۴].

در حالی کلی، هیدروژل‌ها شبکه‌های پلیمری آبدوست و دارای ساختار سه بعدی هستند که با برقراری اتصالات عرضی بین زنجیری از نوع پیوندهای کووالانسی، هیدروژنی، برهم‌کنش‌های واندروالسی یا اتصالات فیزیکی شبکه‌ای شده و با حفظ شکل اولیه، مقدار فراوانی از آب یا محلول‌های آبی پیرامون خود را جذب می‌کنند [۳-۵].

هیدروژل‌های حساس به شرایط محیط، قابلیت پاسخگویی به تغییرات را در شرایط محیط بیرونی دارند. این ترکیبات تغییرات بارزی را در رفتار تورمی، ساختار شبکه یا قدرت کششی در پاسخ به تغییرات عامل

¹ Controlled Drug Delivery System

² Pharma cokinetic effect

³ Bioavailability

محرک خارجی نظیر دما، pH، فشار، نور، میدان‌های الکتریکی و مغناطیسی و همچنین وجود برخی مولکول‌های ویژه از قبیل گلوکوز و پاتن‌ها نشان می‌دهد [۶، ۴، ۳]. این قبیل هیدروژل‌های حساس به محیط، هیدروژل‌های هوشمند نامیده می‌شوند [۷].

هیدروژل‌های هوشمند حساس به دما، بزرگ‌ترین و متداول‌ترین گروه از هیدروژل‌های پاسخگو به تحریک خارجی هستند که در زمینه پژوهش‌های مرتبط با فناوری CDDS‌ها، بیشترین مطالعات روی آنها انجام شده است [۸].

استفاده از دما به عنوان محرک زیستی، به دلیل این واقعیت که دمای بدن انسان در مجاورت عوامل بیماری‌زا و تب‌زا از دمای طبیعی (۳۷°C) تغییر می‌کند، مورد توجه است. این تغییرات به عنوان عامل محرک مناسب، رهایش دارو را در سامانه‌های مختلف رهایش دارویی پاسخگو به دما در مورد بیماری‌های همراه با تب فراهم می‌کند [۲].

با تمام قابلیت‌هایی که هیدروژل‌های حساس به دما در تهیه سامانه‌های دارورسانی هوشمند دارند، با این حال در برخی موارد کارایی نسبتاً نامطلوبی نشان می‌دهند. در حالت کلی، اغلب هیدروژل‌های حساس به دما، تنها به دما حساس نیستند، بلکه سایر عوامل محرک از قبیل pH، قدرت یونی، فشار و غلظت مواد موجود در محیط نیز بر چگونگی پاسخگویی آنها اثر می‌گذارند.

برای مثال، پلی-N-ایزوپروپیل آکریل آمید که به عنوان هیدروژلی حساس به دما شناخته شده است، به نحو چشمگیری به غلظت نمک NaCl موجود در محیط و همچنین فشار محیط حساس است و سازوکار پاسخگویی آن علاوه بر دما، تحت تأثیر تغییر این عوامل محرک نیز قرار می‌گیرد [۹، ۱۰].

حساس بودن هیدروژل‌های پاسخگو به دما در برابر عوامل محرک خارجی، به دلیل وجود علائم (Signals) زیستی متعدد در بدن انسان، استفاده از آنها را در تهیه سامانه‌های دارورسانی هوشمند پاسخگو به دما محدود می‌کند. سامانه‌های دارورسانی هوشمند مبتنی بر هیدروژل‌های حساس به دما، نه تنها از لحاظ تحلیلی و نظری شامل روابط نسبتاً پیچیده‌ای هستند، بلکه اغلب در عمل به دلیل اثرگذاری سایر عوامل محرک بر سازوکار کارایی رهایش دارو از آنها، الگوی رهایش متفاوتی نسبت به الگوی از پیش تعیین شده نشان می‌دهند و عملاً با مفهوم پایه‌ای CDDS‌ها و سامانه‌های دارورسانی هوشمند (رهایش قابل پیش‌بینی دارو) همخوانی ندارند.

سامانه نوین دارورسانی هوشمند پاسخگو به دما معرفی می‌شود که در آن رهایش دارو (یا هر جزء فعال دیگر) تنها تحت تأثیر عامل محرک دماست، در نتیجه روابط رهایش حاکم بر آن به طور قابل توجهی ساده

است. در این سامانه، برخلاف سایر سامانه‌های هوشمند پاسخگو به دما، که در آنها از خواص متعدد پلیمرها و هیدروژل‌های هوشمند از قبیل تغییرات تورمی شبکه، انتقال فاز سل-ژل، دمای انتقال شیشه‌ای و دمای ذوب بلوری استفاده می‌شود [۲]، دارو با سازوکار نفوذ و به واسطه تغییر فاز جامد-مایع لایه میانی، که در میان هسته دارویی و لایه محافظت‌کننده بیرونی سامانه قرار می‌گیرد، آزاد می‌شود، سامانه مورد نظر تنها در اثر تغییرات دمای محیط، دارو را به طور روشن-خاموش (on-off)، آزاد می‌کند، به این حالت که اگر دمای محیط به دمایی بیشتر از دمای موردنظر برای شروع رهایش (Tset) برسد، رهایش دارو انجام شده (حالت on) و در حالتی که دما به زیر Tset کاهش یابد، آزاد شدن متوقف می‌شود (حالت off).

۲-۱- روش‌های دارورسانی

سیستم‌های دارورسانی که به صورت سنتی، چند دوره و در فواصل زمانی مشخص توسط بیمار استفاده می‌شوند، نیازهای دارورسانی روز دنیا را جوابگو نمی‌باشند. در دنیای امروز با خیل عظیم داروهای پیپتیدی و پروتئینی نو ترکیب و آنالوگ هورمون‌ها در بدن سروکار داریم که اکثر آنها با تکنیک‌های مهندسی ژنتیک ساخته شده‌اند. قسمت اعظم این داروها برای درمان بیماری‌های مهم حیاتی مانند سرطان، دیابت و بیماری‌های خود ایمنی و... مصرف می‌شوند. با توجه به خیل عظیم و گسترده داروهای حساس پروتئینی و پیپتیدی، نیاز به طراحی سیستم‌های دارورسانی جدید کاملاً ضروری به نظر می‌رسد [۱۱، ۱۲]. با سیستم‌های دارورسانی سنتی عملاً هیچ کنترلی بر روی زمان، مکان و سرعت آزاد سازی دارو وجود ندارد، علاوه بر این غلظت دارو مرتباً در خون دارایی نوساناتی به صورت دره و پیک می‌باشد و ممکن است از رنج درمانی فراتر برود و کارایی کمتر و عوارض جانبی بیشتر را موجب گردد. با سیستم‌های دارورسانی نوین^۱ که به آنها سیستم‌های دارورسانی با آزاد سازی کنترل شده^۲ نیز گفته می‌شود، قادر خواهیم بود سه حوزه سرعت، زمان و مکان آزاد سازی دارو را تحت کنترل در آورده و تعیین کنیم.

کار بر روی سیستم‌های دارورسانی با آزاد سازی کنترل شده با طراحی سیستم‌های دارورسانی آهسته رهش آغاز شد. با این سیستم‌ها امکان ایجاد یک غلظت پلاسمایی ثابت و یکنواخت از دارو برای مدت زمان معینی در خون وجود داشت و نوسات دره و پیک تجویز سنتی دارو حذف می‌شد و عوارض جانبی کمتر، کارایی بیشتر و راحتی بیمار را به دنبال داشت. پس از مدتی دیده شد که این متد تجویز دارو برای

¹ Novel Drug Delivery Systems

² Controlled Drug Delivery Systems