

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه پیام نور

دانشکده علوم پایه و کشاورزی

گروه علمی: زیست شناسی

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد رشته بیوشیمی

عنوان پایان نامه

بررسی اثر رهایش داروی جنتامایسین از نانو الیاف الکترووریسی شده جهت ترمیم زخم

اساتید راهنما

دکتر امید رعنائی سیادت

دکتر رضا حاج حسینی

استاد مشاور دکتر حمید راشدی

نگارش

نسیم قدمیان

تابستان ۱۳۸۹

تقدیم به:

مادر فرزانه و فداکارم، فرشته ای که بالهای محبت خود را گسترانیدند و با تحمل دشواریها سبب شد تا در کمال آسودگی خیال و فراغت بال شوق آموختن در من زنده بماند.

تقدیر و تشکر

پرودگارا با نام تو آغاز کردم و با یاد تو نیز به پایان می‌رسانم، اعتراف می‌کنم که نه زبان شکر تو را دارم و نه توان تشکر از بندگان تو اما بر حسب وظیفه، اکنون که نگارش این پایان نامه به اتمام رسیده برخود واجب می‌دانم که مراتب سپاس و قدرشناسی خود را نسبت به کلیه کسانی که در این راه مرا یاری کرده‌اند ابراز نمایم. در ابتدا از آقایان دکتر سید امید رعنائی- سیادت و دکتر رضا حاج حسینی که با راهنمایی‌های حکیمانه خود راه را بر من هموار ساختند تشکر می‌کنم. همچنین از استادان ارجمند و فاضل این دوره تحصیلی، آقای دکتر محمد برشان و کاوه نیکنام که از وجود سرشار از دانش و معرفت آنها بهره‌مند گشتم سپاسگزاری می‌کنم. از سایر کسانی که به نوعی در این راه یاریگر اینجانب بوده‌اند از جمله آقای دکتر پیام زاهدی و دوست ارجمندم خانم فرناز علیائی و مستانه یوسفی فرد که در پیمودن این راه همراه بنده بودند تشکر می‌کنم. در پایان از متواضعانه قدردانی می‌نمایم. و همینطور همسر گرامی که طی دوران تحصیل مشوق و پشتیبان من بوده‌اند و با مهربانی خالصانه خود غبار خستگی‌ها را از من زدوده‌اند سپاسگزاری می‌نمایم. و این نیست جز جلوه‌ای از لطف و رحمت پروردگاری که از ادای حتی یک نعمت او ناتوانم.

چکیده تحقیق:

در این پژوهش با استفاده از روش الکتروریسی، نانوالیاف پلی ونیل الکل بعنوان بستری جهت رهایش آرام و مداوم این دارو طراحی و ساخته شد. تصاویر میکروسکوپ الکترونی روشی (SEM) نشان دادند که تمام داروی بارگذاری شده در محلول پلیمری درون نانوالیاف گنجانده شده و با افزایش مقدار داروی بارگذاری شده، قطر الیاف حاصل شده به طور معنی داری کاهش می یابد. به منظور جلوگیری از چروکیدگی شدن و جمع شدن نانوالیاف پلی ونیل الکل، الیاف حاصله به وسیله تیمار دادن با گلو تار آلدهید و حرارت پایدار شدند. میزان فعالیت آنزیم استیل کولین استراز در محیط *In Vitro* به عنوان معیاری از میزان رهایش جنتامایسین از نانوالیاف مورد بررسی قرار گرفت. رهایش جنتامایسین از نانوالیاف یک الگوی دو فازی را نشان داد، که در مراحل اولیه با یک رهایش سریع همراه بود و بدنبال آن به مدت 10 روز دارای یک رهایش مداوم و آرام بود. بدین ترتیب نانوالیاف نامزد مناسبی جهت حمل این دارو بشمار می آیند. در مجموع، الکتروریسندگی با تولید نانوالیافی که نسبت سطح به حجم بیشتری نسبت به فیلم ها دارند توانسته امکان رهایش بیشتر دارو از الیاف را فراهم آورد. هم چنین می توان نحوه آزاد شدن دارو از الیاف را در این تکنیک کنترل کرد. از این رو امروزه الکتروریسندگی جهت بالا بردن بازدهی فرآیند انتقال دارو، به طور گسترده ای مورد توجه محققین قرار گرفته است.

کلمات کلیدی: جنتامایسین، الکتروریسی، نانو الیاف، پلی ونیل الکل، رهایی دارو.

فهرست

| | |
|---|----|
| چکیده تحقیق:..... | |
| فصل اول..... | ۱ |
| مقدمه و پیشینه پژوهش..... | ۱ |
| ۱-۱- تعریف مساله و انگیزه پژوهش..... | ۲ |
| ۲-۱- رهایش کنترل شده دارو..... | ۳ |
| ۱-۲-۱- تاریخچه و مقدمه‌ای بر سیستم‌های کنترل شده تجویز دارو..... | ۳ |
| ۲-۲-۱- رهایش کنترل شده دارو به زخم:..... | ۴ |
| ۳-۲-۱- مزایای رهایش کنترل شده دارو:..... | ۴ |
| ۴-۲-۱- مکانیسم رهایش کنترل شده به زخم‌ها:..... | ۵ |
| ۵-۲-۱- سیستم‌های کنترل شده تجویز دارو..... | ۶ |
| ۶-۲-۱- مزایا و معایب سیستم‌های کنترل شده تجویز دارو..... | ۸ |
| ۷-۲-۱- انواع سیستم‌های کنترل شده تجویز دارو..... | ۸ |
| ۳-۱- انواع پلیمرهای استفاده شده در سیستم‌های رهایش کنترل شده..... | ۹ |
| ۱-۳-۱- پلیمرهای الکترواسپینینگ:..... | ۹ |
| ۲-۳-۱- بیوپلیمرهای طبیعی:..... | ۱۲ |
| ۳-۳-۱- پلیمرهای مصنوعی:..... | ۱۵ |
| ۴-۱- پوشش‌های پلیمری انتقال دارو:..... | ۱۸ |
| ۵-۱- داروهای مناسب جهت ساخت سیستم‌های کنترل شده تجویز دارو..... | ۱۹ |
| ۱-۵-۱- آنتی بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی:..... | ۱۹ |
| ۲-۵-۱- جذب دارو:..... | ۲۱ |
| ۳-۵-۱- اثر PH:..... | ۲۱ |
| ۴-۵-۱- ساختار جت‌تامایسین:..... | ۲۱ |
| ۵-۵-۱- عمر جت‌تامایسین:..... | ۲۳ |
| ۶-۵-۱- ED (میزان داروی موثر):..... | ۲۳ |
| ۷-۱- روش‌های سنجش دارو:..... | ۲۳ |

| | | |
|----|--|--------|
| ۲۴ |HPLC روش | ۱-۶-۱ |
| ۲۸ |UV: مزیت‌های فلورسانس نسبت به | ۲-۶-۱ |
| ۲۸ |UV استفاده از روش رنگ سنجی کمی برای تعیین جنتامایسین با استفاده از دستگاه | ۳-۶-۱ |
| ۳۱ | زخمها و التیام زخم: | ۷-۱ |
| ۳۳ | پروسه التیام زخم: | ۸-۱ |
| ۳۸ | مدیریت مؤثر زخم: | ۹-۱ |
| ۴۰ | پوششهای زخم: | ۱۰-۱ |
| ۴۱ | طبقه‌بندی پوششها: | ۱-۱۰-۱ |
| ۴۲ | پوششهای دارویی برای رهایش دارو: | ۲-۱۰-۱ |
| ۴۳ | داروهای آنتی میکروبی: | ۳-۱۰-۱ |
| ۴۷ | مقدمه‌ای بر نانو الیاف و روش‌های تولید آنها: | ۱۱-۱ |
| ۴۸ | تاریخچه الکتروریسندگی | ۱-۱۱-۱ |
| ۵۰ | الکتروریسی | ۲-۱۱-۱ |
| ۵۳ | خصوصیات نانوالیاف حاصل شده از الکتروریسی | ۳-۱۱-۱ |
| ۵۴ | کاربردهای عمومی نانو الیاف | ۱۲-۱ |
| ۵۶ | کاربرد در پوشاندن زخم | ۱-۱۲-۱ |
| ۵۷ | کاربرد در حمل دارو و ترکیبات مربوط به داروسازی | ۲-۱۲-۱ |
| ۵۷ | روش‌های به دام انداختن دارو | ۱۳-۱ |
| ۵۷ | هیدروژل‌ها | ۱-۱۳-۱ |
| ۵۸ | میکرو یا نانو ذرات | ۲-۱۳-۱ |
| ۵۸ | میسل‌ها | ۳-۱۳-۱ |
| ۵۹ | نانو الیاف | ۱۴-۱ |
| ۶۳ | فصل دوم | |
| ۶۳ | تجهیزات، مواد و روشهای پژوهش | |
| ۶۴ | تجهیزات | ۱-۲ |
| ۶۵ | مواد | ۲-۲ |
| ۶۶ | روش‌ها | ۳-۲ |
| ۶۷ | ساخت نمونه‌ها: | ۱-۳-۲ |
| ۷۱ | پایدار سازی نانوالیاف حاوی جنتامایسین | ۲-۳-۲ |

| | |
|----|---|
| ۷۲ | ۳-۳-۲ تعیین قطر و ساختار نانوالیاف |
| ۷۳ | ۴-۳-۲ تعیین الگوی رهایش جتتامایسین از نانوالیاف بوسیله UV |
| ۷۴ | فصل سوم |
| ۷۴ | نتایج و یافته‌های پژوهش |
| ۷۵ | ۱-۳-۱ بررسی پارامترهای موثر در الکتروریسندگی |
| ۷۵ | ۳-۱-۱ اثر ویسکوزیته روی قطر فیبر |
| ۷۷ | ۳-۱-۲ تاثیر غلظت بر روی قطر فیبر |
| ۷۷ | ۳-۱-۳ کشش سطحی |
| ۷۸ | ۳-۱-۴ دمای محلول |
| ۷۸ | ۳-۱-۵ اثر ثابت دی‌الکتریک و فراریت حلال |
| ۷۹ | ۳-۱-۶ اثر حلال‌ها بر روی مورفولوژی سطح الیاف |
| ۷۹ | ۳-۱-۷ اثر ولتاژ |
| ۸۰ | ۳-۱-۸ فاصله بین نوک سوزن تا هدف (Working distance) |
| ۸۱ | ۳-۱-۹ سرعت جریان جت |
| ۸۱ | ۳-۲-۱ بررسی خواص ساختاری نانوالیاف |
| ۸۱ | ۳-۲-۱-۱ تاثیر اندازه فیبر بر مساحت ویژه آن |
| ۸۲ | ۳-۲-۲ تاثیر اندازه فیبر بر فعالیت بیولوژیکی آن |
| ۸۲ | ۳-۲-۳ تاثیر اندازه فیبر بر فعالیت الکتریکی آن |
| ۸۳ | ۳-۲-۴ تاثیر اندازه فیبر بر استحکام و قدرت آن |
| ۸۳ | ۳-۳-۱ تعیین قطر و ساختار نانوالیاف |
| ۸۴ | ۳-۴-۱ پایدار سازی نانوالیاف حاوی جتتامایسین |
| ۸۵ | ۳-۵-۱ تعیین الگوی رهایش جتتامایسین از نانوالیاف |
| ۸۶ | ۳-۶-۱ نتایج حاصل از روش کالری متری جتتامایسین با نین هیدرین |
| ۸۶ | ۳-۶-۱-۱ اثر PH محلول بافر روی واکنش نین هیدرین - جتتامایسین |
| ۸۷ | ۳-۶-۲ اثر غلظت نین هیدرین روی واکنش جتتامایسین - نین هیدرین |
| ۸۸ | ۳-۶-۳ اثر زمان حرارت دهی روی واکنش جتتامایسین - نین هیدرین |
| ۹۵ | ۳-۷-۱ بررسی اثر غلظت‌های مختلف پلمیر و دارو بر زمان رهایش |
| ۹۶ | فصل چهارم |

| | |
|----------|-----------------------|
| ۹۶..... | بحث و پیشنهادات پژوهش |
| ۹۷..... | ۴-۱- بحث و نتیجه گیری |
| ۱۰۱..... | ۴-۲- پیشنهادات پژوهش |
| ۱۰۲..... | فهرست منابع |

فهرست جداول

| | |
|------------|---|
| ۹- ۱۰ - ۱۱ | جدول ۱-۱ انواع پلیمرهای الکترواسپینینگ |
| ۲۳ | جدول ۱-۲: بررسی عمر جتتامایسین |
| ۳۰ | جدول ۱-۳ ساخت محلولهای جتتامایسین_ نین هیدرین برای بررسی اثر غلظت نین هیدرین |
| ۳۶ | جدول ۱-۴ طبقه‌بندی زخم‌ها بر اساس ظاهرشان |
| ۳۹ | جدول ۱-۵ فاکتورهای موثر در التیام زخم |
| ۵۰ | جدول ۱-۶ مزایا و معایب روش‌های مختلف تولید نانو الیاف |
| ۶۱ | جدول ۱-۷ مروری بر مطالعات انجام گرفته بررهایش دارو از نانوالیاف تهیه شده به روش الکترووریسی |
| ۶۷ | جدول ۱-۲ جدول ساخت نمونه‌ها |
| ۷۰ | جدول ۲-۲ شرایط الکترووریسی جهت تولید نانوالیاف پلی و نیل الکل حاوی جتتامایسین |
| ۸۹ | جدول ۳-۱: اثر زمان حرارت دهی بر واکنش نین هیدرین -جتتامایسین |

فهرست اشکال

- شکل ۱-۱ مقایسه بین مصرف دارو به صورت کنترل نشده (a) و کنترل شده (b). ۷
- شکل ۱-۲ نحوه تشکیل پلیمر پلی و نیل الکل از کاتالیزورهای اسیدی و بازی ۱۸
- شکل ۱-۳ ساختار جنتامایسین ۲۲
- شکل ۴-۱ انواع زنجیر های جانبی جنتامایسین ۲۲
- شکل ۱-۵ انواع ساختار های جنتامایسین بر اساس زنجیر جانبی ۲۲
- شکل ۱-۶: کروماتوگرام Hplc محلول جنتامایسین ۲۵
- شکل ۷-۱ دستگاه HPLC ۲۶
- شکل ۸-۱ جریان محلول پلیمر ۴۷
- شکل ۹-۱ شکل شماتیک تجهیزات و فرایند الکترورسی ۵۱-۵۲
- شکل ۱۰-۱، تصاویر ساختارهای مختلف دسته‌های نانو الیاف ۵۴
- تصویر SEM از الیاف نانو الکترورسی شده پلی لاکتیک اسید (PLA).
- الف) تصویر SEM نانو الیاف، ب) تصویر TEM نانو الیاف و ج) تصویر AFM نانو الیاف.
- شکل ۱۱-۱ کاربرد نانو الیاف در پوشاندن زخم ۵۶
- شکل ۱-۲ مراحل تولید نانو الیاف به روش الکترورسی ۷۱

- شکل ۱-۳ اثر ویسکوزیته پلیمر بر تشکیل گره
- ۷۶
- شکل ۲-۳ تصویر میکروسکوپ الکترونی (SEM) از نانوالیاف الکترورسی شده با درشت نمائی
- ۸۴
- ۲۰۰۰X ساخته شده از پلی ونیل الکل (A) نانوالیاف قبل از اضافه شدن جتتامایسین. (B) نانوالیاف بعد از بارگذاری جتتامایسین
- شکل ۳-۳ تصویر میکروسکوپ الکترونی (SEM) نانوالیاف PVA با درشت نمائی
- ۸۵
- ۱۰۰۰۰ X پایدار شده توسط حرارت و گلو تار آلدئید
- شکل ۴-۳ طیف جذب محلول جتتامایسین ۱۰۰۰ میکروگرم بر میلی میتر در $\text{pH}=7$ بافر فسفات
- ۸۷
- شکل ۵-۳: طیف جذب محلول جتتامایسین ونین هیدرین با غلظتهای ۱/۸۷۵ و ۴/۳۷۵ میلی گرم بر میلی لیتر
- ۸۸

فهرست نمودارها

- نمودار ۱-۲ منحنی استاندارد جنتامایسین. ۶۹
- نمودار ۳-۱ تأثیر اندازه قطر فیبر بر هدایت الکتریکی نانوفیبر PEDT ۸۲
- نمودار ۳-۲ منحنی های درصد رهایش جنتامایسین از نانوالیاف PVA ۹۰-۹۴

فصل اول

مقدمه و پیشینه پژوهش

۱-۱- تعریف مساله و انگیزه پژوهش

رهایبی سیستماتیک دارو می‌تواند بدلیل اثرات سمی عوامل دارویی باعث آسیب دیدن به عضو شود، به همین دلیل انتقال مستقیم عوامل دارویی به محل زخم مطلوب تر می‌باشد.

هدف ما ساخت پوششی است که بتواند داروی آنتی بیوتیک را به طور تدریجی به روی زخم آزاد کند تا به التیام زخم کمک کند.

شرایط بهینه برای التیام زخم عبارتند از محیط مرطوب چرخش موثر اکسیژن، بار باکتری کم. در اینجا روی پوشش‌های التیام زخم معمول و مزایا و معایب آنها و نیاز به پوشش‌های با ویژگی‌های اصلاح شده بحث می‌کنیم.

در این پژوهش ما به بررسی ساخت نانوالیافی که حاوی جنتامایسین باشد و قادر به رهایش تدریجی جنتامایسین در محیط *In vitro* باشد می‌پردازیم.

همچنین مروری داریم بر بسیاری از طبقات پوشش‌های زخم از جمله عوامل دارویی موضعی، پوشش‌های سنتی زخم، پوشش‌های جدید مانند هیدروکلوئیدها و آلجینات‌ها و هیدروژل‌ها و پلی اورتان فیلم و فوم و مواد زیستی جدید مانند کلاژن و کیتوسان و هیالورونیک اسید که یا بطور مستقیم استفاده می‌شوند و یا بعنوان ماتریکس‌های مهندسی بافت برای جایگزین‌های پوست بکار می‌روند.

همچنین پوشش‌های پلیمری بعنوان ناقلائی برای انتقال و رهایش مستقیم عوامل دارویی بر روی سطح زخم بررسی شده اند که عبارتند از: آلجینات‌ها، کیتوسان، پکتین و هیالورونیک اسید بعنوان پلیمرهایی از منابع طبیعی اسفنج کلاژن و سایر مواد هیدروژل، پیوندهای مصنوعی پوست و محصولات مهندسی بافت.

و عوامل درمانی عبارتند از: آنتی بیوتیک‌ها و فاکتورهای رشد و ویتامین‌ها و مواد معدنی و اکسید نیتروژن و مواد ژنتیکی و مواد ویژه گیاهی که بعنوان داروهای گیاهی در برخی از کشورهای آفریقایی بکار می‌روند مانند عمل برداشت بافت مرده توسط کرم حشرات.

همچنین مکانیسم رهایش کنترل شده داروها از پوشش‌های پلیمری و نیز نیاز به توسعه پوشش‌های جدید با ماندگاری بیشتر در محل زخم (برای رهایش طولانی) مورد نظر است. پوشش‌های خوب و موثر باید دارای ویژگی‌ها و خصوصیات رهایشی باشند که برای یک نوع زخم خاص بهینه باشند و ناراحتی کمتری را برای بیمار بوجود آورند و از لحاظ هزینه قیمت مناسب و پائینی داشته باشند. برای دستیابی به این هدف دستکاری خصوصیات فیزیکی سیستم‌های مورد نظر ضروری است.

۲-۱- رهایش کنترل شده دارو

۱-۲-۱- تاریخچه و مقدمه‌ای بر سیستم‌های کنترل شده تجویز دارو

قرص‌های پوشش‌دار به عنوان اولین سیستم رهایش کنترل شده دارو، در حدود ۱۰ قرن پیش در یونان باستان و روم استفاده می‌شدند. اروپائیان در قرن ۱۰ به منظور سهولت بلع و از بین بردن مزه تلخ دارو، از قرص‌های پوشش داده شده به وسیله طلا و نقره استفاده نمودند. فناوری پوشش‌دار نمودن، در نیمه آخر دهه ۱۸۰۰ میلادی پیشرفت قابل ملاحظه‌ای کرد، به طوری که تا نیمه دهه ۱۹۰۰ میلادی، هزاران مقاله در زمینه سیستم‌های آزاد سازی دارو به صورت‌های مختلف، رهایش تاخیری^۱، رهایش پیوسته^۲، رهایش آهسته^۳ و اخیراً رهایش کنترل شده^۴ دارو ارائه گردیده است [۱].

سیستم‌های آزاد سازی دارو به موازات پیشرفت در عرصه علوم، مهندسی پلیمر و ساخت پلیمرهای جدید تکامل یافتند. طراحی سیستمی جهت رهایش کنترل شده داروهایی که دارای جذب پوستی هستند مانند: اسکوپولامین و نیتروگلیسین در سال ۱۹۸۳ تحول عظیمی در صنعت تولید سیستم‌های نوین دارورسانی ایجاد نمود [۲]. از آنجاییکه هدف این پژوهش، ساخت یکی از سیستم‌های کنترل

-
1. delayed release
 2. prolonged release
 3. sustained release
 4. controlled release

شده تجویز دارو می‌باشد، بنابراین در ادامه به بررسی انواع سیستم‌های کنترل شده تجویز دارو، ویژگی‌های آنها و ساز و کار (مکانیسم) آزاد شدن دارو از آنها خواهیم پرداخت.

۱-۲-۲- رهایش کنترل شده دارو به زخم:

عموما رهایش کنترل شده دارو با هدف طولانی کردن فعالیت دارویی در زمان بیشتری از طریق رهایش پیوسته از پلیمر می‌باشد [۳]. هرچند که متون کمی درباره رهایش کنترل شده دارو از پوشش‌های زخم پلیمری وجود دارد. استفاده از پلیمرهای هیدروفیل بصورت پوشش‌های رها کننده کنترل شده مزایای زیادی دارند.

۱-۲-۳- مزایای رهایش کنترل شده دارو:

پوشش‌های دارای رهایش کنترل شده وسیله بسیار مناسبی برای انتقال دارو به محل زخم با یک روش پایدار و یکنواخت در یک دوره زمانی طولانی و بدون نیاز به تعویض مکرر پوشش می‌باشند. پوشش‌های مشتق شده از پلیمرهای چسب‌های زیستی (Bio Adhesive)، مصنوعی و نیمه مصنوعی و طبیعی برای درمان عفونت‌های موضعی در جایی که شاید لازم باشد که غلظت‌های موضعی بالایی از آنتی بیوتیکی بکار رود و از دوزهای بالای دارویی در کل بدن جلوگیری شود، مفید می‌باشد. بنابراین تماس بیمار را با یک مقدار اضافی از داروی مورد نیاز در محل زخم کاهش می‌دهد. بعلاوه آنها به سهولت قابل تخریب زیستی هستند و در زمانی که اثر مورد نظرشان را اعمال کردند. به آسانی از سطح زخم شسته می‌شوند.

مزیت دیگر آن افزایش راحتی بیمار بخصوص در درمان زخم‌های کرونیک است که معمولا بیمار متحمل درمان‌های طولانی و تعویض پوشش‌های مکرر می‌شود که منجر به ناراحتی بیمار می‌شود. یک پوشش که یک ماده فعال را به محل زخم بصورت کنترل شده در یک دوره زمانی پیوسته یک هفته‌ای انتقال دهد می‌تواند به حل کردن این مشکل کمک کند.

۱-۲-۴- مکانیسم رهایش کنترل شده به زخم‌ها:

رهایش دارو از فرمولاسیون‌های پلیمری توسط یک یا تعدادی از فرآیندهای فیزیکی ذیل کنترل می‌شوند:

۱- هیدراسیون پلیمر توسط مایعات

۲- باد کردن تا شکل ژل را تشکیل دهند

۳- نفوذ دارو از میان ژل باد کرده

۴- فرسایش احتمالی ژل پلیمر

هرچند که متون کمی در این زمینه برای پوشش‌های زخم پلیمری مانند هیدروکلوئیدها، آلجینات، هیدروژل‌ها و پلی اورتان وجود دارد ولی بنظر می‌رسد که سیتیک‌های باد کردن - فرسایش و نفوذ دارویی بعدی، نقش مهمی را در رهایش داروی کنترل شده از این پوشش‌ها هنگامیکه آنها در تماس با مواد مترشحه زخم قرار می‌گیرند بازی می‌کنند.

به محض تماس یک پوشش پلیمری خشک با یک سطح زخم مرطوب ترشحات زخم به درون ماتریکس پلیمر نفوذ می‌کنند که این باعث هیدراسیون و باد کردن پوشش و تشکیل یک ژل بر روی سطح زخم می‌شوند.

Wee و Gombotz رهایش کنترل شده پروتئین‌ها را از ماتریکس پوشش‌های حاوی آلجینات تا بافت‌های مخاطی مثل زخم‌ها مرور کرده‌اند. آنها رفتار باد کردن پلیمر را از ژلی که بعنوان یک مانع برای نفوذ دارو عمل میکند شرح داده‌اند.

برای همه پلیمرها باد شدگی مشاهده شده بدلیل انحلال زنجیره‌های پلیمری می‌باشد که منجر به افزایش در فاصله سرتاسری هر ملکول پلیمری می‌شود. در پوشش‌های زخم خاص، مکانیسم رهایش دارو توسط فعالیت هیدرولیتیکی آنزیم‌های موجود در مواد مترشحه زخم یا از باکتری‌ها در موارد عفونت زخم شرح داده می‌شود.

در مطالعات تکنیک‌های متفاوتی برای تعیین خصوصیات رفتار باد کردن پلیمرهای هیدروفیلی به محض تماس با آب بکار برده اند همچنین نشان داده شده که در محیط آبی، پلیمر متحمل یک فرآیند

Relaxation می‌شود که منجر به فرسایش آرام و مستقیم (انحلال) پلیمر هیدراته می‌شود و این امکان دارد که هر دو هم انحلال و هم باد کردن بطور هم زمان در پوشش زخم عمل می‌کنند و هر کدام در مکانیسم رهایش نهایی شرکت دارند. هرچند که عموماً سرعت رهایش دارو توسط سرعت نفوذ محیط محلول (مواد مترشحه) به درون ماتریکس پلیمر تعیین می‌شود.

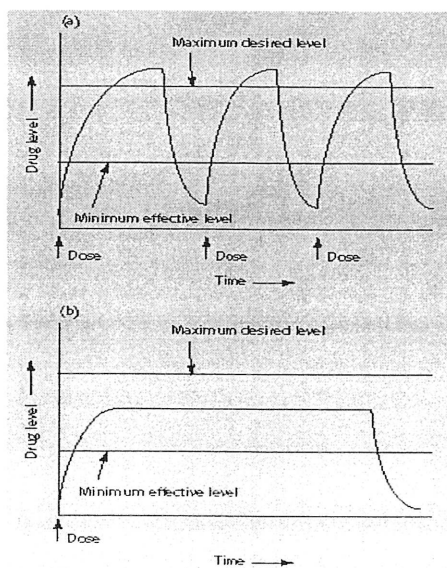
Narasimham و Peppas [۳] پیشنهاد کرده که فرسایش مکانیسم غالب کنترل کننده بخش آخر بیشتر نمودارهای رهایش می‌باشد. فاکتورهایی مثل فرسایش ماتریکس پلیمر و سپس نفوذ آب و باد کردن در اشکال دیگر بعنوان علت اصلی انحراف از ریشه مربع سینتیک‌های زمان شناخته شده‌اند مدل‌های متفاوتی برای بررسی مکانیسم‌های کنترل رهایش دارو که با نفوذ و باد کردن و فرسایش ترکیب شده‌اند پیشنهاد شده است. این مدل‌ها بر اساس نفوذ آب بدرون ماتریکس خشک و انحلال پلیمر بر اساس تئوری Reptation پلیمرها در محلول می‌باشند.

۱-۲-۵- سیستم‌های کنترل شده تجویز دارو^۱

دارو در سیستم‌های کنترل شده تجویز دارو، با سرعتی مشخص و در مدت عملکرد معینی به نقطه اثر مربوطه خود انتقال یافته و اثرات مطلوب درمانی خود را نیز حفظ می‌کند. درمان بیماری‌های حاد و مزمن در دوره‌های گذشته توسط تجویز اشکال دارویی گوناگون به صورت قرص، کپسول، کرم، شیاف، پماد و آمپول انجام می‌شد که این روش‌های استفاده از داروها قادر به کنترل آزاد سازی دارو نبوده و بعد از مصرف به علت دوز بالای مصرفی دارو غلظت آن در پلاسما خون بلافاصله وارد محدوده سمی^۲ می‌شد و فقط برای مدتی غلظت دارو در محدوده درمانی^۳ خود باقی می‌ماند و در نهایت به طور ناگهانی به پایین‌تر از حداقل غلظت درمانی (غلظت بی‌اثری^۴) می‌رسید، در این زمان برای حفظ اثرات درمانی دارو باید دوز دیگری از دارو به طور مجدد تجویز شود، با مصرف مکرر

-
1. controlled release drug delivery systems
 2. toxic level
 3. therapeutic range
 4. ineffective level

دارو، نوسانات شدیدی در غلظت دارو در بافتها یا پلاسما مشاهده شده و علاوه بر آن غلظت اولیه زیاد دارو نیز سبب افزایش عوارض جانبی دارو می‌شود [5]. شکل ۱-۱ مقایسه بین مصرف دارو به صورت متعارف و کنترل شده را نشان می‌دهد.



شکل ۱-۱ مقایسه بین مصرف دارو به صورت کنترل نشده (a) و کنترل شده (b) [5].

طراحی سیستم‌هایی که بتوانند دارو را با سرعتی کنترل شده در خون رها کنند، به طوریکه غلظت دارو در خون در سطح مناسب درمانی و زیر سطح سمیت آن باقی بماند، می‌تواند مشکلات دارو درمانی بیان شده را رفع نماید. فرمولاسیون اصلی این سیستم‌های رهاکننده دارو شامل دارو و یک حامل پلیمری است به نحوی که این حامل پلیمری اجازه آزاد شدن دارو را در محل مورد نظر در طی یک دوره زمانی معین و با سرعتی کنترل شده می‌دهد. حداقل سطح درمانی داروی به کار رفته، نرخ حذف دارو از بدن، سنیتیک و مکانیزم آزاد شدن دارو از سیستم و محدودیت‌های فیزیکی و شیمیایی روی سیستم، از جمله عواملی می‌باشند که باید در طراحی یک سیستم کنترل شده تجویز دارو مد نظر قرار گیرند [6].