



پرونده دانشگاه پلیمر و تروشمی ایران

پژوهشکده علوم

سامانه دارورسانی مونولیتیک پراکنشی بر پایه لاستیک سیلیکون رهاينده همزمان  
دو داروی استروئیدی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته مهندسی صنایع پلیمر

سمانه کرمی

استاد راهنما

محمد ایمانی

فرهید فرهمند قوی

در «کن فیکون» تو آفریده	ای هر چه رمیده، وارمیده
با حکم تو هست و نیست، یکسان	ای واهبِ عقل و باعثِ جان
مقصود دلِ نیازمندان	ای مقصد همتِ بلندان
ز آغاز رسیده تا به انجام	ای بر ورقِ تو درسِ ایام

صاحبِ تویی، آن دگر غلامند

سلطانِ تویی، آن دگر کدامند؟

## تقدیم و تشکر

شاید سزاوارتر باشد که این مجموعه را تقدیم به همانانی کنم که وجودشان کلید درب‌های بسته حین مسیر بود؛ شاید درست‌تر آن می‌بود که صاحب اثر خلقِ هر شیء، نامش پررنگ‌تر از پیش‌برنده و یا ادامه‌دهنده باشد... و یا شاید به مقام سپاس‌گزاران نزدیک‌تر باشد اگر این پایان‌نامه تقدیم به کسانی شود که طلیعه‌اش با ساز آنان نواخته شد... دکتر ایمانی و دکتر فرهمند

بدون اغراق، اگر بودم دانش‌آموخته‌ی فردی غیر از ایشان، میلِ ادامه تحصیل در من همچنان مسکوت می‌ماند؛ چنان‌چه تا قبل از ایشان مانده بود...

لیکن، من، بدهکارِ کسانی از قبل نیز هستم، و شاید منصفانه‌تر باشد اگر بدهی آنچه که به تاخیر افتاده، زودتر بازگردانده شود. پس، اجازه می‌خواهم ماحصل یک سال و اندی سعی و تلاشِ خودم و اساتیدم را پیشکشِ فردی کنم که خودش را پیشکشِ مردمش کرد...

استاد محمد بهمن‌بیگی

## فهرست مطالب

۲	فصل اول
۲	1-1 هورمون
۴	۲-۱ بررسی سامانه‌های نوین دارورسانی
۶	۲-۱-۱ طبقه‌بندی سامانه‌های دارورسانی
۱۲	۲-۲-۱ تاریخچه سامانه‌های دارورسانی کاشتنی
۱۴	۳-۲-۱ لاستیک سیلیکون
۲۲	۳-۱ سامانه‌های کاشتنی دامی و بازارهای جهانی
۲۶	1-4 بیان صورت مساله
۲۷	۲ فصل دوم
۲۷	۱-۲ مواد
۲۷	۱-۲-۱ پروژسترون
۲۸	۲-۱-۲ استرادیول بنزوات
۲۸	۳-۱-۲ روغن سیلیکون
۲۹	۴-۱-۲ لاستیک سیلیکون
۲۹	2-2 دستگاه‌ها
۲۹	۳-۲ نرم‌افزارهای استفاده شده
۳۲	2-3-1 آزمون‌های آماری
۳۳	۴-۲ آزمون‌ها

۳۳	۱-۴-۲ شناسایی مواد اولیه
۳۴	۲-۴-۲ آماده‌سازی و پخت سامانه‌های سیلیکونی
۳۵	۳-۴-۲ بررسی خواص مکانیکی
۳۷	۴-۴-۲ بررسی الگوی پراکنش و توزیع ذرات دارو در بستر پلیمر
۳۹	۵-۴-۲ بررسی اثر افزودنی‌ها بر پخت لاستیک سیلیکون
۴۱	۶-۴-۲ بررسی رهایش دارو از سامانه‌ها
۴۳	۷-۴-۲ کروماتوگرافی مایع با کارکرد بالا (HPLC)
۴۳	۸-۴-۲ شرایط کاری دستگاه
۴۶	۹-۴-۲ آنالیز دارو در محیط رهایش
۴۷	۳ فصل سوم
۴۷	3-1-1 شناسایی مواد اولیه
۵۸	۲-۱-۳ خواص مکانیکی
۶۴	۲-۳ انتخاب بهترین فرمولاسیون از طریق آنالیز سطح
۶۷	۱-۲-۳ بررسی الگوی پراکنش
۶۹	3-2-2 بررسی الگوی توزیع
۷۰	۳-۳ بررسی اثر افزودنی‌ها بر پخت لاستیک سیلیکون
۷۱	3-3-1 اثر روغن بر زمان و سرعت پخت
۷۳	۲-۳-۳ اثر دما بر زمان و سرعت پخت
۷۶	۳-۳-۳ اثر پروژسترون و استرادیول بنزوات بر زمان و سرعت پخت

۷۸.....	۳-۴ آزمون اندازه گیری میزان تورم
۸۲.....	۳-۵ تعیین محیط رهایش
۸۴.....	۳-۶ کروماتوگرافی مایع با قابلیت بالا
۸۹.....	۳-۶-۲ بررسی رهایش دارو از سامانه‌ها با ضخامت‌های مختلف
۹۷.....	۴ فصل چهارم: نتیجه گیری و پیشنهادها
۹۹.....	۵ پیوست‌ها

## فهرست شکل‌ها

- شکل ۱-۱: ساختار شیمیایی گسترده استروئیدهای جنسی شاخص شامل: الف) تستوسترون، ب) استرادیول، ج) پروژسترون ..... ۳
- شکل ۲-۱: سطح خونی هورمون در یک دریافت دوره‌ای (دفعات مکرر تزریق) ..... ۴
- شکل ۳-۱: شماتیک مقایسه الگوی غلظت دارو در خون حاصل از رهائش دارو از یک سامانه کنترل‌رهائش طولانی‌اثر با رهائش دارو از سامانه‌های سنتی همچون تزریقی، خوراکی، جذب پوستی، شیاف‌های مقعدی-پنجره درمانی به صورت هاشور مشخص شده‌است ..... ۶
- شکل ۴-۱: شماتیک یک سامانه غشایی ..... ۷
- شکل ۵-۱: شماتیک رهائش مولکول‌های دارو از یک سامانه مخزنی ..... ۸
- شکل ۶-۱: مقایسه تغییرات غلظت داروی رهائش یافته از یک سامانه کنترل شده حاوی داروی مدروکسی پروژسترون استات (دایره توپر) و مصرف خوراکی به صورت روزانه (دایره توخالی) ..... ۹
- شکل ۷-۱: شماتیک رهائش کنترل شده دارو از یک سامانه تک‌لایه ..... ۹
- شکل ۸-۱: شماتیک نظریه پرکولاسیون. الف) درصد بارگذاری‌های کم، ب) درصد بارگذاری‌های متوسط، ج) درصد بارگذاری‌های بالا ..... ۱۲
- شکل ۹-۱: موقعیت قرارگیری ابزار دارورسانی کاشتنی در پشت گوش گاو ..... ۱۴
- شکل ۱۰-۱: واکنش کلروسیلان با آب و تشکیل لاستیک سیلیکون ..... ۱۵
- شکل ۱۲-۱: شبکه‌ای شدن لاستیک سیلیکون به روش پراکسیدی ..... ۱۷
- شکل ۱۳-۱: شبکه‌ای شدن لاستیک سیلیکون به روش تابشی ..... ۱۸
- شکل ۱۴-۱: شبکه‌ای شدن به روش اضافی ..... ۲۰
- شکل ۱۵-۱: بلورهای استرادیول در یک سامانه تک‌لایه بر پایه لاستیک سیلیکون ..... ۲۵

- شکل ۱-۱۶: ابزار کاشته شده کامپیودوز الف) پس از ۱ روز ب) پس از یک ماه، ج) پس از چهار ماه، د) پس از هشت ماه - تصاویر با بزرگنمایی  $350\times$  ..... ۲۵
- شکل ۱-۲: فرمول گسترده پروژسترون ..... ۲۷
- شکل ۲-۲: فرمول گسترده استرادیول بنزوات ..... ۲۸
- شکل ۲-۳: فرمول گسترده روغن سیلیکون ..... ۲۸
- شکل ۲-۴: ساز و کار کلی شبکه‌ای شدن لاستیک سیلیکون به روش افزایشی و فرمول گسترده پلیمر نهایی ... ۲۹
- شکل ۲-۵: نمای دبل شکل نمونه آزمون استحکام کششی ..... ۳۶
- شکل ۳-۱: نمودار گرمانگاشت DSC داروهای پروژسترون و استرادیول بنزوات ..... ۴۸
- شکل ۳-۲: نمودار گرما وزن سنجی داروی پروژسترون (A) همراه با شکل تفاضلی آن (B) ..... ۴۹
- شکل ۳-۳: نمودار گرما وزن سنجی داروی استرادیول بنزوات (A) همراه با شکل تفاضلی آن (B) ..... ۵۱
- شکل ۳-۴: توزیع اندازه ذره‌ای داروی پروژسترون و استرادیول بنزوات تعیین شده به روش میکروسکوپی الکترونی ..... ۵۳
- شکل ۳-۵: منحنی درصد فراوانی جمعیتی بر حسب اندازه ذره‌ای داروهای پروژسترون و استرادیول بنزوات ... ۵۴
- شکل ۳-۶: طیف FT-IR داروی پروژسترون ..... ۵۵
- شکل ۳-۷: طیف FT-IR داروی استرادیول بنزوات ..... ۵۶
- شکل ۳-۸: طیف‌های FT-IR دو جزء A و B لاستیک سیلیکون ..... ۵۷
- شکل ۳-۹: اثر میزان روغن بر سختی سطح لاستیک سیلیکون ..... ۵۹
- شکل ۳-۱۰: منحنی تنش - کرنش متداول لاستیک سیلیکون حاوی سیلیکا با ساختار کم (منحنی پایین)، حاوی سیلیکا با ساختار بالا (منحنی بالا) ..... ۶۱
- شکل ۳-۱۱: الف) نمودار تنش - کرنش لاستیک سیلیکون نمونه‌های A<sub>1-5</sub> به صورت تابعی از درصد روغن



- سیلیکون در فرمول بندی ب) بزرگنمایی قسمت اول نمودار (کرنش از ۰٪ تا ۴۵٪)..... ۶۲
- شکل ۳-۱۲: شماتیک مفهوم اختلاط پراکنشی و توزیعی ..... ۶۵
- ۳-۱۳: ریزنگاشت از سطح مقطع نمونه های حاوی درصد وزنی متفاوت از روغن به ترتیب الف) ۰٪، ب) ۵٪، ج) ۹٪، د) ۱۳٪ وزنی..... ۶۶
- ۳-۱۴: نمونه تصویر ریزنگاشت (چپ) قبل از سفید کردن و (راست) بعد از سفید کردن ذرات دارو به صورت دستی در نمونه فاقد روغن..... ۶۶
- شکل ۳-۱۵: توزیع درصد فراوانی نسبی ذرات داروی پخش شده در بستر سیلیکونی بر حسب قطر مارتین در فرمولاسیون های B<sub>1</sub> تا B<sub>4</sub> دارای درصدهای وزنی مختلف از روغن ..... ۶۷
- شکل ۳-۱۶: دیاگرام پخت لاستیک دو جزئی سیلیکون- نمونه های C<sub>1</sub> و C<sub>2</sub>..... ۷۲
- شکل ۳-۱۷: بررسی اثر دمای پخت در ۱۱۰ °C بر روی زمان نهفتگی و سرعت پخت آمیزه D<sub>1</sub> (کد در جدول ۷-۲، بدون روغن)..... ۷۴
- شکل ۳-۱۸: بررسی اثر دمای ۱۲۰ °C بر روی زمان نهفتگی آمیزه و سرعت پخت آمیزه D<sub>2</sub> (کد در جدول ۲-۷، بدون روغن)..... ۷۵
- شکل ۳-۱۹: اثر داروی پروژسترون به میزان ۱٪ وزنی بر سرعت و نحوه پخت لاستیک دو جزئی سیلیکون در شرایط پخت همدمای ۱۱۰ °C (نمونه E<sub>1</sub>) ..... ۷۶
- شکل ۳-۲۰: اثر داروی استرادیول بنزوات به میزان ۱/۱٪ وزنی بر سرعت و نحوه پخت آمیزه دو جزئی سیلیکون در شرایط پخت همدمای ۱۱۰ °C (نمونه E<sub>2</sub> در جدول ۲-۷)..... ۷۷
- شکل ۳-۲۱: پخت همدمای لاستیک دو جزئی سیلیکون در دمای ۱۱۰ °C بدون دارو (نمونه E<sub>3</sub> در جدول ۲-۷)..... ۷۷
- شکل ۳-۲۲: تورم دینامیک نمونه های G<sub>1</sub> - G<sub>4</sub> در یک دوره زمانی ۴۱ روزه ..... ۸۰
- شکل ۳-۲۳: زمان بازداري نسبی پروژسترون..... ۸۵

- شکل ۳-۲۴: زمان بازداری نسبی استرادیول بنزوات ..... ۸۵
- شکل ۳-۲۵: منحنی کالیبراسیون پروژسترون ..... ۸۶
- شکل ۳-۲۶: منحنی کالیبراسیون استرادیول بنزوات ..... ۸۶
- شکل ۳-۲۷: مقایسه زمان خروج از ستون دو داروی استرادیول بنزوات و پروژسترون؛ همچنین، پیک حلال زودتر از هر دو خارج شده است..... ۸۸
- شکل ۳-۲۸: الگوی درصد تجمعی رهایش پروژسترون از نمونه‌هایی با ضخامت ۷۵۰ میکرون در یک دوره ۲۲ روزه (n=5 عدد و ۳ بار تکرار) ..... ۹۰
- شکل ۳-۲۹: نمودار مقدار رهایش تجمعی پروژسترون از نمونه‌هایی با ضخامت ۷۵۰ میکرون در یک دوره ۲۲ روزه (n=5 عدد و ۳ بار تکرار) ..... ۹۰
- شکل ۳-۳۰: الگوی درصد تجمعی رهایش داروی استرادیول بنزوات از نمونه‌هایی با ضخامت ۷۵۰ میکرون در یک دوره رهایش ۲۲ روزه (تعداد نمونه‌ها ۵ عدد و سه بار تکرار) ..... ۹۱
- شکل ۳-۳۱: الگوی مقدار تجمعی رهایش داروی استرادیول بنزوات از نمونه‌هایی با ضخامت ۷۵۰ میکرون در یک دوره رهایش ۲۲ روزه (تعداد نمونه‌ها ۵ عدد و ۳ بار تکرار) ..... ۹۱
- شکل ۳-۳۲: شماتیک مقایسه سامانه کنترل شده از درجه صفر با رهایش انفجاری و سامانه رهایش کنترل شده از درجه صفر بدون رهایش انفجاری ..... ۹۲
- شکل ۳-۳۳: پدیده مهاجرت به سطح ذرات دارو از یک قطعه پخت شده تحت پرس ..... ۹۳
- شکل ۳-۳۴: الگوی درصد رهایش تجمعی داروی پروژسترون در یک دوره رهایش ۳۸ روزه از نمونه‌هایی با ضخامت ۱۰۰۰ میکرون (تعداد نمونه‌ها ۵ عدد و سه بار تکرار) ..... ۹۴
- شکل ۳-۳۵: الگوی مقدار رهایش تجمعی داروی پروژسترون از نمونه‌هایی با ضخامت ۱۰۰۰ میکرون در یک دوره رهایش ۳۸ روزه (تعداد نمونه‌ها ۵ عدد و سه بار تکرار) ..... ۹۴
- شکل ۳-۳۶: الگوی درصد رهایش تجمعی داروی استرادیول بنزوات در یک دوره رهایش ۳۸ روزه از

نمونه‌هایی با ضخامت ۱۰۰۰ میکرون (تعداد نمونه‌ها ۵ عدد و سه بار تکرار)..... ۹۵

۳-۳۷: الگوی مقدار رهایش تجمعی داروی استرادیول بنزوات از نمونه‌هایی با ضخامت ۱۰۰۰ میکرون در یک

دوره رهایش ۳۸ روزه (تعداد نمونه‌ها ۵ عدد و سه بار تکرار)..... ۹۵

## فهرست جدول‌ها

- جدول 1-1: استروئیدهای آنابولیزانی مورد استفاده در ابزارهای کاشتنی دامی به همراه نام تجاری و اجزا و دوره آن‌ها ..... ۲۳
- جدول 1-2: فعالیت استروژنی چند غذای متداول ..... ۲۴
- جدول 1-2: مشخصات مواد ..... ۳۰
- جدول 2-2: مشخصات دستگاه‌ها ..... ۳۱
- جدول 2-3: مشخصات نرم‌افزارهای استفاده شده ..... ۳۲
- جدول 2-4: فرمول‌بندی نمونه‌های استفاده شده در بررسی خواص مکانیکی به روش سختی سطح و استحکام کششی ..... ۳۵
- جدول 2-5: ابعاد نمونه دمبل شکل ( بر حسب میلی‌متر) در آزمون استحکام کششی ..... ۳۶
- جدول 2-6: فرمول‌بندی نمونه‌ها در آزمون بررسی الگوی پراکنش و توزیع ..... ۳۷
- جدول 2-7: کد، نوع و شرایط انجام آزمون در آزمون‌های سینتیک پخت آمیزه‌ها ..... ۴۰
- جدول 2-8: ترکیب درصد محیط آزمون تورم و کد نمونه‌ها ..... ۴۱
- جدول 2-9: ترکیب درصد محیط آزمون تورم و کد نمونه‌ها ..... ۴۲
- جدول 2-10: مشخصات فرمول‌بندی نمونه‌ها در آزمون رهایش بر حسب درصد وزنی، و مشخصات فیزیکی قطعه ..... ۴۶
- جدول 3-1: ویژگی‌های تخریب گرمایی داروی پروژسترون ..... ۵۰
- جدول 3-2: ویژگی تخریب حرارتی داروی استرادیول بنزوات ..... ۵۱
- جدول 3-3: گروه‌های عاملی و عدد موجی در طیف FT-IR در دو ترکیب پروژسترون و استرادیول بنزوات به دست آمده از مراجع ..... ۵۶

جدول 3-4: ساختار شیمیایی و گروه‌های عاملی دو جزء لاستیک سیلیکون بر اساس شناسایی FT-IR [۵۹].....	۵۷
جدول 3-۵: رابطه میزان روغن و سختی نمونه‌ها.....	۶۰
جدول 3-۶: پارامترهای به دست آمده از آزمون استحکام کششی.....	۶۳
جدول 3-۷: فراوانی نسبی اندازه ذرات دارو در بستر سیلیکونی در فرمول‌بندی‌های مختلف با تغییر درصد روغن.....	۶۸
جدول 3-۸: چگالی اجزای تشکیل دهنده آمیزه‌ها.....	۶۹
جدول 3-۹: نتایج بررسی الگوی اختلاط توزیعی به دست آمده با روش آنالیز سطح برای نمونه‌های با درصدهای متفاوت از روغن.....	۷۰
جدول 3-۱۰: مشخصات پخت لاستیک دو جزئی سیلیکون (نمونه‌های C <sub>1</sub> و C <sub>2</sub> ).....	۷۳
جدول 3-۱۱: بررسی مقایسه‌ای اثر دما بر سرعت پخت نمونه‌های D <sub>1</sub> و D <sub>2</sub> .....	۷۵
جدول 3-۱۲: مقایسه حالت پخت در نمونه‌های D <sub>1</sub> و D <sub>2</sub> .....	۷۶
جدول 3-۱۳: مقایسه اثر پروژسترون و استرادیول بنزوات بر سرعت و نحوه پخت در لاستیک دو جزئی سیلیکون.....	۷۸
جدول 3-۱۴: پارامتر انحلال بعضی از اجزای سامانه.....	۷۹
جدول 3-۱۵: درصد تورم دینامیک نمونه‌ها.....	۸۱
جدول 3-۱۶: غلظت اشباع داروها در ترکیب درصدهای حجمی مختلف آب-اتانول.....	۸۳
جدول 3-۱۷: اطلاعات به دست آمده از منحنی کالیبراسیون و اعتباردهی.....	۸۷
جدول 5-۱: مقادیر بحرانی آزمون T (تعیین مرزهای خارجی در ۹۵٪ اطمینان).....	۹۹

## چکیده:

هدف از این پژوهش، بررسی رهایش هم‌زمان دو داروی استروئیدی آبگریز (پروژسترون و استرادیول بنزوات) از یک سامانه تک‌لایه بر پایه لاستیک سیلیکون است. به این منظور داروها باید به نحو تکرارپذیری در بستر لاستیک سیلیکون پراکنده شده و پس از آن سامانه پخت شود. به این منظور درصدهای مشخصی از روغن سیلیکون در دامنه صفر تا ۲۱٪ وزنی به آمیزه دو جزئی سیلیکون که با نسبت ۱:۱ با یکدیگر مخلوط شده بودند، افزوده شد تا ضمن کاهش گرانشی آمیزه و بهبود کیفیت اختلاط دو دارو در بستر منجر به افت مشهود خواص مکانیکی محصول نشود. در نتیجه، در مرحله اول بهینه‌سازی مقدار روغن سیلیکون در آمیزه بر حسب سه ویژگی سختی سطح، استحکام کششی و الگوی پراکنش و توزیع ذرات دو دارو در بستر انجام شد. نتایج نشان داد که استفاده از ۱۷٪، و ۲۱٪ وزنی روغن منجر به پخت ناقص قطعه شده، به گونه‌ای که برای رسیدن به پخت کامل، نیاز به افزایش زمان پخت بوده و به صرفه نیست. همچنین، با آزمون استحکام کششی مشخص شد که استحکام کششی در نمونه حاوی ۵٪ وزنی روغن، کمتر از نمونه حاوی ۹٪ وزنی روغن است. از آزمون بررسی پخش و پراکنش توسط آنالیز سطح، تعیین شد که نمونه دارای ۱۳٪ وزنی روغن از تجمع ذرات داروی بیشتری نسبت به نمونه دارای ۹٪ وزنی روغن برخوردار است. در نتیجه با در نظر داشتن نتایج هر سه آزمون، نمونه سیلیکونی با ۹٪ وزنی روغن به عنوان فرمول‌بندی بهینه که منجر به قطعه‌ای با خواص مکانیکی و پخش و پراکنش مطلوب می‌شود، انتخاب شد. در ادامه، تاثیر حضور داروها بر الگوی پخت لاستیک به روش گرماسنجی روبشی تفاضلی بررسی و نتیجه‌گیری شد که داروها خللی در انجام فرآیند پخت ایجاد نمی‌کنند. محیط رهایش دارو از سامانه بر حسب میزان غلظت اشباع داروها در محیط رهایش و نیز قابلیت محیط در ایجاد تورم قطعه و در نتیجه تاثیر بر سازوکار رهایش دارو بررسی و تعیین شد. بر اساس نتایج حاصل توان انحلال اشباع داروها در محیط رهایش آب-اتانول به نسبت ۶۰:۴۰، بیشتر از سه برابر توان انحلال کل داروی بارگذاری شده در سامانه بوده؛ لذا شرایط سینک کامل حتی با رهایش کل محتوای دارو برقرار خواهد ماند. ضمناً بررسی میزان تورم تعادلی سامانه‌ها در این محیط نشان داد که تنها  $0.676 \pm 0.656$  درصد تورم در شرایط تعادلی پس از گذشت ۴۱ روز رخ داده است که بسیار ناچیز بوده و نمی‌تواند بر سازوکار رهایش دارو موثر واقع شود. روش کروماتوگرافی مایع با کارکرد عالی برای آنالیز هم‌زمان هر دو دارو در محیط رهایش انتخابی توسعه داده شد. این روش پس از اعتبارسنجی در بررسی الگوی رهایش دارو از سامانه به محیط رهایش به کاربرده شد. سامانه‌های نهایی با ضخامت  $750 \mu\text{m}$  و  $1000 \mu\text{m}$  که دارای ۹٪ روغن و ۱٪ وزنی پروژسترون و ۱٪ وزنی استرادیول بنزوات پخش شده در بستر لاستیک سیلیکون بودند، تهیه شدند. آزمون رهایش از سامانه‌های نهایی در محیط رهایش انتخابی نشان داد که رهایش داروها از بستر تحت سازوکار عمده نفوذ انجام می‌شود. نمونه‌ها با ضخامت  $750 \mu\text{m}$  در یک دوره ۲۲ روزه و نمونه‌ها با ضخامت  $1000 \mu\text{m}$  در یک دوره ۳۸ روزه بیشتر محتوای داروهای خود را آزاد کرده است.

## فصل اول

مقدمه و مروری بر مطالعات انجام شده

از آنجا که این پژوهش با هدف بررسی رهایش دو داروی هورمونی از یک سامانه تک لایه سیلیکونی انجام می‌شود؛ لازم است سامانه‌های رهایش دارو بر پایه لاستیک سیلیکون و علل انتخاب آن از بین سایر پلیمرها را مورد بررسی قرار داد و همچنین با هورمون‌ها، نحوه عملکرد آن‌ها در بدن، و تاثیر آن‌ها آشنا شد. با این مقدمه، به توضیح هر یک از مطالب عنوان شده پرداخته می‌شود.

### ۱-۱ هورمون

هورمون‌ها به عنوان پیام‌رسان‌های شیمیایی بدن، اطلاعات و دستورات را از یک گروه سلولی به گروه دیگر منتقل می‌کنند. اگرچه انواع مختلفی از هورمون‌ها در جریان خون گردش دارند، اما هر کدام فقط روی سلول‌های خاص تاثیر می‌گذارند که به صورت ژنتیکی برای دریافت و واکنش به پیام‌های آن برنامه ریزی شده باشد. آنچه که باعث پاسخ و یا عدم پاسخ بافتی نسبت به هورمون می‌شود؛ وجود و یا نبود گیرنده‌های خاص آن هورمون روی سلول‌های بافت است. به بیان دیگر، بافت نسبت به هورمون عکس‌العملی نشان نمی‌دهد مگر آنکه به تعداد کافی و از نوع مناسب گیرنده داشته باشد [۱].

هورمون‌ها از نظر ساختار شیمیایی به چهار دسته کلی تقسیم می‌شوند:

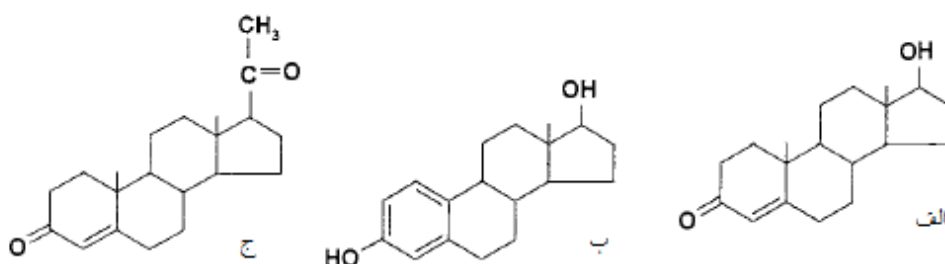
---

<sup>1</sup> Receptor

- استروئیدی‌ها
- پروتئین‌ها، پلی‌پپتیدها و گلیکوپروتئین‌ها
- آمینواسیدها و مشتقات آن‌ها
- اسیدهای چرب و مشتقات آن‌ها

استروئیدها به سه دسته گلکوکورتیکوئیدها<sup>۱</sup>، مینرالوکورتیکوئیدها<sup>۲</sup> و استروئیدهای جنسی<sup>۳</sup> تقسیم می‌شوند. از گلکوکورتیکوئیدهای معروف می‌توان به کورتیزول<sup>۴</sup> اشاره کرد که نرخ تخریب چربی و پروتئین را کنترل می‌کند. از دسته مینرالوکورتیکوئیدها می‌توان به آلدوسترون<sup>۵</sup> اشاره کرد که نرخ باز جذب سدیم و کلراید را از طریق کلیه کنترل کرده و باعث کنترل حجم و فشار خون می‌شود. در نهایت، استروئیدهای جنسی خود به سه دسته کلی زیر تقسیم می‌شوند:

- آندورژن‌ها مانند تستوسترون که در بروز صفات ثانویه جنس نر نقش دارند.
- استروژن‌ها مانند استرادیول که بروز صفات ثانویه در جنس ماده را کنترل می‌کند.
- پروژستین‌ها مانند پروژسترون که در بروز صفات ثانویه جنس ماده نقش دارند [۱] (شکل ۱-۱).



شکل ۱-۱: ساختار شیمیایی گسترده استروئیدهای جنسی شاخص شامل: الف) تستوسترون، ب) استرادیول، ج) پروژسترون [۱]

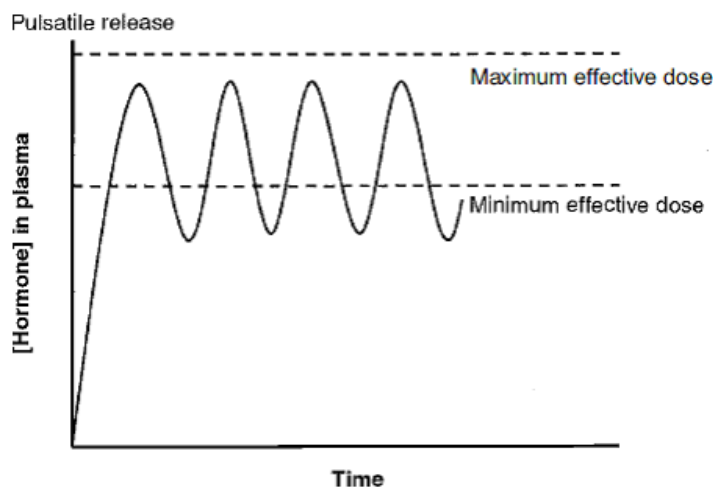
<sup>1</sup> Glucocorticoids  
<sup>2</sup> Mineral corticoids  
<sup>3</sup> Sex steroid  
<sup>4</sup> Cortisol  
<sup>5</sup> Aldosterone



هورمون‌های جنسی نظیر تستوسترون قادرند بر روی سرعت ساخت پروتئین در بدن تاثیر بگذارند [۱-۳] و این همان مطلبی است که در بحث ابزارهای کاشتنی دامی به آن اشاره می‌شود.

### ۲-۱ بررسی سامانه‌های نوین دارورسانی

امروزه، برتری روش‌های نوین دارورسانی نسبت به شکل‌های دارویی معمول بر کسی پوشیده نیست. تا سال‌های نه‌چندان دور، بعضاً از روش‌های سنتی همچون تزریق، استفاده از قرص خوراکی، و... در درمان بیماران استفاده می‌شد. روش خوراکی، فقط در مورد ترکیباتی قابلیت استفاده دارد که در سیستم گوارشی متابولیزه و حذف نشوند. به علاوه، این ترکیبات باید به صورت خوراکی فعال باشند [۱]. از معایب دیگر روش‌های سنتی این است که دارو به صورت دوره‌ای وارد بدن شده و منجر به رهایش دارو به صورت پالسی<sup>۱</sup> می‌شود. (شکل ۱-۲) در این حالت، در زمان‌های اولیه سطح دارو بالا بوده و با گذشت زمان میزان دارو کاهش می‌یابد؛ در سایر روش‌های سنتی همچون تزریق که به صورت زیر پوستی<sup>۲</sup> یا عضلانی<sup>۳</sup> صورت می‌گیرد نیز چنین مشکلی وجود دارد، و با هر بار تزریق، غلظت دارو در خون بالا رفته و سپس کاهش پیدا می‌کند. از معایب دیگر روش تزریق این است که دارو در بافت تزریق تجمع می‌یابد [۱].



شکل ۱-۲: سطح خونی هورمون در یک دریافت دوره‌ای (دفعات مکرر تزریق) [۱]

<sup>1</sup> Pulsatile

<sup>2</sup> Subcutaneous

<sup>3</sup> Intramuscular

در روش‌های خوراکی و تزریقی، به دلیل احتمال فراموشی مصرف یک وعده یا به صورت اشتباهی مصرف دو یا چند وعده دارویی با هم، همواره خطر پایین بودن غلظت دارو در پلاسمای خون از حد درمانی، یا در حالت دوم خطر عبور از غلظت ایمنی دارو در پلاسمای خون<sup>۱</sup>، و در نتیجه بروز عوارض جانبی وجود داشت. از طرف دیگر، روش‌های سنتی استعمال دارو، پرهزینه‌تر و از لحاظ کسب رضایت بیمار، در جایگاه پایینی قرار دارند. از این رو، گرایش به سمت تولید دارو به شیوه‌های نوین دارورسانی که قادر باشد در مدت زمان طولانی و در غلظت درمانی معین و با یک سینتیک رهایش تکرارپذیر، و البته قابل پیش‌بینی، دارو را در اختیار بدن قرار دهد، روز افزون است [۴].

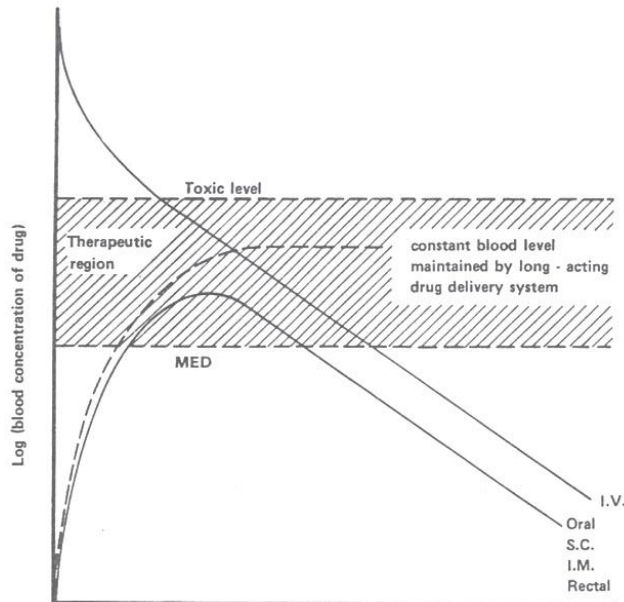
دارو رسانی کنترل شده عوامل فعال زیستی، یکی از جذاب‌ترین‌ها و در عین حال بحث‌برانگیزترین مباحث در حوزه پزشکی، داروسازی، و مهندسی است. کاربرد دارورسانی کنترل شده در حوزه وسیعی از زیست‌فناوری تا کشاورزی گسترش یافته است [۵]. یک سامانه دارو رسانی به صورت ساده از دو جزء اصلی دارو و حامل دارو تشکیل شده است که به چند هدف طراحی می‌شود:

- حفظ غلظت دارو در خون در حد درمانی مشخص (شکل ۱-۳)
- دارورسانی موضعی به بافت هدف؛
- جلوگیری از سمیت‌های محتمل ناشی از روش‌های سنتی دارورسانی، به‌ویژه در داروهایی که پنجره درمانی<sup>۲</sup> باریکی دارند؛
- کاهش دوز دارویی وارده به بدن همزمان با حفظ اثر درمانی مطلوب؛
- در بعضی مواقع کاهش کلی هزینه‌های نظام سلامت؛
- و افزایش پذیرش توسط بیمار [۵].

---

<sup>1</sup> Over-dose

<sup>2</sup> Therapeutic Index



شکل ۱-۳: شماتیک مقایسه الگوی غلظت دارو در خون حاصل از رهائش دارو از یک سامانه کنترل رهائش طولانی اثر با رهائش دارو از سامانه‌های سنتی همچون تزریقی، خوراکی، جذب پوستی، شیاف‌های مقعدی- پنجره درمانی به صورت هاشور مشخص شده است [۴].

### ۱-۲-۱ طبقه‌بندی سامانه‌های دارورسانی

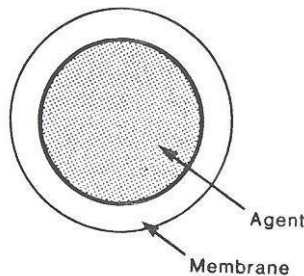
طبقه‌بندی سامانه‌های نوین دارورسانی به چند صورت امکان پذیر است. حالت اول، طبقه‌بندی بر پایه روش دارورسانی است که به صورت رهائش کنترل شده از سامانه، رهائش در موضع هدف، و رهائش تنظیمی تفکیک می‌شود. دسته دیگری از طبقه‌بندی‌ها، بر اساس نوع سامانه است که می‌تواند خوراکی، افشانه‌ای یا کاشتنی باشد. همچنین طبقه‌بندی می‌تواند بر پایه سینتیک رهائش دارو نیز باشد که به رهائش دارو از مرتبه صفر و همچنین رهائش با زمان تاخیری تقسیم می‌شود. طبقه‌بندی دیگر بر پایه طراحی سامانه دارورسان است که شامل انواع مخزنی<sup>۱</sup> (یا غشایی)، تک‌لایه<sup>۲</sup> (تک‌لایه)، پمپ‌های اسمزی، و مکانیکی است که رهائش دارو از آن‌ها تابع سازو کار نفوذ، زیست تخریب پذیری، تورم و یا هر سه است [۶]. در دو سامانه اول رهائش دارو با سازو کار نفوذ انجام می‌شود که به دلیل انطباق با موضوع این تحقیق به بررسی بیشتر این سامانه‌ها پرداخته خواهد شد.

<sup>۱</sup> Reservoir

<sup>۲</sup> Monolithic

### ۱-۱-۲-۱ سامانه‌های دارورسانی از نوع مخزنی

در این طراحی (شکل ۱-۴)، دارو در یک غشای کنترل‌کننده نرخ رهایش محبوس است. یکی از مزیت‌های این سامانه‌ها این است که نرخ رهایش در صورت وجود نیروی محرکه کافی (وجود غلظت اشباع دارو در سامانه) ثابت است.



شکل ۱-۴: شماتیک یک سامانه غشایی [۶]

همچنین در این سامانه‌ها، با کنترل نسبت سطح به حجم، می‌توان تا ۹۰٪ حجمی از سامانه، دارو بارگذاری کرد. [۶] شماتیک رهایش مولکول دارو از یک سامانه رهایش داروی مخزنی در شکل ۱-۵ نشان داده شده است. دارو در یک غشاء پلیمری با ضخامت مشخص ( $\delta p$ ) محاط شده و نرخ رهایش دارو توسط میزان تراوایی غشاء کنترل می‌شود. در این سامانه‌ها،  $C_p'$  غلظت دارو در سطح مشترک پلیمر-محیط رهایش است،  $C_d$  غلظت دارو در سطح مشترک محیط رهایش-پلیمر،  $C_b$  غلظت دارو در توده محیط رهایش و  $\delta_d$  لایه هیدرودینامیکی نفوذ است. از دسته سامانه‌های دارورسانی مخزنی، می‌توان به سامانه‌های رهایش داروی پروژسترون از ابزارهای داخل رحمی (IUD)، اشاره کرد. این سامانه قادر است که برای مدت ۵ سال، با آزاد کردن کنترل‌شده داروی پروژسترون، از بارداری جلوگیری کند. شکل ۱-۶ مقایسه الگوی داروی رهایش یافته از یک سامانه کنترل شده حاوی داروی مدروکسی پروژسترون استات و مصرف خوراکی به صورت روزانه آن را نشان می‌دهد. همچنین ایمپلنت داخل چشمی Ocusert که داروی پیلوکارپین را در یک دوره ۴ روزه آزاد کرده و در درمان بیماری گلوکوم (آب‌سیاه)<sup>۱</sup> به کار می‌رود از این دسته سامانه‌ها است [۴].

<sup>1</sup> Glaucoma