

طراحی سیستم‌های نوین دارورسانی با سرعت آزادسازی تحت کنترل

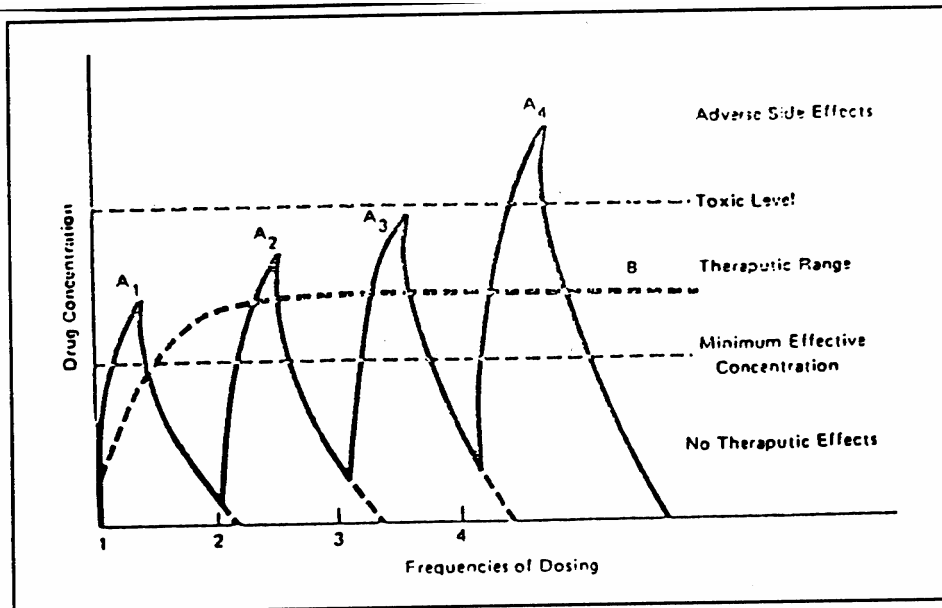
دکتر سید علیرضا دبیر سیاقی
دانشکده داروسازی دانشگاه آزاد اسلامی

مقدمه

در روز مصرف نمود که این امر باعث مشکلاتی از جمله ایجاد نوسانات در غلظت خونی دارو می‌شود (شکل ۱).

در سال‌های اخیر تکنیک‌های جدیدی برای تهیه سیستم‌های دارورسانی ابداع شده است. این تکنیک‌ها توانایی کنترل سرعت آزاد شدن دارو، آهسته نمودن آزاد سازی دارو در طی درمان و یا هدایت دارو برای آزاد شدن در منطقه خاص را دارا می‌باشند. این امر انقلابی در روش‌های معالجه بیماری‌ها به وجود آورده است. این سیستم‌ها شامل sustained release (SR) و

درمان بیماری‌های حاد یا مزمن با استفاده از اشکال دارویی مانند قرص، کپسول، پیل، شیاف، کرم، پماد، آئروسول و آمپول‌ها به‌عنوان حامل دارو، از سالیان دور انجام می‌گرفته است. حتی امروزه نیز این سیستم‌های کلاسیک داروسازی بخش عمده محصولات دارویی را تشکیل می‌دهند و اکثراً باعث آزاد شدن سریع دارو می‌شوند. بنابراین برای این که غلظت خونی دارو در طی درمان در محدوده مؤثر (غلظت مؤثر درمانی) باشد می‌بایستی این داروها را چند بار



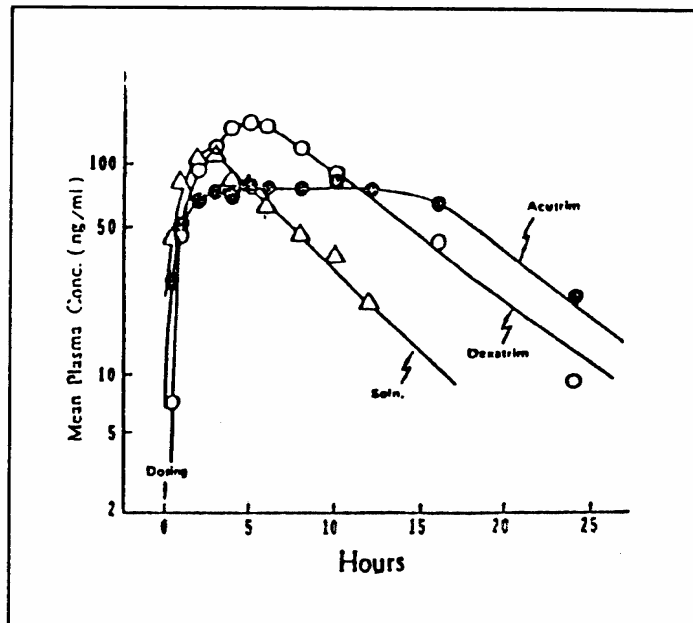
شکل ۱ - مقایسه نمودار غلظت خونی دارو ناشی از مصرف مکرر سیستم‌های دارورسانی سریع‌الآثر (A_1, A_2, \dots) نسبت به نمودار غلظت دارویی ایده‌آل (B)

تکنیک روکش دادن تهیه شده است) در افراد داوطلب مورد بررسی قرار گرفته است. فرآورده Dexatrim غلظت پلاسمایی مؤثر دارو را برای مدت زمان طولانی‌تر نسبت به فرم محلول آن ایجاد نموده با این تفاوت که غلظت ثابت نبوده و این در حالی است که Acutrim علاوه بر ایجاد غلظت ثابت پلاسمایی مؤثر دارو، قابلیت ایجاد سطح مؤثر درمانی پایا (حالت Steady state) را برای مدت زمان طولانی‌تر دارا است.

تقسیم بندی سیستم‌های دارورسانی با سرعت آزاد سازی تحت کنترل (Rate controlled D.D.S)^(۱) این سیستم‌ها را می‌توان در چهار گروه تقسیم بندی نمود:

controlled release (CR) هستند که متأسفانه اکثراً این دو اصطلاح به جای هم به کار می‌روند. اصطلاح SR به معنی آهسته نمودن آزاد سازی دارو از شکل دارویی است که باعث تأخیر در بروز اثر و یا طولانی شدن اثر دارو می‌گردد، در حالی که CR فراتر از SR بوده و کینتیک آزاد سازی دارو قابل پیش بینی است و از تکرار پذیری خوبی نیز برخوردار می‌باشد (اختلاف دو نوع سیستم دارورسانی CR و SR در شکل ۲ نشان داده شده است).

همان طور که در تصویر مشاهده می‌گردد غلظت پلاسمایی فنیل پروپانل آمین (PPA) در ۳ شکل دارویی محلول، Acutrim (فرآورده CR که بر اساس تکنولوژی پمپ‌های اسموتیک تهیه شده است) و Dexatrim (فرآورده SR که بر اساس



شکل ۲ - مقایسه غلظت پلاسمایی فنیل پروپانل آمین (PPA) ناشی از تجویز خوراکی شکل دارویی: محلول، Dexatrim (فرآورده SR) و Acutrim (فرآورده CR) در ۱۸ داوطلب سالم

الف - سیستم‌های دارورسانی با سرعت آزادسازی از پیش برنامه ریزی شده در این گروه از سیستم‌های دارورسانی CR، آزاد شدن ملکول‌های دارو از سیستم دارورسانی از قبل برنامه ریزی شده تا دارو با سرعت معین و طی روند خاصی آزاد شود. این کار با طراحی سیستم‌هایی که انتشار (Diffusion) ملکول‌های دارو از سیستم حامل آن را تحت کنترل قرار می‌دهد، امکان‌پذیر است. این سیستم‌ها را می‌توان به صورت زیر دسته‌بندی نمود:

- polymer membrane permeation controlled DDS

در این گروه، تمام دارو و یا قسمتی از آن

الف - سیستم‌های دارورسانی با سرعت آزادسازی از پیش برنامه ریزی شده (Rate - preprogrammed DDS).

ب - سیستم‌های دارورسانی با فعالیت تنظیم شونده (Activation - modulated DDS).

ج - سیستم‌های دارورسانی فیدبکی (Feedback - targeting DDS).

د - سیستم‌های دارورسانی با آزادسازی دارو در یک محل خاص (Site - targeting DDS).

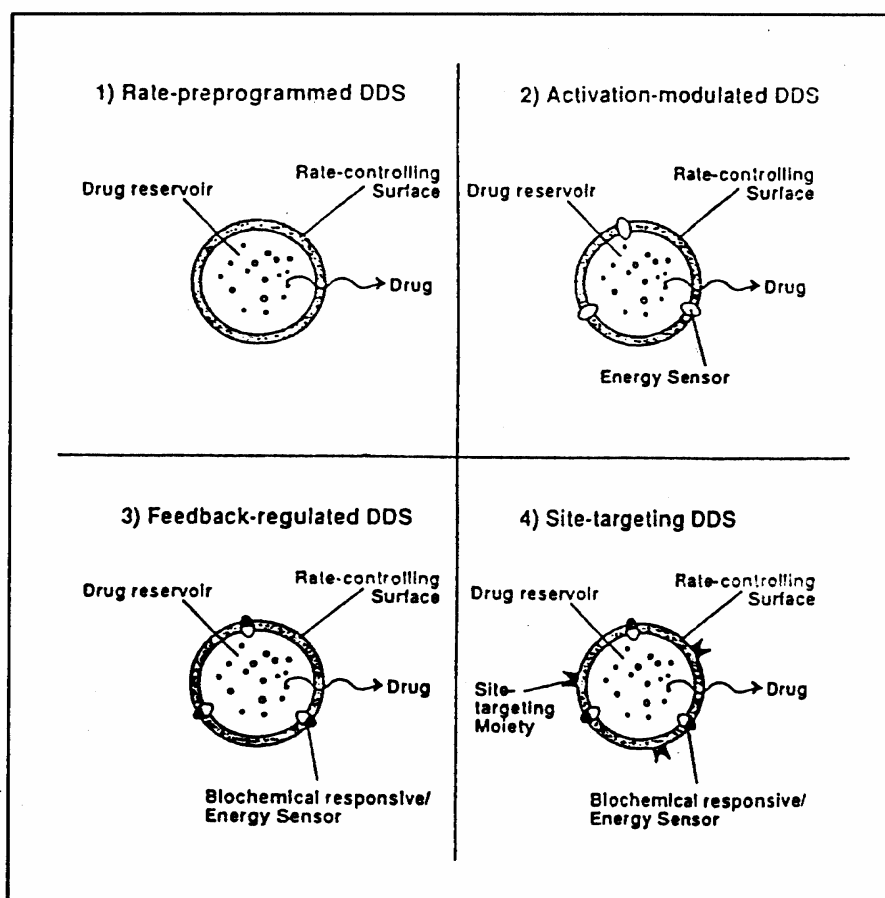
تقسیم بندی چهارگانه سیستم‌های دارورسانی در شکل ۲ نشان داده شده است. در این مقاله راجع به اصول تکنیک‌های تهیه این سیستم‌ها می‌پردازیم:

آزاد شدن ملکول‌های دارو از این سیستمها به ضریب توزیع روغن به آب و قابلیت انتشار ملکول‌های دارو و نیز ضخامت غشا پلیمری بستگی دارد.

از سیستم‌های دارورسانی که در این گروه قرار دارند می‌توان به فرآورده‌های ذیل اشاره نمود:

Norplant subdermal implant: به‌عنوان یک فرآورده کنتراسپتیو که در زیر جلد کاشته

در یک مخزن دارویی قرار گرفته و سطحی که دارو از آن آزاد می‌شود توسط یک غشا پلیمری با تراوایی ویژه پوشانده شده که باعث آزاد شدن دارو با سرعت معین می‌شود. مخزن دارویی ممکن است به‌صورت جامد، سوسپانسیون و یا محلول باشد. غشا پلیمری می‌تواند یک ماده پلیمری بدون سوراخ (همگن یا ناهمگن) و یا یک غشا متخلخل (microporous) یا نیمه تراوا باشد.



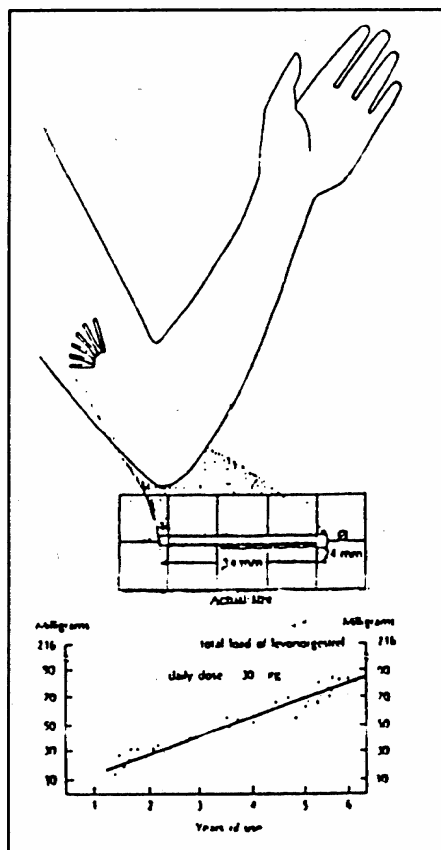
شکل ۳- تقسیم بندی سیستم‌های دارورسانی با سرعت آزادسازی تحت کنترل

باقیمانده و دارو را آزاد نماید (شکل ۴).

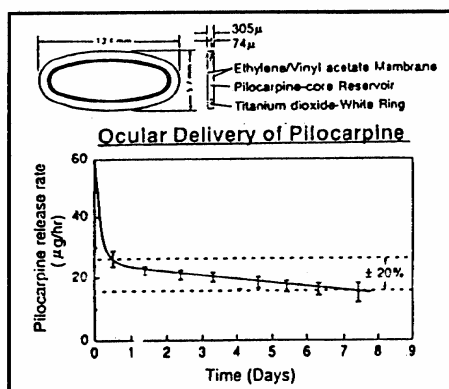
Ocusert: فرآورده چشمی برای درمان گلوکوم که مخزن دارو از یک صفحه نازک از کمپلکس پیلوکارپین آلژینات تشکیل شده و این مخزن بین دو لایه نازک و شفاف از کوپلیمر microporous اتیلن وینیل استات قرار گرفته است. غشا microporous اجازه نفوذ اشک چشم (tear fluid) به مخزن دارو را می‌دهد که این مایع باعث حل شدن پیلوکارپین می‌شود در این فرآورده ملکول‌های پیلوکارپین با سرعت ۲۰ تا ۴۰ میکروگرم در ساعت به مدت هفت روز آزاد می‌گردد (شکل ۵).

- Polymer matrix Diffusion - Controlled DDS

در این گروه از سیستم دارو رسانی از پیش برنامه ریزی شده، مخزن دارو از پراکنندگی یکنواخت ذرات دارو در یک ماتریکس پلیمری تشکیل شده است. سرعت آزادسازی ملکول‌های دارو از این سیستم‌ها تحت تأثیر عواملی از قبیل دوز اولیه دارو، حلالیت دارو و قابلیت انتشار آن در ماتریکس پلیمری می‌باشد. ماتریکس پلیمری



شکل ۴ - نمودار غلظت خونی حاصل از فرآورده کاشتنی زیر جلدی Norplant در داوطلبین زن برای مدت زمان ۶ سال



شکل ۵ - ساختمان Ocusert و نمودار سرعت آزاد سازی پیلوکارپین از آن در چشم

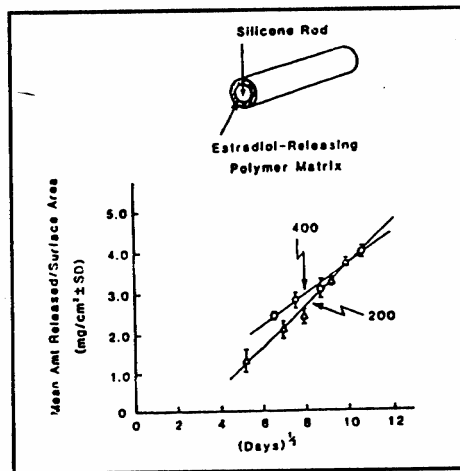
می‌شود و از یک لوله سیلیکونی (که هر دو سر آن با چسب سیلیکونی مسدود شده) حاوی کریستال‌های Levonorgestrel تشکیل شده و یا از پراکنندگی جامد ماده مؤثره در ماتریکس الاستومری سیلیکون تشکیل شده است.

میزان آزادسازی دارو از این فرآورده ۳۰ میکروگرم در روز است که به‌طور تدریجی آزاد می‌شود و تا هفت سال می‌تواند در زیر پوست

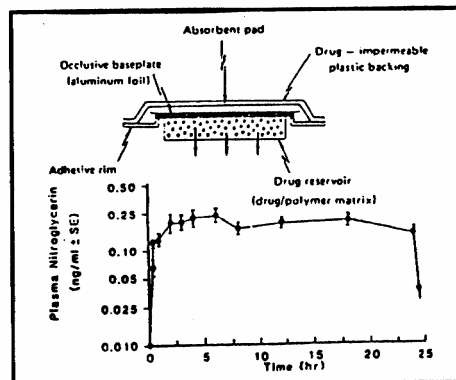
حرارت داده، سپس به تدریج دمای آن را پایین می‌آورند و قبل از رسیدن به حالت انجماد محلول، مخلوط نیتروگلیسرین و پودر لاکتوز را در آن پراکنده می‌کنند. این مخلوط در دمای اطاق یا پایین‌تر از آن به صورت یک صفحه پلیمری حاوی نیتروگلیسرین در می‌آید که در نهایت به صورت یک Patch پوستی بسته بندی شده و بر روی پوست قرار می‌گیرد.

این سیستم می‌تواند بر روی پوست سالم به مدت ۲۴ ساعت نیتروگلیسرین را با دوز ۰/۵ میلی‌گرم به ازای هر سانتیمتر مربع در درمان آنژین صدری آزاد نماید (شکل ۶).

compudose subdermal implant: ایمن فرآورده به صورت کاشتنی استعمال می‌گردد و از پراکنده نمودن کریستال‌های میکروناز شده استرادیول در الاستومر سیلیکون ساخته شده است. از لحاظ ساختار فیزیکی به صورت



شکل ۷ - ساختمان شماتیک فرآورده کاشتنی - زیر جلدی compudose و نمودار آزاد سازی زیر جلدی استرادیول از آن در موش صحرایی



شکل ۶ - برش عرضی Nitro - Dur و نمودار غلظت پلاسمایی نیتروگلیسرین، ناشی از تجویز آن در مدت ۲۴ ساعت در ۲۴ داوطلب مرد سالم

می‌تواند بر حسب نیاز از انواع هیدروفیل یا لیوفیل انتخاب گردد. در این سیستم‌ها پراکنده‌گی دارو در پلیمر را می‌توان از دو طریق انجام داد. روش اول اختلاط دوز درمانی با پلیمر مایع یا پلیمری که دارای ویسکوزیته بالا بوده و به دنبال آن انجام عمل پلیمریزاسیون و ساخت فرآورده می‌باشد. در روش دوم، دارو و پلیمر را در یک حلال واحد حل کرده و سپس حلال را در شرایط خلا و دمای مشخصی تبخیر می‌کنند که نتیجه آن تشکیل ماتریکس پلیمری از دارو خواهد بود.

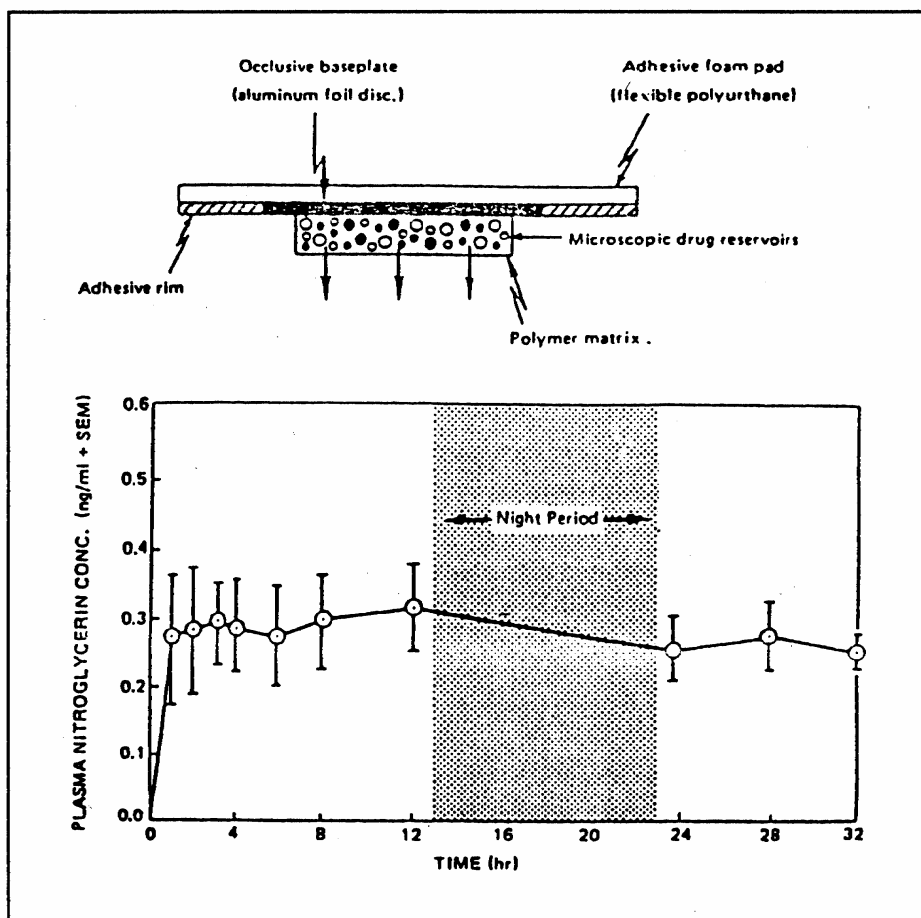
از سیستم‌های داورسانی که در این گروه قرار دارند می‌توان به فرآورده‌های زیر اشاره نمود:

Nitro - Dur: این فرآورده از دسته سیستم‌های دارو رسانی پوستی (TDD) [Transdermal Drug Delivery] می‌باشد. برای ساخت آن ابتدا محلول مائی از پلیمر (پلیمر محلول در آب)، گلیسرول و پلی‌وینیل الکل را

گروه دیگری از سیستم‌های دارو رسانی از پیش برنامه ریزی شده را تشکیل می‌دهند. مخزن دارو از ریز پراکنده نمودن سوسپانسیون مائی دارو در یک پلیمر سازگار با بدن (biocompatible) مانند الاستومرهای سیلیکون تهیه می‌شود. به عبارت دیگر مخزن دارویی خود از پراکندگی یکنواخت تعداد بسیار زیادی

استوانه بوده و در زیر پوست قرار می‌گیرد. از این فرآورده بیشتر در دامپزشکی برای افزایش رشد گاوهای نر استفاده می‌گردد که می‌تواند استرادیول را برای مدت نسبتاً طولانی ۲۰۰ تا ۴۰۰ روز با دوز کاملاً معین آزاد نماید (شکل ۷).

- Microreservoir Partition - Controlled DDS



شکل ۸- برش عرضی Nitro disc و نمودار غلظت پلاسمایی نیتروگلیسرین ناشی از تجویز آن در ۱۲ داوطلب به مدت ۳۲ ساعت

مخزن‌های میکروسکوپی حاوی ماده مؤثره تشکیل شده است. با استفاده از روش قالب‌گیری می‌توان اشکال و اندازه‌های متفاوتی از این سیستم‌های ریز مخزنی تهیه نمود. با در نظر گرفتن خصوصیات فیزیکوشیمیایی داروها و به منظور دستیابی به سرعت آزاد سازی مطلوب می‌توان با روکش دادن یک لایه از پلیمر biocompatible بر روی سیستم دارو رسانی مکانیزم و سرعت آزاد سازی را بهبود بخشید.

از سیستم‌های دارورسانی که در این گروه قرار دارند عبارتند از:

Nitro disc system: در سیستم دارورسانی نیترو دیسک پوستی مخزن دارو را از سوسپانسیون نیترو گلیسرین و لاکتوز که در محلول مائی ۴۰ درصد از پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰ به‌طور کاملاً یکنواخت با استفاده از ایزوپروپیل پالمیتات و سایر عوامل سوسپانسیون کننده پراکنده شده است تهیه می‌کنند. مخزن دارویی راهمراه با الاستومرهای سیلیکون قالب‌گیری کرده و به‌صورت دیسک‌های حاوی نیترو گلیسرین ساخته می‌شود و در نهایت به‌صورت Patch‌های پوستی قابل عرضه، می‌نمایند. نیترو گلیسرین پوستی می‌تواند روزانه دوز ۰/۵ میکروگرم به ازای هر سانتیمتر مکعب پوست آزاد نموده که در درمان آنژین صدری کاربرد فراوانی دارد (شکل ۸).

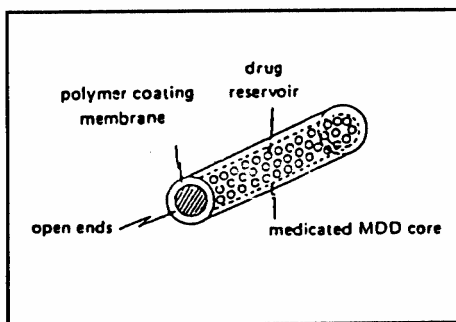
Synchro - Mate - C: این فرآورده از داروهای کاشتنی زیر جلدی می‌باشد. در ساخت این فرآورده از مخزن‌های دارویی که سوسپانسیونی از norgestomet در یک محلول مائی از PEG 400 (پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰) می‌باشد، را در یک مخلوط ویسکوز از

الاستومرهای سیلیکون پراکنده می‌نمایند. این مخلوط را در تیوب‌های خاصی از جنس سیلیکون وارد کرده که به‌عنوان قالب و همچنین لایه پوششی بیرونی عمل می‌نماید. پس از انجماد آن‌ها را به‌صورت قطعه‌های (device) دارو رسانی استوانه‌ای شکل با یک انتهای باز برش می‌دهند. این فرآورده کاشتنی استوانه‌ای شکل طوری طراحی شده که در بافت زیر پوستی لاله گوش حیوانات تزریق شده و برای مدت ۱۶۰ روز Norgestomet را به‌صورت کنترل شده و به‌منظور افزایش رشد آزاد نماید (شکل ۹).

ب- سیستم‌های دارو رسانی با فعالیت تنظیم شونده

در این گروه از سیستم‌های دارو رسانی کنترل آزاد شدن دارو از سیستم دارو رسانی توسط عوامل فعال کننده‌ای که می‌توانند فیزیکی، شیمیایی و حتی واکنش‌های بیوشیمیایی نیز باشند صورت می‌گیرد.

بسیه‌ی است سرعت آزاد سازی دارو را می‌توان با تنظیم کردن و مهار این عوامل فعال کننده بهبود بخشید. بر اساس طبیعت هر کدام از

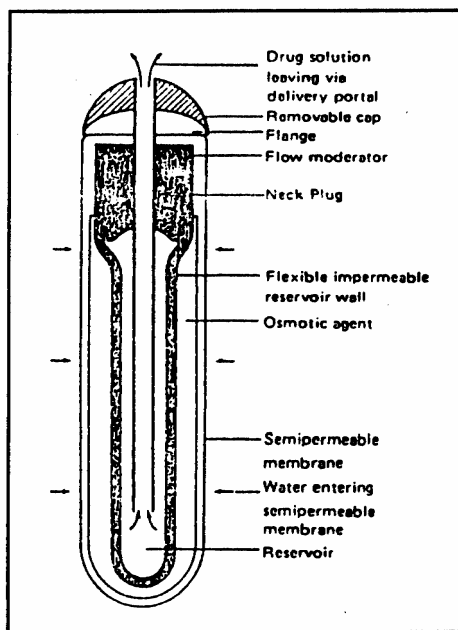


شکل ۹- برش عرضی فرآورده کاشتنی Synchro - Mate - C

سطح مؤثر غشا نیمه تراوا و همچنین اختلاف فشار اسمزی امکان پذیر است.

از سیستم‌های دارو رسانی که در این گروه قرار دارند می‌توان به محصولات ذیل اشاره نمود:

Alzet osmotic pump: این محصول به صورت کاشتنی زیر جلدی استفاده می‌گردد. مخزن این فرآورده شامل یک کیسه پلیمری غیر قابل نفوذ ولی منقبض شونده می‌باشد که دارو به صورت محلول در آن وارد شده است. سطح خارجی این کیسه توسط یک لایه از ماده‌ای که دارای فعالیت اسمزی می‌باشد مانند کلرور سدیم روکش و این مخزن دارویی از اطراف توسط یک غشا سخت نیمه تراوا احاطه شده است. بعد از کاشت این فرآورده، آب میان بافتی



شکل ۱۰- برش عرضی پمپ اسموتیک Alzet

این عوامل فعال کننده که در این سیستم‌های دارو رسانی به کار گرفته می‌شوند آن را در ۳ گروه اصلی تقسیم نموده‌اند:

I. physical means

- Osmotic pressure activated DDS
- Magnetically activated DDS
- Sonophoresis activated DDS
- Iontophoresis activated DDS
- Hydration activated DDS

II. chemical means

- pH activated DDS
- Ion activated DDS
- Hydrolysis activated DDS

III. Biochemical means

Enzyme activated DDS

باید توجه داشت که بسیاری از این سیستم‌های دارو رسانی با موفقیت کامل ساخته شده و در مرحله مطالعات کلینیکی و ساخت صنعتی می‌باشند.

I.a - Osmotic pressure activated DDS

در این گروه از سیستم‌های دارو رسانی فعال شونده، از فشار اسمزی به عنوان عامل آزاد سازی دارو استفاده می‌گردد.

در این سیستم‌ها مخزن دارو می‌تواند به صورت جامد یا محلول فرموله گردد ولی کاربرد غشا نیمه تراوا به عنوان عامل کنترل کننده نفوذپذیری آب امری اجتناب ناپذیر است. در این سیستم‌ها منفذی نیز طراحی شده است که دارو می‌تواند به دنبال فشار اسمزی ایجاد شده از آن خارج گردد و کنترل سرعت آزاد سازی مولکول‌های دارو تحت تأثیر عوامل مختلفی از قبیل میزان نفوذپذیری آب به داخل سیستم،

تراواروکش شده‌اند و بر روی این غشاء مقداری PPA به صورت یک لایه نازک به منظور تأمین دوز اولیه دارو روکش شده است.

هنگامی که قرص در دستگاه گوارش قرار می‌گیرد مایعات گوارشی سریعاً لایه نازک PPA را در خود حل کرده که در نتیجه دوز اولیه دارو در بدن تأمین می‌گردد. با عبور مایعات گوارشی از غشاء نیمه تراوا و ورود به داخل قرص، PPA حل شده و به دلیل ایجاد فشار اسمزی در داخل قرص به صورت کاملاً یکنواخت و با سرعت کنترل شده از تنها منفذی که در قسمت فوقانی قرص با استفاده از اشعه لیزر ایجاد می‌گردد به بیرون راه می‌یابد. با ساخت این فرآورده می‌توان PPA را برای مدت زمان بیشتر از ۱۶ ساعت در اختیار بیمار قرار داد.

امروزه با پیشرفت تکنولوژی ساخت سیستم‌های دارو رسانی کنترل آزادسازی خوراکی قرص‌هایی از نیفیدپین و متوپرولول نیز تهیه شده است (شکل ۱۱).

I.b - Magnetically activated DDS

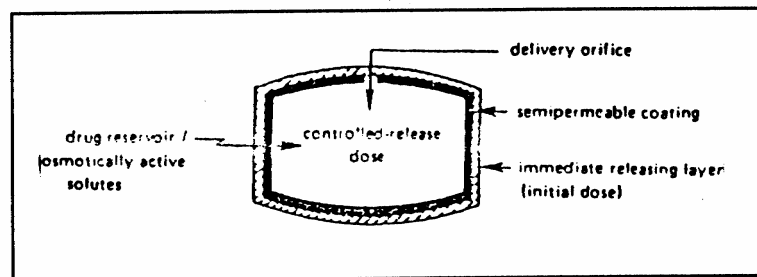
در این گروه از سیستم‌های دارو رسانی فعال شونده از ارتعاشات الکترومغناطیس به عنوان عامل آزاد سازی دارو استفاده می‌گردد. مخزن

به داخل غشا نیمه تراوا نفوذ کرده و ماده دارای فعالیت اسمزی را در خود حل می‌کند که نتیجه آن ایجاد اختلاف فشار اسمزی بین مخزن حاوی دارو و غشا نیمه تراوای غیر قابل انعطاف می‌باشد. در نتیجه مخزن دارو تحت تأثیر اختلاف فشار اسمزی ایجاد شده منقبض می‌شود تا از طریق کاهش حجم بر این اختلاف فشار غلبه نماید که منجر به خروج محلول دارو با سرعت کنترل شده از منفذ فوقانی فرآورده می‌گردد.

با تغییر در غلظت محلول دارو، دوزهای متفاوتی از دارو را می‌توان با سرعت ثابت برای مدت ۴-۱ هفته در اختیار بیمار قرار داد.

واژوپرسین یکی از نمونه داروهایی است که هم اکنون به صورت پمپ اسمزی ساخته شده و در مرحله مطالعات فارماکولوژیکی قرار دارد (شکل ۱۰).

Acutrim tablet: این فرآورده از سیستم‌های دارو رسانی کنترل آزادسازی خوراکی می‌باشد. ساختار آن شامل قرص‌هایی از فنیل پروپانل آمین هیدروکلراید (PPA) می‌باشد که در آب محلول و فعالیت اسمزی دارد. این قرص‌ها توسط سلولز تری استات به عنوان غشاء نیمه

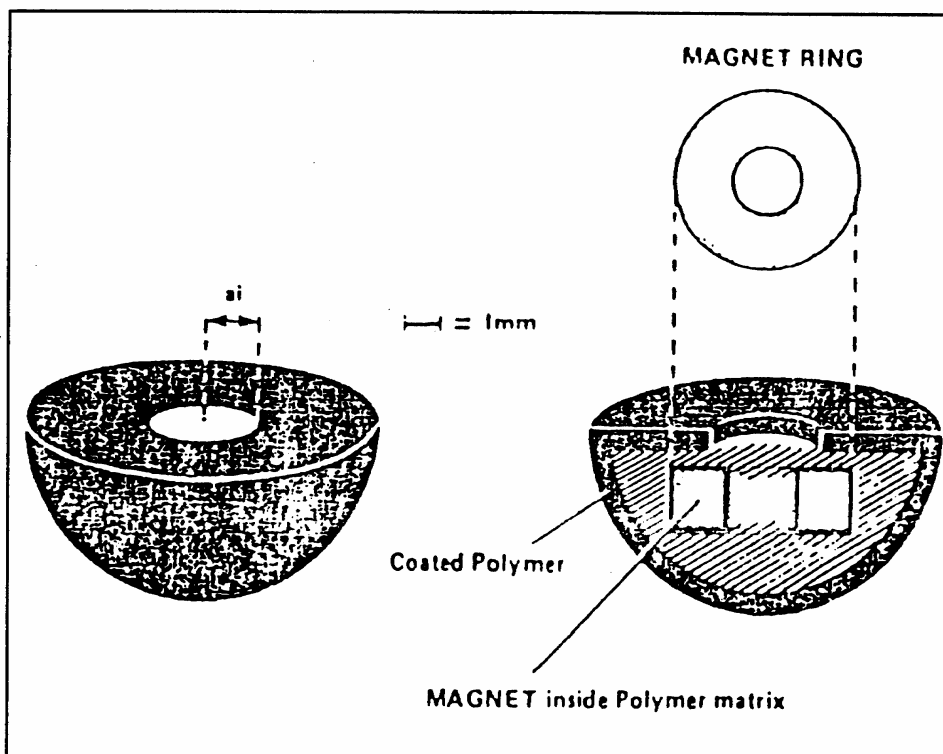


شکل ۱۱- برش عرضی قرص Acutrim

حلقه‌ای کوچک در بین دو آهن‌ربای کوچک دیگر قرار گرفته است و در سطح فوقانی آن نیز با یک پلیمر غیر قابل نفوذ از جنس الاستومرهای سیلیکون پوشیده شده که تنها به وسیله یک حفره در وسط و دقیقاً در بالای حلقه آهن‌ربا به بیرون راه می‌یابد که امکان آزاد سازی داروی پپتیدی را فراهم می‌کند (شکل ۱۲).

از این سیستم نیم کره‌ای مغناطیسی برای انتقال داروهای پروتئینی مانند آلبومین سرم گاوی با سرعت آزاد سازی تحت کنترل مورد استفاده قرار گرفته است. زمانی که آهن‌ربا به وسیله یک میدان الکترومغناطیسی خارجی فعال

دارو شامل پراکنندگی یکنواخت از پودرهای پروتئینی یا پپتیدها در یک شبکه پلیمری می‌باشد. از آن جا که این ماکروملکول‌ها نیاز به سرعت آزاد سازی نسبتاً کم دارند، لذا این انتقال می‌تواند به وسیله ارتعاشات الکترومغناطیس به عنوان عامل محرک سازی انجام گیرد. مدل‌های مختلفی از سیستم طراحی شده است که از موفق‌ترین آن‌ها سیستم فعال شونده مغناطیسی با ساختار نیم کره بوده، که امکان آزاد سازی دارو با پیروی از کینتیک درجه صفر را امکان پذیر نموده است. در هسته نیم کره و در بین شبکه پلیمری حاوی دارو یک آهن‌ربای

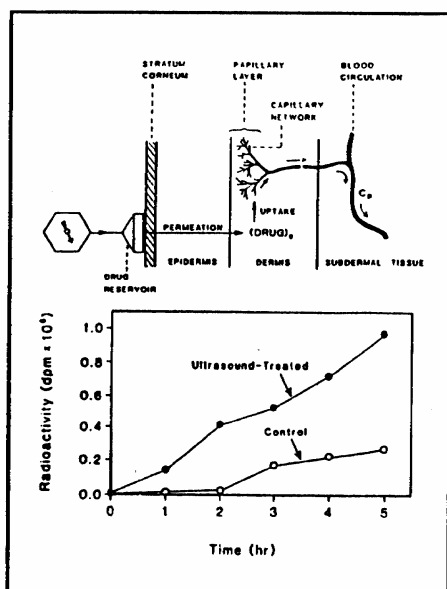


شکل ۱۲ - مقطع عرضی از سیستم دارورسانی فعال شونده مغناطیسی

سیستم‌های دارو رسانی می‌باشد. در این سیستم، مخزن دارو شامل یک پراکتنگی یکنواخت از دارو در یک شبکه پلیمری آیسوست می‌باشد. آزاد سازی دارو به وسیله سرعت تورم شبکه پلیمری کنترل می‌گردد.

Syncro - mate B: که یک فرآورده کاشتی (implant) می‌باشد در این گروه از سیستم‌های دارو رسانی قرار دارد. این فرآورده از انحلال Norgestomet (یک پروژستین قوی) در محلول الکی از پلیمر خطی اتیلن گلیکول متاکریلات ساخته می‌شود.

Syncro - mate B با ساختار استوانه‌ای و کوچک در زیر پوست قرار گرفته که بعد از



شکل ۱۳- کاربرد امواج ultrasound در

فعال سازی سیستم دارو رسانی پوستی جهت عبور مولکول‌های هیدروفیلیک مانند مانیتول، از پوست جدا شده موش صحرائی

شود و شروع به لرزش نماید، ملکول‌های دارو با سرعت معین، آزاد خواهند شد.

I.c - Sonophoresis Activated DDS

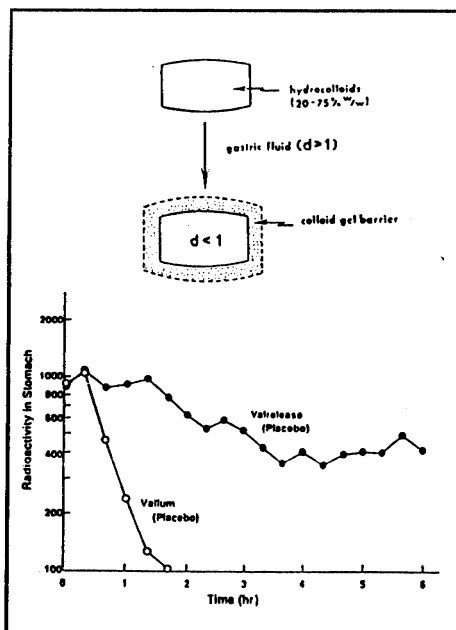
در این گروه از سیستم‌های دارو رسانی فعال شونده از انرژی ماوراء صوت برای انتقال ملکول‌های دارو از سیستم دارو رسانی پلیمری استفاده می‌گردد. پلیمر به کار رفته در این سیستم‌های دارو رسانی می‌تواند از نوع زیست تخریب‌ناپذیر (nonbiodegradable) مانند کوپلیمراتیلین وینیل استات و یا زیست تخریب‌پذیر (biodegradable) باشد. استفاده از Sonophoresis برای تنظیم انتقال داروها اخیراً مورد توجه بیشتری قرار گرفته است (شکل ۱۲).

I.d - Iontophoresis activated DDS

در این گروه از سیستم‌های دارو رسانی فعال شونده از جریان الکتریکی برای فعال سازی و تعدیل دیفوزیون یک مولکول دارویی از خلال یک غشای بیولوژیکی مانند پوست استفاده می‌شود، که در یک وضعیت مشابه با انتشار غیر فعال تحت تأثیر گرادیان غلظت ولی با سرعت بیشتر می‌باشد. یک مثال بارز از این نوع فعال سازی سیستم انتقال دارو، توسعه یک سیستم انتقال دارویی Iontophoretic برای تسهیل تزریق زیر جلدی داروهای ضد التهاب مثل دگزامتازون سدیم فسفات می‌باشد. اخیراً پیشرفت‌های بیشتری نیز در انتقال داروی فعال شده به وسیله Iontophoretic صورت گرفته است. از آن جمله می‌توان انتقال انسولین در کنترل قند خون بالا در حیوانات دیابتی را ذکر کرد.

I.e - Hydration activated DDS

هیدراتاسیون همراه با القا تورم به‌عنوان عامل محرک در آزاد شدن دارو از این



شکل ۱۴ - نمای شماتیک تشکیل سیستم دارورسانی فعال شونده از طریق colloid gel barrier در قرص Valrelease. هیدراتاسیون

می‌گردند.

به‌عنوان مثال برای حفاظت یک داروی حساس به محیط معده، می‌توان آن را توسط یک پلیمر مقاوم به اسید معده مانند اتیل سلولوز و هیدروکسی متیل سلولوز فتالات روکش داد تا از تجزیه دارو در pH معده جلوگیری شود (شکل ۱۵). تا هنگامی که قرص در محیط اسیدی معده ($pH < 3$) قرار داشته باشد، دارو آزاد نخواهد شد، ولی با ورود سیستم دارویی به روده (pH خنثی و یا قلیایی) هیدروکسی متیل سلولوز فتالات حل شده ولی اتیل سلولوز در این pH نیز حل نشده و در نتیجه روکش به‌صورت غشا متخلخلی از

هیدراتاسیون سیستم، Norgestomet را با سرعت معین تا مدت ۱۶ روز برای کنترل و هماهنگی باروری در احشام آزاد می‌کنند.

نمونه دیگر از این گروه قرص Valrelease می‌باشد که از گرانولاسیون ماده مؤثره دیازپام با یک پلیمر هیدورکلوئید و اکسیپیان‌های دارویی تهیه می‌شود. بعد از قرار گرفتن قرص در دستگاه گوارش شیره معدی را جذب کرده و یک ژل کلوئیدال در سطح قرص ایجاد می‌گردد که به سمت داخل قرص پیشرفت می‌کند. آزادسازی مولکول‌های دیازپام به وسیله عمل انتشار توسط این دیواره ژلی کنترل می‌گردد (شکل ۱۴).

لازم به ذکر است که علاوه بر سیستم‌های دارو رسانی فعال شونده از طریق محرک‌های فیزیکی که شرح آن‌ها داده شد، امکان تهیه سیستم‌های دارو رسانی یا استفاده از عوامل فعال کننده فیزیکی مانند فشار بخار، فشار هیدرودینامیک، محرک‌های مکانیکی و ... نیز وجود دارد که به دلیل کاربرد محدودتر توضیحی راجع به آن‌ها داده نمی‌شود.

گروه دیگری از سیستم‌های دارورسانی تحت کنترل سیستم‌های دارورسانی فعال شونده توسط عوامل شیمیایی می‌باشند که عبارتند از:

II.a - pH activated DDS

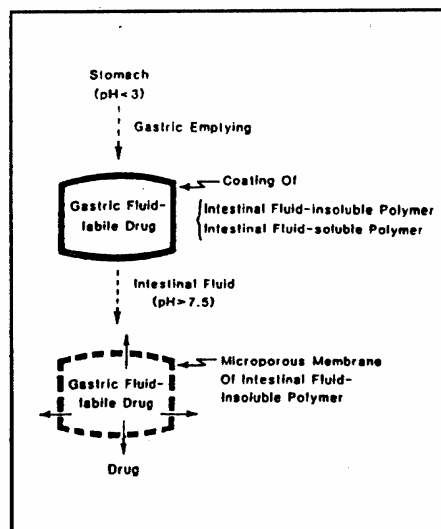
در این گروه، از عوامل فعال کننده شیمیایی مانند pH به‌عنوان محرک آزاد سازی دارو از سیستم دارورسانی استفاده می‌شود و امکان آزاد سازی دارو در محلی با pH معین و برگزیده میسر می‌گردد. این سیستم‌ها با روکش دادن دارو توسط پلیمرهای حساس به pH تهیه

دارای گروه عاملی SO_3^- و داروی آنیونی با رزین دارای گروه عاملی $N(CH_3)_3^+$ را نام برد. بعد از تشکیل کمپلکس دارو-رزین، آن‌ها را با پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ اشباع می‌نمایند، تا سرعت تورم در محیط مائی کاهش یابد و سپس با استفاده از روش Air suspension یک پلیمر نامحلول در آب که نسبت به آب نفوذپذیر است را روی کمپلکس روکش می‌دهند. این غشاء مانند سدی انتقال یون‌ها را و در نتیجه سرعت آزادسازی دارو از سیستم دارورسانی را کنترل می‌نماید.

در محیط حاوی الکترولیت‌ها مانند مایعات گوارشی، انتشار یون‌ها به درون سیستم و جایگزینی آن در کمپلکس دارو-رزین و آزاد شدن داروی یونیزه انجام می‌گیرد (شکل ۱۶). سوسپانسیون‌های آهسته رهش خوراکی از جمله اشکال دارویی هستند که با استفاده از این روش قابل تهیه هستند. از آن‌جا که قدرت یونی یون‌های موجود در مایعات گوارشی نسبتاً ثابت می‌باشد، انتقال دارو از این سیستم دارورسانی خوراکی با سرعت نسبتاً ثابتی صورت خواهد گرفت.

II.c - Hydrolysis activated DDS

در این سیستم دارورسانی، آزاد شدن ملکول‌های دارو بر اساس پدیده هیدرولیز است و مخزن دارو می‌تواند از میکروکپسول‌ها، میکروسفرها، نانوپار تیکل‌ها و... تشکیل شده باشد. این سیستم‌ها را می‌توان در تهیه فرم‌های تزریقی و یا کاشتنی به کار برد. در این سیستم‌ها از پلیمرهای زیست تخریب پذیر و یا فرسایش پذیر از قبیل پلی لاکتید و پلی گلیکولید استفاده می‌شود. آزاد سازی دارو از ماتریکس



شکل ۱۵- نمای شماتیک سیستم دارو رسانی فعال شونده از طریق pH و تشکیل غشا متخلخل (microporous) در روده

جنس اتیل سلولز باقی می‌ماند که باعث آزاد شدن دارو با سرعت معین از طریق حفرات و منافذ موجود در سطح غشا می‌گردد. با تنظیم نسبت پلیمر محلول در محیط روده به پلیمر نامحلول در این محیط، می‌توان غشاهای با نفوذپذیری متفاوت و معین تهیه نمود.

II.b - Ion Activated DDS

علاوه بر سیستم دارورسانی فعال شده از طریق انتقال یون (Iontophoresis) که قبلاً توضیح داده شد، داروهای یونیزه را می‌توان از طریق فعال کردن یون‌ها به محل مورد نظر رسانید. برای طراحی این سیستم‌ها، کمپلکسی از داروی یونی با رزین تعویض یون که دارای بار مخالف می‌باشد تهیه می‌نمایند. به عنوان مثال می‌توان تشکیل کمپلکس بین داروی کاتیونی و رزین

شدن دارو وابسته به فرآیندهای آنزیمی است. در این سیستم‌ها مخزن دارو یا به صورت فیزیکی در داخل میکروسفرها قرار گرفته و یا به صورت شیمیایی با آزاد سازی دارو از طریق هیدرولیز آنزیمی پلیمر در بافت هدف انجام می‌گیرد.

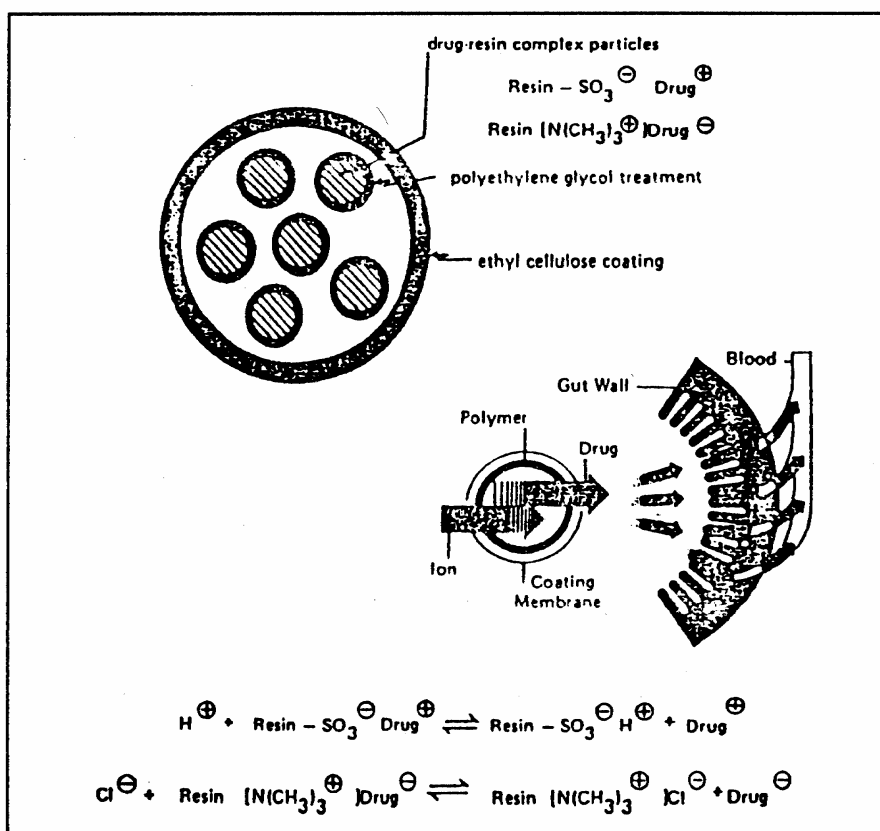
۵- فلوتورواوراسیل از جمله داروهایی است که به صورت میکروسفرهای آلبومینی تهیه شده و دارو با فعال شدن آنزیم پروتئازاز از سیستم آزاد می‌شود.

پلیمری با هیدرولیز زنجیره‌ای پلیمر انجام شده و سرعت تجزیه پلیمر، عامل کنترل کننده سرعت آزاد سازی دارو می‌باشد.

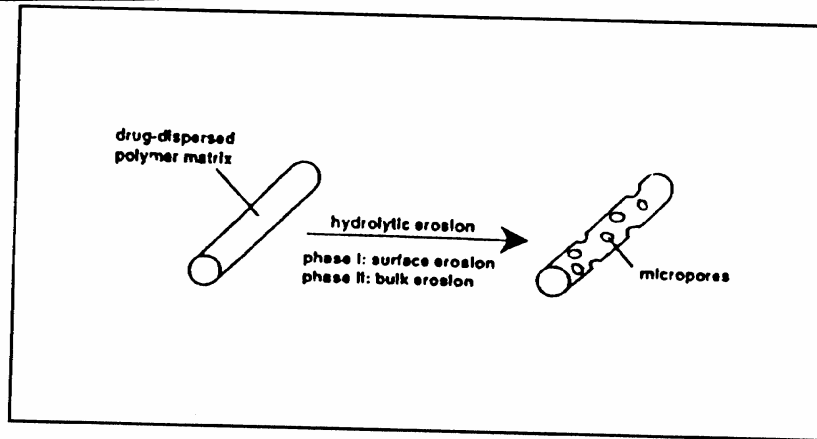
مثال بارز این سیستم‌ها، فرم کاشتنی (Implant) زیر جلدی LHRH است که برای تجویز Goserelin (آنالوگ صناعی LHRH) طراحی شده و هر ماه یک بار به صورت زیر جلدی برای درمان سرطان پروستات به کار می‌رود (شکل ۱۷).

III.- Enzyme activated DDS

در این گروه از سیستم‌های دارورسانی آزاد



شکل ۱۶ - مقطع عرضی سیستم دارورسانی تعویض کننده یونی



شکل ۱۷ - نمای شماتیک فرآورده کاشتنی زیر جلدی زیست تخریب پذیر، Goserelin

این عمل pH محیط افزایش می‌یابد و این امر باعث تخریب سریع ماده پلیمری و در نتیجه آزاد شدن مولکول‌های دارو می‌گردد (شکل ۱۸).

Bioresponsive DDS

در این سیستم مخزن دارو به وسیله غشا پلیمر حساس به عوامل حیاتی (bioresponsive) پوشانده شده است که نفوذپذیری دارو از این غشا توسط غلظت ماده بیوشیمیایی موجود در بافتی که سیستم دارورسانی در آن قرار گرفته است کنترل می‌گردد.

مثالی از این گروه، سیستم دارورسانی انسولین با آغازگر گلوکز می‌باشد که مخزن انسولین توسط غشا هیدروژلی دارای گروه‌های NR₂ - احاطه و مقداری آنزیم گلوکز اکسیداز نیز در ساختار غشا قرار دارد (شکل ۱۹).

در محیط قلبیایی گروه‌های NR₂ خنثی بوده و در نتیجه غشا متورم نمی‌شود، لذا نسبت به انسولین نفوذناپذیر است. در صورت وجود گلوکز در محیط، به‌عنوان

ج - سیستم دارورسانی با تنظیم فیدبکی (feedback)

در این گروه از سیستم‌های دارورسانی آزاد شدن مولکول‌های دارو از سیستم به وسیله یک عامل آغازگر (مانند یک ماده شیمیایی) در بدن فعال شده و کنترل غلظت آن بر اساس بعضی از مکانیزم‌های فیدبکی صورت می‌گیرد. این سیستم‌ها را می‌توان به گروه‌های زیر تقسیم نمود:

Bioerosion regulated DDS

این سیستم‌ها از پراکندگی دارو در ماتریکس زیست فرسایش پذیر (bioerodable) پلی وینیل متیل اتر تشکیل یافته و توسط لایه‌ای از آنزیم اوره آز روکش شده است.

در محیط با pH نزدیک به خنثی پلیمر به آهستگی فرسایش می‌یابد. اوره آز موجود در سطح سیستم دارورسانی در مجاورت با اوره، آن را به آمونیاک متابولیزه می‌نماید که در نتیجه

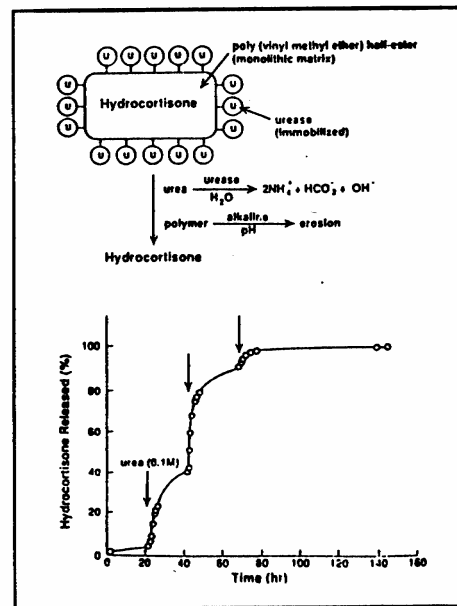
مکانیزم اتصال رقابتی و برگشت پذیر، فعال و کنترل می‌گردد. در این سیستم، مخزن کمپلکس دارو می‌باشد که به وسیله غشا پلیمری نیمه تراوا احاطه شده است. آزاد شدن دارو از سیستم با نفوذ یک عامل بیوشیمیایی از بافتی که سیستم در آن جایگزین شده به داخل غشا فعال می‌شود. مثالی از این گروه سیستم‌های دارورسانی حاوی انسولین می‌باشد که در آن از مکانیزم اتصال برگشت پذیر مولکول‌های قند با لکتین بهره گرفته شده است. در این سیستم از مشتقات فعال بیولوژیکی انسولین که از ترکیب انسولین با یک قند مانند مالتوز و به دنبال آن ایجاد کمپلکس انسولین - قند - لکتین استفاده شده و این کمپلکس توسط یک غشا نیمه تراوا احاطه گردیده است.

هنگامی که گلوکز خون به درون سیستم انتشار یابد، به طور رقابتی به محل‌های اتصال قند در مولکول لکتین متصل می‌گردد و باعث فعال شدن آزاد سازی مشتقات انسولین - قند می‌گردد و سپس این مشتقات به خارج از سیستم دارورسانی انتشار می‌یابد، میزان آزاد شدن انسولین به غلظت گلوکز بستگی دارد.

اشکال عمده این سیستم عدم ارتباط خطی بین میزان انسولین آزاد شده به تغییرات سطح گلوکز می‌باشد.

خلاصه

طراحی سیستم‌های دارورسانی با سرعت آزاد سازی تحت کنترل که در این مقاله اجمالاً به آن‌ها پرداخته شد از اواسط دهه ۱۹۷۰ آغاز شده است و چنین به نظر می‌رسد که در آینده نه چندان دور با پیشرفت‌های سریع فن‌آوری

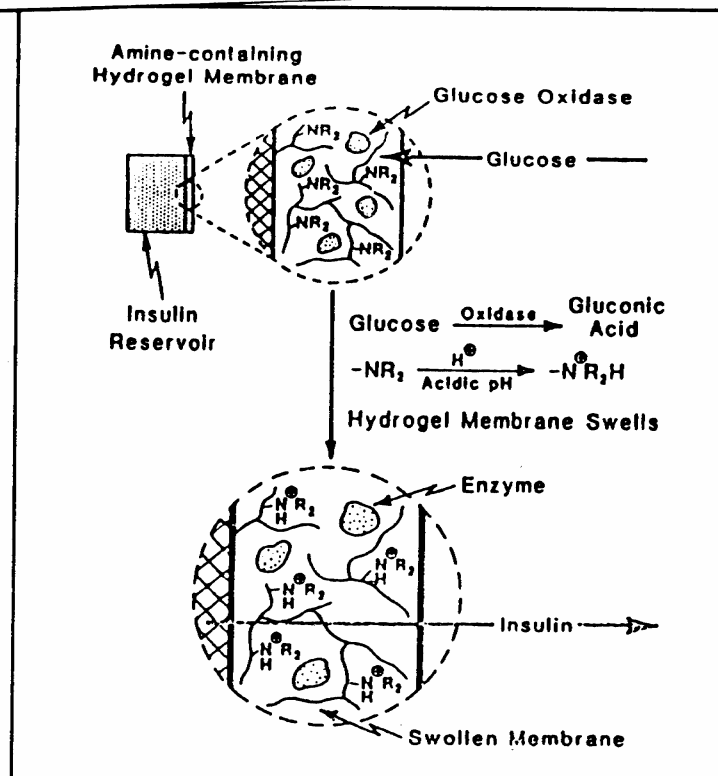


شکل ۱۸ - مقطع عرضی از سیستم دارورسانی فیدبکی biopolymers هیدروکورتیزون و نمودار آزادسازی هیدروکورتیزون از سیستم در حضور اوره

عامل آغازگر به داخل غشا نفوذ نموده و توسط آنزیم گلوکز اکسیداز موجود در غشا اکسید شده و به گلوکونیک اسید تبدیل می‌گردد. در این حالت گروه‌های NR_2 - پروتونه شده و به NR_2H^+ تبدیل می‌شوند و این امر باعث متورم شدن غشا هیدروژل و در نتیجه نفوذپذیری غشا نسبت به انسولین می‌گردد. مقدار انسولین آزاد شده از سیستم دارورسانی بستگی به غلظت گلوکز نفوذ یافته به داخل سیستم دارد.

Self regulating DDS

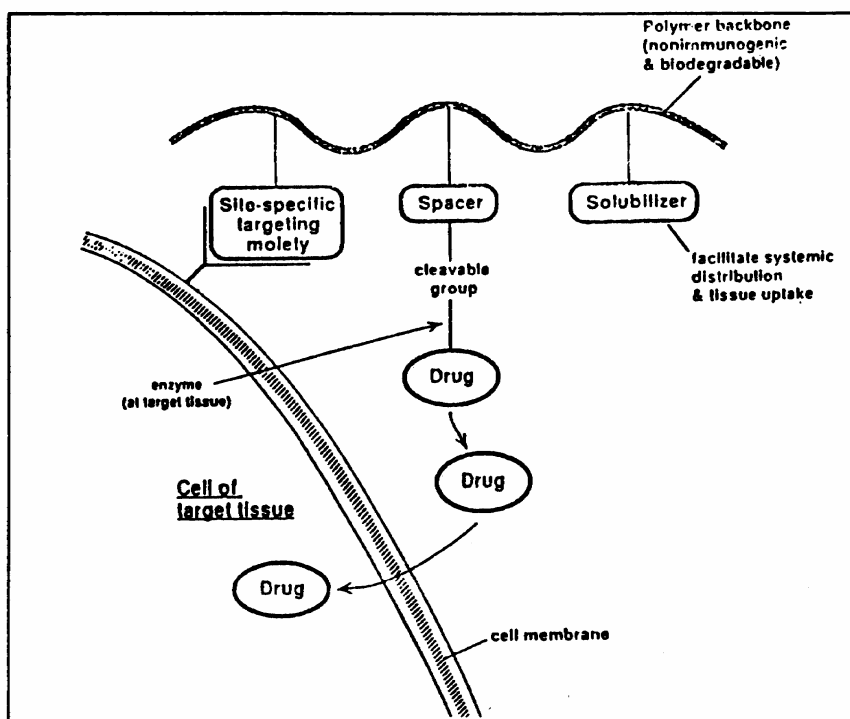
در این سیستم آزاد شدن دارو به وسیله



شکل ۱۹ - مقطع عرضی از سیستم دارورسانی bioresponsive انسولین و مکانیزم آزاد شدن انسولین در حضور گلوکز

به طور ایده آل مسیر انتقال دارو نیز بایستی تحت کنترل باشد تا هدف نهایی که درمان مطلوب با حداکثر ایمنی است، فراهم گردد. دستیابی به این هدف با طراحی سیستم‌های دارورسانی با آزاد سازی تحت کنترل که باعث آزاد شدن دارو در یک محل خاص (Site - targeting) امکان‌پذیر است. اساس این سیستم دارورسانی، یک پلیمر زیست تخریب‌پذیر غیر ایمونوژن است که ۲ گروه فعال به آن متصل می‌شود که عبارتند از: ۱ - بخش Site - specific targeting: که سیستم

جایگزین سیستم‌های دارورسانی کلاسیک خواهند شد. دارورسانی به بافت هدف که نیاز علم پزشکی امروزی می‌باشد فرآیند پیچیده‌ای است که طراحی سیستم‌های نوین دارورسانی با سرعت آزاد سازی تحت کنترل اولین قدم این فرآیند پیچیده می‌باشد. در این سیستم‌ها سرعت آزاد شدن دارو از سیستم دارورسانی تحت کنترل می‌باشد ولی مسیر عبور مولکول‌های دارو از سیستم دارورسانی به بافت هدف تقریباً غیر قابل کنترل باقیمانده است.



شکل ۲۰ - سیستم دارورسانی Site - specific targeting

زیر نویس

1. DDS: Drug Delivery System

منابع

1. Edit Mathiowiz. *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery* Wiley Interscience publication, Canada. 1999.
2. Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes; *Modern pharmaceuticals*. 3ed., Dekker, New York. 1999.
3. Y. W. Chien. Rate - control drug delivery systems: Controlled release vs. Sustained release. *Medical Progress Technology*. 1989; 15: 21 - 46.
4. Y. W. Chien. *Novel Drug Delivery Systems: Fundamentals, Developmental Concepts and Biomedical Assessments*. Dekker, New York. 1982.

دارورسانی را به نزدیکی بافت (یا سلول) هدف هدایت می‌کند.

۲ - محلول ساز (Solubilizer) که سیستم را قادر به انتقال و گرفته شدن توسط بافت هدف می‌نماید.

۳ - بخش دارویی که به اسکلت پلیمری متصل شده و دارای یک گروه قابل تجزیه است که با آنزیم خاصی در بافت هدف، از پلیمر جدا می‌شود. در شکل ۲۰ نمونه‌ای از این سیستم دارورسانی نشان داده شده است.

متأسفانه این سیستم‌های ایده‌آل در حال حاضر در مرحله مقدماتی می‌باشند.