

# روشهای نوین آزادسازی کنترل شده دارو توسط مواد پلیمری

## The New Methods for Controlled Drug Release by Polymeric Materials

مهدی فولادی، سید مجتبی تقی زاده

مرکز تحقیقات پلیمر

### چکیده

اکثر داروهای مورد استفاده اثرات جانبی بسیاری دارند که معمولاً از مصرف نادرست آنها ناشی می‌شود. از این رو داروسازان همواره سعی کرده‌اند که با کنترل دقیق غلظت دارو در خون این آثار جانبی را به حداقل ممکن برسانند. یکی از دلایل استفاده از مواد پلیمری در صنایع داروسازی برای رسیدن به این هدف بوده است.

هم اکنون پژوهش در زمینه سیستمهای آزادسازی کنترل شده دارو یکی از جدیدترین و پرمقترین مباحث علمی در جهان است. در این مقاله با ارائه نمونه‌های مختلفی از این سیستمها انواع آنها مورد بحث قرار می‌گیرد.

واژه‌های کلیدی: آزادسازی کنترل شده، هیدروژل، میکروکپسول کردن، نفوذ دارو، هیدرولیز

**Key Words: controlled release, hydrogel, microencapsulation, drug diffusion, hydrolysis**

### مقدمه

(prolonged action) و آزادسازی زمان‌دار (timed release) همگی برای آزادسازی کنترل شده به کار می‌روند. این سیستمها به گونه‌ای طراحی شده‌اند که با آزادسازی ثابت و پیوسته دارو در زمانی طولانی، مقدار داروی مورد نیاز برای درمان به مصرف برسد [۲، ۳]. این زمان ممکن است از روزها به ماهها و بلکه سالها طول بکشد. پیش از این داروسازان روشهای زیادی را برای کنترل میزان دارو و زمان اثر بخشی آن به کار می‌بردند، ولی هیچ‌گاه آثار جانبی آن قابل اجتناب نبود.

### بحث

ویژگیهای سیستمهای آزادسازی کنترل شده دارو به طور کلی، سیستمهای آزادسازی کنترل شده دارو دارای سه مشخصه‌اند

امروزه استفاده از قرصهای حاوی دارو معمولترین روش استعمال داروست. به کارگیری این تکنیک تغییرات وسیع غلظت دارو در خون را در بردارد. همان طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، طی زمان مصرف دارو، در مواردی غلظت آن در خون بالاتر از حد سمیت و در مواردی کمتر از سطح مؤثر می‌باشد. بنابراین، دارویی که به بدن یا خون می‌رسد باید همان مقداری باشد که بدن نیاز دارد. اینجاست که فکر استفاده از سیستمهای آزادسازی کنترل شده دارو شکل گرفت.

اصطلاحهای آزادسازی کنترل شده (controlled release)، آزادسازی ادامه یافته (sustained release)، عملکرد ادامه یافته (sustained action) یا عملکرد دراز مدت (extended action or

عمر کمی در بدن دارند را می توان با این روش به روش مناسبی تهیه کرد،  
- برخی از داروها که با روشهای معمول قابل استفاده نیستند را می توان  
توسط این سیستم به کاربرد،  
- اگر تنها راه تجویز دارو از طریق دهان باشد، استفاده از این سیستمها  
ناراحتی کمتری را در دراز مدت برای بیمار به وجود می آورد.

ب - معایب

- مسمومیت یا زیست ناسازگاری مواد مصرفی،  
- مضر بودن محصولات جانبی این سیستمها به ویژه در مواردی که  
زیست تخریب پذیرند،  
- نیاز به جراحی برای نشان دادن مواد در جای مورد نظر،  
- احساس درد و ناراحتی احتمالی بیمار طی زمان مصرف داروی  
نشانده شده،  
- هزینه بالای ساخت آنها،  
- نشتی یا مسائل مشابه که ممکن است در این سیستمها به وجود آید.  
البته با تکنیکهایی که به تازگی به کار می رود، بسیاری از این مسائل حل  
شده اند.

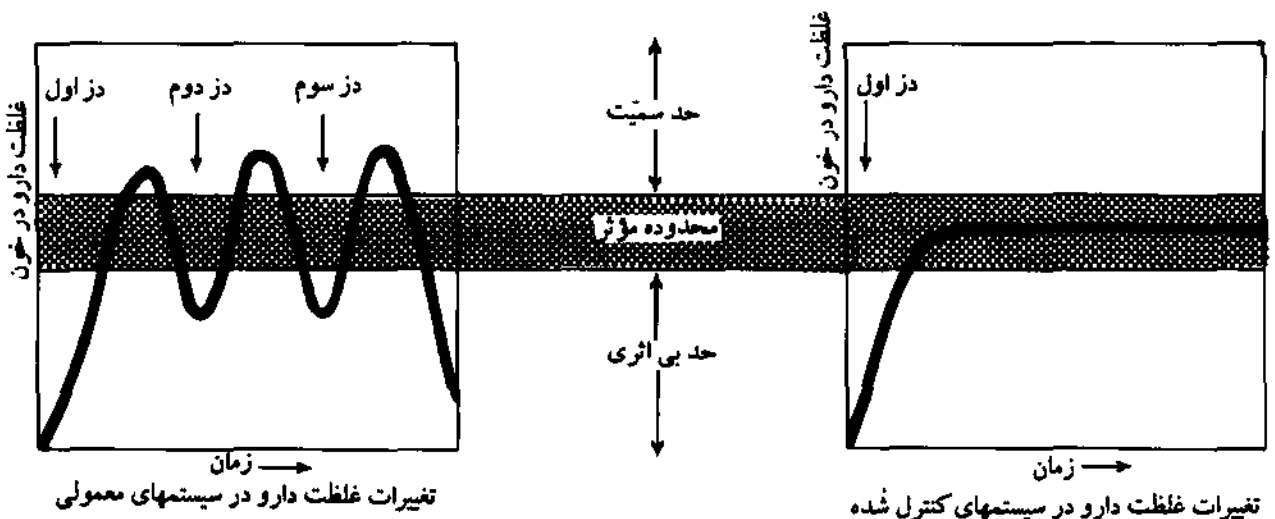
کاربرد سیستمهای مختلف پلیمری برای آزاد سازی کنترل شده دارو  
از انواع مختلف پلیمرها و غشاهای پلیمری برای آزادسازی کنترل شده  
دارو استفاده می شود. شاید بهترین راه طبقه بندی این سیستمها براساس  
مکانیسم آزادسازی دارو باشد. براین اساس می توان به سه مکانیسم  
مختلف آزاد سازی اشاره کرد (شکل ۲):

الف - سیستمهای کنترل شده نفوذی (diffusion controlled systems)

۱ - به طور گزینشی عمل می کنند،  
۲ - دفعات مصرف آنها کمتر است،  
۳ - میزان داروی کمتری مصرف می شود.  
مسائل مهم و بحرانی مورد مطالعه در این سیستمها عبارت اند  
از: مشخصات زیستی، قابلیت بازیابی، کم کردن درد و سرطان زایی، عدم  
افت سریع میزان دارو، تداوم آزادسازی دارو، مشخصات شیمیایی و  
فیزیکی و شرایط محیط کاربرد.  
پروتئینهای زیست فعال مانند اینترفرون (interferon)، هورمونها و  
انسولین از جمله موادی هستند که با این تکنیک می توان آنها را به کاربرد و  
پژوهشهای جدید هم روی این دسته از مواد صورت می گیرد، زیرا این  
داروها عموماً پایداری کم و مشکلات زیادی در فرمولبندی دارند. علاوه  
بر این، مقدار کم آنها باید به طور مکرر مورد استفاده قرار گیرد. برای  
مثال، هورمون رشد که یک پلی پپتید ناپایدار است باید روزانه به میزان  
۰/۵ تا ۲ میلی گرم مصرف شود.  
با این همه سیستمهای یاد شده مانند هر سیستم دیگری مزایا و  
معایبی دارند که مورد اشاره قرار می گیرند:

الف - مزایا

- کنترل دارو در حد مورد نیاز که این عمل مانع افزایش یا کاهش  
ناگهانی دارو طی زمان مصرف آن می شود،  
- داروها می توانند در نزدیکترین محل ممکن به عضو بیمار بدن عمل  
کنند که بدین صورت آثار نامطلوب آن روی نقاط دیگر بدن به حداقل  
می رسد،  
- محافظ بعضی از داروها که به سرعت سوخت و ساز می کنند یا نیم



شکل ۱ - منحنی تغییرات غلظت دارو در سیستمهای معمولی و کنترل شده [۱]

غشای محیط اطراف بستگی دارد. اندازه مولکولی دارو به مقدار زیادی تعیین کننده میزان نفوذ آن است که خود متناسب با وزن مولکولی است:

$$D \propto \frac{1}{(M_w)^2}$$

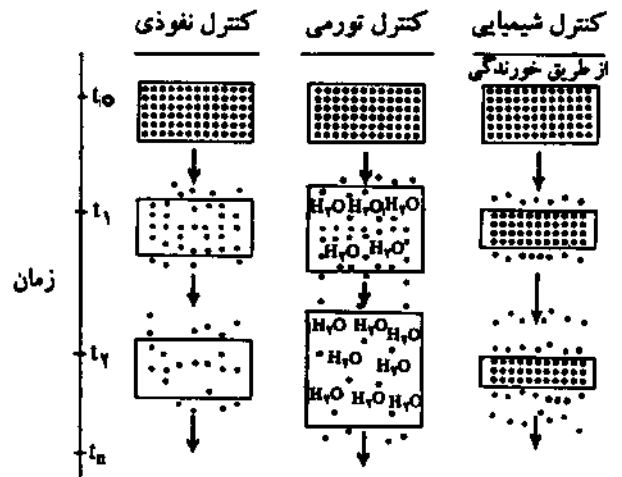
سیستمهای مخزنی: این سیستمها توخالی می باشند و درون آنها دارو به صورت های حل شده، تعلیق یا خالص توسط یک غشای پلیمری پوشش داده شده است. این سیستمها نیز توسط نفوذ کنترل می شوند و سیتیک آزادسازی مطابق رابطه زیر گزارش شده است:

$$M_t = D_{eff} (SC_0/b)$$

نفوذ مؤثر ( $D_{eff}$ ) برای پلیمرهای عاری از حفره عبارت از ضریب نفوذ دارو در غشاست و ذر مورد یک غشای متخلخل،  $D_{eff}$  شامل یک تصحیح برای تخلخل غشا می باشد. مقدار داروی آزاد شده ( $M_t$ ) به عنوان تابعی از زمان ( $t$ ) به  $D_{eff}$ ، سطح غشا ( $S$ )، انحلال پذیری دارو ( $C_0$ ) و ضخامت غشا ( $b$ ) بستگی دارد. تا زمانی که غلظت داروی درون غشا بیش از بیرون آن باشد نیروی رانش برای نفوذ دارو با زمان ثابت است.

این سیستمها در شکلهای مختلفی چون کروی، استوانه ای، ورقه ای و لیفی به کار می روند [5]. به عنوان مثال می توان به عدسیهای اتیلن - وینیل استات حاوی داروی پیلوکارپین اشاره کرد (شکل ۴) که دارو را می تواند با سرعت ثابت  $2 \mu\text{g/hr}$  و در نوع دیگر آن با سرعت  $4 \mu\text{g/hr}$  آزاد کند [6].

سیستمهای ماتریسی: براساس آزمایشها و گزارشهای منتشر شده این سیستمها بهتر از سیستمهای مخزنی عمل می کنند، زیرا در آنها برخلاف



پایان زیست تخریب ماتریس

شکل ۲- نمایش نموداری سه مکانیسم مختلف آزادسازی دارو از ماتریس پلیمری. از آثار لبه صرف نظر شده و آزادسازی دارو برای سه زمان  $t_0$ ،  $t_1$  و  $t_2$  زمان نهایی  $t_n$  نشان داده شده است [۳].

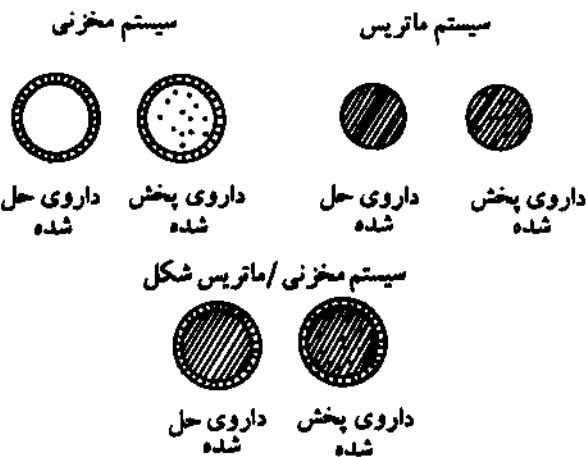
ب - سیستمهای کنترل شده تورمی (swelling controlled systems)  
ج - سیستمهای کنترل شده شیمیایی (chemical controlled systems)

در عمل معمولاً هر سه مکانیسم با هم اتفاق می افتد ولی در اینجا به طور جداگانه بررسی می شوند.  
الف - سیستمهای کنترل شده نفوذی

سیستمهای کنترل شده توسط نفوذ که در آنها از پلیمرهای زیست تخریب ناپذیر استفاده می شود، مورد بررسی واقع شده اند. مشخصات آزادسازی سیستمهای زیست تخریب ناپذیر می تواند به عنوان حدس اولیه، مبنای مطالعات سیستمهای زیست تخریب پذیر باشد.

دو نوع سیستم مخزنی و ماتریسی توسط نفوذ کنترل می شوند (شکل ۳). در این سیستمها دارو می تواند به درون ماتریس پخش یا در آن حل شود. آزاد سازی دارویی که در پلیمر پخش شده است طی چهار مرحله اتفاق می افتد، ۱) حل شدن دارو در پلیمر محاط شده، ۲) نفوذ مولکولی دارو براساس گرادیان غلظت، ۳) جذب دارو از پلیمر توسط محیط و ۴) نفوذ به درون محیط خارجی یا پوست. وقتی دارو در ماتریس پخش شده باشد، ذرات مشخصتر از حالت حل شده اند و به وسیله معادله فیک ( $Fick's\ equation$ ) می توان سرعت آزادسازی را پیش بینی کرد. بررسیهای دقیقی در زمینه سیتیکهای آزادسازی سیستمهای کنترل نفوذی صورت گرفته است [۴].

آزادسازی به انحلال پذیری (نفوذ پذیری) نسبی و نفوذ دارو در



شکل ۳- نمایش نموداری سه سیستم مختلف آزادسازی دارو براساس مکانیسم نفوذ. دارو به شکل ذرات کروی و ماتریس با خطوط مورب نشان داده شده است [۳].

ریشه دوم زمان متناسب است [۹] و چگونگی آزادسازی را به طور تقریبی می‌توان از رابطه زیر به دست آورد:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \left( \frac{Y C_p D t}{A b^2} \right)^{1/2}$$

جزء آزاد شده دارو ( $\frac{M_t}{M_\infty}$ ) از یک فیلم به ضخامت  $b$  در زمان  $t$  به ضریب نفوذ دارو ( $D$ )، انحلال پذیری در ماتریس ( $C_p$ ) و میزان دارو در ماتریس ( $A$ ) بستگی دارد. در شرایطی که انحلال پذیری کم باشد برای جسمی با سطح ( $S$ )، سرعت آزادسازی عبارت است از [۱۰]:

$$S = \left[ \frac{D C_p (A - 0.5 C_p)}{Y t} \right]^{1/2}$$

معمولاً در این سیستمها سرعت آزادسازی با زمان کم می‌شود که این کاهش را می‌توان با طراحی مناسب شکل هندسی یا تغییر غلظت در لایه‌های مختلف ماتریس جبران کرد.

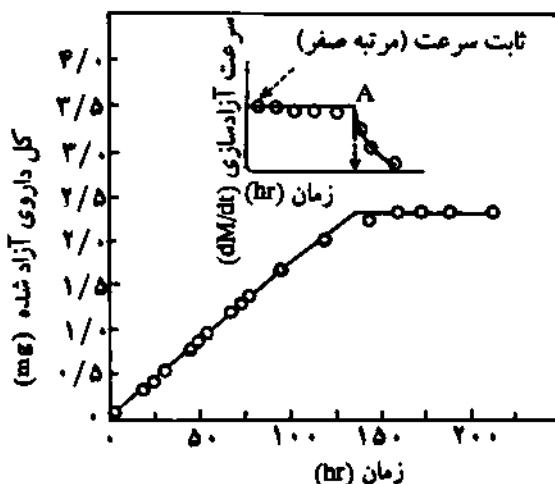
ب- هیدروژلها و سیستمهای کنترل شده توری

در این سیستمها دارو با انحلال یا پراکنده شدن در ماتریس پلیمری قادر به نفوذ از درون ماتریس نیست، ولی در اثر هدایت مایع زیست شناختی به درون ماتریس با سرعت معین، ماتریس متورم می‌شود و داروی محبوس از میان زنجیرهای رها شده پلیمر آزاد می‌گردد. بنابراین، سرعت آزادسازی دارو توسط نفوذ مایع زیست شناختی به درون پلیمر تعیین می‌شود که به نوبه خود به نوع پلیمر که آبدوست یا آبگریز باشد بستگی دارد. پلیمرهای آبگریز برخلاف پلیمرهای آبدوست به هیچ وجه در آب تر نمی‌شوند و هیچ گونه تورمی در آنها رخ نمی‌دهد. در پلیمرهای زیست تخریب ناپذیر، می‌توان با اندازه گیری تغییر وزن پلیمر، میزان جذب آب را تعیین کرد. نفوذ در حالت تعادل معمولاً از قانون فیک پیروی می‌کند، ولی چون در فرآیند تورم یک حالت تعادل به وجود نمی‌آید، این معادله صادق نیست. چند پژوهشگر چگونگی نفوذ را برای برخی حالتها بررسی و معادله تجربی زیر را پیشنهاد کرده‌اند [۱۱، ۱۰]:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K t^n$$

جزء آزاد شده دارو ( $M_t/M_\infty$ ) با ثابت ماتریس ( $K$ ) که به ضریب نفوذ دارو در ماتریس بستگی دارد، متناسب است. ثابت توانی  $n$  به مشخصات ماتریس وابسته است.

هیدروژلها پلیمرهای نامحلول در آبی می‌باشند که وقتی در تماس با آب قرار می‌گیرند می‌توانند به مقدار قابل توجهی افزایش حجم پیدا کنند. حفظ استحکام مکانیکی و عدم شکنندگی جزء خواص مطلوب هیدروژل متورم شده است. در این سیستمها اگر سرعت تورم ثابت باشد،



شکل ۴- استفاده از ییلوکارین در عدسی چشم و آزادسازی دارو از غشای پلیمر [۶]

سیستمهای مخزنی امکان شکافته شدن غیر منتظره غشای پلیمری و آزاد شدن ناگهانی دارو و عواقب خطرناک آن وجود ندارد. به علاوه، سیستمهای ماتریسی به راحتی فرمولبندی می‌شوند [۷]. سیستمهای ماتریسی سرعت آزادسازی اولیه بیشتری نسبت به سیستم مخزنی دارند و می‌توانند عمل آزادسازی را با سرعت نسبتاً ثابتی انجام دهند.

اگر چه در این سیستمها دارو می‌تواند به صورت همگن در ماتریس توزیع شود، ولی هر چه لایه‌های درونی غلظت بیشتری نسبت به لایه‌های نزدیکتر به سطح بیرونی داشته باشند، آزادسازی بهتری صورت می‌گیرد. انتخاب پلیمر مناسب به عنوان فیلم یا ماتریس به عوامل زیر بستگی دارد [۸]:

- سازگاری با محیطی که در آن مصرف می‌شود،
- پایداری پلیمر تا زمانی که انتقال کامل دارو صورت می‌گیرد،
- خواص مکانیکی مناسب مثلاً حفظ پایداری در زمانی که دارای حداکثر دارو است،
- عدم تورم در آب و داشتن نقطه نرمی حدود  $37^\circ\text{C}$ ،
- سهولت ساخت،
- قیمت.

بررسیهایی که توسط میترا صورت گرفته است نشان می‌دهد که رفتار آزادسازی به پارامترهای فیزیکی مختلفی از جمله ضخامت، جنس و وزن مولکولی ماتریس، غلظت اولیه دارو و گرادیان غلظت دارو در ماتریس و pH محیط بستگی دارد [۸].

بر اساس مدل پیشنهادی هی‌گوچی در شرایطی که دارو در ماتریس پخش و دارای انحلال پذیری بالا باشد، سرعت آزادسازی با

آنزیمی و ۵) تغییر پلیمرهای سنتزی طراحی شده به گونه‌ای که هم با آنزیم به خوبی عمل کنند و هم حامل مناسبی برای دارو باشند. در زیر انواع مختلف این سیستمها را بررسی می‌کنیم.

سیستم حبس دارو: از این سیستمها بیشتر برای پوشش دهی داروهای استفاده می‌شود که برای سایر اعضای بدن ضرر دارند. در سیستمهای یاد شده با خوردگی سطح ماده، داروی حبس شده آزاد می‌شود. آزادسازی توسط نفوذ و خوردگی کنترل می‌گردد. این سیستمها به خوبی سیستمهای نفوذی بررسی نشده‌اند، لیکن اساس آن مدل هافن برگگ [۱۳]:

$$M_t/M_\infty = 1 - (1 - K_0 t / C_0 a)^2$$

است. بدین معنی که کسر آزاد شده دارو ( $M_t/M_\infty$ ) به عنوان تابعی از زمان (t) به ثابت خوردگی ماده ( $K_0$ )، غلظت اولیه دارو که به طور یکتواخت توزیع شده ( $C_0$ ) و نصف ضخامت فیلم یا شعاع سیلندر و کره (a) و یک ترم شکلی ( $n$ ) بستگی دارد.

البته آزادسازی به عوامل دیگری از قبیل پایداری شیمیایی، وزن مولکولی و درجه بلورینگی نیز بستگی دارد [۱۷].

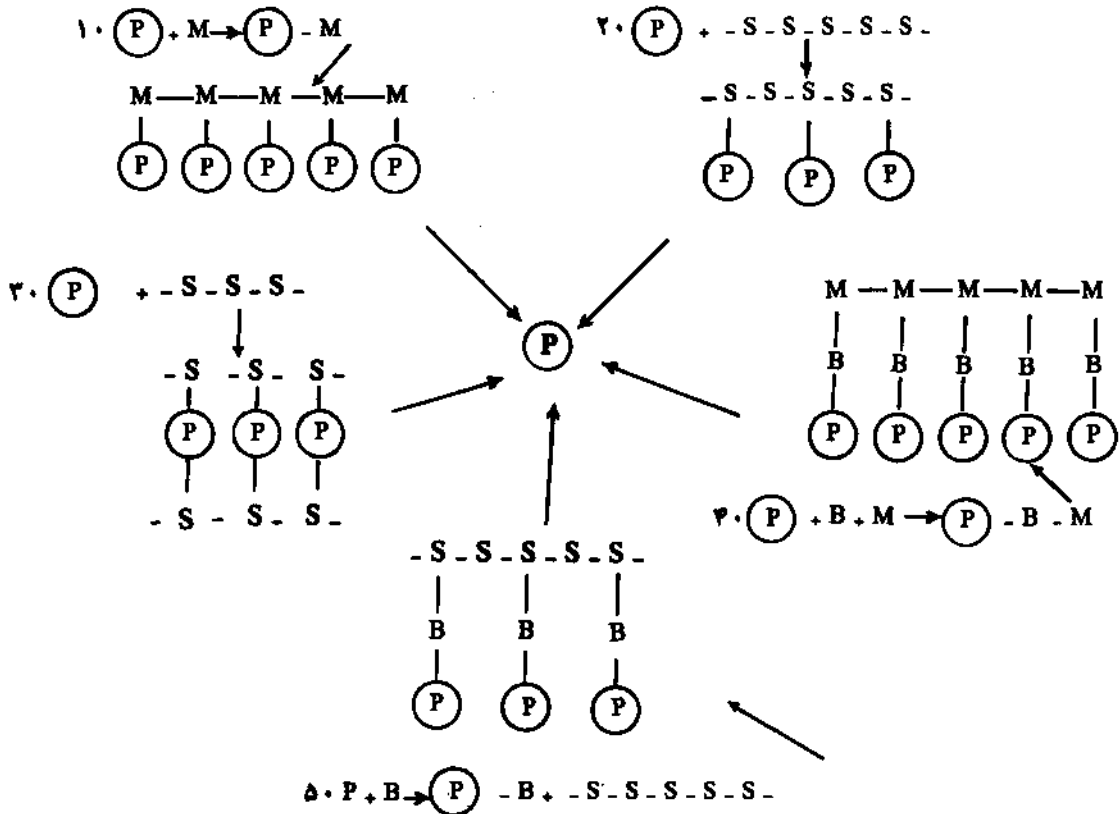
سرعت آزادسازی هم ثابت است [۱۳-۱۲] میزان تورم را می‌توان با درصد شبکه‌ای شدن هیدروژل که روی سرعت تخریب آن هم اثر می‌گذارد، تغییر داد.

هیدروژلها مواد مناسبی برای آزادسازی مولکولهای بزرگ مانند داروهای دارای مولکولهای حجیم، هورمونها، فلوئوریدها، آنتی بیوتیکها و آنزیمها می‌باشند.

ج - سیستمهای کنترل شیمیایی

در این سیستمها داروی متصل به پلیمر هیدرولیز (آبکافت) می‌شود یا پوششهای دارویی توسط آنزیم، اسید یا مایعات دیگری که در محیط عمل وجود دارند، خورده می‌شود و داروی آزاد شده عمل می‌کند.

در تجزیه پلیمر معمولاً آنزیمها نقش کاتالیزور را دارند [۱۵]. در این گونه موارد مشکلات زیادی برای کاربرد عملی پلیمر در محیط بدن وجود دارد که عبارت‌اند از: (۱) توزیع غیر یکتواخت آنزیم مشخص فعال در بافت، (۲) تغییر آنزیمها از یک بیمار به بیمار دیگر و همین طور تغییر آن در بیمار با زمان، (۳) شکست بسیاری از آنزیمها با عمل کردن روی مواد سخت و روی سطوح، (۴) اثر بلورینگی پلیمر روی سرعت تخریب



شکل ۵ - نمایش نموداری سیستمهای آزادسازی کنترل شده که در آن دارو توسط پیوند کووالانسی به پلیمر متصل شده است [۱۸]: P، دارو؛ B، پل، M، مونومر، کزنجر پلیمر

به طور یکنواخت درون پلیمر توزیع می‌شوند. آزادسازی دارو از مکانیسم نفوذ پیروی می‌کند و اگر این پلیمر در یک میدان مغناطیسی خارجی قرار گیرد، سرعت آزادسازی به مقدار زیادی افزایش می‌یابد [19].

در این مورد می‌توان به ماتریس ساخته شده از کوپلیمر اتیلن وینیل استات حاوی داروی انسولین اشاره کرد که توسط لانژر و همکارانش تهیه شده است [1]. هنگامی که این ماتریس در معرض آب قرار می‌گیرد تغییر شکل داده و دارو با مکانیسم نفوذ آزاد می‌شود. برای افزایش سرعت آزاد شدن دارو، ماتریس را در معرض یک میدان مغناطیسی خارجی قرار می‌دهند. بدین ترتیب، ماتریس منبسط شده و مجراهایی که دارو می‌تواند از آنها نفوذ کند، بزرگتر می‌شود و سرعت آزاد شدن دارو افزایش می‌یابد.

از انواع دیگر، سیستم فشار اسمزی است که براساس فشار اسمزی عمل می‌کند. بدین صورت که مایع بیرون غشای پلیمری که حاوی غلظت کمی از داروست، به درون سیستم که غلظت دارو در آن زیاد است حرکت می‌کند. فشار اسمزی موجب کاهش اختلاف غلظت بین دو طرف غشای پلیمری می‌شود. برای این منظور مایع باید حرکت کند که این حرکت موجب خارج شدن دارو از میان حفره‌های ریزی می‌شود که در غشا وجود دارد.

سیستمهای اسمزی آزادسازی یکنواختی را موجب می‌شوند و یک سیستم به تنهایی می‌تواند برای داروهای مختلفی مورد استفاده قرار گیرد، زیرا این سیستم به هیچ خاصیتی از دارو بجز انحلال پذیری آن بستگی ندارد. علاوه بر آن، سیستم یاد شده برای آزادسازی ترکیبهایی که وزن مولکولی بالایی دارند نیز مناسب است، لیکن این سیستم در مقایسه با سیستمهای دیگر آزادسازی دارو گرانتر تمام می‌شود.

در این زمینه می‌توان به کار مشترک دو شرکت آلزا (Alza) و سیباگیگی (Ciba - Geigy) اشاره کرد که با مواد سلولزی یا کوپلیمر اتیلن وینیل استات غشای نفوذ پذیری را تهیه و سپس توسط لیزر حفره‌های بسیار ریزی در آن ایجاد کرده‌اند. در این سیستم داروی فیل پروپانول آمین به مدت ۱۶ ساعت با سرعت ثابت آزاد می‌شود [۱].

نحوه کاربرد این سیستمهای دارویی عموماً به صورت نشانندن (implantation)، خوراکی (oral)، تزریقی (injection) یا چسباندن (patch) است. از آنجا که نشانندن آنها نیاز به جراحی دارد، پژوهشهای جدید بیشتر روی سیستمهای چسباندنی معطوف شده است. البته در این مورد هم باید توجه داشت که تنها داروهایی قابل استفاده‌اند که از طریق پوست جذب شوند.

### نتیجه‌گیری

از آنجا که امروزه تهیه و عرضه یک داروی جدید هزینه بالا (۷ تا ۱۵

سیستم پیوند کووالانسی دارو: در این حالت که دارو به صورتهای مختلف به پلیمر یا مونومر متصل می‌شود و سپس در اثر هیدرولیز دارو از پلیمر جدا می‌گردد توسط پژوهشگران مختلفی بررسی شده، ولی در مقایسه با سایر سیستمها، گزارشهای کمی در این زمینه منتشر شده است.

مزیت آن نسبت به سیستمهای قبل این است که در این حالت امکان بالا بردن غلظت دارو به حد مورد نیاز وجود دارد و این خود نه تنها موجب کاهش دفعات مصرف دارو می‌شود، بلکه مقدار پلیمر حمل شده به بدن را نیز کاهش می‌دهد. تشکیل پیوند در این سیستمها به شکلهای زیر انجام می‌گیرد (شکل ۵) [۱۸].

الف - دارو به پلیمر دارای عامل فعال مناسب پیوند شود. تعداد این عوامل فعال در پلیمر که به جرم مولکولی پلیمر بستگی دارد مشخص کننده میزان دارویی است که پلیمر می‌تواند حمل کند.

در این زمینه می‌توان به کار پترس در دانشگاه یوتا (Utah) اشاره کرد که به پلیمرهای پلی گلو تامیک اسید و پلی هیدروکسی - L - گلو تامین، استروئیدهای ضد بارداری را پیوند کرد. وی مشاهده کرد که وقتی نورتیندرن (norethindrone) را بدانها متصل می‌کند، سرعت هیدرولیز به مدت ۱۰۰ ساعت ثابت می‌ماند [۱].

ب - دارو به مونومر متصل شود و سپس پلیمر شدن صورت گیرد. در این حالت می‌توان اولاً وزن مولکولی پلیمر را کنترل کرد که به این ترتیب می‌توان سینتیک آزادسازی را تغییر داد. ثانياً، از آنجا که هر واحد تکرار شونده دارای دارو می‌باشد، میزان دارویی که با این روش می‌توان حمل کرد به مقدار زیادی افزایش می‌یابد. در مواردی این مقدار به بیش از ۸۰ درصد هم افزایش پیدا می‌کند.

به عنوان مثال دیگر می‌توان به ستر مونومر وینیلی نالیدکسیک اسید (Nalidixic acid) که توسط مؤلفان مقاله صورت گرفته است اشاره کرد که درصد دارو در آن بیشتر از ۸۰ درصد است.

ج - دارو به پلیمری که عامل فعال آن تغییر کرده پیوند شود. این حالت در مواقعی است که دارو قادر نیست مستقیماً به پلیمر متصل شود در نتیجه از یک سیستم پلی که روی چگونگی آزادسازی هم اثر می‌گذارد، استفاده می‌شود. بدین ترتیب که با تغییر عامل فعال روی پلیمر یا دارو، توانایی لازم برای ایجاد پیوند شیمیایی بین پلیمر و دارو به وجود می‌آید.

د - دارو به مونومری که عامل فعال آن تغییر کرده پیوند شود و سپس عمل پلیمر شدن صورت گیرد. عموماً، ایجاد پل نه تنها امکان انجام واکنش شیمیایی را میسر می‌سازد بلکه موجب می‌شود که سینتیک آزادسازی نیز تغییر کند. در نتیجه، از این عامل در بسیاری از موارد برای کنترل بهبود کیفیت آزاد شدن دارو از پلیمر کمک می‌گیرند.

سایر انواع سیستمهای آزادسازی دارو

نوع دیگر سیستمهای مغناطیسی است که دارو و ذرات کوچک مغناطیس

علوم تکنولوژی پزشکی سال ششم، شماره دوم

- 9 "Controlled Release Polymeric Formulations", ACS Symposium Series, **33**, 1-14, 1976.
- 10 G.E.Zaikov, A.L.Iordansky & V.S.Livshits, "Mechanism of the Chemical Degradation of Polymers, Part 2 - Theoretical Analysis of the Kinetics of the Controlled Release of Drugs From Biodegrading Polymer Systems", *Polymer Degradation and Stability*, **327-34**, 1986.
- 11 A.G.Andreopoulos, "Properties of Poly (2 - hydroxyethyl acrylate) Networks", *Biomaterials*, **10**, 101-4, March 1989.
- 12 Wood D.A., In Critical Reports on Applied Chemistry, **6**, "Material Used on Pharmaceutical Formulation", A.T. Florence, ed. 71, 1984.
- 13 Apicella, A.Hopfenberg, H.B.*Polym.Eng.Sci.*, 1978.
- 14 Isabella Orienti et al, "Loading Level Influence on Drug Release From Ethylene Glycol Dimethacrylate Crosslinked Poly (2 - hydroxyethyl methacrylate) Microspheres", *J. of Controlled Release*, **22** (1992).
- 15 Morisson & Boyd, "Organic Chemistry", 4th Edit, 1380, 1986.
- 16 "Controlled Release Polymeric Formulations", ACS Symposium Series, **33**, 26-32, 1976.
- 17 "Advances in Biomedical Polymers", Polymer Year Book, 217, 1986.
- 18 Fooladi and Mccromick, "Synthesis and Characterization and Release Study of the Polymer with Pendant Pesticide", Ph.D. Thesis, 1978.
- 19 Kawashima Y. & et al, "Microspheres of Biodegradable Polymers as a Drug - Delivery System in the Vitr. Fous.", *Int.J.Pharm.*, **75** (1), 1991.
- 20 Business Communication Co Inc., "Controlled Release Technology, Market Report", *Biomedical Polymers*, **3**, No.9, 1-8, 1988.

میلیون دلار) و زمان طولانی (۱۲ تا ۲۰ سال) را در بر دارد [۲]، عموماً پژوهشگران برای اصلاح و از بین بردن آثار جانبی داروهای موجود، که معمولاً از مصرف نادرست آنها ناشی می‌شود، از سیستمهای مختلف آزادسازی کنترل شده دارو استفاده می‌کنند.

همان گونه که در این مقاله توضیح داده شد، تنوع زیادی در این سیستمها وجود دارد که اولاً به دلیل گستردگی میدان کاربرد داروهاست و ثانیاً ناشی از مزایا و معایبی است که هر سیستم نسبت به دیگری دارد. از طرفی علیرغم پژوهشهای گسترده‌ای که در این زمینه صورت گرفته است، تعداد انگشت شماری از این داروها به بازار عرضه شده و استعمال آنها تداوم داشته است.

### مراجع

- 1 Howard J.Sanders, "Improved Drug Delivery", 31-48, C & EN, 1985.
- 2 Nicholas G.Lorui, "Sustained Release Dosage Form", The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 430, 1986.
- 3 Neil B.Graham and David A.Wood, "Polymeric Inserts and Implants for the Controlled Release of Drugs", *Macromolecular Biomaterials*, Chap.8, 1987.
- 4 M.Dankwerts, A.Fassihi, "Implantable Controlled Release Drug Delivery System: A Review", *Drug Development & Industrial Pharmacy*, **17**, 1465-1502, 1991.
- 5 T.M.Kaye, "Sales and Marketing Executive", High Performance Fibers From Focus Polymers", **9**, No.9, 5-6, 1989.
- 6 Martin, "Physical Pharmacy and Drug Product Design", 584-5, 1986.
- 7 Nirth, D.B. *Pharm. Ther. Dent*, 1980, **5**, 59.
- 8 Sumita B.Mitra, "Oral Sustained Release Drug Delivery System Design Polymer Film Composites", *Drug Development and Industrial*, 293-303, 1986.