

# کاربرد پلیمرها در سیستمهای دارورسانی نوین

## Application of Polymers in New Drug Delivery Systems

سودابه داوران، علی اکبر انتظامی

دانشگاه تبریز، دانشکده شیمی، آزمایشگاه شیمی پلیمر

### چکیده

کاربردهای زیست شناختی پلیمرها در پزشکی و داروسازی ابعاد بسیار گسترده‌ای یافته است. بیشترین موارد استفاده پلیمرها در سیستمهای دارورسانی نوین، شامل کنترل سرعت آزاد شدن دارو به طریق شیمیایی و فیزیکی، تأخیر، طراحی سیستمهای غشایی - مخزنی، بمبهای کاشتنی و غشاهای پلیمری با پاسخ پذیری زیست شناختی است. در این مجموعه گردآوری شده نقش پلیمرها در کنترل سرعت آزادسازی دارو، انواع پلیمرهای مناسب به عنوان حامل دارو، روشهای اتصال دارو به پیکره پلیمری و نحوه طراحی سیستمهایی که از سازگاری و پایداری زیست شناختی برخوردارند مورد بررسی واقع شده است. علاوه بر ارائه کاربردهای دارویی و پزشکی پلیمرهای سنتزی، روشهای تهیه و روش شناسی به کار رفته در ایجاد هماهنگی و سازگاری لازم جهت مصارف زیست شناختی مطرح شده است.

واژه‌های کلیدی: داروهای پلیمری، سیستم دارورسانی، آزادسازی کنترل شده، پلیمرهای پاسخ‌پذیر زیست شناختی، بی‌حرکت سازی

**Key Words: polymeric drugs, drug delivery system, controlled release, bioresponsive polymers, immobilization**

### مقدمه

### زندگیا دارند.

نیاز به دارو و درمان صحیح به موازات رشد فراینده جمعیت، روبه افزایش نهاده است. دارودرمانی با فراورده های رایج به دلیل نیاز به تکرار دوز در فواصل زمانی کوتاه و معین امکان دستیابی به درمان صحیح را محدود می کند. شکلهای معمولی ارائه دارو فقط برای مدت محدودی غلظت درمانی آن را پایدار نگه می دارد و معمولاً با مصرف مکرر دارو نوسانات بسیار شدید غلظت دارو در بافتها یا پلاسما مشاهده می شود که علاوه بر آن غلظت اولیه زیاد سبب افزایش عوارض جانبی دارو می شود. محدودیت اعتماد به بیمار از نظر رعایت فاصله تکرار صحیح و روش و زمان مصرف درست و همچنین تأخیر در مصرف از

کاربرد پلیمرهای سنتزی در داروسازی و پزشکی به موازات پیدایش این ترکیبات رشد کرده است. سبکی، نداشتن آثار جانبی و امکان شکل‌دهی پلیمرها آنها را به پرمصرف ترین مواد شیمیایی در زمینه‌های زیست پزشکی تبدیل کرده است. آگاهی اساسی از سمیت و نحوه متلاشی شدن در محیط زنده، توسعه پلیمرهای زیست سازگار را به دنبال داشته است. تحقیقات مستمر در زمینه واکنشهای زیست شناختی در جریان کاشت مواد سنتزی سازگار با بدن منجر به سنتز و ارائه پلیمرهای جدیدی شده است که نقش اساسی در بهبود کیفیت حیات و نجات

مشکلات دیگر شکلهای دارویی معمولی است.

اساسی ترین روش برای دسترسی به دارورسانی مطلوب، طرح ریزی سیستمهایی است که دارو را با سرعت کنترل شده در خون آزاد کند، به طوری که غلظت آن در خون در سطح مناسب درمانی و زیر سطح سمیت آن باقی بماند. بدین منظور از پلیمرها به عنوان نگهدارنده یا حاملان دارو استفاده می شود. کاربرد پلیمرها در دارورسانی سبب افزایش بازدهی درمان، کاهش دفعات استعمال دارو و تجویز هفتگی، ماهانه یا سالانه آن و نیز کاهش سمیت داروها می شود. نفوذپذیری، زیست سازگاری و قابلیت متلاشی شدن در بدن از جمله خواصی است که باعث استفاده مطلوب از پلیمرها در سیستمهای دارورسانی می شود

[۱]

پلیمرها می توانند به دو طریق نفوذی و شیمیایی سرعت آزادسازی دارو را کنترل کنند. در کنترل نفوذی، پلیمرها در نقش غشا، مخزن یا ماتریس نگهدارنده دارو عمل می کنند و بعد از قرار گرفتن در بدن ماده موثر خود را از طریق نفوذ آزاد می کنند. در کنترل شیمیایی، ترکیب دارو با پیکره پلیمر پیوندهای شیمیایی گسستی به وجود می آورد. این پیوندها در اثر هیدرولیز یا کاتالیز آنزیمی گسته می شوند و دارو با سرعت مشخص از پلیمر آزاد می گردد.

## بحث

### کنترل نفوذی

در این روش برای ساختن دارو، از مخازن یا غشاهای پلیمری استفاده می شود. این غشاها به عنوان سد های نفوذپذیر عمل می کنند یا سوراخهایی دارند که اجازه حرکت مولکولها را از میان غشا فراهم می سازند. غشاهای پلیمری می توانند در اثر متورم یا متراکم شدن محلول دارویی خود را به بیرون برانند. از چنین سیستمهایی برای درمان نظامدار و موضعی استفاده می شود. سیستم درمان پوستی نیتروگلیسرین که به صورت نظامدار عمل می کند و سیستم درمان داخل چشمی اسکوپولامین (Scopolamine) و درمان داخل رحمی پروژسترون (Progesterone) به صورت موضعی از جمله روشهای دارورسانی با استفاده از مخازن و غشاهای پلیمری است. در این سیستمها دارو بین دو غشای پلیمری قرار می گیرد و بعد از ورود مخزن نگهدارنده به قسمت مناسب بدن، با سرعت معین از غشای پلیمری آزاد می شود.

سیستمهای درمانی خوراکی نیز به صورت نظامدار عمل می کنند. برای جلوگیری از تکرار مصرف داروهای خوراکی به شکلهای گوناگون لازم است ماده دارویی طوری فرمولبندی شود که آزادسازی دارو به کندی انجام گیرد و مدت اثر آن طولانی شود. این عمل تاخیر نام دارد و از طریق آهسته کردن سرعت انحلال دارو و به تاخیر انداختن

آن تا زمانی که ذرات دارو روکش خود را حفظ کرده اند انجام می گیرد. برای این منظور قرصها با پوششهای پلیمری پوشانده می شوند [۲]. تهیه غشاهای پلیمری با پاسخ پذیری زیست شناختی از جدیدترین روشهای داروسازی براساس پلیمرهاست. پمپهای کاشتی انسولین از چنین مکانیسمی پیروی می کنند. در این روش مولکولهای گلوکز اکسیداز در غشاهای پلیمری دارای گروههای آمینی که نفوذپذیری انتخابی برای گلوکز خون دارند، تثبیت می شود. متناسب با غلظت انسولین خون غشا می تواند متراکم یا مسدود شود و انسولین که در داخل مخزن قرار گرفته است با سرعت و غلظت کنترل شده آزاد شود [۳].

### پلیمرها در کنترل نفوذی

پلیمرهای به کار رفته در این روش دارورسانی را می توان به هشت گروه تقسیم بندی کرد.

۱- پلیمرهای آبدوست: پلیمرهای آبدوست در تهیه روکش قرصها، ماتریسهای انحلال پذیر، حاملان دارویی هدف دار و میکروکپسولی کردن به کار می روند [۴ و ۵]. متیل سلولز، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، هیدروکسی پروپیل سلولز، پلی اتیلن گلیکولها و سدیم کریوکسی متیل سلولز از پلیمرهای این گروه هستند. هیدروکسی پروپیل متیل سلولز که از واکنش سلولز قلیایی با متیل کلرید و سپس واکنش با پروپیلن اکسید تهیه می شود کاربرد وسیع تری دارد [۴].

پلیمرهای آکریلیک با نام تجارتي اودراژیت جزو پلیمرهای آبدوست اند. اودراژیت B کوپلیمری از دی متیل آمینواتیل متاکریلات و سایر استرهای خنثای متاکریلیک اسید می باشد. این پلیمر در شیره معده تا pH معادل ۵ انحلال پذیر است.

۲- پلیمرهای آنگریز: اتیل سلولز، پلی وینیل کلرید، کوپلیمرهای استرهای آکریلیک اسید و متاکریلیک اسید، ترکیبات کشان سیلیکون و کوپلیمرهای اتیلن - وینیل استات از پلیمرهای آنگریزند. اتیل سلولز همراه با پلیمرهای محلول در آب روکشهای فیلمی با انحلال پذیری کم در آب تولید می کنند. از این پلیمر در میکروکپسولی کردن ذرات دارویی استفاده می شود [۶].

۳- پلیمرهای حساس به pH: پلیمرهای سلولز استات فتالات، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز فتالات و پلی وینیل استات فتالات نسبت به pH حساس هستند. این پلیمرها در pH اسیدی شیره معده نامحلول اند، ولی در pH قلیایی شیره روده حل می شوند. بنابراین، از آنها در تهیه روکش فیلمهای روده ای استفاده می شود. هیدروکسی پروپیل متیل سلولز فتالات که از استری شدن هیدروکسی پروپیل متیل سلولز با فتالیک انیدرید تهیه می شود در pH ۵/۵ الی ۵/۵ انحلال پذیر است. پلی وینیل استات فتالات که از استری شدن پلی وینیل استات

هیدرولیز شده با فتالیک انیدرید تهیه می گردد در pH ۵ الی ۵/۵ محلول است [۲].

۴- پلیمرهای زیست تخریب پذیر: این پلیمرها در بدن موجودات زنده توسط آنزیمها یا بدون اثر آنها به محصولات غیر سمی تجزیه می شوند. در این سیستمها هسته دارویی به وسیله پلیمر احاطه می شود و مرحله محدود کننده سرعت آزادسازی دارو، نفوذ دارو از غشای پلیمر است. غشا مدتی پس از دارورسانی تجزیه می شود. پلی آمیدها، پلی استرها، پلی انیدریدها و پلی اورتواسترها جزو این پلیمرها هستند. [۷]

۵- پلیمرهای زیست چسبنده: پلیمرهای زیست چسبنده (bioadhesive) با ایجاد پیوندهای کووالانسی به بافت هدف متصل می شوند. در انواع موکو چسبنده بین سیستم دارورسانی و موکوس (mucus) یا ترشحات مخاطی دستگاه گوارش چسبندگی نسبتاً کوتاه مدتی ایجاد می شود.

نیروهای ثانویه مانند پیوندهای هیدروژنی، یونی و وان در والسی مسئول این اتصال اند. مخلوط هیدروکسی پروپیل سلولز یا متیل سلولز و پلی آکرلیک اسید خواص موکو چسبنده دارند. کوپلیمرهای ۲- اتیل-هگزیل آکریلات - لوریل متاکریلات - وینیل استارات و ایزواکتیل آکریلات - متوکسی پلی (اتیلن اکسید) خواص موکو چسبنده رضایتبخشی دارند. این پلیمرها باید دارای گروههای ایجادکننده پیوندهای هیدروژنی و بازهای آنیونی قوی بوده و انعطاف پذیری لازم برای نفوذ در شبکه موکوسی یا شکافهای کوچک بافتی را داشته باشند. همچنین از وزن مولکولی بالایی برخوردار بوده و کشش سطحی آنها برای ترنمودن سطوح موکوس مناسب باشد. این پلیمرها ممکن است به طور فیزیکی به بافت متصل شوند که افزایش انعطاف پذیری آنها سبب نفوذ سریع می شود. به همین دلیل شدت موکو چسبندگی پلی اتیلن اکسید با وزن مولکولی بالا با متیل سلولز و سدیم آلژینات (sodium alginate) قابل مقایسه است [۹].

۶- پلیمرهای تبادلگر یون: بسیاری از داروها خاصیت اسیدی یا بازی دارند و می توانند به رزینهای تبادلگر آنیونی یا کاتیونی متصل شوند [۱۰]. در اثر تماس مکرر رزین با دارو در ستون کروماتوگرافی، دارو به رزین متصل می شود و سپس در اثر تبادل با یونهای موجود در دستگاه گوارش آزاد می گردد.

۷- هیدروژلها: هیدروژلها، پلیمرها و کوپلیمرهای آبدوست با شبکه سه بعدی هستند که در آب انحلال ناپذیرند ولی در آن متورم می شوند. در این ترکیبات ساختارهای سه بعدی با پیوندهای کووالانسی یا یونی به یکدیگر متصل می شوند. این سیستمها برای آزادسازی داروهای آبدوست و آبگریز مورد استفاده قرار می گیرد. دارو از راه منافذ پر شده از مایع یا از طریق پلیمر نفوذ می یابد [۱۱].

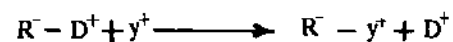
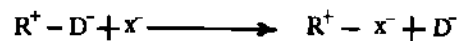
متداولترین هیدروژلهای سنتزی عبارتند از: پلی آکریل آمید و پلی متاکریل آمید، پلی وینیل الکل، کوپلیمر اتیلن - وینیل استات، پلی وینیل پیرولیدون، پلی هیدروکسی الکیل متاکریلاتها، پلی اکسی اتیلن و مشتقات سلولز قابل تورم در آب.

با استفاده از پلی - ۲- هیدروکسی اتیل متاکریلات سیستمهای ضدبارداری با آزادسازی کنترل شده تهیه شده اند. در این سیستمها، مخزن حاوی پروژسترون سیر شده با روغن سیلیکون به وسیله غشایی از پلی ۲- هیدروکسی اتیل متاکریلات احاطه شده و دارو به طور ثابت طی ۱۰ روز تا دو ماه آزاد می شود [۱۱]. سیستم یکنواختی از هیدروژلهای پلی اتیلن اکسید می تواند پروستاگلاندین  $E_p$  (prostaglandin  $E_p$ ) را با سرعت ثابت طی بیش از یک سال آزاد کند. مشتقات سلولز قابل تورم در آب غیر یونی مانند متیل سلولز، هیدروکسی اتیل متیل سلولز، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، اتیل هیدروکسی اتیل سلولز و هیدروکسی پروپیل سلولز و آنیونی مانند کربوکسی متیل سلولز کاربردهای فراوانی دارند. از این هیدروژلها جهت تهیه ماتریسها، برای تجویز قرصها، کپسولهای شناور و سایر داروهای خوراکی، شیافها، داروهای داخل چشمی استفاده می شود. براین اساس، تجویز روزانه کپسولهای شناور حاوی ۱۰ میلی گرم دیازپام با تجویز سه بار در روز ۵ میلی گرم از آن معادل است [۱۲].

۸- لاتکسها: لاتکسها براساس منشاء به سه گروه تقسیم می شوند. اول لاتکسهای طبیعی که از درختان و گیاهان خاصی به دست می آیند، گروه دوم لاتکسهای سنتزی که شامل ذرات کروی پلیمری با ابعاد زیر میکرون اند و به طریق پلیمر شدن امولسیون تهیه می شوند و گروه سوم لاتکسهای مصنوعی اند که از پاشیدگی کلوییدی پلیمرها حاصل می شوند. پلیمرهای مصرفی جهت تهیه لاتکسهای مصنوعی عبارتند از: اتیل سلولز، سلولز استات فتالات، پلی وینیل استات فتالات و کوپلیمرهای متیل متاکریلات [۱۳].

#### کنترل شیمیایی

بسیاری از ترکیبات دارویی را می توان با پیوندهای شیمیایی گسستی به پلیمرها متصل کرد و مهمترین روشهای دارورسانی براساس سیستمهای هستند که پس از قرار گرفتن در محیط بدن از راه هیدرولیز یا کاتالیز آنزیمی، پیوند دارو و پلیمر در آنها گسسته شده و دارو با سرعت معین



که در آن R رزین و D داروست.

آزاد می شود. این سیستمها می توانند به صورتهای موضعی، خوراکی، وریدی یا کاشتی مورد استفاده قرار گیرند.

برای تهیه پلیمرهایی که داروها به صورت استخلاف از بدنه آنها آویزانند دو روش سنتزی به کار می رود. در روش اول دارو به یک مشتق قابل پلیمر شدن تبدیل شده و به دنبال آن مونومر دارویی با روشهای متداول پلیمر می شود. در روش دوم، دارو به روش شیمیایی به زنجیر پلیمرهای سنتزی یا طبیعی متصل می گردد. در این روش دارو یا مشتقات آن با گروههای عاملی در سطح پلیمر واکنش می دهند.

#### روش اول، پلیمر شدن مشتقات دارویی

ترکیبات فعال زیست شناختی که دارای گروههای عاملی فعال مانند کربوکسیل، هیدروکسیل، سولفیدریل و آمینو هستند می توانند به مشتقات قابل پلیمر شدن تبدیل شوند. با استفاده از این مواد می توان مشتقات وینیلی اسیدهای کربوکسیلیک، الکلها و آمینها را تهیه کرد.

ساده ترین مشتق وینیلی اسیدهای کربوکسیلیک وینیل استر آنهاست که از واکنش اسیدهای کربوکسیلیک و وینیل استات در حضور کاتالیزور مرکوریک استات سولفوریک اسید تهیه می شود (شکل ۱- الف). این واکنش نیاز به دمای بالا و شرایط کاملاً اسیدی دارد که برای برخی از داروها مناسب نیست. روش بهتر استری کردن داروی اسیدی با استرهای وینیلی حاوی گروههای الکلی است (شکل ۱- ب). این واکنش در شرایط ملایم و در حضور معرفهایی مانند دیسیکلوهگزیل کربودی ایمید برای حذف آب انجام می گیرد (۱۵ و ۱۴). داروی اسیدی را می توان ابتدا با تیونیل کلرید به اسیل هالید تبدیل کرده سپس در حضور بازهایی مانند پیریدین، الکل مناسب ترکیب کرد. استرهای آکرلیک حاصل به آسانی با روش رادیکالی پلیمر می شوند. مشکل چنین داروهای پلیمری این است که نمی توانند در شرایط ملایم ( $\text{pH} = 8.1, t = 37^\circ\text{C}$ ) هیدرولیز شوند.

از کوبلیمر شدن استرهای دارویی با مونومرهایی که استخلافهای کربوکسیل یا هیدروکسیل دارند، کوبلیمرهایی تهیه می شوند که به سادگی هیدرولیز می شوند [شکل ۱- ج]. با این روش پلیمرهایی ساخته شده اند که می توانند در مدت زمانی ۶ تا ۸ ماه با سرعت ثابت هیدرولیز شوند و دارو را آزاد کنند [۱۶].

برخی داروهای اسیدی مانند کولیک اسید را می توان از طریق پیوند آمیدی به ۱- لیزین پوشانده شده متصل نمود و مجموعه را پس از تبدیل به N-کربوکسی انیدرید تحت تاثیر تری اتانول آمین به پلیمر تبدیل کرد (شکل ۱- د). به این ترتیب پلیمر نامحلول در آب حاصل می شود [۱۷].

برای تهیه مشتقات وینیلی داروهایی که استخلافهای آمینی و هیدروکسیل دارند، آنها را به آکریلوئیل کلرید و متاکریلوئیل کلرید اثر

می دهند (شکل ۲- الف) و برای خنثی کردن هیدروژن کلرید حاصل از یک باز استفاده می کنند. واکنش را می توان در حضور الکلتهای سدیم نیز انجام داد. چنین استرهای قابل پلیمر شدن را می توان از واکنش داروهای الکلی با متاکریلیک استرهای تری کلروفتون N- هیدروکسی سوکسینیمید، N- هیدروکسی بنزتری ازول یا ایمیدازول نیز تهیه کرد. استرهای هیدروکسی سوکسینیمید و هیدروکسی بنزتری ازول برای تهیه مشتقات آمینی قابل پلیمر شدن به کار می روند. داروهای دارای گروههای الکلی می توانند به N-کربوکسی انیدرید آمینواسیدها متصل شوند و از پلیمر شدن آنها پلی پپتیدهای حامل دارو تهیه شود. به این طریق کلاسترول به N-کربوکسی انیدرید L-گلوتامیک اسید متصل می شود و پلیمر شدن در حضور پیریدین انجام می گیرد (شکل ۲- ب). α- پلی - γ- کلاسترل - L- گلوتامات حاصل پلیمری نامحلول در آب است و در برابر هیدرولیز مقاومت می کند [۱۸].

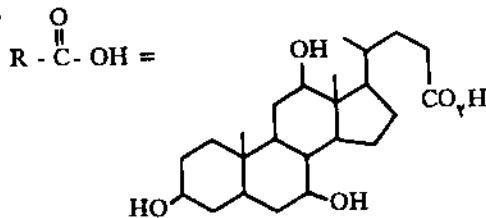
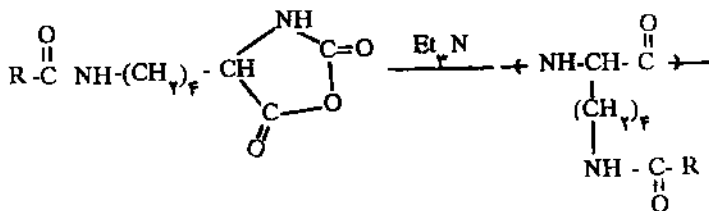
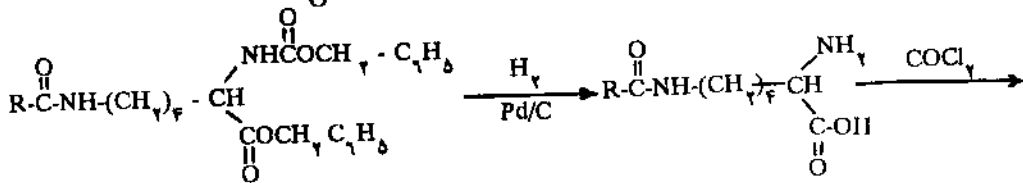
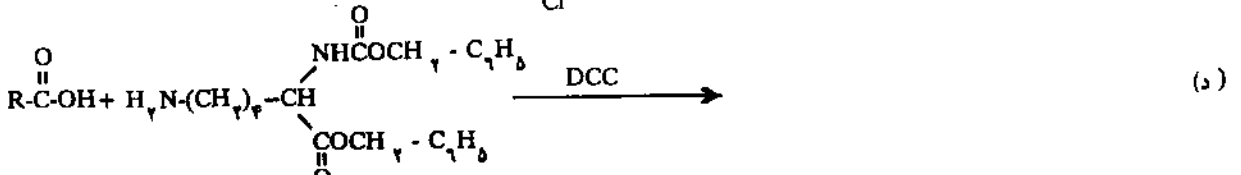
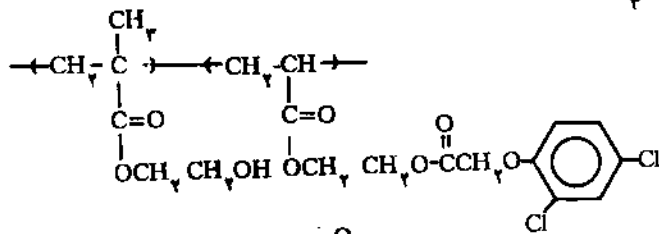
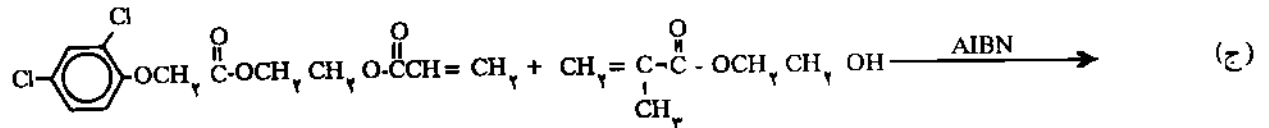
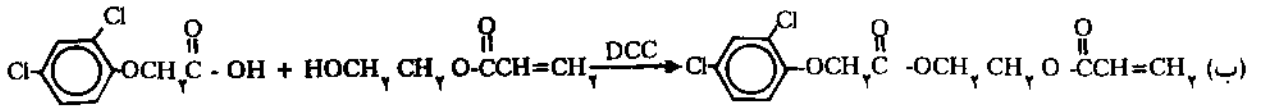
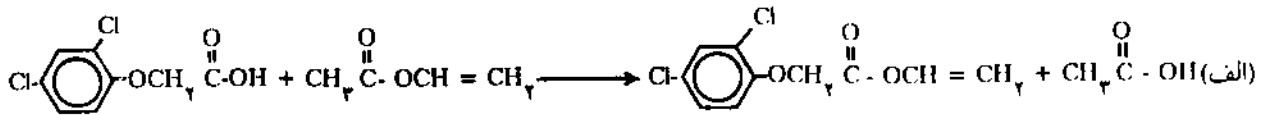
برخی از مشتقات نوکلئوزیدها و اسیدهای نوکلئیک فعالیت دارویی قابل ملاحظه ای دارند و پلیمرهای حاصل از این ترکیبات نیز تهیه شده اند. خانواده پیریمیدین ۵- فلوئورواوراسیل و مشتقات آن به طور وسیعی در شیمی درمانی سرطان به کار می روند و در خانواده پورین مرکاپتوپورین برای درمان لوسمی و تیوفیلین و مشتقاتش در داروهای دیورتیک (Diuretic) یعنی داروهای مدر و تحریک کننده جریان ادرار کاربرد دارند.

مشتقات ۵- فلوئورواوراسیل مانند N- ۲- متاکریلوئیل اکسی اتیل - ۵- فلوئورواوراسیل (MAOFU) تهیه شده اند (شکل ۳- الف). برای تهیه این مونومر مشتق سیلیسیم دار اوراسیل با ۲- برومواتیل متاکریلات در استونیتریل در دمای رفلکس وارد واکنش می شود. این ترکیبات نسبت به اسید دار شدن در موقعیت ۱-N گزینش پذیری بیشتری نشان می دهند [۱۹].

مشتق تری متیل سیلیل اتر ۵- فلوئورواوراسیل با آکریلوئیل کلرید، متاکریلوئیل کلرید و وینیل بنزوئیل کلرید وارد واکنش می شود و به ترتیب آکریلوئیل ۵- فلوئورواوراسیل (AFU)، متاکریلوئیل ۵- فلوئورواوراسیل (MAFU) و پاراوینیل بنزوئیل ۵- فلوئورواوراسیل (شکل ۳- ب) تولید می کند. این واکنشها در مورد تیوفیلین (شکل ۳- ج) نیز انجام گرفته است [۲۰].

بسیاری از پلیمرهایی که با این روش تهیه شده اند به علت داشتن نوکلئوبازهای آبگریز در آب انحلال ناپذیرند [۲۱]. برای تهیه پلیمرهای آبدوست، کوبلیمر شدن با مونومرهای وینیلی محلول در آب انجام می گیرد. مونومرهای آکریلوئیل اکسی اتیل تیمین با آکرلامید، آکرلیک اسید، مت کربلیک اسید و وینیل پیرولیدین در حضور AIBN در  $60^\circ\text{C}$  کوبلیمر می شود [۲۲].

فعالیت ضد تومور (antitumor) کوبلیمرهای متاکریلوئیل

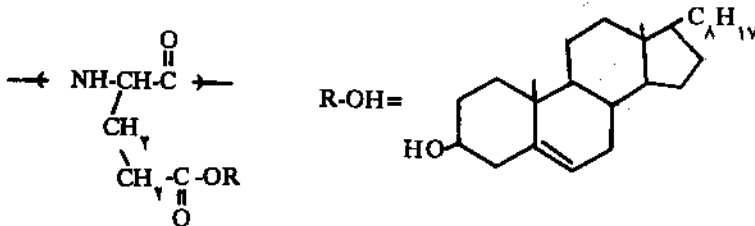
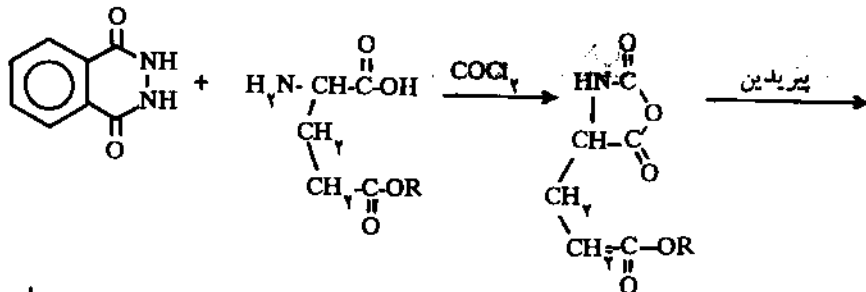
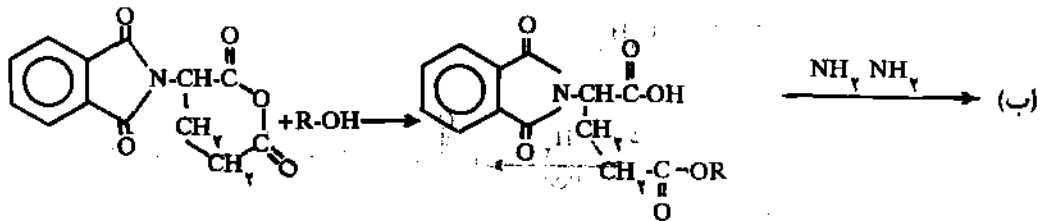
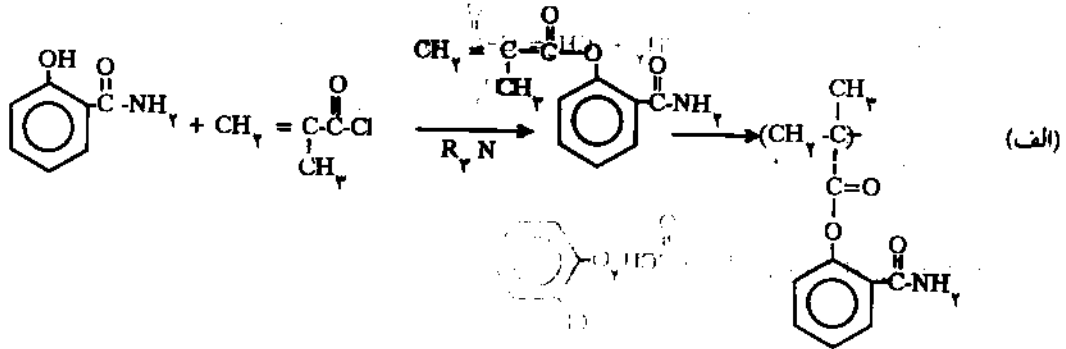


شکل ۱ - تبدیل داروهای عامل دار به مشتقات قابل پلیمر شدن: (الف و ب) داروهایی با عامل کربوکسیلیک اسید، (ج) داروهای استری و (د) داروهای اسیدی با اتصال آمیدی

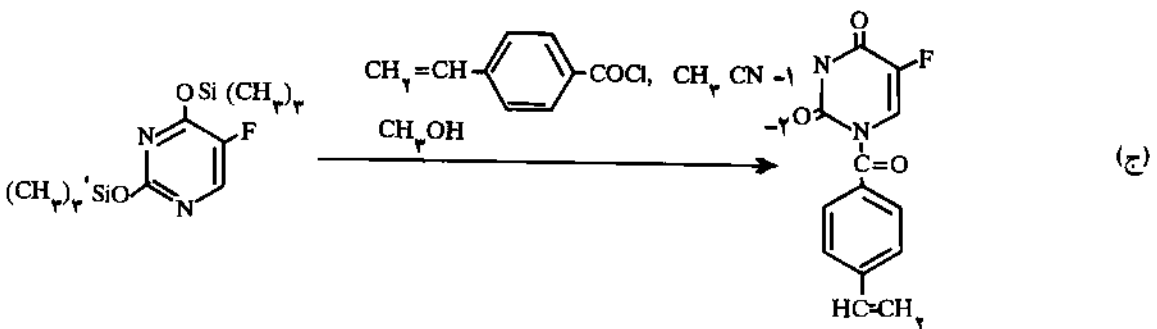
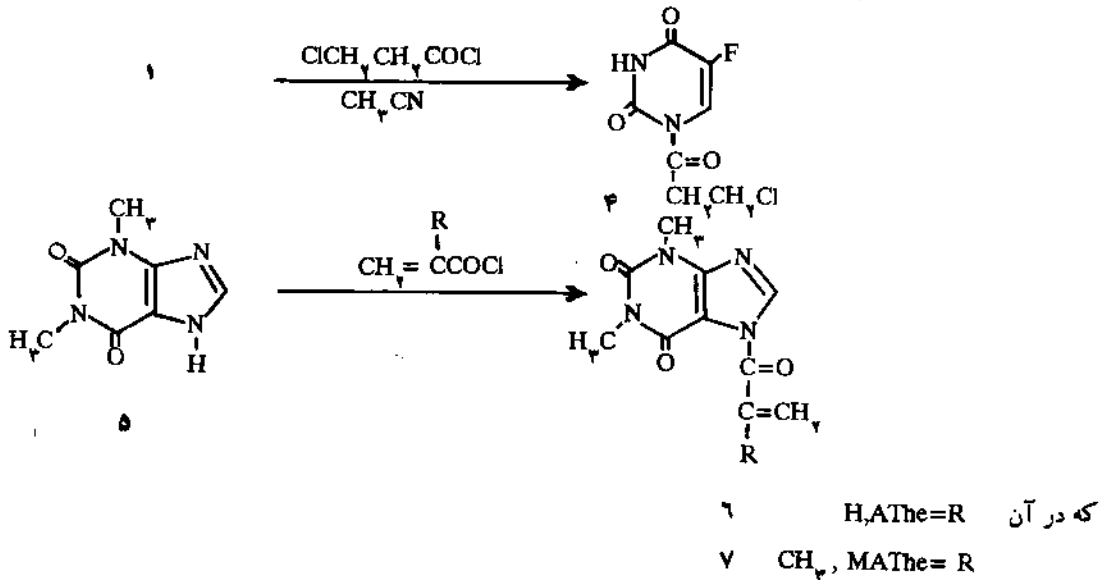
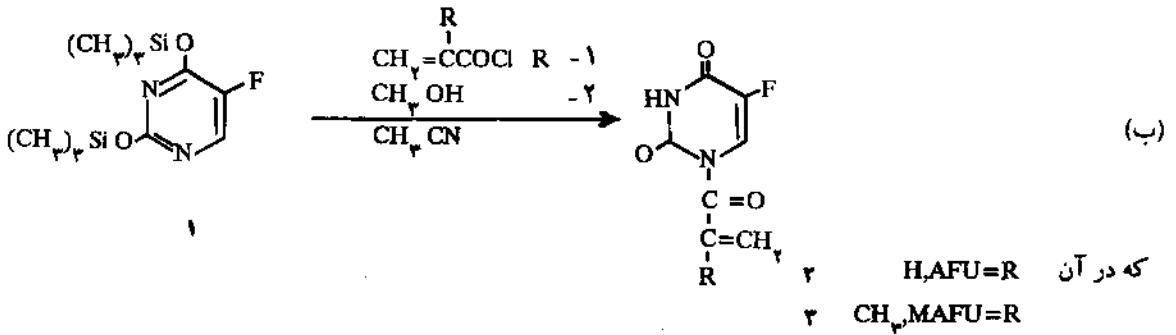
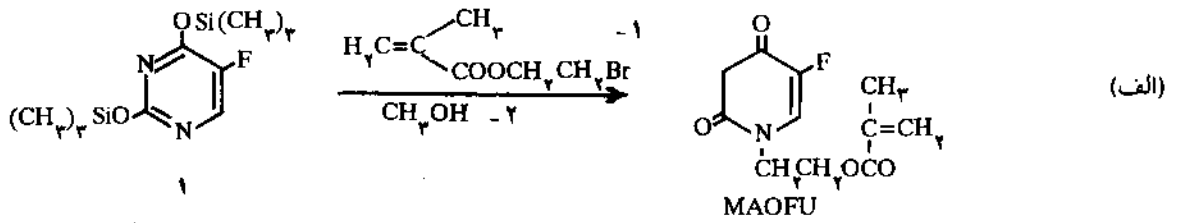
روش دوم، اتصال دارو به بدنه پلیمرهای پیش ساخته در این روش داروها از طریق گروههای عاملی خود به پیکره پلیمرهای مناسب متصل می شوند و دراصل دارو یا مشتقات آن با گروههای عاملی پلیمر واکنش می دهند.

داروهای اسیدی را می توان پس از تبدیل به اسید هالید به پلیمرهایی که گروههای هیدروکسیل و آمینی دارند متصل کرد. این روش سبب احیال دار شدن بسیاری از پلیمرهای سنتزی و طبیعی با داروهای شیمیایی (شکل ۵- الف). نمونه دیگر از این داروها نورتیندرون

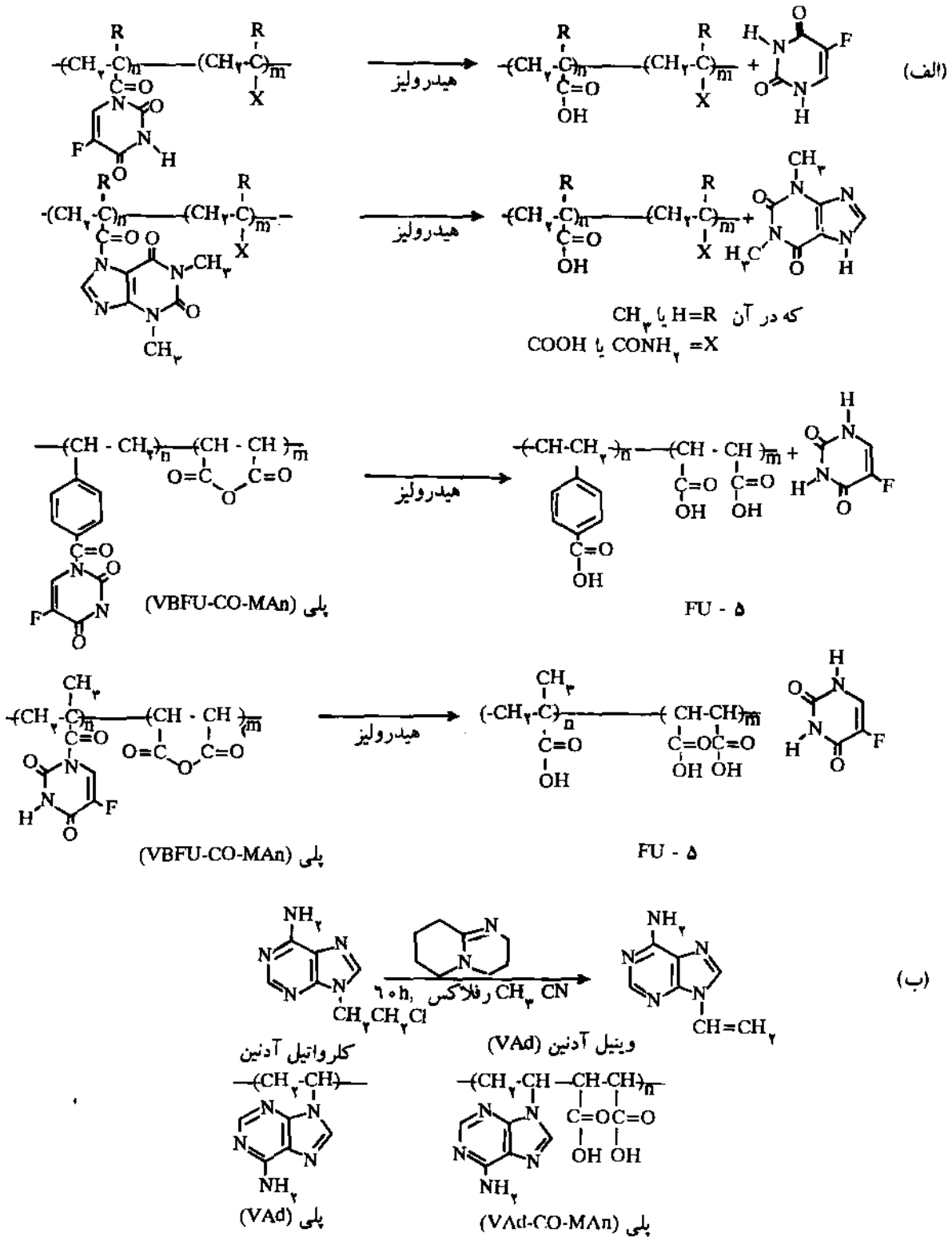
فلوئورو اوراسیل و مالتیک انیدرید و کوپلیمرهای پاراوینیل بتروئیل فلوئورو اوراسیل - مالتیک انیدرید اثبات شده است. این کوپلیمرها در اثر هیدرولیز (شکل ۴- الف) ماده موثر را آزاد می کنند [۲۳]. از میان مشتقات اسیدهای نوکلئیک، پلیمرهای وینیلی حاوی آدنین تهیه شده اند (شکل ۴- ب). پلی وینیل آدنین می تواند با اسیدهای نوکلئیک طبیعی در محیط آب کمپلکسهای قوی تولید کند. این پلیمرها و کوپلیمرهای آنها می توانند با RNA کمپلکسهایی را به وجود آورند [۲۴] که در بیوتکنولوژی از اهمیت ویژه ای برخوردارند.



شکل ۲- تهیه مشتقات وینیلی و پلی پپتیدهای حامل دارو: (الف) تبدیل به مشتقات متاکریلوئیل کلرید و (ب) داروهای الکلی



شکل ۳ - مشتقات دارویی نوکلئوزیدها و اسیدهای نوکلئیک: (الف) تهیه مشتق متاکریلوئیل و پاراوینیل بنزوئیل فلوئورواوراسیل و (ب) تهیه مشتق آکریلوئیل، متاکریلوئیل و پاراوینیل بنزوئیل فلوئورواوراسیل و (ج) تهیه مشتق وینیل بنزوئیل کلرید تتوفیلین



شکل ۴ - کوپلیمرهای مشتقات ۵ - فلوئورواوراسیل و مشتقات اسیدهای نوکلئیک: (الف) کوپلیمرهای متاکریلوئیل فلوئورواوراسیل و نحوه هیدرولیز آنها و (ب) پلیمرهای وینیلی آدنین



دارو بستگی دارد. ساختار پلیمر و محیط اطراف آن نیز روی سرعت هیدرولیز موثرند. به عنوان مثال، پیوند اکسیم در مقابل هیدرولیز مستعدتر از پیوند استری است و پیوند استر در برابر هیدرولیز ناپایدارتر از آمید است. پیوندهای مقاومی مانند کربنات در محیط بدن به روش آنزیمی گسسته می شوند.

سرعت هیدرولیز پیوند به فاصله آن از زنجیر پلیمر و قدرت آبدوستی محیط اطراف بستگی دارد. اگر دارو مستقیماً به بدنه پلیمر متصل شود تحت شرایط ملایم به راحتی هیدرولیز نمی شود. به همین دلیل، معمولاً بین دارو و زنجیر پلیمر به وسیله گروههای متیلن فاصله مناسب به وجود می آید. طول و ماهیت آبدوستی این واحدها روی سرعت هیدرولیز موثر است. گروههای آبدوست مجاور نیز باعث افزایش سرعت هیدرولیز و گروههای آبگریز سبب کاهش سرعت یا بازداری هیدرولیز می شوند. بنابراین، بدنه پلیمر نیز باید آبدوست بوده یا گروههای آبدوستی مانند هیدروکسیل یا کربوکسیل داشته باشد. حتی موقعیت این گروهها نیز اهمیت دارد. اگر این گروهها به صورت یکپارچه در اطراف زنجیر پلیمر توزیع شده باشند، هیدرولیز سریعتر اتفاق می افتد. شواهدی مبنی بر این واقعیت وجود دارد که در هیدرولیز با کاتالیز آنزیمی قدرت آبدوستی بیش از انرژی پیوند بر سرعت کلی هیدرولیز موثر است. جرم مولکولی نیز از عوامل تعیین کننده سرعت است. هرچه جرم مولکولی کمتر باشد، سرعت هیدرولیز بیشتر خواهد بود [۲۵].

#### آزاد شدن دارو از سطح پلیمر به روش الکتروشیمیایی

آزاد سازی کنترل شده دارو از سطح پلیمرهایی که روی الکتروده رسوب داده شده اند، روش دیگری برای دارورسانی، به ویژه در مورد انتقال دهنده های عصبی (neurotransmitters) است. پلیمرهای الکتروفعال که گروههای قابل اکسایش یا کاهش دارند در سطح الکتروده جذب سطحی شده یا رسوب داده می شوند. این پلیمرها با پیوندهایی که به طریق کاتدی یا آنودی قابل گسستن اند به انتقال دهنده های عصبی متصل می شوند [۲۸]. براین اساس پلیمر حامل انتقال دهنده عصبی دوپامین تهیه شده است (شکل ۸).

پیکره اصلی پلیمر را پلی استیرن تشکیل می دهد که به واحدهای ایزونیکوتین آمید متصل است. این قسمت از پلیمر امکان کاهش در پتانسیلهای مثبت را فراهم می سازد. دوپامین با پیوند آمیدی که به طریق کاتدی گسسته می شود به پلیمر متصل است [۲۹].

#### پلیمرهای رسانا در سیستمهای دارورسانی نوین

بررسیهای متعدد نشان می دهند که اگر پلیمرهای دارویی رسوب داده شده روی سطح الکتروده از جنس پلیمرهای رسانا باشند، مقادیر زیادی

(Norethindron) است که به پلیمر محلول در آب پلی (N-هیدروکسی پروپیل - ۱- گلو تامین) از طریق واکنش با فسژن متصل می شود (شکل ۵- ب). واکنش گروه هیدروکسیل پلی پپتید با استروئید آبگریز، ترکیب نامحلول در آب تولید می کند که به تدریج در اثر هیدرولیز پیوند کربنات حل می شود و استروئید را آزاد می کند. دارو با یک سرعت ثابت در مدت ۱۴۴ روز آزاد می شود. از سوی دیگر، پلیمرهای دارای گروههای اسید هالید می توانند با داروهایی که گروههای الکلی دارند وارد واکنش شوند [۲۵]. واکنش مزبور در شکل ۵- ج نشان داده شده است.

از جمله پلیمرهای حامل طبیعی که گروههای عاملی متعدد مانند کربوکسیل، هیدروکسیل، سولفات و استامیدو دارند، می توان از ترکیبات گلیکوز آمینو گلیکان نام برد (شکل ۶- الف). این پلی ساکارید آنیونی محلول در آب در بافتهای همبند حیوانات یافت می شود و با آنزیمها متابولیز می گردد. این پلیمر طبیعی به علت داشتن گروههای عاملی فراوان قابل اتصال به تعداد زیادی از داروهاست. اگر دارو با پیوندهای آمیدی به پلیمر اتصال یابد، گسستن متابولیک و جدا شدن آن از پلیمر ماهها به طول می انجامد، در حالی که هیدرولیز پیوندهای متحرک استری طی چند روز اتفاق می افتد [۲۵].

داروها می توانند از طریق عوامل کربونیل به پلیمرهایی که گروههای آمینی دارند متصل شوند (شکل ۶- ب). این نوع واکنش از اهمیت خاصی برخوردار است، زیرا منجر به تشکیل پیوندهای ایمنی می شود که برای هیدرولیز مناسب اند.

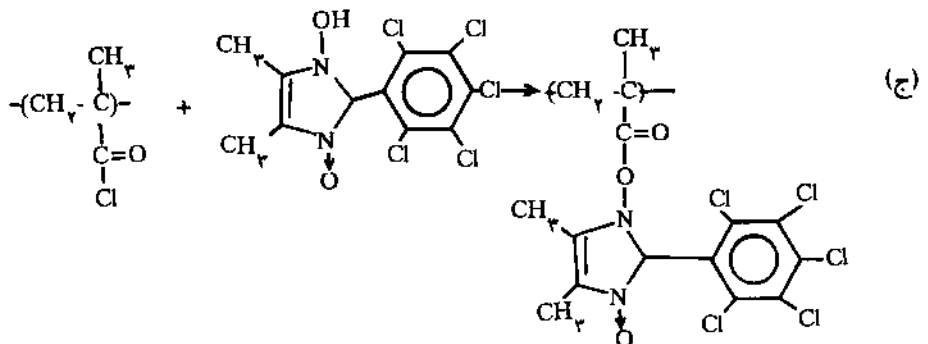
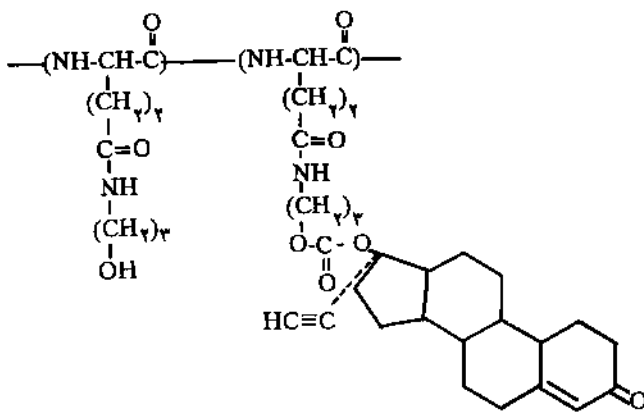
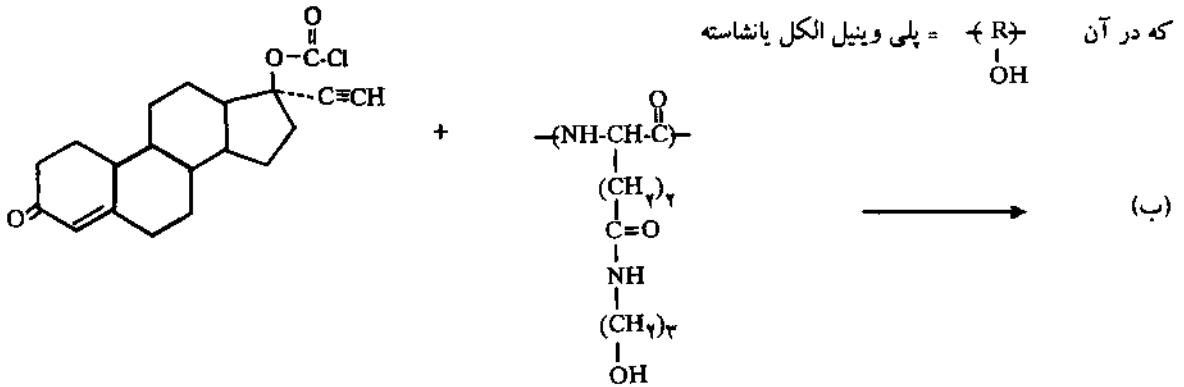
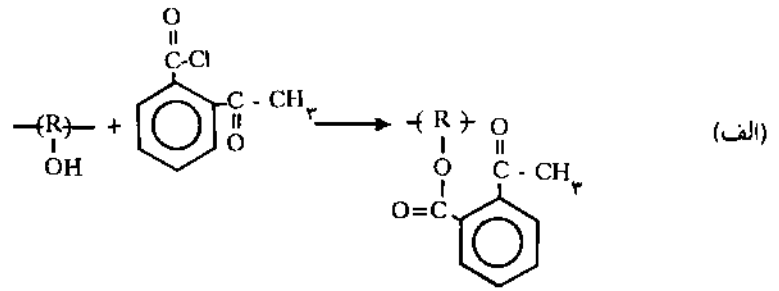
#### تغییر شیمیایی گروههای عاملی در ساختار داروها

اگر روی پلیمر حامل و دارو گروههایی که مستقیماً با هم وارد واکنش شوند وجود نداشته باشد می توان آنها را تغییر شکل داد. به عنوان مثال، برای اتصال داروهای آمینی و الکلی روی پلیمرهای حاملی که دارای گروههای الکلی هستند، ابتدا دارو با فسژن ترکیب می شود آن گاه، مشتق کلروفورمات حاصل می تواند با پلیمر وارد واکنش شود (شکل ۷- الف). پیوند کربنات حاصل به راحتی در پلاسما هیدرولیز می شود [۲۶].

ترکیبی مانند کورتیزول ۲۱- استات، که دارای گروه کربونیل است، با تبدیل به اکسیم به پلیمرهایی که گروههای اسیدی دارند متصل می شوند (شکل ۷- ب). پلیمر حاصل در حضور DCC با اکسیم واکنش می دهد [۲۷].

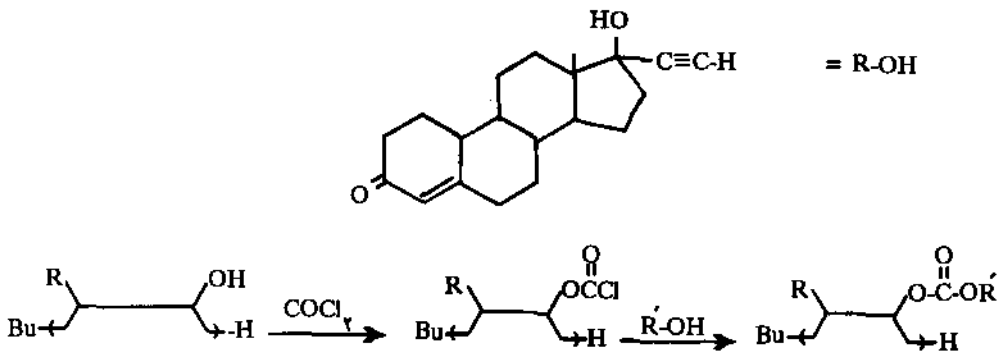
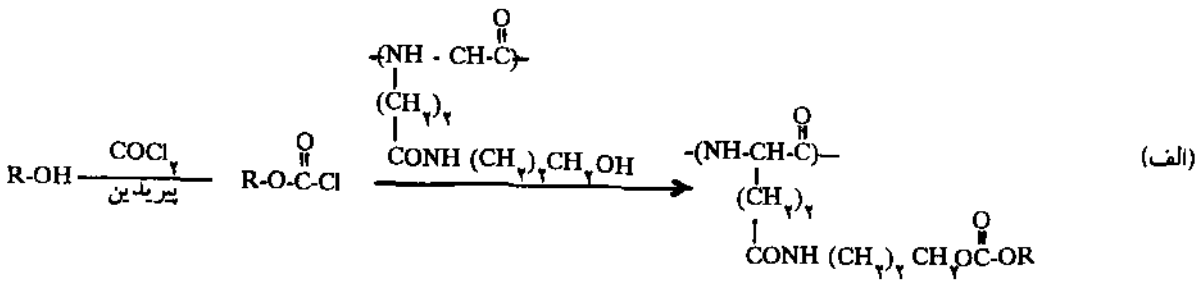
#### هیدرولیز و جدا شدن دارو از پلیمر

ثابت سرعت هیدرولیز به قدرت و ماهیت پیوند شیمیایی بین پلیمر و

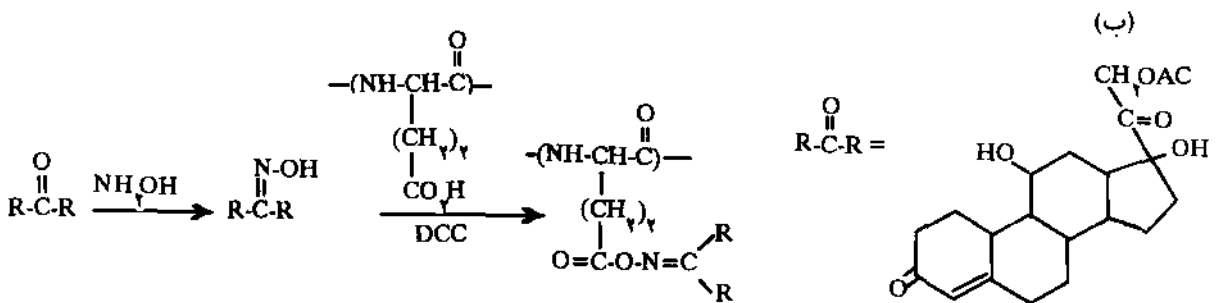
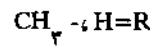


شکل ۵- اتصال دارو به بدنه پلیمرهای پیش ساخته: (الف) تبدیل داروهای الکلی به اسید هالیدها، (ب) اتصال گروه هیدروکسیل پلی پیتید در نور تیندرون و (ج) واکنش پلیمرهای اسیدی با داروهای الکلی





که در آن R-OH = تستوسترون، کلسترول

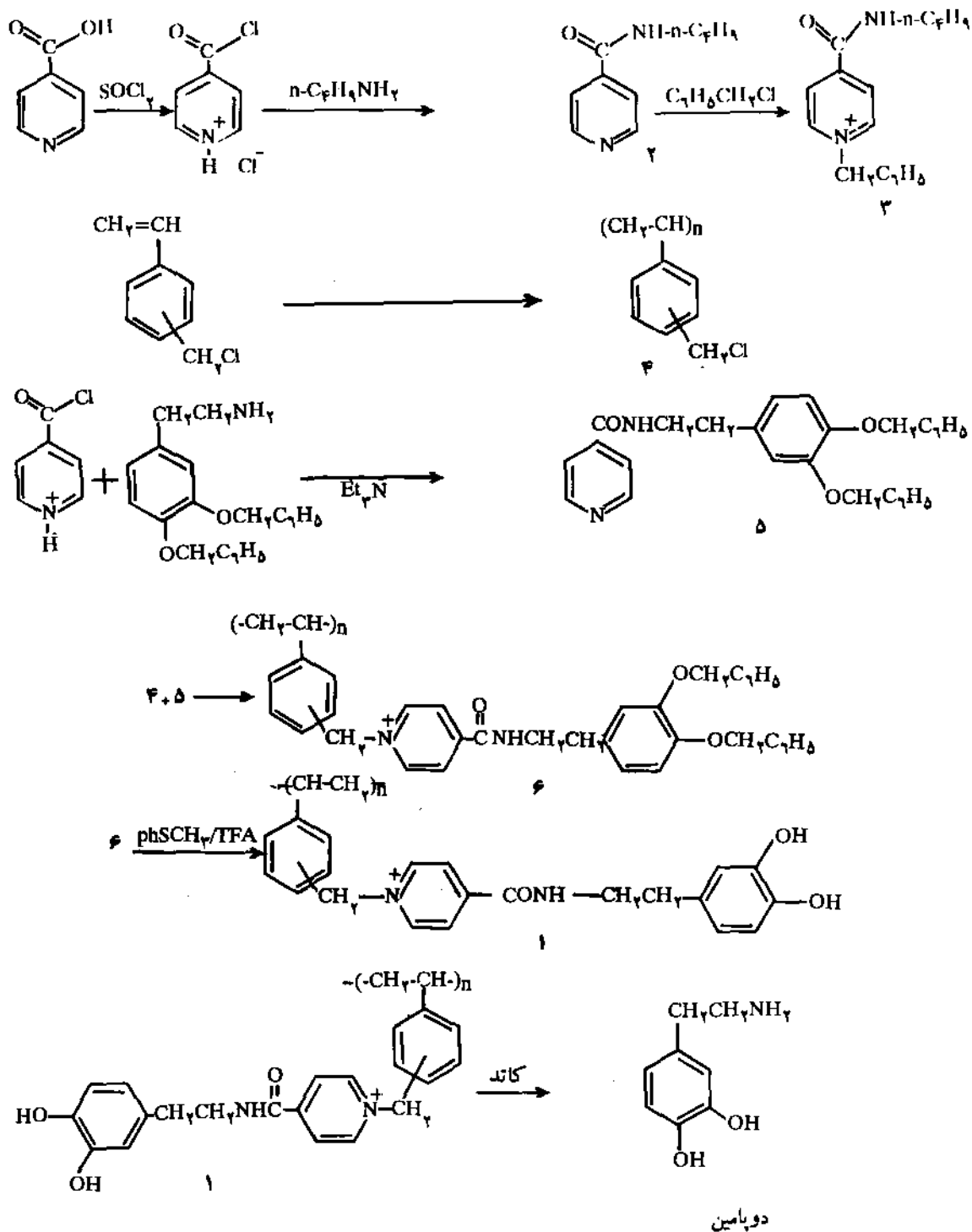


شکل ۷- تغییر شیمیایی گروههای عاملی داروها: (الف) تبدیل عامل الکلی به الکیل کلروفورمات و (ب) تبدیل گروه کربونیل به اکسیم

کاربردهای زیست پزشکی پلیمرهای سنتزی

تماسی، در ارتوپدی به عنوان مفاصل انگشتان و اتصال شکستگیهای استخوان از انواع پلیمرها استفاده می شود. پلی اتر اورتانها و پلی اتروره اورتانها به علت رفتار الاستومری، استحکام کششی بالا، مقاومت در برابر زیست تخریب و سازگاری با خون در ساختار انواع کاشتیهها به کار می روند [۲۵].

انواع پلیمرهای سنتزی در شاخه های مختلف پزشکی مانند قلب و عروق، چشم پزشکی، دندانپزشکی، ارتوپدی و زیست تکنولوژی به کار می روند [۲۴]. در قلب و عروق برای پروتز (prosthesis) رگها، قلب مصنوعی، دریچه های مصنوعی قلب، اکسیژن رسانها و وسایل همودیالیز، در چشم پزشکی برای لنزهای داخل چشمی و لنزهای



شکل ۸- آزاد شدن الکتروشیمیایی دوپامین از سطح پلیمر

شناختی تشکیل شده است. جزء فیزیکی در برگرنده اجزای غشایی و زیست شناختی است و جزء غشایی از پلیمرهای مناسبی ساخته می شود که نفوذپذیری گزینشی نسبت به ترکیب زیست فعال مورد اندازه گیری دارد. در مواردی که هدف مثلاً اندازه گیری مستمر آورده خون است،

استفاده از پلیمرها در ساختار زیست حسگرها زیست حسگرها که به تازگی برای تجزیه شیمیایی مستمر خون توسعه یافته اند، براساس اجزاء و غشاهای پلیمری طرح ریزی شده اند (شکل ۹). یک زیست حسگر از سه جزء فیزیکی، غشایی و زیست

جنس غشا از پلی وینیل الکل بوده و جزء زیست شناختی حاوی آنزیم اوره آز است. الکتروکود آمونیاک برای اندازه گیری آمونیاک آزاد شده و از واکنش اوره با آنزیم به کار می رود [۳۶].

نوعی حسگر برای اندازه گیری گلوکز خون براساس این واقعیت طرح ریزی شده است که در اثر متلاشی شدن گلوکز در حضور اکسیژن و آنزیم گلوکز اکسیداز، هیدروژن پروکسید تولید می شود که یک اکسنده است [۳۷]. با توجه به اینکه رسانندگی ترکیباتی مانند پلی استیلن در اثر مجاورت با ترکیبات دوپه کننده (اکسید کننده هایی مانند هیدروژن پروکسید) افزایش می یابد. از این پلیمرهای رسانا می توان برای آشکارسازی چنین ترکیباتی استفاده کرد. گلوکز اکسیداز در جریان الکتروپلیمر شدن پیرویل به محلول الکترولیت افزوده می شود و در داخل فیلم پلیمری در سطح الکتروود به تله می افتد. هیدروژن پروکسید تولید شده در اثر تماس با گلوکز به طریق آمپرومتری اندازه گیری می شود [۳۸].

تهیه پلیمرهای سازگار با خون از طریق اتصال به هپارین

از مهمترین جنبه های کاربردی مواد پلیمری به ویژه در اجزای مصنوعی داخل بدن (endoprothetic) که در ارتباط مستقیم با خون قرار می گیرند، طراحی پلیمرهای ستتری مقاوم در برابر لخته شدن خون است. اساس یکی از مهمترین این روشها اتصال عوامل ضد لخته شدن مانند هپارین به پیکره پلیمرهاست [۳۹].

پایداری کمپلکسهای هپارین-آمین باعث شده است که مواد پلیمری با وارد کردن ساختارهای آمینی مناسب طرح ریزی شود. هپارین از طریق گروههای آمینونی خود مانند گروه سولفات می تواند با

گروههای کاتیونی مانند آمونیم نوع چهارم روی پلیمر پیوندهای یونی تشکیل دهد. ابتدا گروههای باردار مثبت از طریق پیوندهای کووالانسی به سطح پلیمر وارد می شود و سپس بی حرکت سازی هپارین روی پلیمر از طریق پیوندهای یونی انجام می گیرد. کلرومتیل دار کردن پلی استیرن و تبدیل آن به نمک آمونیم نوع چهارم و سپس هپارین دار کردن (Heparination) آن (شکل ۱۰ - الف) از جمله روشهای به کار رفته است [۴۰]. این روش برای هپارین دار کردن سیلیکون، لاستیکهای طبیعی، پلی اتیلن، پلی پروپیلن و پلی اتیل ترفتالات به کار رفته است. پلیمر شدن مونومرهای مناسب همزمان با هپارین دار کردن آنها در مورد مونومرهای آکریلیک و متاکریلیک دارای گروههای آمینی (شکل ۱۰ - ب) انجام گرفته است [۴۰].

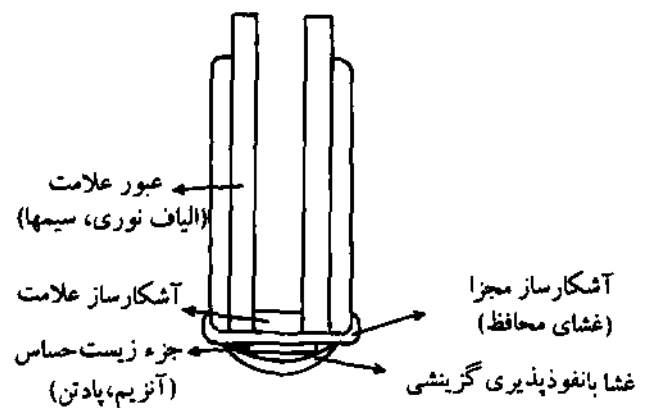
هپارین دار کردن لاستیکهای سیلیکون به دشواری انجام می گیرد و معمولاً با تغییرات ناخواسته در خواص فیزیکی - مکانیکی آنها همراه است. برای غلبه بر این مشکل به درون ماتریس لاستیک پرکننده سیلیکا اضافه می شود که قادر به ایجاد پیوندهای کاتیونی است (شکل ۱۰ - ج). سیلیکا می تواند با ۷ - آمینو پروپیل تری اتوکسی سیلان واکنش دهد و سپس هپارین دار کردن آن انجام گیرد.

اتصال پلیمر به هپارین از طریق پیوندهای کووالانسی نیز انجام می گیرد. هپارین می تواند از طریق عاملهای هیدروکسیل به پلیمرهایی مانند پلی استیرن ایزوسیانات متصل شود که در شکل ۱۱ - الف نشان داده شده است [۴۱].

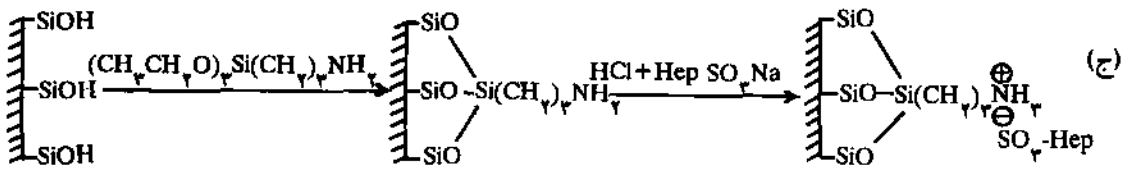
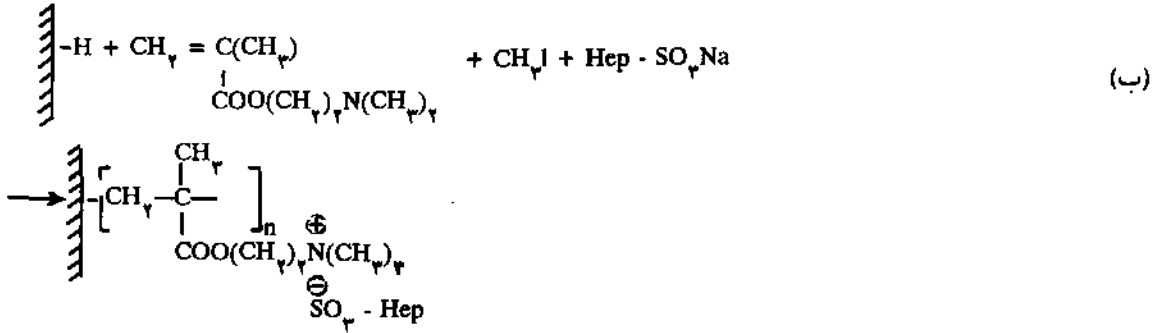
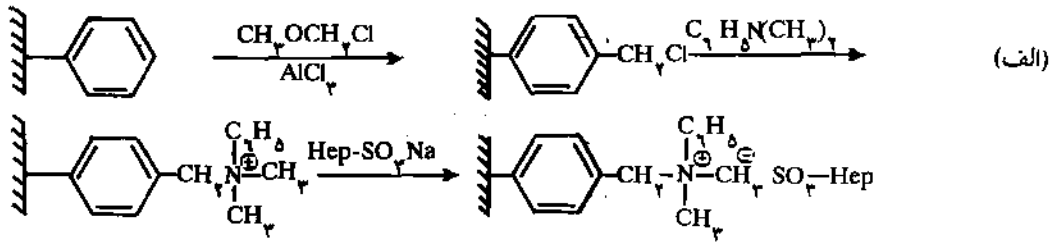
کوپلیمر شدن پیوندی رادیکال آزاد متیل متاکریلات روی هپارین در حضور نمکهای سدیم انجام گرفته است (شکل ۱۱ - ب). هپارین می تواند مانند سایر پلیمرهای حاوی گروه هیدروکسیل با  $Ce^{4+}$  واکنش دهد و رادیکال آزاد تولید کند که کوپلیمر شدن پیوندی ترکیبات سیر نشده را شروع می کند [۴۲].

### نتیجه گیری

براساس آنچه گفته شد روش دارودرمانی از طریق اتصال دارو به پلیمر در مورد اکثر داروها به صورت رضایتبخشی به کار گرفته شده است. در این شاخه از علوم علاوه بر یک شیمیدان پلیمر، متخصصانی چون زیست شناسان، سم شناسان، درمانگرها و داروشناسان و همچنین متخصصان فرمولبندی برای ایجاد نتیجه مطلوب همکاری می کنند. از جمله عواملی که در طرح ریزی این سیستمها باید مورد توجه خاص قرار گیرد اثر تغییرات شیمیایی بر انحلال پذیری، توزیع، رفتار، متابولیسم و سایر خصوصیات در مقیاس آزمایشگاهی است. به دنبال آن



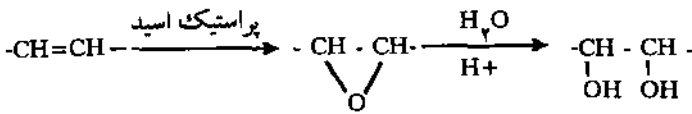
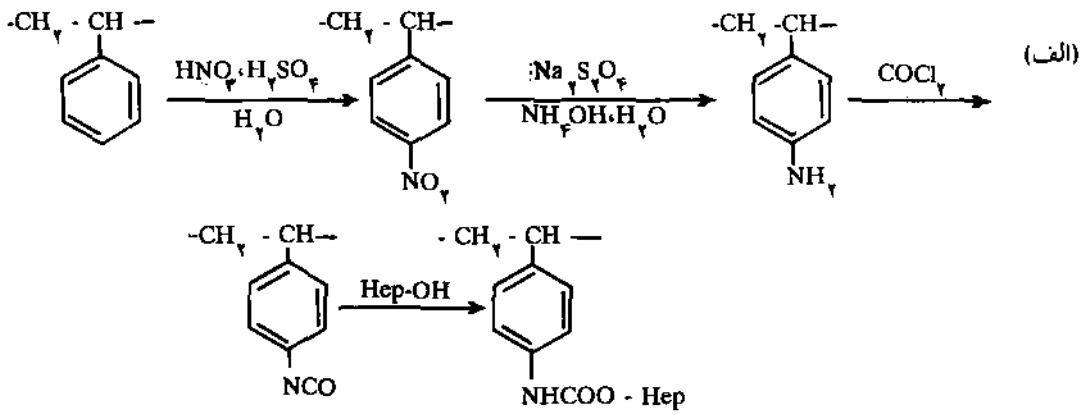
شکل ۹ - اجزای سازنده زیست حسگرها



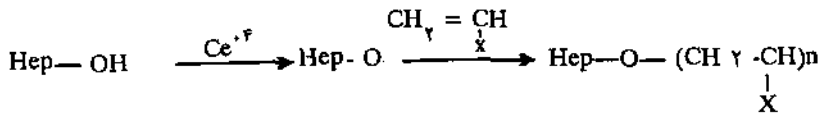
شکل ۱۰ - هیارین دار کردن و تهیه پلیمرهای سازگار با خون: (الف) اتصال یونی با هیارین از طریق استخلافهای آمونیم نوع چهارم، (ب) پلیمر شدن توأم با هیارین دار کردن و (ج) ایجاد اتصالات کاتیونی از طریق پرکننده‌ها

آنهاست، در برمی گیرد و برخلاف سایر روشهای آزاد سازی قادر است ماده موثر را در شرایط خاصی از جمله در حضور برخی آنزیمها آزاد سازد. از مزایای دیگر این سیستم در برگیری مقیاس وسیعی از ترکیبات دارویی است و می توان سیستمهایی طرح ریزی کرد که دارای ۸۵٪ ماده موثر باشند و به علاوه، سرعت آزادسازی دارو کمتر تحت تاثیر شرایط محیطی است. از این رو، تطابق خوبی را می توان بین آزمایشهای داخل موجود زنده و خارج از آن به دست آورد. ولی، تخمین زده شده است که این سیستمها برای توسعه و کارایی کامل نیاز به ۳ تا ۶ سال کار مستمر دارند و برای تکمیل هر داروی جدید بین ۱ تا ۶ میلیون دلار هزینه لازم است. با وجود این، صدها آزمایشگاه معتبر در سراسر جهان در زمینه توسعه چنین سیستمهای دارویی برای بهبود کیفیت و طول زندگی بشر تلاش می کنند.

مطالعات هیدرولیز در درون موجود زنده باید صورت گیرد و عواملی چون نیمه عمر پلاسمایی و شیوه ورود به بدن، نحوه عبور از سدهای غشایی نازک، توزیع در بافتها و نحوه عمل سلولی، کاتابولیسم، ایمنی شناسی، تعیین سمیت دقیق حاد و برخی خصوصیات دیگر باید دقیقاً بررسی شوند. البته برخی از این خصوصیات را نمی توان به درستی تعیین کرد. نحوه آزاد شدن ماده موثر از پیش دارو در مقیاس آزمایشگاهی از راه اندازه گیری این ماده در خون، بافتها، ادرار و غیره و یا به طریق مشاهده خواص داروشناختی و زیست شیمیایی یا پاسخهای بالینی حاصل از تغییرات غلظت دارو امکان پذیر است. اشاره می شود مشکلاتی از قبیل عدم دسترسی به محل نمونه گیری دقیق وجود دارد. ولی، این سیستم دارورسانی از مزایای زیادی برخوردار است و شیوه های آزادسازی متنوعی را، که آزادسازی از درجه صفر در زمره



(ب)



که در آن Hep = هپارین

شکل ۱۱ - اتصال پلیمر به هپارین از طریق پیوندهای کووالانسی: (الف) اتصال به پلی استیرن ایزوسیانات و (ب) کopolymer شدن پیوندی رادیکال آزاد روی هپارین

Publications, London, 1-36, 1984.

3 Horbett T. A., Ratner B.D., Kost J. and Singh M., *Recent Advance in Drug Delivery System*, Anderson J.M.(ed.), Plenum Press, NewYork, 112,484,1985.

4 Lachman L., Lieberman H.A. and Kaning J.L., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lea & Febiger, Philadelphia, 3rd, 359-327, 1986.

1 Minoshima W., White J.L., *J.Appl. Polym. Sci.*, 25, 287, 1980.

2 Rowe R.C., *Materials Used in the Film Coating of Oral Dosage Forms in Material Used in Pharmaceutical Formulation*, Florence A.T.(ed.), Black Well Scientific



- 17 Van Dress T.N.; *Hydrophilic, Hydrophobic Control of Steroid Release from a Cortisol Polyglutamic Acid Sustained Release System*; Lewis D.H. (ed.), Plenum Press, N.Y., 1981.
- 18 Dhar M.M.; *Steroid Polypeptides, I. Steroids*; 3, 139, 1964.
- 19 Akashi M. and Kita Y., *Makromol. Chem. Rapid Commun.*, 6, 815, 1985.
- 20 Hartsough R.R. and Gebelein C.G., *Polym. Mater. Sci.*, 51, 131, 1984.
- 21 Takemoto K., *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, 12, 1861, 1985.
- 22 Akashi M. and Kirikihira L., *Angew. Makromol. Chem.*, 133, 81, 1985.
- 23 Pryzblski M. and Fell E., *Makromol. Chem.*, 179, 1719, 1978.
- 24 Pitha J. and Pitha P.M., *Biochem. Biophys. Acta*, 204, 39, 1970.
- 25 Harris F.W. *Controlled Release from Polymers Containing Pendent Bioactive Substituents*, Langer and Wise (eds.), Medical Application of Controlled Release, I, CRC Press Inc. Boca Raton, Florida, 1984.
- 26 Petersen R.V., and Anderson J.M., *Polym. Prepr.*, 20(2), 20, 1979.
- 27 Van Dress T. N., *Controlled Release of Pesticides and Pharmaceutical*, Kewis D.H. (ed.), Plenum Press, N.Y., 1981.
- 28 Aldrich N.K., Miller L. Lau and Larry, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 5271-5277, 1983.
- 29 Aldrich N.K. and Miller L., *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 5242-5244, 1982.
- 30 Zinger B. and Miller L., *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 6863, 1984.
- 31 Burgmayer P. and Murray R., *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.*, 147, 339, 1983.
- 32 Blankespoor R. and Miller L.L., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 90, 1985.
- 33 Cheng Chang A., Miller L.L., *J. Electroanal. Chem.*, 247, 173-184, 1988.
- 5 Hogan J.E., "Hydroxy Propylmethylcellulose Sustained Release Technology", *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 15, 6-7, 1989.
- 6 Fong W.J., *Microencapsulation by Solvent Evaporation and Organic Phase Separation Process*, Hsien D.S.T. (ed.), Controlled Release System: Fabrication Technology, CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, II, Chap. 5, 1988.
- 7 Rosen H.B., Kohn J., Leong K. and Langer R., *Bioerodible Polymers for Controlled Release System*, Hsien D.S.T.(ed.), Controlled Release Systems: Fabrication Technology, CRC Press, Inc. Boca Raton, II, Chap. 5, 1988.
- 8 Hutchinson F.G. and Furr B.J.A., *Design of Biodegradable Polymers for Controlled Release*, Johnson P. and Lloyd Jones J.G. (eds.), Ellis Horwood Ltd., Chichester, Chap. 6, 1987.
- 9 Ranade V.V., *J. Clin. Pharmacol.*, 30, 10-23, 1990.
- 10 Wood D.A., *Polymeric Materials Used in Drug Delivery Systems*, Florence A.F.(ed.), Blackwell Scientific Publication, 1984.
- 11 Kost J. and Longer R., *Equilibrium Swollen Hydrogels in Controlled Release Applications*, Peppas N.A. (ed.), Hydrogels in Medicine and Pharmacy, III, properties and Applications, CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, Chap. 5, 1987.
- 12 Doelker E., *Water Swollen Cellulose Derivatives in Pharmacy*, Peppas N.A. (ed.), Hydrogels in Medicine and Pharmacy, II, Polymers, CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, Chap. 5, 1987.
- 13 Steuernagel C.R., Ortega A.M. and Wallace J., *Latex Systems for Controlled Release Systems: Fabrication Technology*, CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, I, Chap. 2, 1988.
- 14 Harris F.W., *Polymers Containing Pendent Pesticide Substitute in Controlled Release Technologies*, 2, Kydonieus, CRC Press, 1980.
- 15 Harris F.W., "Synthesis and Polymerization of Vinyl and Acryloxyethylene", *J. Polym. Sci. Part A-1*, 13, 225, 1975.
- 16 Harris F.W., Dykes M.R. and Baker, ACS Symp. Series, No.53.

- 38 Bartlett P.N. and Whitaker R.G., *J. Electroanal. Chem.*, **224**, 37, 1987.
- 39 Sawyer P.N. and Pate J.M., *Amer. J. Physiol.*, **175**, 103, 1953.
- 40 Falb R.D., Heininger R.I., *Eep. Med. Bio.*, 1-52, 365, 1975.
- 41 Hapern B.D. and Shibakawa R., *Interac Liquid at Solid Substr.*, **87**, 197, 1968.
- 42 Labarre D., Boffa M.C. and Jozefowicz M.J., *J. Biomed. Mater. Res.*, **11**, 283, 1977.
- 34 Ratner B.D., *Biomedical Application of Synthetic Polymers*, Allen G. and Bevington J.C. (eds.), *Comprehensive Polymer Science*, Pergamon Press plc, 7, 1989.
- 35 Planck H. and Egbers G., *Polyurethanes in Biomedical Engineering*, Elsevier, Amesterdam, 1984.
- 36 Ross P., *Biotechniques*, **1**, 204, 1983.
- 37 Malmros M.K., Gulbinski J. and Gibbs W.B., *J. Biosensors*, **3**, 465, 1986.

### Epichlorohydrin

### نکات ایمنی اپی کلروهیدرین

فرمول شیمیایی اپی کلروهیدرین  $C_2H_4ClO$  است. اپی کلروهیدرین مایعی بی رنگ و آتشگیر با واکنش پذیری زیاد است که بخار آن با هوا مخلوطهای منفجر شونده می سازد. بوی آن شبیه کلروفرم و دارای نقطه جوش  $115^{\circ}C$  و نقطه ذوب  $26^{\circ}C$  است. حین سوختن فزون، هیدروژن کلرید و کربن مونواکسید آزاد می شود. این ترکیب در برابر فلزاتی مانند روی و آلومینیم، هالیدهای فلزی بدون آب، اسیدها و بازهای قوی و مواد الکترولیت دار بسیار واکنش پذیر است.

معمولاً اپی کلروهیدرین از پروپن که به صورت آلیل کلرید کلردار شده است، تولید می گردد. آلیل کلرید توسط هیپوکلریت در آب کلردار می شود و مخلوطهایی از کلروهیدرینهای گلیسرول ایزومری تشکیل می دهد. اپی کلروهیدرین بعد از هیدروکلرزایی با قلیا، توسط تطهیر با بخار آب جدا می شود.

اپی کلروهیدرین به عنوان واسطه در تولید مواد بسیاری، به ویژه گلیسرول و رزینهای اپوکسی به کار می رود. این ماده در غلظتهای کمتر از  $40 mg/L$  در هوا و  $250 mg/m^3$  در آب توسط گاز کروماتوگرافی شناسایی می شود. آلوده شدن انسان در محل کار از راه تنفس یا تماس با پوست روی می دهد.

داده های محدودی در ارتباط با وجود اپی کلروهیدرین در هوای آزاد و محیط کار، و در آب و غذا در دسترس است. عمدتاً، سطوح این ماده در هوای محیط کار زیر  $18/9 mg/m^3$  است. اپی کلروهیدرین در مراحل تولید، کاربرد و دور ریختن در محیط آزاد می شود. انتقال اپی کلروهیدرین به غذا و آب آشامیدنی به دلیل مصرف آن به عنوان عامل ایجاد پیوند عرضی در مواد بسته بندی و رزینهای اپوکسی وجود دارد، ولی مقدار آن کم است.

اپی کلروهیدرین احتمالاً در تروپوسفر، نور تخریب می شود. در جریان هیدرولیز یا تبخیر سرعت حذف این ماده از آب یا محیطهای آبی زیاد است. معلوم شده که این ترکیب زیست تخریب پذیر است. زیست تجمع این ماده نامحتمل است و سمیت حاد آن در ارگانیسهای آبی از متوسط تا کم تغییر می کند.

اپی کلروهیدرین به سرعت از راه پوست، مسیر روده و به شکل بخار، از راه ششها جذب و در تمام بدن پخش می شود. آبکافت نخستین واکنش محتمل در مسیر سوخت و ساز اپی کلروهیدرین است و به تشکیل ۳ کلرو ۱ و ۶- پروپان دیول منجر می شود که سمیت کمتری دارد. مطالعات روی انسان و حیوانات اثر این ماده را بر سیستم عصبی مرکزی، دستگاه تنفسی، کبد، خون، چشم و پوست نشان می دهد. بخار اپی کلروهیدرین باعث التهاب چشم و دستگاه تنفسی می شود و تماس موضعی سوختگیهای وسیع پوستی را در پی دارد.

در موشها، اپی کلروهیدرین در پی تریزین زیر پوستی ایجاد سرطان پوست می کند و می تواند به عنوان آغازگری ضعیف هنگام استعمال روی پوست عمل کند. مطالعات همه گیر شناختی تا به امروز هیچ مدرکی مبنی بر تولید تومورهای خطرناک در بشر به دلیل قرار گرفتن در معرض اپی کلروهیدرین ارائه نمی دهد. ولی، داده های همه گیر شناختی تعداد کافی از مرگ و میرهای گزارش شده برای تشخیص پاسخ ضعیف سرطانزایی در اختیار نمی گذارد. بنابراین، قبل از یک نتیجه گیری نهایی، زمان مشاهده طولانیتری مورد نیاز است.

اپی کلروهیدرین در بیشتر آزمایشهای کوتاه مدت جهش زا گزارش شده است. وقتی لئوسیتهای کارگرانی که در معرض غلظتهای زیر  $18/9 mg/m^3$  این ماده قرار گرفته بودند، برای مشاهده انحرافات کروموزومی مورد آزمایش قرار گرفت نتایج متفاوتی به دست آمد.

این ترکیب موجبات عقیم شدن موشها و جوندگان نر را فراهم آورده است. ولی، مطالعات باروری در مورد کارگران مرد هیچ اثری بر سیستم تولید مثل آنها نشان نداده است. به علاوه، هیچ شواهدی مبنی بر آثار سمی روی نطفه و جنین یا ناقص الخلقه کردن به دست نیامده است.

بر اساس اطلاعات بالا می توان نتیجه گرفت که اپی کلروهیدرین در حیوانات جهش زا و سرطانزاست. بنابراین، در معرض این ماده نباید قرار گرفت و هنگام کار کردن با این ماده، پوشیدن لباسهای محافظ نفوذ ناپذیر و داشتن محافظهای تنفسی ضروری است. در این مورد، لاستیک و چرم مواد نامناسبی هستند. لباسهای آلوده باید تعویض و پوست نیز به دقت شسته شود.