

## واژه‌های کلیدی:

سامانه‌های تشکیل‌شونده درجا  
دارورسانی  
تبادل حلال  
PLGA

## سامانه‌های دارورسانی تشکیل‌شونده درجا

سعید بذرایی<sup>۱</sup>، حمید موبدی<sup>۲\*</sup>، آرزو مشاک<sup>۲</sup>، احمد جمشیدی<sup>۲</sup>

۱ تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، گروه سامانه‌های نوین دارورسانی

۲ تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، عضو هیئت علمی گروه سامانه‌های نوین دارورسانی

## چکیده ...

سامانه‌های دارورسانی تشکیل‌شونده درجا اخیراً توجه زیادی را به خود معطوف کرده‌اند. کاشتنتی‌های دارورسانی پس از تزریق شکل می‌گیرند و مزایای بسیاری دارند که می‌توان به دارورسانی متمرکز، کاربرد آسان، فعالیت پایدار دارو، کاهش عوارض جانبی مرتبط با رسانش منظم و هم‌چنین بهبود سازگاری و راحتی بیمار اشاره کرد. همه اینها سبب شده که شرکت‌های بزرگ داروسازی دنیا، برای پیش بردن این نوع سامانه‌های دارورسانی گام‌های عظیمی بردارند و علاقه‌ی خود را به آن نشان دهند. عوامل مختلفی از قبیل دما، pH، یون‌ها، و تغییر حلال در این روش مورد بحث قرار گرفته است. در این مقاله تنها در خصوص شکل‌گیری سامانه‌ها به روش تبادل حلال پرداخته شده است. اشکال اصلی این نوع سامانه‌ها، رهائش اولیه یا انفجاری آنهاست. به همین منظور در اینجا به طور کامل در مورد عوامل تأثیرگذاری که بر روی رهائش انفجاری و سایر راهبردهای مختلف اصلاح که به منظور کاهش رهائش انفجاری استفاده می‌شوند بحث می‌شود. کارایی استفاده از حلال‌های زیست‌سازگار مختلف و همچنین زیست‌تخریب‌پذیری و پایداری فرمول‌بندی مورد بحث قرار می‌گیرد.

\*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

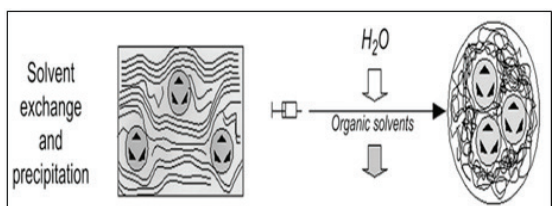
h.mobedi@ippi.ac.ir

## ۱ مقدمه

از دفع حلال و رسوب پلیمر. برای اولین بار سامانه‌های SPI توسط ریچارد دان و همکارش که در سال ۱۹۹۰ در Southern Research Institute مشغول به کار بودند به وجود آمد. در حقیقت این موسسه کارهای مقدماتی در ۱۹۸۰ به انجام رسانده بود، که روی گسترش سامانه‌های مخزنی SPI قابل تزریق برای معالجه بیماری‌های دندانی به کمک شیمی درمانی توجه داشت [۶].

## ۲ پلیمرهای مورد استفاده در سامانه‌های SPI

تعداد زیادی از پلیمرها به دلیل توانایی آن‌ها برای شکل‌گیری سامانه‌های دارو رسانی بر پایه SPI بررسی شده‌اند. پایداری فیزیکی و شیمیایی باید در انتخاب پلیمرها در نظر گرفته شود. این مسئله برای تولید سامانه‌های دارو رسانی پلیمری در مقیاس صنعتی الزامی است. تا حد زیادی پلیمرهای زیست تخریب پذیر سنتزی و زیست سازگار برای استفاده در SPI مورد توجه قرار گرفته‌اند. ویژگی برجسته این پلیمرها، غیر قابل حل بودن آن‌ها در آب است (یعنی طبیعت آب‌گریز آن‌ها) که امکان رسوب پلیمر و شکل‌گیری کاشتنی جامد را فراهم می‌کند [۷].



شکل ۱ تشکیل کاشتنی‌های SPI، تبادل حلال

سامانه‌های دارو رسانی کنترل شونده، توانایی تنظیم سرعت دارو رسانی، حفظ غلظت دارو در ناحیه درمانی برای مدت زمان طولانی و هدفمند کردن رسانش دارو را به بافت یا اندام خاصی دارند. از میان تعداد زیادی از سامانه‌های دارو رسانی کنترل شونده، سامانه‌های تشکیل شونده درجا، محبوبیت بسیار زیادی در طیف وسیعی از کاربردهای زیست پزشکی مانند ترمیم بافت، دارو رسانی، و Cell Encapsulation پیدا کرده است [۱].

قطعاً کار با این روش، این اجازه را می‌دهد که ماده‌ای با گرانی نسبتاً کم به بدن تزریق شود و سپس به شکل مخزنی شبه جامد، که می‌تواند رسانش دارو را برای مدت زمان طولانی در ناحیه درمانی نگه دارد جامد می‌شود [۲]. بسته به این که سازوکار تشکیل کاشتنی به چه شکل باشد، (In-Situ Forming) ISF می‌تواند به انواع مختلفی دسته‌بندی شود، از جمله سامانه‌های جدایی فازی (مثل سامانه‌های دارای پاسخ در مقابل حرارت، سامانه‌های با قابلیت تبادل حلال، و سامانه‌های حساس به pH)، سامانه‌های شبکه‌ای شونده (مثل سامانه‌های Photo-Initiated، شیمیایی یا فیزیکی)، و ژل‌های آلی (ارگانوزل) جامد شونده (مثل تغییر قابلیت حل شدن) [۳ و ۴]. از میان سامانه‌های مختلف در ISF ها، سامانه (Solvent Induced Phase Inversion) SPI مزایای بیشتری نسبت به دیگر انواع ISF دارد، به عنوان مثال: به وجود دمای بحرانی در سامانه‌های پاسخگو به دما، حضور یون در سامانه‌های حساس به بار و تغییر pH برای سامانه‌های حساس به pH در SPI ها برای شکل‌گیری کاشتنی نیازی نیست.

سامانه‌های SPI شامل پلیمر غیر محلول در آب هستند که در حلال آلی، محلول در آب و زیست سازگاری که دارو با آن ترکیب شده است حل می‌شود. هنگامی که این سامانه درون محیط آبی قرار می‌گیرد، حلال آلی از سامانه دفع می‌شود و آب به داخل سامانه نفوذ می‌کند. این تبادل حلال منجر به تغییر حالت از سل به ژل می‌شود که سبب رسوب پلیمر شده، کاشتنی شکل می‌گیرد، که به نوبه خود سرعت رهایش را کنترل می‌کند. (شکل ۱) [۵]. SPI با تعداد زیادی از عوامل مختلف در مقالات شناخته می‌شود، برای مثال (Non-solvent Induced Phase Inversion) NIPS، از بین بردن حلال، تبادل حلال، جدایی فازی مایع-مایع، تبادل حلال-ضد حلال، رسوب پس

## ۲-۱ حامل‌های پلیمری

پروفیل‌های رهایش مختلفی به دست آورند [۱۰]. در سامانه‌های بر پایه SPI شامل PLGA، برای رسانش تعداد گسترده‌ای از مولکول‌ها، از ریزمولکول‌های آب‌گریز یا آب‌دوست گرفته تا درشت‌مولکول‌های پروتئین- پپتید مثل Bupivacaine، Diltiazem، Leuprolideacetate، Busserelin acetate، Aspirin، N و Risperidone، ۱-altrexone، Fenretinide، Thymosin alpha و هورمون‌های رشد انسان استفاده می‌شود [۹].

## ۲-۲ حامل‌های غیر پلیمری

اخیراً حامل‌های زیست تخریب پذیر غیر پلیمری نیز در سامانه‌های دارورسانی بر پایه SPI در حال استفاده هستند. از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به ساکاروز استات ایزوبوتیرات (SAIB) اشاره کرد. SAIB از واکنش استری شدن ساکاروز با استیک انیدرید و ایزوبوتیریک انیدرید تولید می‌شود. این فرآورده مایع گرانبه و شفاف با وزن مولکولی بالا است [۱۱]. SAIB پیش از این به عنوان پایدارکننده غذایی مورد استفاده قرار می‌گرفت. با این حال از مخلوط کردن SAIB با مقدار کمی (حدود ۱۵ تا ۳۰ درصد) از حلال‌ها، مثل N-متیل-۲-پروپیلدون (NMP)، تری استین یا اتانول، ژلی با گرانبه کم و قابل تزریق به دست می‌آید. همانند سامانه‌هایی که پلیمر در آن‌ها شرکت داشت، زمانی که SAIB به بافت تزریق می‌شود، حلال از ماتریس چسبنده و گرانبه به بیرون نفوذ می‌کند. از جمله مزایای این سامانه‌ها هزینه اندک مواد در مقایسه با PLGA و سادگی تولید آن است. با این حال رهایش انفجاری محسوسی اتفاق می‌افتد که علت آن تأخیر زمانی بین تزریق و شکل‌گیری کاشتنی است [۱۲].

## ۳ حلال‌های مورد استفاده در سامانه‌های SPI

در سامانه‌های SPI از حلال‌های آلی که زیست تخریب پذیر و محلول در آب هستند، استفاده می‌شود. حلال‌ها باید به طور موثری در پلیمر حل شوند و همچنین با آب و مایعات درون بدن امتزاج پذیر باشند. قطبیت حلال باید در حدی باشد که حداقل ۱۰ درصد در آب حل شود (جدول ۱) [۱۳]. گرانبه‌های حلال هم نقش بسیار مهمی در شکل‌گیری کاشتنی‌های SPI ایفا می‌کند. به عنوان مثال در حلال‌های با گرانبه بالا، دارو با پلیمر تا حدود ۳۰ درصد ترکیب می‌شوند، و می‌توانند موجب دشواری‌هایی در زمان تزریق با سرنگ‌های نازک شوند. بنابراین گرانبه‌ها باید در محدوده‌ای قرار داشته باشد که برای تزریق مناسب باشد. قدرت حلال استفاده شده و میل آن به ترکیب با آب مستقیماً

پلیمرهای سنتزی، غیر قابل حل در آب، زیست تخریب پذیر یا زیست تخریب ناپذیر به طور معمول در سامانه‌های SPI استفاده می‌شوند. سامانه‌های زیست تخریب ناپذیر برای بیرون آوردن کاشتنی شکل گرفته از محل تزریق، به عمل جراحی نیاز دارند. به عنوان مثال استفاده از سامانه‌های زیست تخریب ناپذیر در درمان بیماری‌های شبکیه و عمل جراحی بعد از آن (برای بیرون آوردن کاشتنی) دارای عوارض جانبی هستند که با هم در ارتباط هستند. (به عنوان مثال تشکیل آب مروارید) [۸].

در مقابل، پلیمرهای زیست تخریب پذیر در بین عموم محبوبیت زیادی به عنوان کاشتنی تخریب شونده با تولید کردن محصولات غیر سمی مثل دی‌اکسیدکربن و آب پیدا کرده است. پلیمرهای زیست تخریب پذیر که به طور رایج در سامانه‌های SPI استفاده می‌شوند از پلی هیدروکسی اسید، پلی انیدرید و خانواده پلی ارتواسترها هستند. استرهای آلیفاتیک از خانواده پلی-آلفا-هیدروکسی اسید از قبیل پلی گلاکولیک اسید، پلی لاکتیک اسید، و PLGA که کو پلیمری از PGA و PLA است، بیشتر از بقیه رایج هستند. poly(lactide-ε-caprolactone)، poly(acrylic acid) co-caprolactone و مشتقات آن مثل PMA، PEG نیز قابلیت استفاده در سامانه‌های SPI را دارند [۹].

PLGA و PLA رایج‌ترین پلیمرها در ساختار سامانه‌های SPI هستند. PLGA تاریخچه طولانی در کاربردهای پزشکی دارد و در نخستین تلاش‌هایی که توسط Dunn و همکارانش انجام گرفت شرح داده شد [۶].

این کوپلیمر همچنین برای استفاده در فرآورده‌های تزریقی از سازمان غذا و دارو آمریکا تأییدیه دارد. دمای انتقال شیشه‌ای این کوپلیمر بالاتر از دمای فیزیولوژیک ۳۷ درجه است و این موضوع را می‌رساند که پیکربندی زنجیر سفت دارد، بنابراین مقاومت مکانیکی خوبی در دمای محیط دارد.

جمشیدی و همکارانش مشاهده کردند زمانی که نسبت مونومر لاکتیک اسید کاهش می‌یابد، Tg کاهش می‌یابد. در دسترس بودن PLGA در انواع مختلف تجاری از قبیل نسبت لاکتاید به گلاکولاید و وزن مولکولی، محبوبیت استفاده از آن را افزایش داده است، چراکه این قابلیت‌ها به محققان اجازه می‌دهد که

## ۴ سازوکارهای مختلف تشکیل کاشتنی‌های SPI

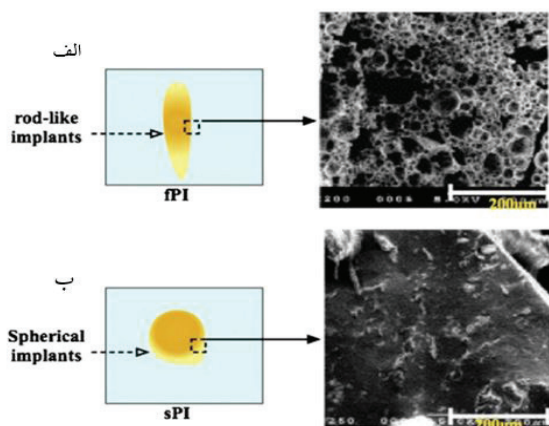
به دو سازوکار کلی برای تشکیل کاشتنی‌های SPI اشاره شده است. این دو سازوکار در سرعت وارونگی فازی متفاوت هستند. به عنوان مثال تزریق سریع SPI موجب تشکیل کاشتنی‌هایی به شکل میله‌ای می‌شود. این در حالی است که در صورت تزریق آهسته، کاشتنی‌های کروی شکل به وجود می‌آید [۱۶].

### ۴-۱ کاشتنی‌های با شکل گیری سریع (fPI)

سامانه‌هایی که تحت عنوان سامانه‌های شکل گیری سریع کاشتنی (در حدود ثانیه تا دقیقه) وجود دارند، منجر به تشکیل کاشتنی به صورت غشای نازک و متخلخل می‌شوند (شکل ۲-الف). این تغییر شکل به خاطر ماهیت قوی و آب‌دوست حلال است. وقتی که میل به ترکیب حلال با ضد حلال زیاد می‌شود، سرعت تغییر فاز از سل به ژل نیز افزایش می‌یابد. سامانه‌های fPI دارای گرانیوی کم و در نتیجه نیازمند نیروی کمتری برای تزریق هستند. این سامانه‌ها همچنین زیست سازگاری بهتری به دلیل طبیعت آب‌دوست حلال‌ها دارند [۱۷].

### ۴-۲ کاشتنی‌های با شکل گیری آهسته (SPI)

نوع دیگری از سامانه‌ها، کاشتنی‌های با شکل گیری آهسته (از چند ساعت تا چند روز) هستند. حلال‌های مورد استفاده در این سامانه‌ها دارای ماهیت ضعیف‌تر و آب‌گریز هستند. بنابراین تشکیل کاشتنی و ژل شدن با سرعت کمتری اتفاق می‌افتد. بر خلاف سامانه‌های fPI، کاشتنی همگنی با تعداد



شکل ۲ تصویر SEM، (الف) کاشتنی‌های fPI و (ب) کاشتنی‌های SPI.

جدول ۱- ویژگی‌های حلال‌های رایج مورد استفاده در تهیه SPI. اطلاعات از Sigma-Aldrich گرفته شده است.

حلال	نوع	مشخصه فیزیکی	حلالیت در آب (گرم/لیتر)	Tm (°C)	Tb (°C)
NMP	* HP	مایع بی‌رنگ	کاملاً امتزاج-پذیر	-۲۴	۲۰۲
DMSO	HP	مایع بی‌رنگ	کاملاً امتزاج-پذیر	۱۹	۱۸۹
Triacetin	** HO	مایع بی‌رنگ	۶۱/۲	۳	۲۵۸ ۲۶۰
Ethyl benzoate	HO	مایع بی‌رنگ	انحلال محدود	-	۲۱۲
Benzyl benzoate	HO	مایع بی‌رنگ	۱۵/۴	۲۰	۳۲۳ ۲۳۴
Benzyl alcohol	HP	مایع بی‌رنگ	۳۳	-۱۳	۲۰۳ ۲۰۵
PEG500 DME	HP	مایع قهوه‌ای روشن	کاملاً امتزاج-پذیر	-۲۳	>۲۵۰

\* آب‌دوست \*\* آب‌گریز

با ماهیت وارونگی فازی و شکل گیری کاشتنی رابطه دارد. به عنوان مثال، حلال‌هایی که میل به ترکیب شدن زیادی با آب دارند وارونگی فازی سریع از خود نشان می‌دهند (fPI)، به عنوان مثال حلال‌های NMP و DMSO در این دسته قرار دارند. حلال‌های آب‌گریز، وارونگی فازی آهسته‌ای دارند (SPI)، مانند اتیل بنزوات و تری استین. تحقیقات نشان داده حلال‌هایی که قابلیت انحلال در آب آن‌ها زیر ۷٪ وزنی باشد، منجر به آزاد سازی آهسته‌تر دارو می‌شوند، چراکه جذب آب کمتری دارند [۱۴].

در مقالات، حلال‌های مختلفی در تهیه SPI استفاده شده است، اما با این حال در سامانه‌های SPI به طور رایج از NMP و DMSO استفاده می‌کنند و این هم به خاطر خواص دارویی آن‌ها نسبت سایر حلال‌ها است. تحقیقات برای یافتن حلال‌های جدید برای استفاده در SPI در حال انجام است که عوامل مختلفی در آن دخیل هستند، از جمله آن‌ها می‌توان به حلالیت پلیمر، میزان سمیت، پایداری، زیست سازگاری و ... اشاره کرد [۱۵].

تغییر فاز در کاشت‌نی‌های SPI می‌شود. همین مسئله سبب می‌شود که سرعت رهایش کاهش پیدا کند.

• گروه‌های انتهایی پلیمر: وقتی از پلیمرها در سامانه‌های SPI استفاده می‌کنیم، گروه‌های عاملی انتهایی نقش بسیار مهمی را در پروفیل رهایش ایفا می‌کنند.

• نسبت مونومرها: کوپلیمرهایی مثل PLGA در سامانه‌های SPI استفاده گسترده‌ای دارند، به منظور بهینه کردن و اصلاح رهایش، این امکان وجود دارد که نسبت مونومرها در پلیمر را تغییر دهیم. PLGA کوپلیمری است که از مونومر لاکتیک اسید و گلاکولیک اسید تشکیل شده است و این امکان وجود دارد که با تغییر دادن ترکیب درصد این دو مونومر، خواص متفاوتی در این کوپلیمر به وجود آوریم. طبق مطالعات انجام شده، کشتش آب به درون سامانه با کاهش تعداد مونومرهای لاکتیک اسید و درعین حال افزایش مونومرهای گلاکولیک اسید افزایش می‌یابد. این مسئله به خاطر این است که پیوندهای استری برای تبدیل شدن به گروه‌های متیل در لاکتیک اسید، بیشتر در دسترس قرار می‌گیرند.

به عنوان مثال PLGA که شامل ۸۵ درصد لاکتیک اسید و ۱۵ درصد گلاکولیک اسید است، تقریباً ظرف مدت ۵ ماه تخریب می‌شود، ولی PLGAی که حاوی ۵۰ درصد از هر کدام از مونومرهاست، به طور تقریبی به زمانی در حدود ۲ ماه برای تخریب در محیط آب دوست نیاز دارد.

• بلورینگی پلیمر: بیشتر مطالعات در زمینه رهایش از سامانه‌های تزریقی SPI، بروی پلیمرهای آمورف نظیر PLGA انجام می‌گیرد. سامانه تزریقی که از پلیمر بلوری شونده استفاده می‌کند باید در ابتدا به صورت آمورف باشد تا در هنگام تزریق مشکلی را به وجود نیارد و به راحتی تزریق شود، همچنین پس از تزریق به سرعت، بلوری شود [۲۰-۲۲].

• افزودنی‌ها: افزودنی‌ها بیشتر به عنوان اصلاح‌کننده الگوی رهایش مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما مزیت‌های دیگری از جمله چسبندگی زیستی خوبی نیز دارند. به عنوان مثال، پلی وینیل پیرولیدون با افزایش سرعت شکل‌گیری سامانه موجب اصلاح نرخ رهایش دارو می‌شود. کمک حلال‌هایی که امتزاج‌پذیری کمی با آب دارند، (همانند گلیسرول، اتیل هپتانوات، تری‌استین) به شکل‌گیری تعداد کمتری حفره در کاشت‌نی کمک می‌کنند در نتیجه، نرخ رهایش دارو و رهایش انفجاری کاهش می‌یابد [۲۳].

• دارو: از داروهای مختلفی در تهیه این سامانه‌ها استفاده می‌شود. برای رهایش بهتر دارو، مطالعه بر روی مشخصات

محدودی از حفرات تشکیل می‌دهند (شکل ۲-ب). تخلخل کم موجب می‌شود که رهایش دارو از این کاشت‌نی‌ها با سرعت کمتری نسبت به سامانه‌های fPI اتفاق بیفتد، همچنین رهایش انفجاری هم کاهش می‌یابد [۱۷].

## ۵ رهایش برون‌نی در سامانه‌های SPI

قابلیت سامانه‌های SPI در رهایش پایدار سبب شده که تحقیقات بسیار زیادی در این زمینه انجام گیرد. با تزریق در محیط آبی، سامانه به شکل کاشت‌نی پلیمری که رهایش دارو را در مدت زمان تعریف شده انجام می‌دهد در می‌آید. برای رهایش دارو از سامانه‌هایی که بر پایه PLGA هستند، سه روش اصلی وجود دارد که عبارتند از:

• انتقال از طریق مجاری پر شده از آب

• انتقال از طریق پلیمر

• انتقال از طریق انحلال پلیمرهای محصور شده

پروتئین‌ها و پپتیدها از طریق حفره‌های پر از آب آزاد می‌شوند. چرا که این مولکول‌ها دارای ماهیت آب‌دوست و اندازه بزرگ هستند و مولکول‌های آب‌گریز از طریق فاز پلیمری آزاد می‌شوند [۱۸].

رهایش طولانی مدت دارو از سامانه، از سینتیک درجه صفر تبعیت می‌کند. به طور کلی پروفیل رهایش دارو از کاشت‌نی‌های SPI را می‌توان در فرآیندی سه مرحله‌ای تشریح کرد:

• رهایش انفجاری و ناگهانی دارو به مدت زمانی که دارو تزریق می‌شود و طول می‌کشد تا کاشت‌نی شکل بگیرد نسبت داده می‌شود.

• نفوذ آهسته که رهایش مولکول‌های داروی حبس نشده در ماتریس را تسهیل می‌کند.

• تخریب ماتریس پلیمری که سبب می‌شود وزن مولکولی پلیمر به پایین‌ترین حد بحرانی خود برسد. همچنین فرسایش یا تخریب سبب می‌شود رهایش سریع در پروفیل اتفاق بیفتد.

سرعت رهایش دارو را می‌توان به عواملی چون وزن مولکولی پلیمر، غلظت محلول پلیمری، افزودنی‌های سامانه و آب‌دوست یا آب‌گریز بودن حلال و محلول نسبت داد [۱۹]. چند مورد از عوامل تأثیرگذار بر رهایش در سامانه‌های ISF عبارتند از:

• وزن مولکولی پلیمر: هرچه وزن مولکولی بیشتر باشد، رهایش از سامانه‌های SPI سخت‌تر انجام می‌گیرد.

• غلظت پلیمر: افزایش غلظت پلیمر سبب کاهش سرعت

هستند، چرا که این زیست تخریب پذیری موجب می شود که کاشتنی شکل گرفته کم کم تجزیه شده، نیازمند عمل جراحی برای خارج کردن از بدن نباشد. بیشتر کاشتنی های پلیمری، زیست تخریب پذیرند. تخریب پلیمرها به دو روش آبکافت یا اکسایش انجام می شود. تخریب با سازوکار آبکافت، فرایند نسبتاً سریعی است که برخی عوامل از جمله pH محیط، نوع پیوندهای شیمیایی، درصد ترکیب کوپلیمر، نوع دارو و کشش آب به داخل بر آن تأثیرگذارند. تخریب به روش اکسایش به خودی خود، فرایندی آهسته است. علاوه بر سازوکار تخریب کاشتنی، عوامل دیگری چون آب دوستی یا آب گریزی، پایداری، واکنش پذیری و رفتار تومری نیز نقش بسیار مهمی در زیست تخریب پذیری کاشتنی ها ایفا می کنند. همچنین باید خواص فیزیکی - شیمیایی پلیمر را هم در نظر بگیریم (مانند وزن مولکولی، PDI، دمای ذوب)، به علاوه می بایست به ریخت شناسی کاشتنی شکل گرفته هم توجه خاصی داشت.

در جدول ۲ برخی از خواص فیزیکی - شیمیایی پلیمرهای رایج در سامانه های SPI نشان داده شده است. پلی استرها دارای نیمه عمر تقریبی در حدود ۳/۳ سال هستند و با سازوکار آبکافت تخریب می شوند [۲۱].

## ۸ زیست سازگاری کاشتنی های SPI

بی خطر بودن این سامانه ها به دلیل این که در بدن استفاده می شوند، بیشترین اهمیت را دارد. فرهنگ لغت پزشکی Dorland، تعریف بی خطر بودن را اینگونه بیان می کند: " میزان کیفی نداشتن اثر سمی یا مضر در سامانه های زیستی." چون در سامانه های SPI از ترکیبات مختلفی استفاده می شود، زیست سازگاری باید هم برای تک تک اجزا و هم برای کل مجموعه بررسی شود [۲۶].

به عنوان مثال از پلیمر PLGA بیش از ۳۰ سال است که با نام های تجاری Dexon® و Vicryl® برای نخ بخیه استفاده می شود و زیست سازگاری و امنیت بسیار درخشانی نیز نشان داده است. این پلیمر درون بدن توسط آب و دی اکسید کربن تخریب می شود و توسط سامانه متابولیک بدن دفع می شود [۲۷].

دارو نظیر وزن مولکولی، حلالیت و اندازه ذرات در مطالعات قبل از تهیه SPI، الزامی است. داروهای آب دوست رهایش سریع تری نسبت به داروهای آب گریز نشان می دهند. نفوذ داروهای آب گریز می تواند از نفوذ آب به درون کاشتنی ممانعت به عمل آورد، بنابراین رهایش دارو آهسته تر صورت می گیرد. داروهای اسیدی یا طبیعی ممکن است در زمان رهایش به شکل بلور رسوب کنند. از سوی دیگر داروهای پایه ای برهم کنش یونی قوی با پلیمرهای دارای گروه انتهایی کربوکسیل ایجاد می کنند. بنابراین فرسایش فاز زمینه تحت تأثیر قرار می گیرد. هر دارو بسته به ماهیت شیمیایی یا مقدار آن در سامانه ممکن است سبب کاهش یا افزایش تخریب پلیمر شود. به عنوان مثال، رهایش انفجاری بیشتر و بارگذاری کمتر در داروهای آب دوست نسبت به آب گریز مشاهده شده است که نشان می دهد آب گریزی دارو می تواند سبب کاهش رهایش انفجاری شود. ترکیب دارو با بتا-سیکلو دکسترین موجب کاهش رهایش انفجاری اولیه می شود. به علاوه، به علت تخلخل زیاد سامانه، و آب گریزی PLGA سامانه حاوی مقادیر بیشتر از بتا-سیکلو دکسترین رهایش داروی بیشتری نشان داد [۲۴].

## ۶ پایداری سامانه های SPI

محصولات دارویی برای اینکه در سراسر دنیا وارد فروشگاه ها شوند، نیازمند انجام آزمون های بسیار جدی در زمینه پایداری هستند. ضد حلال هایی هم که در سامانه های SPI استفاده می شوند، از این قضیه مستثنا نیستند. SPI از تعداد زیادی از اجزا تشکیل شده است که هر کدام از آن ها می توانند نقش بزرگی در پایداری و کارایی سامانه داشته باشند. مسئله اصلی، پایداری پلیمر و زیست سازگاری حلال و دارو است. علاوه بر این، افزودنی های سامانه نیز نقش مهمی در مسئله پایداری دارند [۲۵].

## ۷ زیست تخریب پذیری سامانه های SPI

کاشتنی های تزریقی به جهت این که نیاز به هیچ گونه عمل جراحی برای دارورسانی ندارند بسیار سودمند هستند. زیست تخریب پذیری کاشتنی ها هم به همین اندازه مهم



سرطان پروستات به صورت زیر پوستی استفاده می‌شود و از داروی لوپرولاید در آن استفاده شده است. سامانه‌های بر پایه جدایی فازی از روش خروج حلال، کاربرد زیادی در رسانش داروها از ریزمولکول‌ها (همانند لیدوکائین، آسپرین) تا پپتیدها و پروتئین‌ها دارند.

فناوری **Atrigel®** که توسط دان و همکارانش معرفی شد، پلیمر را به صورت محلول در حلال آلی که با آب امتزاج‌پذیر باشد قرار می‌دهد. حلال‌ها شامل N-متیل-۲-پیرولیدون، دی متیل سولفوکساید، پروپیلن گلیکول، استون، تترا هیدروفوران، ۲-پیرولیدون، اتیل استات، گلیکوفورول و یا پلی اتیلن گلیکل با وزن مولکولی کم هستند. در جدول ۳، تعدادی از فرآورده‌های تجاری و کاربرد آن‌ها نشان داده شده است [۲۸].

جدول ۳- فرآورده‌های تشکیل‌شونده درجا تجاری شده یا در حال توسعه

وضعیت فرآورده	شرکت	دارو	محصول	روش تشکیل سامانه
FDA	Sanofi-Aventis	لوپرولاید استات	Eligard® (Atrigel® technology)	جدایی فازی در اثر تبادل حلال
FDA	Tolmar	داکسی سایکلین	Atridox® (Atrigel® technology)	
NDA	Durect	بوپرواکائین	POSIDUR™ (SABER™ technology)	
فاز ۱	Durect	ریسپریدون	Relday™ (SABER™ technology)	القاء حرارتی
فاز ۲	BTG	پاکلیتاکسل	Oncogel® (ReGel® technology)	

## ۱۰ نتیجه گیری

نیاز به سامانه‌های نوین دارو رسانی همچنان رو به افزایش است. مزایای رهایش دارو، روش‌های استفاده و همچنین مقبولیت توسط بیمار، به عنوان نیروی محرکه

جدول ۲- خواص برخی از پلیمرهای رایج در سامانه‌های SPI.

پلیمر	Tm (°C)	Tg (°C)	زمان تخریب (ماه)	نوع و محصول تخریب
PGA	۲۳۰-۲۲۵	۴۰-۳۵	۶-۱۲	آبکافت- GA
PLA	۱۷۸-۱۷۳	۶۵-۶۰	>۲۴	آبکافت- L-LA
Poly (D,L lactic acid)	آمورف	۶۰-۵۵	۱۲-۱۶	آبکافت- D,L LA
PLGA (۱۵/۸۵)	آمورف	۵۵-۴۵	۱-۶	آبکافت- D,L GA و LA
PCL	۶۳-۵۸	۶۰-۶۵	>۲۴	آبکافت- کاپوریک اسید
PPF	آمورف	*۳۱/۹	چندین ماه	آبکافت- فوماریک اسید و پروپیلن گلیکول
PLEC	-	-	هفته‌ها تا ماه‌ها	آبکافت- CL و D,L LA
PEC	-	-	هفته‌ها تا ماه‌ها	اکسایش- اتیلن کرینات

\* برای وزن مولکولی بی‌نهایت.

زمانی که از زیست‌سازگاری سامانه‌های تشکیل شونده در محل صحبت می‌شود، حلال‌های آلی به عنوان مهم‌ترین جزء در ایجاد مشکل به شمار می‌آیند. NMP و DMSO رایج‌ترین حلال‌های آلی مورد استفاده در سامانه‌های تشکیل شونده در محل هستند و هر دوی آن‌ها سمیت سامانه‌ای کمی دارند. برای حلال NMP میزان دوز مجاز LD<sub>۵۰</sub> برای موش، بالای ۴ گرم/کیلوگرم و برای حلال DMSO، این مقدار برابر ۱۲ گرم/کیلوگرم است [۹].

## ۹ فرآورده‌های تجاری

از میان روش‌های مختلف ایجاد سامانه‌های تشکیل شونده در محل، روش تبادل حلال تاکنون در اکثر فرآورده‌های تجاری به کار رفته است. به عنوان مثال، محصول **Atridox®** که برای رسانش داروی داکسی سایکلین برای دندان استفاده می‌شود. همچنین فرآورده **Eligard®** که به منظور درمان

آن‌ها شده است. محققان و همچنین شرکت‌های داروسازی هم اکنون بر توسعه استفاده از سامانه‌های پلیمری ترکیبی متمرکز شده اند که می‌تواند نقش بسیار مهمی در طراحی سامانه‌های مختلف با کارکردهای متفاوت و نیز افزایش مدت زمان رهایش دارو داشته باشد. با این وجود هنوز تعداد اندکی از محصولات بر پایه این سامانه‌ها به بازار معرفی شده است و پیش‌بینی می‌شود در چند سال آینده رشد زیادی را در این زمینه شاهد باشیم.

قوی برای رشد روز افزون این سامانه‌ها به شمار می‌آید. سامانه‌های تشکیل‌شونده در محل برتری‌های زیادی نسبت به سامانه‌های بر پایه میکروکره دارند که از جمله آن‌ها می‌توان به سهولت در تولید، زیست سازگاری، الگوی رهایش دلخواه و همچنین قابلیت استفاده از داروهای آب‌گریز و آب‌دوست، پروتئین‌ها و پپتیدها اشاره کرد. همچنین زیست تخریب پذیری و زیست سازگاری پلیمرهای مورد استفاده در این سامانه‌ها از یک سو و زیست سازگاری حلال‌های آلی مورد استفاده از سوی دیگر باعث اهمیت

## مراجع

- Lendlein A., Shastri V.P., "Stimuli-Sensitive Polymers", *Adv. Mater.* 22, 3344–3347, **2010**.
- Hatefi A., Amsden B., "Biodegradable Injectable in-situ Forming Drug Delivery Systems", *J. Control. Release* 80, 9–28, **2002**.
- Abashzadeh S., Dinarvand R., Sharifzadeh M., Hassanzadeh G., Amini M., Atyabi F., "Formulation and Evaluation of an In-situ Gel Forming System for Controlled Delivery of Triptorelin Acetate", *Eur. J. Pharm. Sci.* 4, 514–521, **2011**.
- Gil E., Hudson S., "Stimuli-Responsive Polymers and Their Bio Conjugates", *Prog. Polym. Sci.* 29, 1173–1222, **2004**.
- Renard P., Jordan O., Faes A., Petri-Fink A., Hofmann H., Ru D., Bosman F., "The In-vivo Performance of Magnetic Particle-Loaded Injectable, In-situ Gelling, Carriers for The Delivery of Local Hyperthermia", *Biomaterials* 31, 691–705, **2010**.
- Dunn R.L., English J.P., Cowsar D.R., Vanderbilt D.P., "Biodegradable in-Situ Forming Implants and Methods of Producing the Same", *US Patents* 4,938,763, **1990**.
- Matschke C., Isele U., Van Hoogevest P., Fahr A., "Sustained-Release Injectable Formed In-situ and Their Potential Use for Veterinary Products", *J. Control. Release* 85, 1–15, **2002**.
- DesNoyer J.R., McHugh A.J., "Role of Crystallization in The Phase Inversion Dynamics and Protein Release Kinetics of Injectable Drug Delivery Systems", *J. Control. Release* 70, 285–294, **2001**.
- Thakur RR, McMillan HL, Jones DS. "Solvent Induced Phase Inversion-Based In-situ Forming Controlled Release Drug Delivery Implants", *J. Control. Release* 176, 8–23, **2014**.
- Jamshidi K., Hyon S.-H., Ikada Y., "Thermal Characterization of Poly Lactides", *Polymer* 29, 2229–2234, **1988**.
- Lee J., Jallo G.I., Penno M.B., Gabrielson K.L., Young G.D., Johnson R.M., Rampersaud C., Carson BS., Guarnieri M., "Intracranial Drug-Delivery Scaffolds: Biocompatibility Evaluation of Sucrose Acetate Isobutyrate Gels", *Toxicol. Appl. Pharma-*



col. 215, 64–70, **2006**.

12. Lin X., Yang S., Gou J., Zhao M., Zhang Y., Qi N., He H., Cai C., Tang X., Guo P., “A Novel Risperidone- Loaded SAIB-PLGA Mixture Matrix Depot with a Reduced Burst Release: Effects of Solvents and PLGA on Drug Release Behaviours In-vitro/ In-vivo”, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 23,443–455, **2012**.

13. Dunn R.L., English J.P., Cowsar D.R., Vanderbilt D.D., “Biodegradable In-situ Forming Implants and Methods of Producing the Same”, *US Patent* 5,278,202, **2004**.

14. Brodbeck K.J., Gaynor-Duarte A.T., Shen T., “Gel Composition and Methods”, *US Patent* 6,130,200, **2000**.

15. Chern R.T., Zingerman J.R., “Liquid Polymeric Compositions for Controlled Release of Bio Active Substances”, *US Patent* 10/753,724, **2004**.

16. Schoenhammer K., Petersen H., Guethlein F., Goepferich A., “Poly (Ethylene Glycol)500 Dimethyl Ether as Novel Solvent for Injectable In-situ Forming Depots”, *Pharm.Res.* 26, 2568–2577, **2009**.

17. Raman C., McHugh A.J., “A Model for Drug Release from Fast Phase Inverting Injectable Solutions”, *J. Control. Release* 102, 145–157, **2005**.

18. Fredenberg S., Wahlgren M., Reslow M., Axelson A., “The Mechanisms of Drug Release in Poly (Lactic-co-Glycolic Acid)- Based Drug Delivery Systems- A Review”, *Int. J. Pharm.* 415, 34–55, **2011**.

19. Zare M., Mobedi H., Barzin J., Mivehchi H., Jamshidi A., Mashayekhi R., “Effect of Additives on Release Profile of Leuprolide Acetate in An In-situ Forming Controlled- Release System: In-vitro Study”, *J. App. Polym. Sci.* 107, 3781–3787, **2008**.

20. Omelczuk M.O., McGinity J.W., “The Influ-

ence of Polymer Glass Transition Temperature and Molecular Weight on Drug Release from Tablets Containing Poly (DL-Lactic Acid)”, *Pharm. Res.* 9, 26–32, **1992**.

21. Göpferich A., “Polymer Degradation and Erosion: Mechanisms and Applications”, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 42, 1–11, **1996**.

22. Miyajima M., Koshika A., Okada J., Ikeda M., Nishimura K., “Effect of Polymer Crystallinity on Papaverine Release from Poly (L-Lactic Acid) Matrix”, *J. Control. Release* 49, 207–215, **1997**.

23. Juvekar S., Kathpalia H., “Solvent Removal Precipitation Based In-situ Forming Implant for Controlled Drug Delivery in Periodontitis”, *J. Control. Release.* **2017**.

24. Rahimi M., Mobedi H., Behnamghader A., In-situ Forming Poly (Lactic Acid-co-Glycolic Acid) Implants containing Leuprolide Acetate/ $\beta$ -cyclodextrin Complexes: Preparation, Characterization, and In-vitro Drug Release, *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.* 65, 75-84, **2015**.

25. Dong W.Y., Körber M., López V. Esguerra, Bodmeier R., “Stability of Poly (D, L Lactide-co-Glycolide) and Leuprolide Acetate in In-situ Forming Drug Delivery Systems”, *J. Control. Release* 115, 158–167, **2006**.

26. Astaneh R., Erfan M., Barzin J., Mobedi H., “Effects of Ethyl Benzoate on Performance, Morphology, and Erosion of PLGA Implants Formed In-situ”, *Adv. Polym. Technol.* 2717–26, **2008**.

27. Lee S.S., Hughes P., Ross A.D., Robinson M.R., “Biodegradable Implants for Sustained Drug Release in The Eye”, *Pharm. Res.* 27, 2043–2053, **2010**.

28. Kempe S., Mäder K., “In-situ Forming Implants- An Attractive Formulation Principle for Parenteral Depot Formulations” , *J. Control. Release* 161, 668–679, **2012**.