

مروری بر مدل سازی و شبیه سازی رهایش دارو از هیدروژل

حمیدرضا غفوری طالقانی، حامد سلیمی کناری*
مازندران، دانشگاه مازندران، دانشکده فنی و مهندسی، گروه مهندسی شیمی

چکیده ...

امروزه پیشرفت های فراوانی در ارتباط با فناوری های انتقال و رهایش کنترل شده دارو صورت گرفته است. حامل های نوین رهایش دارو بر پایه پلیمر، با هدف تأمین نیازهای روزافزون در زمینه های دارویی و پزشکی، طراحی و ساخته شده اند. هدف از این مطالعه ارائه دید کلی از اصول بنیادی و روش های مدل سازی رهایش دارو از سامانه های هیدروژلی است. مدل سازی ریاضی با شناسایی عامل های کلیدی و سازوکارهای مولکولی رهایش، نقش مهمی در تسهیل طراحی سامانه های دارورسانی، ایفا می کند. در این مقاله، ابتدا به نقش برجسته هیدروژل ها در رهایش کنترل شده، سازوکار رهایش مولکولی و معیارهای طراحی هیدروژل برای کاربردهای رهایش کنترل شده، پرداخته می شود. سپس چندین سازوکار برای توصیف رهایش مولکولی از سامانه های پلیمری هیدروژل از جمله رهایش کنترل شده با نفوذ، تورم و رهایش کنترل شده شیمیایی توضیح داده می شود. همچنین هندسه دستگاه، مفروضات و محدودیت ها و معادلات به دست آمده برای هر کدام از سامانه ها آورده شده است. بخش پایانی مقاله بر سامانه های هیدروژلی در حال ظهور و چالش های مرتبط با مدل سازی این سامانه ها متمرکز شده است.

واژه های کلیدی:

هیدروژل
رهایش دارو
مدل سازی
رهایش کنترل شده

*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

h.Salimi@umz.ac.ir

۱ مقدمه

زمینه تولید شده است [۳]. هیدروژل را می‌توان از پلیمرهای طبیعی نظیر کیتوسان، آلژینات، فیبرین و ... یا پلیمرهای مصنوعی مانند وینیل استات، آکرلیک اسید، هیدروکسی اتیل متاکریلات و ... تهیه کرد. هیدروژل‌هایی که از پلیمرهای طبیعی ساخته می‌شوند زیست‌سازگار هستند اما ممکن است خواص مکانیکی خوبی نداشته باشند [۴].

۳ انواع هیدروژل

هیدروژل‌ها بر اساس ویژگی‌ها و خواص فیزیکی و کاربردی که دارند طبقه‌بندی می‌شوند. از نظر نوع کاربرد، هیدروژل‌ها را می‌توان به سه دسته کلی: هیدروژل‌های هوشمند، هیدروژل‌های زیست‌سازگار و هیدروژل‌های بالینی تقسیم‌بندی کرد.

هیدروژل‌های هوشمند، هیدروژل‌های پاسخ‌گو به تحریک‌های خارجی مانند pH، دما و ... هستند. پاسخ هیدروژل‌های هوشمند عموماً از طریق افزایش یا کاهش میزان تورم و در نتیجه تغییر حجم هیدروژل صورت می‌گیرد. این خصوصیت در صنایع پزشکی و دارویی بسیار کاربردی و تأثیرگذار است.

هیدروژل‌های زیست‌تخریب‌پذیر، زمانی که تحت شرایط محیطی قرار می‌گیرند، به تدریج تخریب می‌شوند. این نوع هیدروژل‌ها در مهندسی بافت و طراحی جایگزین‌های بافت‌ها کاربرد فراوانی داشته، نیاز به جراحی‌های اضافی برای بازبازی ژل کاشته شده را از بین می‌برند. سازوکار تخریب این هیدروژل‌ها متفاوت است. برخی از آن‌ها از طریق آبکافت و برخی دیگر به وسیله آنزیم تخریب می‌شوند [۵].

یکی از ضعف‌های استفاده از هیدروژل‌های مصنوعی و برخی از هیدروژل‌های طبیعی برای کاربردهای بالینی، این است که این هیدروژل‌ها دارای بخش‌های زیستی تشخیصی نیستند و نمی‌توانند در فعالیت‌های سلولی تأثیرگذار باشند. برای رفع این مشکل، می‌توان از بخش‌های زیستی مانند آرژینین-گلیسین-آسپارتیک اسید (Arginine-Glycine-Aspartic Acid) و تری پتید برگرفته شده از فیبرونکتین (Fibronectin) در زنجیره‌های پلیمری منفعل استفاده کرد تا هیدروژل‌های زیست‌فعال برای کاربردهای مهندسی بافت ساخته شود [۶]. حضور این لیگاندهای زیست‌فعال در زنجیره اصلی هیدروژل می‌تواند باعث افزایش کارایی آن، به خصوص در زمینه زیست‌پزشکی شود.

روش‌های گوناگونی از گذشته تا کنون برای دارورسانی به نقاط مختلف بدن ارائه شده است. دارورسانی از طریق سامانه گوارشی، مخاط، انتقال دارو از طریق بینی و سامانه‌های تزریقی و تنفسی و ... از جمله این روش‌ها است. هر کدام از این روش‌ها مزایا و معایبی دارند. امروزه سامانه‌های دارورسانی هوشمند کاربردهای زیادی در زمینه علوم و مهندسی داروسازی دارند. در تهیه این سامانه‌ها اغلب از مواد پلیمری و هیدروژل‌های هوشمند استفاده می‌شود. به منظور دستیابی به رهایش دقیق و کنترل‌شده دارو، طراحی هوشمند شبکه پلیمری و مدل‌سازی دقیق الگوی رهایش دارو بسیار لازم و ضروری است. در این مقاله پیشرفت‌های اخیر در توسعه مدل‌های ریاضی برای پیش‌بینی کمی رهایش دارو از سامانه‌های پلیمری از جمله هیدروژل و نقش اساسی این مدل‌ها، در طراحی سامانه‌های دارورسانی جدید مورد بررسی قرار می‌گیرد.

بر اساس مشخصات فیزیکی یا شیمیایی پلیمر، انواع مختلف فرآیندهای انتقال جرم می‌تواند در کنترل رهایش دارو نقش داشته باشد که ممکن است شامل نفوذ آب به سامانه، نفوذ دارو به خارج از سامانه، انحلال دارو، تورم پلیمر، فرسایش ماتریس اولیه، اثرات اسمزی و پدیده‌های مختلف دیگر باشد [۱]. اگر چند مورد از این فرآیندها به ترتیب رخ دهد، فرایندی که بسیار آهسته‌تر از بقیه باشد، مرحله محدودکننده سرعت برای کل توالی محسوب می‌شود. بنابراین، شرح ریاضی سرعت یا نرخ رهایش دارو را می‌توان بسیار ساده‌تر بیان کرد و تنها آهسته‌ترین مرحله انتقال جرم در نظر گرفته شود. انتقال جرم به وسیله نفوذ تقریباً همیشه در کنترل رهایش دارو نقش دارد. در موارد مختلف، نفوذ دارو، مرحله غالب است و در دیگر موارد دارای نقش اندکی است [۲].

۲ تعریف هیدروژل

هیدروژل‌ها شبکه‌های پلیمری سه بعدی هستند که توانایی جذب مقدار زیادی از آب را داشته و به دلیل اتصال عرضی شیمیایی یا فیزیکی، در محلول‌های آبی، نامحلول هستند. هیدروژل‌ها کاربردهای زیادی در صنایع غذایی، دارویی، پزشکی، مهندسی بافت و ... دارند. از میان کاربردهای ذکر شده، سامانه‌های هیدروژلی رهایش دارو بیشتر مورد توجه قرار گرفته و تاکنون چندین محصول تجاری نیز در این

۴ سازوکارهای رهایش دارو از هیدروژل

بر اساس مشخصات فیزیکی یا شیمیایی هیدروژل، سازوکار رهایش دارو می‌تواند مطابق با سه فرآیند اصلی دسته بندی شود، که عبارتند از:

۱- نفوذ دارو از پلیمر تخریب ناپذیر (سامانه نفوذ-کنترلی)

۲- نفوذ افزایش یافته به دلیل تورم پلیمر (سامانه تورم-کنترلی)

۳- رهایش دارو به دلیل تخریب و فرسایش پلیمر (سامانه فرسایش-کنترلی)

در همه این سامانه‌ها، پدیده نفوذ همواره وجود دارد. به همین دلیل، مدل کنترل شده با نفوذ، کاربردی‌ترین مدل برای توصیف سازوکار رهایش دارو از هیدروژل است. در مدل رهایش کنترل شده با نفوذ، معمولاً از قانون نفوذ فیک با ضرایب نفوذ ثابت یا متغیر استفاده می‌شود. به طور کلی، نفوذپذیری دارو یا به صورت تجربی تعیین می‌شود یا با استفاده از نظری حجم آزاد (Free Volume Theory)، هیدرودینامیک، یا نظریه‌های مبتنی بر انسداد تخمین زده می‌شود [7]. سازوکارهای کنترل شده با تورم، زمانی رخ می‌دهد که نفوذپذیری دارو سریع‌تر از تورم هیدروژل است. رهایش کنترل شده شیمیایی، برای توصیف سامانه‌هایی به کار می‌رود که به همراه انجام واکنش در هیدروژل حامل دارو باشند. معمول‌ترین این واکنش‌ها در سامانه‌های انتقال هیدروژلی، واکنش شکست زنجیره‌های پلیمر از طریق تخریب به وسیله آنزیم یا از طریق آبکافت یا دیگر واکنش‌های برگشت‌پذیر و برگشت‌ناپذیر شبکه پلیمر با داروی قابل رهایش است [8].

برای شبکه پلیمری زیست‌تخریب ناپذیر، رهایش دارو به دلیل اختلاف غلظت ایجاد شده از طریق نفوذ یا تورم شبکه انجام می‌شود (نفوذ افزایش یافته). برای شبکه پلیمری زیست‌تخریب‌پذیر، رهایش معمولاً با آبکافت زنجیره‌های پلیمری که منجر به فرسایش شبکه می‌شود کنترل خواهد شد. البته ممکن است هنگامی که فرسایش کند باشد پدیده نفوذ همچنان کنترل کننده باشد. در هر صورت این دسته بندی‌ها به مدل‌های ریاضی این امکان را می‌دهد تا به طرق مختلف برای سامانه‌های گوناگون توسعه داده شوند.

۵ سامانه‌های رهایش کنترل شده توسط نفوذ

نفوذ دارو به داخل هیدروژل‌های بسیار متورم به بهترین شکل به وسیله‌ی قانون نفوذ فیک یا معادله‌های استفان - ماکسول توصیف شده است [9]. سامانه‌های

رهایش کنترل شده توسط نفوذ، به دو دسته مخزنی و ماتریسی طبقه‌بندی می‌شوند. در سامانه مخزنی که به آن سامانه هسته-پوسته (Core-Shell System) نیز گفته می‌شود، دارو در هسته مخزن قرار گرفته و پلیمر، پوسته را تشکیل می‌دهد و این دو از لحاظ فیزیکی کاملاً مجزا هستند. در سامانه ماتریسی که سامانه یکپارچه (Monolithic System) نیز نامیده می‌شود، دارو و پلیمر به طور یکنواخت در سراسر سامانه توزیع شده‌اند. علاوه بر این، سامانه‌های مخزنی خود به دو دسته تقسیم‌بندی می‌شود: سامانه‌های مخزنی با منبع متغیر و سامانه‌های مخزنی با منبع ثابت [10].

در سامانه‌های مخزنی با منبع متغیر، غلظت اولیه دارو کمتر از مقدار انحلال پذیری دارو است. این بدین معنی است که دارو به صورت مولکولی در ماده تشکیل دهنده هسته پخش شده است و به محض نفوذ آب در سامانه، بخش‌هایی از دارو به سرعت حل می‌شوند. هنگامی که این سامانه‌ها با جریان آبی بدن تماس پیدا می‌کنند، آب به درون سامانه نفوذ پیدا کرده، دارو حل می‌شود و مولکول‌های حل شده دارو از طریق غشایی که دارو را احاطه کرده، از سامانه خارج می‌شوند. از آنجا که هیچ داروی مازادی در هسته وجود ندارد، مولکول‌های منتشر شده دارو جایگزین نمی‌شوند، بنابراین غلظت دارو در داخل سامانه با گذشت زمان کاهش می‌یابد. به همین دلیل این نوع سامانه «سامانه مخزنی با منبع متغیر» نامیده می‌شود. در سامانه‌های مخزنی با منبع ثابت، برعکس حالت قبل، غلظت ابتدایی دارو بیشتر از میزان حلالیت دارو است. این بدان معنی است که با نفوذ آب به درون سامانه تمام دارو حل نمی‌شود. بنابراین، محلول داروی اشباع در هسته تشکیل شده، مولکول‌های رها شده دارو توسط داروی اضافی باقی مانده جایگزین می‌شوند. در نتیجه، غلظت دارو در داخل سامانه ثابت باقی می‌ماند.

با توجه به توضیحات ارائه شده، برای سامانه‌های مخزنی، قانون اول نفوذ فیک می‌تواند برای توصیف رهایش دارو از طریق غشا، مورد استفاده قرار گیرد:

اولین قانون نفوذ فیک:

$$F = -D \frac{\partial c}{\partial x} \quad (1)$$

که در آن F نرخ انتقال در واحد سطح (شار)، C غلظت دارو و D نشان دهنده ضریب نفوذ است.

تحت شرایط پایدار، رابطه (۴) را نتیجه می‌دهد:

$$J = \frac{(c_1^m - c_2^m)D}{L} \quad (4)$$

که L ضخامت غشا است، اگر چه غلظت بخش‌های بالادست و پایین‌دست در داخل غشا معلوم نیستند، معادله (۴) را می‌توان برای مقادیر معلوم غلظت دارو در بخش‌های بالادست و پایین‌دست به صورت زیر نوشت:

$$J = \frac{K(c_1 - c_2)D}{L} \quad (5)$$

که K ضریب تفکیک بین مایع و پلیمر است. این ضریب مستقل از غلظت مکانی در نظر گرفته شده، به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$K = \frac{\text{غلظت در پلیمر}}{\text{غلظت در مایع}} \quad (6)$$

با توجه به $J = \frac{dM_t/dt}{S}$ ، معادله (۵) را می‌توان به شکل زیر بازنویسی کرد:

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{K(c_1 - c_2)SD}{L} \quad (7)$$

که M_t مقدار داروی نفوذ یافته از طریق غشا در زمان t ، $\frac{dM_t}{dt}$ نرخ رهایش دارو و S سطح مقطع غشا است. با انتگرال‌گیری از معادله (۷) داریم:

$$M_t = \frac{K(c_1 - c_2)SDt}{L} \quad (8)$$

اگر چه ضخامت غشا معلوم نیست اما با جای‌گذاری عوامل دیگر داریم:

$$M_t = P(c_1 - c_2)S_t \quad (9)$$

اگر شرایط را سینک کامل فرض کنیم (یعنی $c_2=0$)

$$M_t = P c_1 S_t \quad (10)$$

$$M_t = \frac{K c_1 SDt}{L} \quad \text{یا}$$

برای سایر هندسه‌ها (استوانه‌ای یا کروی) روش مشابهی برای به دست آوردن نرخ رهایش و میزان تجمعی نرخ رهایش در زمان، می‌توان اعمال کرد.

قانون دوم نفوذ فیک (که می‌تواند از قانون اول فیک و ملاحظات موازنه جرم استخراج شود) به شکل زیر است:

$$\frac{\partial c}{\partial x} = D \left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} \right) \quad (2)$$

که در آن C غلظت دارو، t نشان دهنده زمان و D ضریب نفوذ است. چنانچه ضریب نفوذ ثابت باشد، حل ریاضی ساده‌تر است. اگر به دلایلی از جمله فرسایش ماتریس، تورم پلیمر و یا تخریب، ضریب نفوذ وابسته به مکان و زمان باشد در این صورت، به طور کلی هیچ راه حل تحلیلی از قانون فیک نمی‌توان به دست آورد و باید راه حل‌های عددی و تقریبی مورد استفاده قرار گیرند [۱۱].

شرایط اولیه و مرزی، برای سامانه‌ها و شرایط مختلف رهایش دارو متفاوت خواهد بود. شرایط اولیه، بیان‌کننده توزیع اولیه گونه‌های نفوذ کرده در سامانه است. اگر این توزیع همگن باشد، طبیعتاً حل ریاضی ساده خواهد بود. شرایط مرزی، بیان‌کننده شرایط نفوذ در مرزهای سامانه رهایش دارو است. اگر اندازه ابعاد سامانه با زمان ثابت باشد، مرزها، ایستا نامیده می‌شوند. در مقابل، در مورد اندازه وابسته به زمان ابعاد سامانه، شرایط مرزی، متحرک نامیده می‌شود. اگر سامانه به طور قابل توجهی متورم شود، مرزها در حال حرکت به سمت خارج هستند. اگر سامانه به طور قابل توجهی حل یا نابود شود، مرزها به داخل حرکت می‌کنند. در مورد شرایط کامل سینک غلظت دارو در اطراف بالک مایع، می‌تواند نادیده گرفته شود. علاوه بر این، اگر رهایش به خوبی هم زده شده، لایه مرزی هم زده نشده باشد، مایع اطراف سامانه عموماً نازک خواهد بود. اگر مقاومت انتقال جرم درون سامانه رهایش دارو برای نفوذ دارو بسیار بالاتر از مقاومت انتقال جرم در لایه مرزی مایع باشد، می‌توان مورد دوم را نادیده گرفت [۱۲].

قانون اول فیک در شرایطی که نفوذ، کنترل‌کننده باشد، مقدار مولکول‌های داروی عبور کننده از غشا به شرح زیر است:

$$J = -D \frac{\partial c}{\partial x} \quad (3)$$

که J جریان مولکول‌های دارو، c غلظت دارو در غشا فاصله انتقال بین غشا و D ضریب نفوذ دارو در غشا است. علامت منفی در معادله نشان می‌دهد که حرکت دارو از ناحیه با غلظت بالا به سمت ناحیه با غلظت پایین اتفاق می‌افتد. انتگرال‌گیری از معادله (۳) بر روی ضخامت غشا،

۵-۱ سامانه مخزنی با منبع فعالیت ثابت

جدول ۲ رهایش کسری و نرخ رهایش از سامانه‌های مخزنی با منبع متغیر

هندسه	مقدار داروی رهاشده	نرخ رهایش دارو
۱ تیغه	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-SDKt/v_i L}$	$\frac{dM_t}{dt} = \frac{SDK C_i}{L} e^{-SDKt/v_i L}$
۲ استوانه	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-2DKt/a^2 \ln(b/a)}$	$\frac{dM_t}{dt} = \frac{2\pi hDKC_i}{Ln(b/a)} e^{-2DKt/a^2 \ln(b/a)}$
۳ کره	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-3bDKt/a^2(b-a)}$	$\frac{dM_t}{dt} = \frac{4\pi abDKC_i r_i}{b-a} e^{-3bDKt/a^2(b-a)}$

که M_t و M_∞ به ترتیب مجموع مقدار داروی رهایش یافته در زمان t و زمان بی نهایت، S سطح مقطع و D ضریب نفوذ دارو در داخل غشا، V حجم مخزن، K ضریب تفکیک دارو بین غشا و مخزن را نشان می‌دهد [۱۲].

۵-۳ سامانه‌های ماتریسی (یکپارچه)

برخلاف سامانه‌های مخزنی، در سامانه‌های یکپارچه، دارو به طور کامل از غشای پلیمری جدا نشده و کم و بیش در داخل آن به صورت همگن توزیع شده است. برای سامانه ماتریسی که در آن دارو به طور یکنواخت در سراسر ماتریس پراکنده شده، نفوذ دارو در حالت ناپایدار در ماتریس یک‌بعدی را می‌توان با استفاده از قانون دوم فیک توصیف کرد [۱۳]، جدول ۳.

جدول ۳ رهایش دارو از سامانه‌های یکپارچه

هندسه	مقدار داروی رهاشده
۱ تیغه	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\exp[-D(2n+1)^2 \pi^2 t]}{(2n+1)^2}$
۲ استوانه	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{32}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{q_n^2} \exp\left(-\frac{q_n^2}{R^2} Dt\right) \sum_{p=0}^{\infty} \frac{1}{(2p+1)^2} \exp\left(-\frac{(2p+1)^2 \pi^2}{H^2} Dt\right)$
۳ کره	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{6}{n^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\exp[-Dn^2 \pi^2 t / R^2]}{n^2}$

همان‌طور که اشاره شد، به محض اینکه این سامانه‌ها در تماس با مایعات آبی بدن قرار گیرند، آب به درون سامانه نفوذ کرده، به سرعت قسمت‌هایی از دارو را حل می‌کند و داروی حل شده از مسیر غشا به بیرون نفوذ می‌کند. با فرض این‌که در مرحله بعد، نرخ آزاد سازی، مرحله محدود کننده باشد، معادلات زیر را می‌توان به دست آورد، جدول ۱. این معادلات تا زمانی که داروی حل نشده اضافی در مرکز قرص وجود داشته باشد، معتبر هستند:

جدول ۱ مقدار رهایش دارو و نرخ رهایش در سامانه‌های مخزنی با منبع ثابت

هندسه	مقدار داروی رهاشده	نرخ رهایش دارو
۱ تیغه	$M_t = \frac{SDK C_s}{L} t$	$\frac{dM_t}{dt} = \frac{SDK C_s}{L}$
۲ استوانه	$M_t = \frac{2\pi hDKC_s}{Ln(r_o/r_i)} t$	$\frac{dM_t}{dt} = \frac{2\pi hDKC_s}{Ln(r_o/r_i)}$
۳ کره	$M_t = \frac{4\pi DKC_s r_o r_i}{r_o - r_i} t$	$\frac{dM_t}{dt} = \frac{4\pi DKC_s r_o r_i}{r_o - r_i}$

در این روابط، M_t مقدار داروی نفوذ یافته از طریق غشا در زمان t ، $\frac{dM_t}{dt}$ نرخ رهایش دارو، S سطح مقطع غشا، K ضریب تفکیک دارو بین غشا و مخزن، D ضریب نفوذ، C غلظت دارو در غشا و r_o و r_i شعاع داخلی و بیرونی و H طول استوانه را نشان می‌دهد [۱۲].

۵-۲ سامانه مخزنی با منبع فعالیت متغیر

در این سامانه‌ها، به محض نفوذ آب بخش‌هایی از دارو به سرعت حل می‌شوند. از آنجا که انحلال دارو نسبت به نفوذ دارو سریع‌تر است، در مدل‌سازی ریاضی از این مرحله می‌توان چشم‌پوشی کرد و تنها نیاز است که مرحله نفوذ دارو از غشا در تجزیه تحلیل‌های ریاضی در نظر گرفته شود. با در نظر گرفتن این فرضیات، قانون نفوذ فیک را با توجه به هندسه مورد نظر می‌توان اعمال کرد. تحت این شرایط معادلات مندرج در جدول ۲ برای هندسه‌های مختلف به دست آمده است.

جدول ۴ رهایش دارو از سامانه‌های یکپارچه با استفاده از تقریب زمان‌های کوتاه و بلند

\hat{M}_t	هندسه	تقریب	مقدار داروی ره‌اشده
۱	تیغه	زمان‌های کوتاه	$\frac{M_t}{M_\infty} = 4\left(\frac{Dt}{\pi L^2}\right)^{1/2}$
		زمان‌های بلند	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \exp\left(-\frac{\pi^2 Dt}{L^2}\right)^{1/2}$
۲	استوانه	زمان‌های کوتاه	$\frac{M_t}{M_\infty} = 4\left(\frac{Dt}{\pi R^2}\right)^{1/2} - \frac{Dt}{R^2}$
		زمان‌های بلند	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{4}{(2.405)^2} \exp\left(-\frac{(2.405)^2 Dt}{R^2}\right)$
۳	کره	زمان‌های کوتاه	$\frac{M_t}{M_\infty} = 6\left(\frac{Dt}{\pi R^2}\right)^{1/2} - \frac{3Dt}{R^2}$
		زمان‌های بلند	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \exp\left(-\frac{\pi^2 Dt}{R^2}\right)$

سلولز (HPMC) است. قرص‌های HPMC که در آن‌ها دارو بارگذاری شده است، ماتریس‌های سه بعدی آب‌دوستی هستند که در حالت خشک، به صورت شیشه‌ای هستند. پس از مصرف از طریق دهان، پلیمر HPMC مایع را جذب می‌کند، با رسیدن به دمای انتقال شیشه‌ای (T_g)، انتقال فاز سریعی از حالت شیشه‌ای به حالت کشسان اتفاق می‌افتد که موجب رهایش منظم داروهای بارگذاری شده می‌شود. نرخ رهایش دارو به وسیله‌ی نرخ انتقال آب و ضخامت لایه ژل، مدل شده‌اند.

قانون توانی تجربی که برای توصیف رهایش کنترل شده دارو توسط نفوذ از ماتریس‌های هیدروژل استفاده شده است، می‌تواند به طور جامع در سامانه‌های رهایش کنترل شده توسط تورم نیز استفاده شود [۱۴]:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1 t^m + k_2 t^{2m} \quad (11)$$

در اینجا، k_1 و k_2 و m ثابت هستند. عبارات موجود در طرف راست معادله ۱۱، به ترتیب سهم نفوذ و آسودگی پلیمر را در الگوی رهایش بیان می‌کنند. این رابطه‌ی

در این روابط، M_t و M_∞ مقادیر داروی رها شده به ترتیب در زمان t و زمان بی نهایت، D ضریب نفوذ دارو در داخل سامانه، L ضخامت کل فیلم، R شعاع کره یا استوانه و H ارتفاع استوانه را نشان می‌دهد [۱۲]. سری‌های نامحدود توابع نمایی در این معادلات استفاده شده‌اند. برای اجتناب از ظهور آن‌ها، جایگذاری تقریب‌های کوتاه مدت و بلند مدت مندرج در جدول ۴ ممکن است به کار روند.

۶ سامانه‌های رهایش کنترل شده توسط تورم

سازوکار دیگر برای رهایش دارو، رهایش کنترل شده توسط تورم است. هیدروژل‌ها ممکن است در حالت تورم، دستخوش انتقال فاز از حالت شیشه‌ای، به حالت کشسان شوند. در حالت شیشه‌ای مولکول‌های گیر افتاده بی حرکت باقی می‌مانند و در حالت کشسان، مولکول‌ها به سرعت نفوذ می‌کنند. در این سامانه‌ها نرخ رهایش مولکول به نرخ تورم ژل وابسته است. مثالی از سامانه‌های رهایش کنترل شده دارو توسط تورم، هیدروکسی پروپیل متیل

تخریب‌پذیر متصل شده‌اند، سینتیک تخریب ژل ممکن است نقش قابل توجهی در تعیین الگوی رهایش دارو ایفا کند [۱۹].

دیگر سامانه‌های کنترل‌شونده توسط سینتیک هنگامی رخ می‌دهند که رهایش دارو به وسیله‌ی فرسایش سطحی ماتریس پلیمری صورت گیرد. برای شبکه‌های پلیمری آب‌گریز، فرسایش سطحی هنگامی اتفاق می‌افتد که نرخ انتقال آب به داخل پلیمر بسیار آرام‌تر از نرخ آبکافت پیوند باشد. آب زیاد موجود در هیدروژل‌ها موجب می‌شود فرسایش سطحی فقط در سامانه‌هایی با تخریب آنزیمی اتفاق افتد که در آن انتقال آنزیم به داخل ژل آرام‌تر از نرخ تخریب آنزیمی است.

اکثر مدل‌هایی که سامانه‌های فرسایش سطحی را مورد بررسی قرار داده‌اند، براساس پلیمرهای با قابلیت تخریب آبکافتی هستند. با این وجود، این رابطه‌ها را می‌توان برای سامانه‌های هیدروژل فرسایش سطحی با قابلیت تخریب آنزیمی نیز به کار برد. ماتریس‌های فرسایش سطحی، برای کاربردهای رهایش دارو، بسیار مفید هستند، زیرا یکپارچگی ساختاری حامل در زمان رهایش دارو حفظ شده، با انتخاب هندسه مناسب برای حامل، می‌توان به رهایش مرتبه صفر مولکول‌های کپسوله شده دست یافت [۲۰].

هافنبرگ مدل رهایش دارو یی را توسعه داد که در آن رهایش تنها به نرخ‌های فرسایش ماتریس بستگی دارد. این مدل رهایش از حامل‌هایی با فرسایش سطحی، با اندازه اولیه a (شعاع هندسه کروی یا استوانه‌ای و نصف ضخامت ورقه) و غلظت دارو را c_0 توصیف می‌کند:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left[1 - \frac{k_0 t}{C_0 a} \right]^n \quad (12)$$

در این معادله k_0 ثابت آسودگی پلیمر، c_0 غلظت تعادلی نفوذ کننده در ماتریس پلیمر، a شعاع کره (یا استوانه یا نصف ضخامت ورقه) و n فاکتور هندسی (برای ورقه، $n=1$ ، برای استوانه، $n=2$ ، برای کره، $n=3$) است.

۷-۲ رهایش کنترل‌شده توسط واکنش و نفوذ

اکثر مدل‌های ارائه شده برای رهایش دارو از شبکه‌های هیدروژلی، تنها یکی از سازوکارهای نفوذ، تورم یا تخریب را در نظر می‌گیرند. این موضوع اگرچه در اکثر

تجربی برای شرایط مرزی متحرک که در آن ژل به صورت ناهمگن با نفوذ متورم شده، به کار نمی‌رود و برای توصیف این شرایط معادلات دیگری توسعه یافته‌اند [۱۵].

۷ سامانه‌های رهایش کنترل‌شده شیمیایی

علاوه بر سامانه‌های رهایش کنترل‌شده توسط نفوذ و تورم که قبلاً بحث شد، نوع سوم سازوکار رهایش مولکولی، رهایش کنترل‌شده شیمیایی است. این سازوکار به دو دسته تقسیم می‌شود: (۱) رهایش کنترل‌شده توسط سینتیک، که در آن تخریب پلیمر، مرحله تعیین‌کننده سرعت بوده، عامل نفوذ ناچیز فرض شده است و (۲) رهایش کنترل‌شده توسط نفوذ و واکنش که در آن، علاوه بر واکنش (به عنوان مثال تخریب پلیمر و برهم‌کنش پروتئین و دارو) نفوذ نیز باید در نظر گرفته شود [۱۶].

۷-۱ رهایش کنترل‌شده توسط سینتیک

دو نوع سامانه رهایش کنترل‌شده توسط سینتیک وجود دارد: سامانه‌هایی با زنجیره آویزان (پرودراگ‌ها) و سامانه‌های فرسایش سطحی (Surface Eroding). در سامانه‌های با زنجیره آویزان، داروها به صورت کووالانسی به وسیله جداکننده‌های قابل شکست به شبکه هیدروژلی، متصل شده‌اند و رهایش دارو به وسیله نرخ شکست پیوند این جداکننده‌ها کنترل می‌شود. در سامانه‌های فرسایش سطحی، رهایش دارو به وسیله نرخ فرسایش سطح کنترل می‌شود. پرودراگ‌ها یا اتصال پلیمر - دارو برای افزایش اثربخشی درمانی دارو، طراحی شده‌اند [۱۷].

به طور کلی، رهایش پرودراگ‌هایی که اتصال‌های کووالانسی دارند، با نرخ تخریب اتصال پلیمر - دارو تعیین می‌شود. اکثر این اتصال‌ها به گونه‌ای طراحی شده‌اند که از طریق آب‌کافت تخریب شوند. در نتیجه می‌توان نرخ‌های تخریب و رهایش را به وسیله رابطه‌های سینتیکی نسبتاً ساده مرتبه اول مشخص کرد [۱۸]. با این وجود، در کاربردهای ویژه، بهتر است پیوندهای جداکننده به گونه‌ای طراحی شوند که بطور آنزیمی نیز قابل شکست باشند. عموماً سینتیک رهایش این گونه مواد بسیار پیچیده است. به علاوه، در بعضی موارد که پرودراگ‌ها به ماتریس‌های هیدروژلی

ظهور و همچنین چالش‌های مرتبط با این سامانه‌ها بحث شده است.

۸ هیدروژل‌های تخریب‌پذیر

برای اغلب کاربردهای زیست پزشکی، هیدروژل‌های زیست‌تخریب‌پذیر، بیش از ژل‌های غیر قابل تخریب، مطلوب هستند. چرا که آن‌ها در مدت زمان اقامت بالینی، تحت شرایط نسبتاً معتدلی تخریب می‌شوند. مدل‌سازی ریاضی رهایش مولکول، اطلاعات زیادی را برای تسهیل طراحی هیدروژل‌های تخریب‌پذیر و شناسایی عامل‌های کلیدی الگوهای رهایش مولکول، فراهم کرده است. با این حال، به منظور پیش‌بینی دقیق الگوهای خاص رهایش مولکول که با بسیاری از هیدروژل‌های تخریب‌پذیر آنزیمی در کاربردهای رهایش قبلی موجود نیستند، باید گنجانده شوند. به عنوان مثال هیدروژل‌های تخریب‌پذیر آنزیمی در کاربردهای رهایش کنترل شده اهمیت زیادی دارند. یکی از چالش‌های مربوط به این دسته جدید از هیدروژل‌ها این است که چگونه میزان تولید آنزیم (مثلاً MMP ها) را به وسیله سلول‌های مهاجمی مدل‌سازی کنیم. غلظت آنزیم تعیین می‌کند که آیا تخریب ژل از طریق فرسایش سطح (نرخ واکنش آنزیم/بستر بیشتر از نرخ انتقال آنزیم) رخ می‌دهد یا تخریب توده (نرخ انتقال آنزیم بیشتر از نرخ واکنش آنزیم/سوبسترا). بنابراین، پیش‌بینی دقیق تخریب ژل و رهایش مولکول از هیدروژل‌های قابل تخریب آنزیمی تا حد زیادی به درستی درک فیزیولوژی سلولی و برهمکنش مواد - سلول و درستی ترکیب این پدیده‌ها در مدل کمی همراه با انتقال مولکول و سینتیک آنزیم-سوبسترا بستگی دارد [۲۲].

۹ هیدروژل‌های هوشمند

هیدروژل‌های حساس به عامل تحریک، سامانه‌های هیدروژلی پیشرفته دیگری هستند که تحت طراحی هوشمند، می‌توانند تغییرات را در محیط بدن موجود زنده احساس کرده، از این تحریک‌ها برای اصلاح نرخ رهایش دارو استفاده کنند. این هیدروژل‌ها بسیار متفاوت از هیدروژل‌های منفعل بوده، قادر هستند تغییر در خواص محیطی مانند pH و درجه حرارت را تشخیص داده، به این تغییرات پاسخ دهند. این قابلیت

موارد واقع بینانه نیست، اما روشی برای ساده‌سازی مدل است و در اکثر مواقع، راهی برای به دست آوردن تناسب منطقی با نتایج تجربی به شمار می‌رود. با طراحی سامانه‌های بسیار پیچیده رهایش دارو، برای تأمین نیازهای روزافزون برای رهایش پیشرفته دارو و مهندسی بافت، فرض سازوکار غالب رهایش، چندان مناسب نخواهد بود. چشم‌پوشی از اثرات توأمان نفوذ و تخریب در داخل ماتریس‌های هیدروژل، به انحراف‌های قابل توجه در هنگام مقایسه نتایج مدل‌سازی و تجربی منجر خواهد شد. برای پیش‌بینی رهایش پروتئین از شبکه‌های پلیمری تخریب‌پذیر در سطح میکروسکوپی، روش‌های مدل‌سازی آماری که تغییرات همگنی را در ویژگی‌های ژل فرض می‌کند و شبیه‌سازی‌های مونت کارلو مورد استفاده قرار گرفته است. به عنوان نمونه لانگر و همکارانش شبیه‌سازی‌های مونت کارلو را برای پیش‌بینی فرسایش پلیمر و رهایش مونومر توسعه داده‌اند. اگرچه این کار برای سامانه‌های هیدروژلی نبوده اما محاسبه توزیع‌های تخلخل در داخل پلیمر را ممکن ساخته و در پیش‌بینی دارو و رهایش مونومر تخریب شده، مفید بوده است. شبیه‌سازی مونت کارلو برای توصیف تغییرات ریخت‌شناسی شبکه خوب است، با این وجود این شبیه‌سازی هیچ اطلاعاتی در زمینه‌ی رهایش مولکولی ارائه نمی‌کند [۲۱].

اگر چه شبیه‌سازی ریاضی به طور گسترده برای پیش‌بینی و طراحی بهتر سامانه‌های هیدروژل انجام شده است، هنوز چالش‌های بسیاری در ارتباط با مدل‌سازی پدیده‌های رهایش دارو و پیش‌بینی دقیق الگوهای رهایش از سامانه‌های هیدروژل پیچیده وجود دارد. درک بنیادی از فرآیندهای رهایش دارو، اولین قدم به سوی توسعه مدل ریاضی مناسب است. انتقال جرم، رهایش دارو را از داخل هیدروژل به محیط اطراف کنترل می‌کند. عوامل متعددی از جمله چگالی اتصالات عرضی شبکه، میزان تورم، اندازه و بار مولکول‌های کپسوله شده و برهمکنش‌های فیزیکی بین این مولکول‌ها با یکدیگر و با ماتریس پلیمری، انتقال جرم مولکول‌های کپسوله شده را تحت تأثیر قرار می‌دهد. سینتیک یا ترمودینامیک لیگاند متصل به دارو را نیز باید دانسته و برای پیش‌بینی رهایش کنترل شده مولکول‌های کپسوله شده تعیین شود. در این بخش، طراحی شبکه و مدل‌سازی ریاضی تعدادی از هیدروژل‌های در حال

نفوذ فیک هستند. اندازه و هندسه ذرات همانند مساحت سطح، مهمترین عامل‌ها در این نوع مدل‌سازی هستند. علاوه بر این، قابلیت نفوذ مولکول، باید به دقت تعیین شود. همانند دیگر سامانه‌های رهایش کنترل شده با نفوذ، روابط تجربی ساده‌ای برای برآورد قابلیت نفوذ مولکول استفاده شده‌اند [۳۰].

روش دیگر مدل‌سازی رهایش مولکول از میکروکره‌های هیدروژل، شبیه‌سازی مونت کارلو است. اعتبار این روش برای توصیف رفتار رهایش مولکول‌ها در سامانه‌های میکروکره‌های قابل تخریب ثابت شده است و به طور گسترده در شبکه‌های پلیمری آب‌گریز مانند PLGA به کار گرفته می‌شود [۳۱]. ونسینک و همکارانش شبیه‌سازی مونت کارلو را برای پیش‌بینی رهایش پروتئین از میکروکره‌های قابل تخریب دکستران استفاده کرده‌اند [۳۲].

۱۱ تشکیل در جای هیدروژل‌ها

پیشرفت‌های اخیر در شیمی پلیمر و مهندسی هیدروژل، توسعه تشکیل در جای هیدروژل را برای کاربردهای دارو ترویج داده‌اند. از طریق طراحی هوشمند مونومرها/ماکرومرها با ویژگی‌های مورد نظر، محلول‌های پیش ساخته شده هیدروژل می‌توانند تزریق شوند و پس از آن در جا پلیمره شوند. این رهایش سل-ژل در جا، موجب می‌شود جراحی یا روش کاشت با کمترین حالت تهاجمی انجام شود. چند سازوکار با اتصال عرضی فیزیکی یا شیمیایی برای تشکیل شبکه در جا استفاده شده‌اند. از لحاظ فیزیکی، تشکیل در جای ژل‌ها توسط یکی از سازوکارهای زیر انجام شده است: اتصال هیدروژن، برهمکنش آب‌گریز-آب‌گریز، یا برهمکنش الکترواستاتیک. نقطه ضعف معمول اتصالات عرضی فیزیکی، این است که ژل‌هایی که به این گونه تشکیل شده‌اند ناپایدار هستند و ممکن است به سرعت و به طور غیرقابل پیش‌بینی متلاشی شوند. برای کاربردهای رهایش طولانی مدت دارو، روش‌های اتصال عرضی کووالانسی که تحت شرایط فیزیولوژیکی انجام شده‌اند، مانند پلیمره شدن نوری وینیل ماکرومرهای چندگانه، به دلیل تولید شبکه‌های هیدروژل نسبتاً با ثبات با قابلیت پیش‌بینی رفتارهای عمل تخریب در مقایسه با روش‌های اتصال عرضی فیزیکی مطلوب‌تر هستند [۳۳]. مدل‌سازی رهایش دارو از هیدروژل در جا

تشخیص، در بسیاری از کاربردهای زیست‌پزشکی جذاب بوده، چندین مقاله مروری در این زمینه منتشر شده است [۲۳، ۲۴]. از آنجا که حالت تورمی و غیر تورمی این هیدروژل‌ها توسط عامل تحریک خارجی کنترل می‌شود، بسیار مهم است که دینامیک تورم به منظور پیش‌بینی رهایش ماده حل شده، مدل‌سازی شود. چندین مقاله مروری منتشر شده است که به تفصیل، ساخت و کاربرد هیدروژل‌های حساس به تحریک را شرح می‌دهد [۲۵]. هیدروژل‌های حساس به یون یا به pH بیشترین ژل‌های حساس به تحریک هستند که مورد مطالعه قرار گرفته‌اند.

۱۰ سامانه‌های هیدروژلی رهایش دارو با ابعاد میکرو/نانو

در طول چند دهه گذشته، میکروکره‌های پلیمری و اخیراً نانوذرات، به طور گسترده‌ای برای رهایش هدفمند و تدریجی دارو همانند کپسوله کردن سلول، مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۲۶]. مطالعات متعددی به سمت استفاده از PLGA به عنوان ماتریس برای کپسوله کردن پروتئین‌ها، پپتیدها، DNA و داروهای با وزن مولکولی کوچک صورت گرفته است. با این حال، آب‌گریز بودن PLGA، به وجود آمدن محصولات تخریب اسیدی و همچنین فرآیندهای دشوار ساخت و کپسوله کردن میکرو/نانو ذرات PLGA، آن‌ها را به عنوان حامل برای زیست‌ماکرومولکول‌هایی مانند پروتئین و DNA نامطلوب می‌سازد [۲۷]. برای رفع این مشکلات، استفاده از میکرو/نانو ذرات ساخته شده از هیدروژل‌های آب‌دوست برای کپسوله کردن این زیست‌ماکرومولکول‌ها پیشنهاد شده است. این حامل‌ها می‌توانند در شرایط آزمایشگاهی ساخته شوند و سپس از طریق دهانی یا از مسیر بینی، مصرف شوند یا با حداقل حالت تهاجمی برای افزایش سازگاری به بیمار تزریق شوند [۲۸]. بحث کامل در مورد ساخت و کاربرد میکرو/نانو ذرات فراتر از محدوده این بررسی است و به خوانندگان توصیه می‌شود که برای کسب اطلاعات بیشتر به مراجع مربوط مراجعه کنند [۲۹].

دو مدل از انواع مدل‌های ریاضی برای پیش‌بینی رهایش مولکول از میکروکره‌های هیدروژل، مورد استفاده قرار گرفته است: (۱) مدل‌های نفوذ ماکروسکوپی و (۲) شبیه‌سازی میکروسکوپی مونت کارلو. برای مدل‌سازی ماکروسکوپی، کاربردی ترین مدل‌ها بر اساس قانون دوم

برای تشریح عددی رهایش دارو از سامانه‌های رهایش استفاده شوند و در برخی موارد، معادلات ساده پاسخگو نیستند. اگرچه مطالعات زیادی بر روی سازوکارهای رهایش مولکول انجام شده است، اما همچنان بسیاری از عامل‌ها در مدل‌های اخیر ناشناخته هستند یا با زمان و مکان تغییر می‌کنند. به منظور دقت پیش‌بینی الگوی رهایش دارو، باید همه این عامل‌ها مشخص باشند. کاهش بازده رهایش، اثرات انفجار، هندسه پیچیده و همبستگی ناشناخته بین رهایش در محیط آزمایشگاهی و محیط طبیعی، از جمله عواملی هستند که چالش‌های بزرگی برای توسعه مدل‌های ریاضی دقیق ایجاد می‌کنند. علاوه بر این، هر چقدر ابزارهای پیشرفته رهایش از جمله شبه هیدروژل‌ها، سامانه‌های میکروذرات و تشکیل ژل درجا توسعه یابند، روش‌های مدل‌سازی ریاضی دقیق‌تری نیز برای توصیف سازوکارهای حاکم بر رهایش مولکول از این سامانه‌ها مورد نیاز است. انتظار می‌رود با پیشرفت در فرمول‌بندی و فناوری رایانه، در آینده بهینه‌سازهای رایانه‌ای سامانه‌های رهایش کنترل‌شده دارو، قدرتمندتر و کاربردی‌تر شوند.

پیچیدگی‌های زیادی دارد. هندسه نامنظم، رهایش ناقص، توزیع غیریکنواخت دارو در ژل و سایر عوامل باعث می‌شود کار مدل‌سازی این سامانه‌ها مشکل‌تر از سایر سامانه‌ها باشد. از آنجا که اندازه‌گیری تجربی الگوهای رهایش، معمولاً از طریق مطالعات رهایش در محیط آزمایشگاهی به انجام می‌رسد، این سامانه‌های آزمایشگاهی باید طوری طراحی شوند تا شامل بسیاری از پیچیدگی‌های محیط طبیعی باشند تا بتوان نتایج این آزمایش‌ها را برای نمایش دقیق آنچه در طول کاربرد بالینی رخ می‌دهد، به کار برد.

۱۲ نتیجه گیری

امروزه هیدروژل‌ها نقش بسیار مهمی در کاربردهای زیست‌پزشکی ایفا می‌کنند و از آن‌ها به عنوان حامل‌های نوین دارو یاد می‌شود. مدل‌سازی و شبیه‌سازی دقیق ریاضی، می‌تواند باعث تسهیل طراحی سامانه‌های دارورسانی و در نهایت کاهش هزینه‌ها و افزایش بازده تولید شود. در برخی موارد، معادلات نسبتاً ساده ریاضی می‌توانند

مراجع

1. Yin C., Li X., "Anomalous Diffusion of Drug Release from a Slab Matrix: Fractional Diffusion Models", *International Journal of Pharmaceutics*, 418, 78-87, **2011**.
2. Siepmann J., Siepmann F., "Mathematical Modeling of Drug Release from Lipid Dosage forms", *International Journal of Pharmaceutics*, 418, 42-53, **2011**.
3. Ashley G.W., Henise J., Reid R., Santi D.V., "Hydro-Gel Drug Delivery System With Predictable and Tunable Drug Release and Degradation Rates", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110, 2318-2323, **2013**.
4. Oliveira M.A.M., Boyer C., Nele M., Pinto J.C., Zetterlund P.B., Davis T.P., "Synthesis of Biodegradable Hydrogel Nanoparticles for Bioapplications Using Inverse Miniemulsion RAFT Polymerization", *Macromolecules*, 44, 7167-7175, **2011**.
5. Lutolf M.P., Raeber G.P., Zisch A.H., Tirelli N., Hubbell J.A., "Cell-Responsive Synthetic Hydrogels", *Advanced Materials*, 15, 888-892, **2003**.
6. Burdick J.A., Anseth K.S., "Photoencapsulation of Osteoblasts in Injectable RGD-Modified PEG Hydrogels for Bone Tissue Engineering", *Biomaterials*, 23, 4315-4323, **2002**.
7. Amsden B., "Solute Diffusion Within Hydrogels. Mechanisms and Models", *Macromolecules*, 31, 8382-8395, **1998**.
8. Kanjickal D.G., Lopina S.T., "Modeling of Drug Release from Polymeric Delivery Systems a Review", *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 21, **2004**.
9. Peppas N., Huang Y., Torres-Lugo M., Ward J., Zhang J., "Physicochemical Foundations and Structural Design of Hydrogels in Medicine and Biology", *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2, 9-29, **2000**.
10. Lowman A., Peppas N., "Solute Transport Analysis in pH-Responsive, Complexing Hydrogels of Poly (Methacrylic Acid-g-Ethylene Glycol)", *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 10, 999-1009, **1999**.
11. Perale G., Arosio P., Moscatelli D., Barri V., Müller

- M., Maccagnan S., Masi M., "A new Model of Resorbable Device Degradation and Drug Release: Transient 1-Dimension Diffusional Model", *Journal of Controlled Release*, 136, 196-205, **2009**.
12. Siepmann J., Siepmann F., "Modeling of Diffusion Controlled Drug Delivery", *Journal of Controlled Release*, 161, 351-362, **2012**.
13. Vergnaud J. M., *Controlled Drug Release of Oral Dosage forms*, CRC Press, **1993**.
14. Peppas N.A., Sahlin J.J., "A Simple Equation for the Description of Solute Release. III. Coupling of Diffusion and Relaxation", *International Journal of Pharmaceutics*, 57, 169-172, **1989**.
15. Siepmann J., Kranz H., Peppas N., Bodmeier R., "Calculation of the Required Size and Shape of Hydroxypropyl Methylcellulose Matrices to Achieve Desired Drug Release Profiles", *International Journal of Pharmaceutics*, 201, 151-164, **2000**.
16. Sakiyama-Elbert S.E., Hubbell J.A., "Controlled Release of Nerve Growth Factor from a Heparin-Containing Fibrin-Based Cell Ingrowth Matrix", *Journal of Controlled Release*, 69, 149-158, **2000**.
17. Khandare J., Minko T., "Polymer-Drug Conjugates: Progress in Polymeric Prodrugs", *Progress in Polymer Science*, 31, 359-397, **2006**.
18. Lutolf M., Lauer-Fields J., Schmoekel H., Metters A., Weber F., Fields G., Hubbell J., "Synthetic Matrix Metalloproteinase-Sensitive Hydrogels for the Conduction of Tissue Regeneration: Engineering Cell-Invasion Characteristics", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, 5413-5418, **2003**.
19. DuBose J.W., Cutshall C., Metters A.T., "Controlled Release of Tethered Molecules Via Engineered Hydrogel Degradation: Model Development and Validation", *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 74, 104-116, **2005**.
20. Davis K.A., Anseth K.S., "Controlled Release from Crosslinked Degradable Networks", *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 19, **2002**.
21. Go A., Langer R., "Modeling Monomer Release from Bioerodible Polymers", *Journal of Controlled Release*, 33, 55-69, **1995**.
22. Metters A.T., Bowman C.N., Anseth K.S., "A Statistical Kinetic Model for the Bulk Degradation of PLA-b-PEG-b-PLA hydrogel networks", *The Journal of Physical Chemistry B*, 104, 7043-7049, **2000**.
23. Qiu Y., Park K., "Environment-Sensitive Hydrogels for Drug Delivery", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 49-60, **2012**.
24. Ruel-Gariepy E., Leroux J.-C., "In Situ-Forming Hydrogels-Review of Temperature-Sensitive Systems", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58, 409-426, **2004**.
25. Soppimath K., Aminabhavi T., Dave A., Kumbar S., Rudzinski W., "Stimulus-Responsive "Smart" Hydrogels as Novel Drug Delivery Systems", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 28, 957-974, **2002**.
26. Chang S.C., Rowley J.A., Tobias G., Genes N.G., Roy A.K., Mooney D.J., Vacanti C.A., Bonassar L.J., "Injection Molding of Chondrocyte/Alginate Constructs in the Shape of Facial Implants", *Journal of Biomedical Materials Research*, 55, 503-511, **2001**.
27. Crotts G., Park T.G., "Protein Delivery from Poly (Lactic-Co-Glycolic Acid) Biodegradable Microspheres: Release Kinetics and Stability Issues", *Journal of Microencapsulation*, 15, 699-713, **1998**.
28. Brooking J., Davis S., Illum L., "Transport of Nanoparticles Across the Rat Nasal Mucosa", *Journal of Drug Targeting*, 9, 267-279, **2001**.
29. Sinha V., Trehan A., "Biodegradable Microspheres for Protein Delivery", *Journal of Controlled Release*, 90, 261-280, **2003**.
30. Van Tomme S.R., De Geest B.G., Braeckmans K., De Smedt S.C., Siepmann F., Siepmann J., Van Nostrum C.F., Hennink W.E., "Mobility of Model Proteins in Hydrogels Composed of Oppositely Charged Dextran Microspheres Studied by Protein Release and Fluorescence Recovery After Photobleaching", *Journal of Controlled Release*, 110, 67-78, **2005**.
31. Siepmann J., Faisant N., Benoit J.-P., "A New Mathematical Model Quantifying Drug Release from Bioerodible Microparticles Using Monte Carlo Simulations", *Pharmaceutical Research*, 19, 1885-1893, **2002**.
32. Vlugt-Wensink K.D., Vlugt T.J., Jiskoot W., Crommelin D.J., Verrijck R., Hennink W.E., "Modeling the Release of Proteins From Degrading Crosslinked Dextran Microspheres Using Kinetic Monte Carlo Simulations", *Journal of Controlled Release*, 111, 117-127, **2006**.
33. Sabnis A., Rahimi M., Chapman C., Nguyen K.T., "Cytocompatibility Studies of an in Situ Photopolymerized Thermoresponsive Hydrogel Nanoparticle System Using Human Aortic Smooth Muscle Cells", *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 91, 52-59, **2009**.