

کاربرد غشا در علم دارو رسانی

سید علی حسینی نژاد

۱ - دانشجوی کارشناسی دانشگاه اصفهان

چکیده

بخش اول:

در بخش ابتدایی سعی شده تا مقدمه‌ای بر این علم ارائه شود و سپس اهداف اصلی‌ای که در این علم می‌توان محقق شود بیان می‌شود.

بخش دوم:

پس از بیان و مشخص شدن اهداف سراغ روش های رایج دارو رسانی و موارد استفاده از آنها می‌رویم.

بخش سوم:

در این بخش به دارورسانی هوشمند پرداخته می‌شود. منظور از دارورسانی هوشمند این است که دارو در ارگان خاصی از بدن عمل کند.

بخش چهارم:

در بخش سوم به زیست سازگاری و یا تخریب پذیری مواد استفاده شده و اصلاح سطوح غشا بنا به دلایل مختلف می‌پردازیم.

بخش پنجم:

و در بخش پایانی به چالش های پیش روی این روش و جمع بندی می‌پردازیم.

کلمات کلیدی: غشا، علم، دارو، قرص

۱- مقدمه و اهداف

دارو در دانش پزشکی به هر ماده‌ای که برای درمان، تسکین علائم، تشخیص بیماری یا پیشگیری از آن به کار رود و بر ساختار یا کارکرد ارگانیسم زنده اثر گذارد و پس از ورود به بدن عملکرد بدن را تصحیح کند، گفته می‌شود. در تعریفی دیگر دارو به ماده ایگفته میشود که با اثر بر گیرنده ای خاص در داخل، خارج یا دیواره سلول باعث شروع یا مهار عملکردی خاص میگردد و قدرت اثر دارو با میزان و تعداد این تعامل نسبت مستقیم دارد. البته داروهایی که محل اثر موضعی دارند مانند آنتی اسیدها و ضدعفونی کننده های موضعی و مواد حاجب در این تعریف نمی گنجند.

دارو ممکن است منشأ طبیعی (گیاهیا حیوانی) داشته باشد یا اینکه به‌طور مصنوعی تهیه شود. داروهای شیمیایی معمولاً در آزمایشگاه و به دست پزشکان یا دارو سازان کشف شده و پس از تحقیقات کافی و تأیید مراجع رسمی در کارخانه‌های داروسازی تولید می‌گردند.

مصرف دارو ممکن است به صورت خوراکی (قرص و شربت)، جذب از طریق پوست و یا چشم (پماد و قطره)، استنشاقی (از راه تنفس) یا تزریقی (آمپول) باشد.

در علم دارورسانی به طور معمول از یک غشا برای کنترل، تعدیل سرعت آزاد سازی دارو و یا حتی هدفمند سازی دارو برای رسیدن به یک نقطه خاص در بدن استفاده می‌شود که انواع این سیستم ها در بخش دوم معرفی و بررسی می‌شوند.

مزایای استفاده از علم دارورسانی را می‌توان به طور خلاصه در ۳ قسمت زیر دسته بندی کرد:

۱- رهایش دارو در مدت معین و به طور کنترل شده:

مزیت مورد ذکر شده این است که رهایش دارو را میتوان با عوامل متعددی از جمله اندازه حفره های غشا، تعداد حفرات غشاو... کنترل کرد بنابراین بحث وارد شدن کم و یا زیاد دارو (drug overdose) دیگر مطرح نیست.

مورد دیگری که میتوان به آن اشاره کرد این است که تعداد دفعات مصرف دارو کاهش میابد و به جای مصرف هر روز و یا هر چند ساعته دارو میتوان از این سیستم ها بهره برد و این دارو به مرور در بدن آزاد شود.

۲- رساندن دارو به شکل هدفمند به ارگان مورد نظر در بدن:

در بسیاری از بیماری ها داروهای استفاده شده به جای اثربخشی در ارگان مورد مطلوب ما به تمام ارگان های بدن دارورسانی میشود برای مثال در درمان شیمی درمانی بسیاری از سلول های بدن از جمله مو از بین میروند در صورتی که هدف ما نمی باشد اما با استفاده از روش هایی که امروزه در این علم دنبال میشود تا حد بسیار زیادی میتوان از عملکرد تصادفی دارو کم کرد و به عبارتی آن را تا حد زیادی هدفمند کرد.

۳- اثربخشی بیشتر، عوارض کمتر:

هنگامی که دارو به صورت هدفمند عمل کند طبیعتا اثربخشی دارو بیشتر میشود و از نکات بسیار مثبت آن این است که عوارض جانبی مصرف دارو تا حد قابل ملاحظه ای کاهش میابد.

۲- بررسی روش های رهایش دارو

در داروهای معمولی هدف فقط رساندن مقدار وزنی مشخصی از دارو به میزبان (انسان، دام و...) می باشد در حالی که در سیستم های کنترل شده دارویی رساندن کنترل شده و با سرعت مشخص دارو به میزبان هدف می باشد که در این راستا دستگاه های مختلفی با عملکرد های مختلف وارد بازار شدن، گاهی به مرور زمان منسوخ و گاهی سکوی پرتابی برای دستگاه های بعدی بودند.

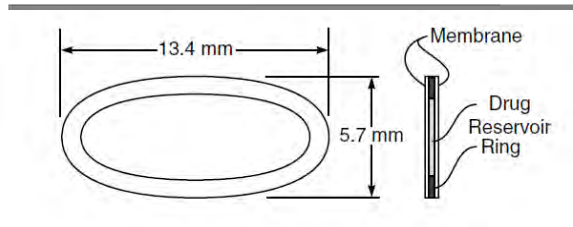
قبل از ورود به مبحث ذکر این نکته ضروریست که سیستم های کنترل شده دارویی صرفا برای انسان و حیوانات نمی باشد و می توان از این تکنولوژی برای سموم کشاورزی، آفت کش ها، تزریق مواد مورد نیاز به کود و... نیز بهره برد اما آنچه در اینجا به آن پرداخته میشود این کاربردها را در برنمیگیرد.



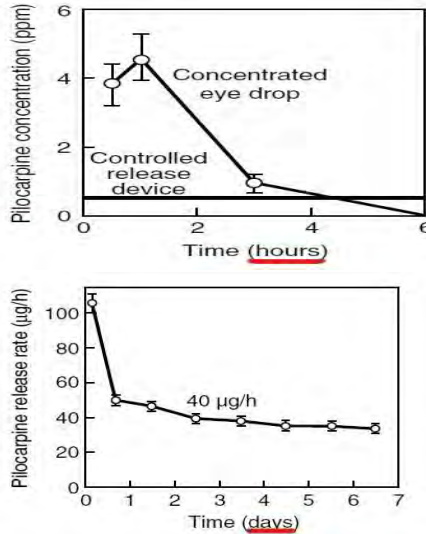
سیستم های کنترلی-نفوذی با استفاده از غشا(Membrane diffusion controlled systems):

اولین دارویی که با استفاده از این سیستم و عملکرد ساخته شد Ocuser[®] بود که توسط شرکت ALZA در سال ۱۹۷۴ رونمایی شد.

این لنز شامل یک مخزن حامل دارو بود که بین ۲ غشا محصور شده بود که مقدار مشخصی از دارو را در طی ۷ روز و با سرعت مشخصی برای کاهش فشار چشم استفاده میشد. جنس غشاها پلیمری بودند و سرعت رهاسازی دارو را در چشم بیمار کنترل می کردند.

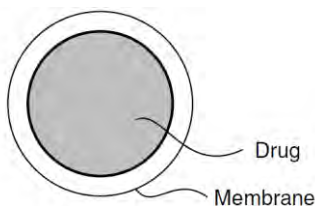


قبلا گفته شد که هدف از استفاده از تکنیک های دارورسانی جدید رساندن فلاکس مشخصی از دارو در مدت از پیش تعیین شده میباشد، در شکل زیر مقایسه دارو رسانی توسط قطره های چشم معمولی و این داروی شرکت ALZA مقایسه شده است.



در سیستم‌های کنترل‌ی-نفوذی که از غشا بهره میگیرد، دارو از طریق مخزن درونی که شامل دارو می‌باشد توسط نفوذ مولکولی به محیط بیرون راه میابد و خب طبیعتاً سرعت آزاد سازی دارو از سرعت نفوذ دارو از سطح غشا تبعیت میکند.

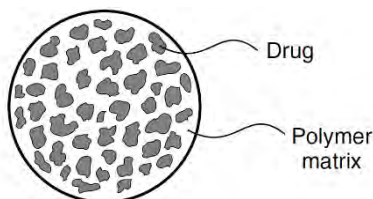
به طور معمول ما به دنبال فلاکس ثابتی برای ره‌ایش دارو هستیم از این رو دارویی که در مخزن داخلی قرار دارد اگر همواره اشباع باشد، غلظت آن ثابت میماند (مواد دارویی با سطح داخلی غشا در تعادل باشند) و همواره فلاکس مشخصی از به محیط بدن میزبان تزریق میشود، برای محقق شدن این هدف مواد محلول دارویی داخل مخزن باید اشباع باشند و همواره مقداری داروی جامد در محلول باشد تا برای مدت طولانی مدتی مخزن داخلی همواره در حالت اشباع باشد.



نکته قابل تامل در استفاده از این روش این است که غشایی که دور این محفظه دارویی قرار دارد باید بی اثر باشد که این موضوع در بخش چهارم بررسی می شود.

دسته دیگر سیستم های کنترل-نفوذی ،

سیستم های یکپارچه میباشد (monolithic systems) که در آن ماده دارویی که قرار است به صورت کنترلی رهایش پیدا کند به طور یکنواخت در یک ماتریکس پلیمری قرار داده شده است.



در این سیستم ها پروفایل انتشار دارو به ۳ مورد زیر بستگی دارد:

میزان دارویی که در این ماتریکس های پلیمری بارگذاری شده است. -هندسه دستگاه حامل دارو-ماهیت ماده دارویی.

سیستم های یکپارچه (monolithic systems) خود به دو دسته زیر تقسیم میشوند:

Monolithic solution ✓

Monolithic dispersion ✓

اگر ماده فعال در محیط پلیمری حل شده باشد به آنها محلول های یکپارچه (Monolithic Solution) گویند.

امروزه در قلاده های سگ‌ها از این سیستم ها استفاده میکنند تا حشرات و کک ها به سمت آنها کشیده نشوند، در اینجا ماده فعال سم حشره کش است که به محیط اطراف نفوذ میکند و باعث دور شدن حشرات از بدن سگ میشود.

در سمت مقابل اگر حلالیت به اندازه کافی نباشد قسمتی از ماده فعال حل شده و سهم زیادی از آن به صورت ذرات کوچک در پلیمر پراکنده میشوند که به آنها پراکندگی یکپارچه (Monolithic dispersion) گویند.

از آنجایی که در محلول‌های یکپارچه غلظت مواد به مرور کم میشود و موادی برای ثابت نگه داشتن غلظت وجود ندارد طبق قانون اول فیک گرادیان غلظت به مرور کم و نفوذ کاهش میابد اما در سیستم های پراکندگی یکپارچه اینگونه نمیشود.

سیستم های تخریب پذیر:

دستگاه‌هایی که تا الان بررسی شد همگی دائمی هستند یعنی پس از ایفای نقش خود در بدن باقی میمانند اما در بعضی از جنبه های پزشکی این مطلوب نمیشود و به دنبال دستگاه هایی هستند که در طول ایفای نقش و یا پس از آن از بین بروند.

پلیمرهای زیادی پس از کاشت در بدن پدید آمدند که به مرور تخریب میشود ، مهم ترین آنها عبارتند از:

پلی استتیک اسید و کوپلیمرهای آن و پلی گلیکولیک اسید و کوپلیمرهای آن

یک مدل از این تخریب‌ها تخریب سطحی میباشد به این صورت که مساحت این پلیمرها که معمولاً به شکل کروی و یا استوانه هستند کم بشود.

مبحثی که گفته شد طبیعتاً این مشکل را ایجاد میکند که نرخ آزاد سازی ثابتی از دارو که معمولاً بنا به دلایلی که قبلاً ذکر شده و به دنبال آن بودیم محقق نشود بنابراین هندسه دستگاه باید طوری تغییر کند و یا از قبل طوری طراحی شده باشد که این نرخ رهایش دارو تا حد زیادی ثابت بماند ، برای مثال غلظت در لایه‌های داخلی بیشتر باشد.

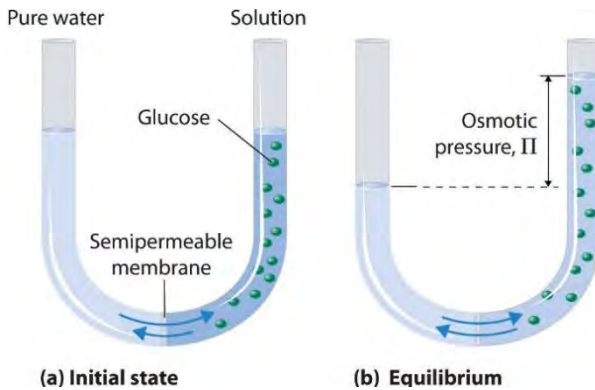
یک مدل رایج تر از این دسته از مواد ، پلیمرهایی هستند که دوره تخریب آنها شامل ۲ مرحله است:

۱-مرحله آغاز شکافتن زنجیرهای پلیمری ۲-تخریب کامل

در مرحله اول که دوره تخریب بسیار آهسته است ، زنجیرهای پلیمری شروع به شکستن میکنند اما خصوصیات فیزیکی پلیمر آنچنان تحت تاثیر قرار نمیگیرد و در مرحله دوم که بسیار سریع استبه نقطه‌ای میرسیم که شکافت‌ها بسیار زیاد شده و قطعات پلیمری در آب حل می‌شوند. دسته نهایی پلیمرهایی هستند که مواد فعال دارویی با پیوند های کولانسی ناپایدار به ماتریکس پلیمری متصل هستند و هنگامی که در محل مورد نظر استقرار پیدا کنند این پیوند ها به آرامی تخریب ، ماده فعال را آزاد و یک پلیمر محلول را تشکیل میدهند.

سیستم‌های اسمزی (Osmotic Systems):

در ابتدا بهتر برای روشن شدن موضوع فشار اسمزی را با یک مثال ساده توضیح بدهیم:



همانطور که در شکل سمت چپ میبینید لوله U شکل ما از ۲ سمت آب و سمت دیگر آن آب و گلوکز تشکیل شده است که در ابتدا به یک اندازه حجمی وجود دارد و در میان آن یک غشای نیمه تراوا قرار داده شده است که تنها اجازه عبور آب را میدهد و گلوکز از آن نمیتواند عبور کند پس در این شرایط اگر حرکت را برای حلال آب در نظر بگیریم غلظت آب سمت چپ بیشتر از سمت راست آن است و به مقدار بیشتری نسبت به آب سمت چپ ، به سمت

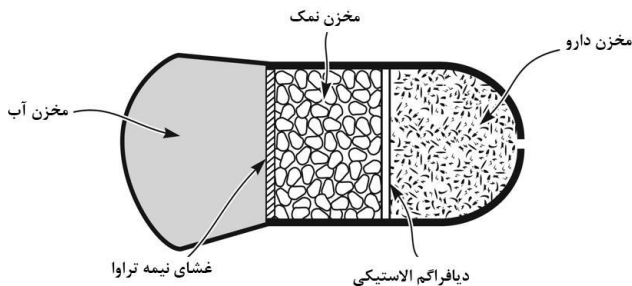
راست می‌رود و حجم قسمت راست لوله U شکل افزایش یافته و در نهایت به حالت تعادل می‌رسد. به اختلاف ارتفاع ایجاد شده فشار اسمزی گویند که در سیستم‌هایی که قرار است به زودی آنها را معرفی کنیم بسیار احتیاج داریم.

برای کامل نمودن بحث ۲ تعریف زیر را نیز ارائه می‌دهیم:

✓ **محلول ایزوتونیک:** محلولی با فشار اسمزی یکسان در دو طرف یک غشای نیمه تراوا.

✓ **محلول هیپوتونیک:** محلولی با فشار اسمزی ای کم‌تر از محلول هیپرتونیک که دارای فشار اسمزی بالایی است.

اولین مدل از داروهای اسمزی، پمپ رز-نلسون بود.

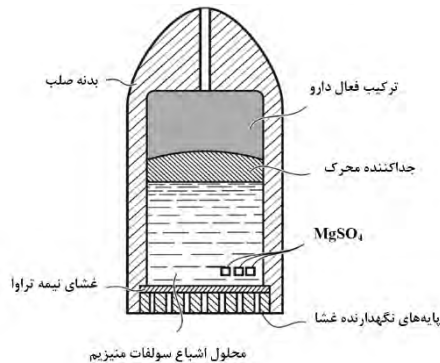


همانطور که اشاره شد بدلیل فشار اسمزی که در اینجا برقرار است، آب از طریق غشای نیمه تراوا به درون محفظه نمکی نفوذ میکند و در نتیجه آن حجم قسمت نمکی افزایش می‌یابد، از آنجایی که دیواره دارو سخت است اجازه افزایش حجم عرضی داده نمی‌شود و در نتیجه حجم قسمت نمکی در جهتی که دیافراگم الاستیکی وجود دارد زیاد می‌شود و دیافراگم الاستیکی با فشار آوردن به مخزن دارو باعث رهايش دارو از اوریفیس می‌شود.

سرعت رهايش دارو با فشار اسمزی، سائز اوریفیس و نوع غشا(تراوایی، ضخامت و هندسه) مرتبط است.

تا زمانی که در محفظه نمکی، نمک جامد موجود باشد فشار اسمزی ثابت می‌شود و در نتیجه شار خروجی دارو نیز ثابت می‌ماند.

سیستم بعدی، سیستم هیگوچی-لیپر نام دارد.

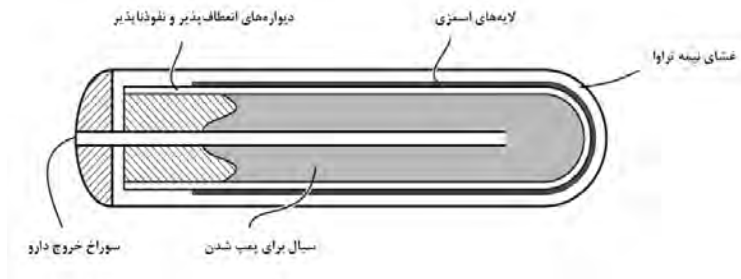


پس تفاوت اصلی آن با سیستم رز-نلسون حذف محفظه آب می‌باشد و در این سیستم آب مورد نیاز خود را از طریق محیط اطراف که بدن میزبان می‌باشد تامین میکند و بقیه عملکرد آن دقیقاً مانند سیستم قبلی است.

مزیت بارز این سیستم‌ها این است که میتوان دارو را از مدت‌ها قبل تهیه و ذخیره کرد زیرا در این سیستم‌ها دارو هنگامی فعال میشود که به محیط آبی برسد مانند بدن انسان پس تنها پس از بلعیدن فعال میشود.

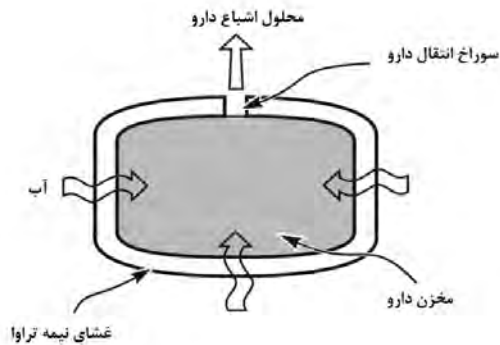
یکی از کاربردهای فعلی این سیستم رساندن آنتی بیوتیک به دام‌ها می‌باشد زیرا دارو دادن هر روزه به دام کار مشکلی است که توسط این سیستم این مشکل برطرف شده است.

سیستم بعدی، سیستم تیوس-هیگوچی می‌باشد.



در اصل غشای نیمه تراوا دیواره‌ی ما را تشکیل داده است و طوری طراحی شده است که در برابر فشار اسمزی مقاوم باشد و تغییر حجم ندهد، هنگامی که این دارو در بدن قرار گیرد و با محیط آبی در تماس باشد، آب از دیواره که همان غشای نیمه تراوای ماست نفوذ کرده و به داخل محفظه نمکی میرود و با زیاد شدن حجم محفظه نمکی دیواره الاستیکی به محفظه دارویی فشار آورده و دارو از طریق اوریفیس به بیرون رانده میشود.

دسته آخر از سیستم‌های اسمزی، پمپ اسمزی ابتدایی تیپوس است.



در مدل تیپوس، ناحیه ای که در آن دارو وجود دارد به عنوان ناحیه فشار اسمزی عمل می‌کند، پس در واقع ناحیه نمکی حذف میشود.

این سامانه‌ها فشارده‌ساز بیکدار ویدار ایفشار اسمزیمنا سبدر داخلیکفر صبهکمکماشینقرصسازیتیهیم بشود ، سپس این قرص‌ها توسط یک غشای نیمه تراوا که معمولاً از جنس سلولز استات است و یک اوریفیس در دهانه آن تعبیه شده است پوشانیده میشود.

هنگامی که قرص‌ها در یک محیط آبی قرار میگیرند ، فشار اسمزیدارویمحلولدرقرصباعث کشیدنآب ازطریقغشاینیمهتراوا بهداخلسامانه‌همیشود ، غشای به کار رفته باید طوری باشد که منبسط نشود و در نتیجه فشار استاتیکی داخل سامانه بالا برود و همین عامل باعث رهایش دارو شود.

سیستم های دارو رسانی پوستی:

این متد از دارو رسانی معمولاً برای زمانبست که نیمه عمر دارو کوتاه است.

همانطور که از اسم روش مشخص است ، دارو باید از طریق پوست بدن که بزرگترین ارگان بدن هر انسان است جذب شود پس بهتر است قبل از شروع بیان روش‌ها مقداری با پوست بدن آشنا شویم.

درم بخش عمده پوست را تشکیل میدهد و از عناصر بافت پیوسته و همبند تشکیل شده است که ضخامت تقریبی آن بین ۱۰۰ تا ۲۰۰ میکرومتر میباشد و اپیدرم لایه رویی پوست میباشد که سلول های epithelial تشکیل شده است و ضخامت تقریبی آن ۱۰۰ تا ۱۱۰ میکرومتر می باشد.

ساختاروترکیب لایه‌هیروپیوستچناناستکه بهتعدادمحدود یاز داروها اجازه عبور از پوست را میدهد و دارورسانیهکمکسامانه غشایانتقال پوستی، به عنوان روشی برای انتقال این داروها به بدن از طریق پوست به کار برده میشود.

دارو ها میتوانند از غدد عرق پوستی و یا ریشه موهای روی پوست وارد شوند اما از آنجا که موارد ذکر شده تنها ۱٪ از پوست را تشکیل میدهند به عنوان اصلی ترین مانع برای انتقال دارو به شمار می روند.

در دارو رسانای انتقال پوستی، دارو داخل یک مخزن قرار می‌گیرد و سپس به روستهای مختلف می‌مانند و از آنجا به دارو می‌رسد و یمن که اختلاف غلظت دارو و جریان الکتریکی، از طریق پوست به دارو می‌رسد. باید گفت که هم‌اکنون انتخاب سیستم برپایین و یمن که اختلاف غلظت و یا اختلاف پتانسیل الکتریکی به‌نوع دارو استوار است.

انتقال دارو بر اساس نیروی یمن که اختلاف

غلظت برپایدار و یا غیر یونی، با وزن مولکولی کم، حلالیت مناسب در آب و روغن و برپایدار یا از نقطه‌ی ذوب پایین مناسب است.

نیرو یمن که اختلاف پتانسیل الکتریکی، افزایش نفوذپذیری پوست و روستهای دارو و یا برپایدار که جذب یا نفوذ ضعیف‌دارند، موجب می‌شود.

سامانه دارویی نفوذ بی اثر (Passive diffusion):

این سامانه‌ها به دلیل اختلاف غلظتی که بین پوست و تجهیز رابطی که دارو در آن قرار گرفته است (پچ)، دارو را به پوست انتقال می‌دهد که خود آن به دو دسته زیر تقسیم بندی می‌شود:

الف) سیستم‌های غشایی یا مخزنی:

این سامانه‌ها به این صورت عمل می‌کنند که دارو (به صورت مایع یا ژل) بین یک مخزن نفوذ ناپذیر و غشا قرار داده شده است. همچنین چسب برای اتصال این سامانه به پوست تعبیه می‌شود و در صورتی استفاده می‌شود که خود غشا خاصیت چسبندگی نداشته باشد.

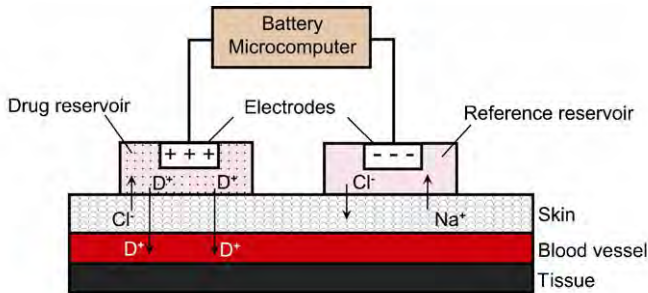
ب) سیستم‌های ماتریکس:

در این مدل از سامانه‌ها، دارو را در یک ماتریس پلیمری قرار می‌دهند و توسط لایه‌ی نفوذ ناپذیر پوشانیده می‌شود.

غشا در این سامانه‌ها حذف می‌شود و به از چسب در صورتی که خود پلیمر خاصیت چسبندگی نداشته باشد استفاده می‌شود.

سامانه دارو رسانی یونتوفورسیس (Iontophoresis):

در سامانه یونتوفورسیس بوسیله یک جریان الکتریکی کم و قابل قبول برای فیزیولوژی بدن ، مولکول های باردار که همان داروها هستند را وارد بدن می کنند.



این سامانه شامل موارد زیر است:

۲ پچ که حاوی ۲ الکتروود آند و کاتد - منبع تغذیه جریان الکتریکی- دارو با مولکول های باردار

دارو با مولکول های باردار در پچی قرار میگیرد که هم نام با آن است و در پچ دیگر از تنها از ماده الکترولیت مبنا قرار داده می شود.

سپس هر دو پچ در محل های مناسبی رو پوست قرار داده می شوند و به منبع تغذیه متصل می شوند.

دارو به واسطه نیروی الکترواستاتیک ایجاد شده به درون پوست نفوذ می کند.

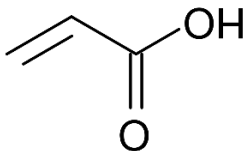
۳- داروسازی هوشمند

در این بخش تلاش میکنیم تا وارد بحث دارورسانی هوشمند در بدن شویم و در انتها نتایج بدست آمده از کلیات روش‌ها را مرور میکنیم. منظور از دارو رسانی هوشمند این است که دارو به نحوه تهیه شود و یا بهتر است بگوییم که غشا طوری عمل کند که داروی محبوس در آن در ارگان خاصی از بدن و یا محرک خاصی رهایش پیدا کند.

برای شفاف شدن موضوع بهتر است با ذکر یک مثال شروع کنیم ، فرض کنید که فردی مبتلا به سرطان می‌باشد ، غده سرطانی در بدن ممکن است pH متفاوتی با سایر نقاط بدن داشته باشد ، حال اگر غشا حساس به رنج pH که غده سرطانی در بدن انسان دارد باشد ، باعث تحریک شده و دارو به محض رسیدن به ارگان مشخص رهایش را انجام می‌دهد یا به طور دقیق تر رهایش بیشتری را در آن ناحیه انجام می‌دهد. مزیت این روش این است که عوارض مصرف دارو تا حد زیادی پایین می‌آید و دوز بیشتری از دارو به ناحیه‌ای که مد نظر ما است میرسد و به عبارتی اثر پذیری دارو افزایش می‌یابد.

سنتز و توصیف پاسخگویی هیدروژل های سلولز باکتریایی / آکلریلیک اسید به گرما و pH برای رسانی دارو:

سلولزهای باکتریایی: سلولز های باکتریایی (Bacterial Cellulose) و یا به طور خلاصه BC ها یک ترکیب آلی با فرمول $(C_6H_{10}O_5)_n$ است که توسط دسته‌ای خاص از باکتری ها تولید می شوند. سلولز ماده ای است که توسط اکثر گیاهان تولید می شود اما توسط دسته ای خاص از باکتری ها نیز می توان آنها را تولید کرد که سلولزهایی که توسط باکتری ها تهیه می شود خواص متفاوتی از جمله خلوص بالا ، استحکام ، قابلیت فرم دهی و توانایی نگه داشتن آب را در خود دارد که امروزه به دلیل خواص منحصر به فرد مکانیکی کاربرد ویژه‌ای پیدا کرده‌اند.



آکرلیک اسید:

آکرلیک اسید (acrylic acid) یا به طور خلاصه AA یک ترکیب شیمیایی است که شکل ظاهری این ترکیب، مایع بی‌رنگ و یا متمایل به آبی است. آکرلیک اسید شامل کربومر های بدون بنزن (کارباپول) میباشد که معمولاً در صنایع تولید انواع ژل ها استفاده میشود.

هیدروژل ها:

مواد جاذبی هستند که از پلیمرهای آبدوست تهیه شده که به وسیله پیوندهای متقاطع شیمیایی یا فیزیکی در ارتباط هستند به گونه‌ای

که میتوانند بدون حل شدن حجم زیادی از آب را در شبکه ۳ بعدی خودشان نگه دارند.

همانطور که بیان شد میتوان از BC ها برای تهیه این مواد بهره برد و مواد تهیه شده نسبت به حرارت پاسخگو و حساس هستند حال

با اضافه کردن AA نسبت به pH نیز میتوان آنها را حساس و پاسخگو کرد.

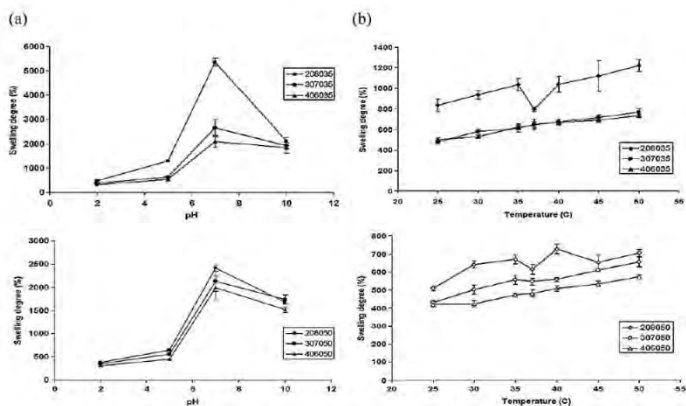
به طور خلاصه میتوان گفت که باکتری های سلولزی با مقادیر خاصی از آکرلیک اسیدها ترکیب شده و با استفاده از روش پرتو الکترونی در اندازه های مشخص هیدروژل تولید می شود و سپس تحت آزمایشات مختلف قرار میگيرد تا خصوصیات بدست آمده چک و آزمایش شود.

رها سازی دارو در محیط آزمایشگاهی:

برای این کار یک از یک محلول برای شبیه سازی ماده معده (simulated intestinal fluid) یا به طور خلاصه SIF با $pH=1,2$ و یک محلول برای شبیه سازی ماده روده (Simulated gastric fluid) یا به طور خلاصه SGF استفاده شده است و همانطور که میدانیم pH روده نسبت به معده بیشتر است. هیدروژل ها را به مدت ۲ ساعت در SIF و سپس در SGF قرار دادیم و نتایجی که بعد به آن اشاره میکنیم حاصل شده که بعداً به تفسیر آن میپردازیم.

حال نتایج به دست آمده از ۶ هیدروژل با ترکیب درصد های مختلف را با هم بررسی و نتیجه گیری می‌کنیم.

نتایج تورم پذیری:



Swelling behavior of hydrogels: (a) pH response and (b) temperature response.

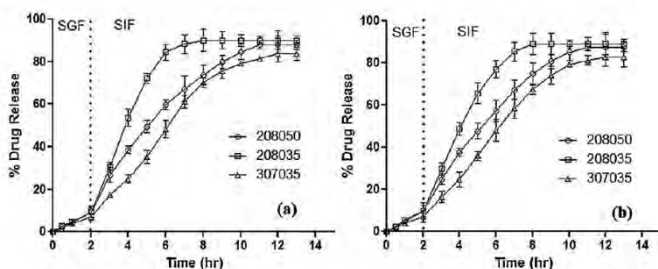
همانطور که در شکل مشخص است تورم هیدروژل‌ها در pH های پایین (۲ تا ۵) کم است و با افزایش pH (۵ تا ۸) مقدار تورم زیاد می‌شود (از ۲ تا ۵ به مرور و در pH های ۵ تا ۸ شیب صعودی بسیار زیاد می‌شود). می‌توان گفت که پیک اصلی در pH برابر ۷ رخ میدهد یعنی pH های طبیعی و خنثی. در pH برابر ۲ و در ۲ تا ۸ ساعت اول مقدار تورم به مرور زیاد می‌شود و پس از ۲۴ ساعت مقدار تورم به تعادل میرسد، در pH برابر ۷ مدت زمان تورم را نمی‌توان بیان کرد که در چه زمانی به تعادل میرسد و حتی پس از ۴۸ ساعت نیز تورم ادامه دارد و در pH های برابر ۱۰ اگرچه در ۸ ساعت ابتدایی از pH های برابر ۷ بیشتر می‌باشد اما بعد از ۲۴ ساعت مقدار تورم به تعادل میرسد.

اکنون بد نیست که به علت تورم پذیری به‌درازیم. علت حساسیت و پاسخگویی به تغییرات pH (از ۲ تا ۷) به احتمال زیاد به خاطر آبگریزی گروه کربوکسیلی است که در ساختار هیدروژل قرار دارد. وقتی pH افزایش می‌یابد، گروه کربوکسیلیک در AA پروتون خودش را از دست می‌دهد و باعث ایجاد دافعه الکترواستاتیکی و در نتیجه تورم هیدروژل می‌شود. اما این نکته

را نباید فراموش کرد که در pH های بالا تعامل اسید و آب کم میشود و با جمع بندی با نکته قبلی که بیان شد علت کم شدن میزان تورم در pH های کمتر از ۵ و یا بیشتر از ۱۰ را درمیابیم. حال با دقت به تغییرات تورم پذیری هیدروژل ها در دماهای مختلف درمیابیم که میزان تورم پذیری در نمونه هایی که نسبت AA در آنها و مقدار دوز تابشی بیشتر است به دلیل ساختار متراکم تر حرکات درون شبکه ای کمتر و در نتیجه میزان تورم پذیری کمتری را تجربه میکنند.

نتایج رهایش دارو در آزمایشگاه:

تورم هیدروژل-فعل و انفعال دارو با پلیمر-حلالیت دارو در محیط انتشار



In vitro drug release profiles of hydrogels: (a) hydrogels loaded with 1% (w/v) BSA and (b) hydrogels loaded with 0.5% (w/v) BSA.

همانطور که در شکل مشخص است رهایش دارو در SGF بسیار کمتر از SIF است و دلیل آن تورم کم هیدروژل در محیط اسیدی است که قبلاً در مورد آن بحث شد.

هرچه مقدار AA بیشتر و به عبارتی ساختار هیدروژل متراکم تر باشد حساسیت به تغییرات pH بیشتر است و برای همین است که در بین ۳ هیدروژل مقایسه شده نمونه ۳۰۷۰۳۵ ترشح کمتری را در SGF دارد.

نیروی محرکه ما ، اختلاف غلظت دارو در محیطی که قرار است آزاد سازی صورت پذیرد و سطح هیدروژل می باشد.

با توجه به شکل در میابیم که حداکثر میزان ترشح را در هیدروژل ۲۰۸۰۳۵ و سپس در ۲۰۸۰۵۰ و در نهایت در ۳۰۷۰۳۵ داریم و این رهایش در مدت کوتاه تری رخ میدهد پس

نتیجه میگیریم که هرچه اندازه منافذ بزرگتر باشد نفوذ راحت‌تر و زودتر به ماکسیمم ترشح میرسیم.

در لحظه ابتدایی مقداری BSA به طور ناگهانی ترشح می‌شود که علت آن ماندن مقداری از این مواد روی سطح هیدروژل است.

در همین جا بهتر است است قبل از ورود به روش بعدی این روش را جمع بندی و تحلیل نهایی کنیم:

نتایج مطالعات تورم نشان می‌دهد که هیدروژل‌ها از نظر دما و pH پاسخگو بوده و در pH برابر ۲ مقدار تورم کم است اما با افزایش pH مقدار تورم افزایش مییابد که عمدتاً به دلیل یونیزاسیون AA در مقادیر بالاتر pH می‌شود.

بدلیل مقدار متفاوت تورم در pH های مختلف ، مقدار کمتر ترشح دارو در SGF را باعث شد و ترشح دارو در SIF زیاد شد.

به دلیل تورم های متفاوت این هیدروژل ها در دماهای متفاوت میتوان از آنها برای رهایش کنترل شده در بدن نیز بهره برد.

به طور کلی پاسخگویی و حساسیت این دسته از مواد به pH و دما زمینه مناسبی را برای دارورسانی هوشمند فراهم کرده است و میتوان از آنها برای رهایش کنترلی و هدفمند در بدن بهره برد.

۴- زیست سازگاری و اصلاح غشا

برای استفاده از کاشت ها (Implants) در علم پزشکی ما نیازمند اطلاعات بالایی از خصوصیات محیطی که قرار است کاشت در آن قرار بگیرد داشته باشیم و یکی از مشکلات عمده‌ای که در استفاده از این کاشت ها رخ میدهد این است که بدلیل درک ضعیف از بافتی که قرار است در آن کاشت صورت بگیرد عملکرد کاشت به شدت پایین میاید در صورتی که ما نیاز داریم برای ماه ها و گاهی سال ها این کاشت ها بدون تغییر در عملکرد در بدن میزبان باقی بماند.



در صورتی که ما بتوانیم با روش های گوناگون که به آنها اشاره خواهیم کرد ، بایوفولینگ یا همان رسوب بیولوژیکی (به طور ویژه رسوب پروتئین ها) و التهاب را کاهش دهیم ، عمر مفید دستگاه پزشکی ما به طور چشمگیری افزایش پیدا خواهد کرد.

از جمله تلاش هایی که صورت گرفته که هدف آن پایداری شیمیایی و فیزیکی بوده ، دانشمندان به دنبال راهی گشتند که خاصیت انتخاب پذیری به دستگاه ما بدهد تا ۲ مورد گفته شده را به حداقل برسانند. در این راستا مولکول های خاص اجازه تبادل بین بافت و کاشت را دارند در حالی که یک سری دیگر از مولکول ها اجازه این کار را ندارند.

اصلاح سطح غشا:

پدیده های شایعی که به خصوص در هنگام استفاده از کاشت ها در مصارف پزشکی رخ میدهند عبارتند از:

✓ رسوب گذاری روی سطح غشا(به تجمع سلول ها ، پروتئین ها و سایر مواد گویند که به دلیل جاذبه و چسبندگی در واکنش مولکول های کوچک ، پروتئین ها و سایر مواد روی سطح غشا رخ می دهد)

✓ واکنش منفی سیستم ایمنی بدن یا به عبارت دیگر عدم زیست سازگاری (به آن در اصلاح پس زدن کاشت یا عضو مصنوعی گویند)

✓ تخریب و از بین رفتن غشا در مواردی که مطلوب ما نیست(بعضی از کاشت ها را طوری طراحی میکنیم که پس از مدتی نابود و دفع و یا به شکل های دیگری در بیایند تا از جراحی مجدد برای خارج کردن آن جلوگیری کنیم اما در برخی از موارد پایداری آن برای مدت طولانی مدت مطلوب ما است)

راهکاری که برای برطرف کردن معایب ذکر شده پیش روی ماست اصلاح سطح غشا نام دارد که روش های زیر به ما کمک می کنند:

۱-هیدروژل ۲-فسفولیپیدها ۳-نفیون ۴-سورفکتانت ها

۵- چالش‌های پیش رو و جمع بندی

چالش‌های پیش روی موارد ذکر شده را میتوان اینگونه بیان کرد:

- ✓ مطمئن شدن از عملکرد دقیق رهایش دارو (عدم پارگی غشا و...)
 - ✓ مطمئن شدن از رسیدن دارو به ارگان مورد نظر
 - ✓ عدم حساسیت پوست در دارورسانی پوستی
 - ✓ زیست سازگاری کاشت‌ها در مدت انجام وظیفه
 - ✓ به حداقل رساندن رسوب گذاری روی سطح غشا
 - ✓ تولید با هزینه‌های اقتصادی معقول
 - ✓ پایداری غشا و تورم ناپذیر بودن آن
- به طور کلی دارورسانی را می‌توان به دو بخش تقسیم کرد
- ✓ رسانش دارو به ارگان مورد نظر
 - ✓ تنظیم شار داروی آزاد شده

برای بحث اول یکی از روش‌های نوین یعنی سنتز هیدروژل‌های سلولز باکتریایی/آکرلیک اسید بحث شد و نتیجه گرفتیم که میتوانیم با تولید این محصولات رهایش دارو را به صورت هدفمند تر در ارگانی که هدف ما است انجام شود بدین صورت که در ارگان مورد نظر دما و pH متفاوت باعث رهاسازی بیشتر دارو شود که به ذکر یک مثال از آن پرداختیم و قطعا روش‌های بیشتری وجود دارد و مواد گوناگون سنتز شده حساسیت به دما و pH های متفاوت دیگری نیز دارند.

استفاده از این دسته از مواد و این روش‌های دارورسانی هوشمند میتواند گام مهمی برای درمان بعضی از بیماری‌ها و کم کردن ضررهای جانبی داروها بردارد.

برای بحث دوم یعنی ساخت و عملکرد داروهایی که میتوانند مقدار مشخصی از دارو را در مدت زمان و سرعت معینی آزاد کنند میتوان مهم ترین فایده این کار را رساند مقدار دوز مشخص از دارو و جلوگیری از مصرف چندین باره دارو عنوان کرد.

انواع روش های رسانش دارو ذکر شد که در حال حاضر داروهایی که با فشار اسمزی کار میکنند بسیار پر کاربرد هستند هرچند این بدین معنا نیست که سایر مکانیزمها اهمیت کمتری دارند برای مثال از داروهایی که با مکانیزم یونتوفورسیس کار میکنند جایگاه خوبی را در مراکز توانبخشی پیدا کردند و مثال های فراوانی که می توان از تک تک این روش ها بیان کرد.

نکته مهم دیگری که در این جا وجود دارد بحث اصلاح سطح غشاها میباشد که عمدتاً به دلیل عدم رسوب گذاری و دارورسانی هوشمند کاربرد دارند هرچند نباید مقاومت فیزیکی آنها را فراموش کرد. میتوان با اصلاح سطح غشا آنها را نسبت به پی اچ یا دما حساس و دارو رسانی هوشمند را در بدن انجام داد همچنین با اصلاح سطح غشا رسوب گذاری که عمدتاً ناشی از پروتئین ها می باشد تا حد بسیار

زیادی کاهش میابد.

و آخرین نکته مهم بحث زیست سازگاری این داروها با بدن میباشد که نباید باعث شود هیچ گونه واکنش منفی ای با سیستم ایمنی بدن داشته باشد که راه حل این مشکل نیز میتواند توسط اصلاح سطح غشا برطرف شود.

- [1] Baker, R. W., " Membrane technology and applications", Chichester, UK, John Wiley & Sons, Third edition, (2112).
- [2] Stamatialis, D. F., Papenburg, B. J., Giron'es, M., Saiful, S. L., " Medical applications of membranes: drug delivery, artificial organs and tissue engineering ", Journal of Membrane Science, 813, 1–83, (2113).
- [8] P. Adiga, Chunmin Jin, Larry A. Curtiss, Nancy A. Monteiro-Riviere and Roger J. Narayan., 'Nanoporous membranes for medical and biological applications' (2112)
- [3] Hoffman, A. S., "The origins and evolution of controlled drug delivery systems", Journal of Controlled Release, 182, 158-168, (2113).
- [5] Mohd Cairul, Iqbal Mohd, Amina Naveed, Ahmada Nadia, Halibb, Ishak Ahmad, 'Synthesis and characterization of thermo- and pH-responsive bacterial cellulose/acrylic acid hydrogels for drug delivery' (2112)