



## توصیف اختراع

### الف) عنوان اختراع

بهینه سازی فرمولاسیون تزریقی طولانی اثر تشکیل شونده در موضع با استفاده از افزودنی اتیل هپتانوات

### ب) زمینه فنی اختراع مربوط

کنترل رهایش در سامانه های نوین دارورسانی؛ در این سامانه ها دارو با روند مداوم و کنترل شده در محدوده زمانی طولانی و مشخص به محل اثر آن رسانده می شود. معمولاً این سامانه ها با استفاده از یک حمل کننده، عمل رساندن دارو را انجام می دهند که یکی از عمده ترین حامل های رسانش داروهای کنترل رهایش، پلیمرها می باشند.

### ج) مشکل فنی و بیان اهداف

تعیین رژیم درمانی بطوری که غلظت دارو دقیقاً<sup>۱</sup> در محدوده درمانی<sup>۱</sup> و به مدت طولانی قرار داشته باشد، بسیار مهم است. تقریباً تمام داروهای متداول وقتی بصورت معمول مصرف شوند (مثلاً ۴ قرص در روز)، ابتدا غلظت دارو در جریان خون ممکن است سریعاً تا اندازه ای بالا رود که بیشتر از محدوده درمان آن دارو باشد. در پنجره درمان، غلظت دارو در خون به اندازه ای است که اثر درمانی مطلوب را ایجاد می کند. مشکلات دارورسانی به روش سنتی این است که اگر غلظت دارو پایین تر از این محدوده باشد، دارو، بی اثر خواهد بود و اگر غلظت آن بالاتر از این محدوده درمانی باشد، عوارض نامطلوب جانبی از قبیل سردرد، تهوع، تار شدن چشم، خارش پوستی، پایین آمدن فشار خون، افسردگی ذهنی و غیره را ایجاد می کند.

در حالت مصرف معمولی دارو، میزان دارو در خون ممکن است ابتدا به بالاتر از پنجره درمانی برسد و عوارض ناخواسته را ایجاد کند؛ سپس برای مدت کوتاهی به مقداری در محدوده پنجره درمانی برسد و بالاخره ممکن است غلظت دارو به پایین تر از این محدوده افت کند و از نظر فارماکولوژی دارو غیر فعال شود. تکرار زیاد

---

<sup>۱</sup> - therapeutic range

مصرف دارو و وجود نیمه بیولوژیکی<sup>۲</sup> طولانی می تواند سبب تجمع این ماده در بدن شود. این پدیده در زمانی روی می دهد که مقدار ماده تجویز شده در طول یک زمان معین از میزان دفع آن در همان زمان بیشتر باشد.

هنگامی که میزان بعدی دارو مصرف می شود، غلظت آن در خون مطابق با همین سیکل تکرار می شود. نتیجه آن این است که دارو، اثر مطلوبش را در مدت زمان کوتاهی بجا می گذارد. بدیهی است که اگر فرمولاسیونی ایجاد شود که آزادسازی دارو بصورت کنترل شده باشد، عامل فعال در محدوده درمانی برای مدت زمان طولانی تر و حتی المقذور با نوسانات کمتری آزاد می شود. همچنین در مورد بعضی از امراض نظیر برخی سرطانها، جراحات فیزیکی، لازم است که از رشد سلولی در آن نقطه خاص جلوگیری کرد و در عین حال مانع از رسیدن دارو به سایر قسمتهای بدن شد.

از طرفی یکی از مشکلات سامانه های تزریقی کنترل شونده، رهایش شدید دارو به خصوص در چند ساعت اولیه بعد از تزریق به بدن است که اثر انفجاری نامیده می شود. علت این امر، وجود تاخیر زمانی میان تزریق و شکل گیری ماتریس پلیمری به حالت جامد می باشد. رهایش انفجاری منجر به دارورسانی اولیه بسیار زیاد می شود و طول عمر موثر سامانه را کاهش می دهد. به این پدیده، از دو دیدگاه می توان توجه نمود:

۱- به عنوان اثر منفی در سامانه های آزاد سازی کنترل شده طولانی مدت

۲- یک نتیجه مطلوب در دارورسانی سریع.

حتی در مواردی که این پدیده دلخواه باشد، مقدار رهایش دارو قابل کنترل نیست، به خصوص در مورد داروهای با وزن مولکولی کم، که به دلیل اندازه مولکول و فشارهای اسمزی که تعیین کننده گرادیان غلظت است، احتمال رهایش انفجاری بیشتر است. سرعت های رهایش اولیه بالا ممکن است موجب شود که سطح دارو نزدیک یا بالاتر از سطح سمی در محیط درون تن شود. همچنین داروی رهایش یافته در مرحله انفجار ممکن است متابولیزه شده و بدون اینکه به نحو موثری استفاده شود دفع گردد. حتی اگر رهایش انفجاری دارو مضر نباشد، باعث اتلاف دارو شده و اثرات درمانی و اقتصادی به دنبال خواهد داشت. بعضی از دلایلی که منجر به رهایش انفجاری می شود عبارتند از: شرایط فرآیند پذیری، ویژگی های سطح سامانه، هندسه نمونه، برهم کنش دارو/ سامانه، جذب سطحی، مورفولوژی و ساختار متخلخل سامانه.

اگرچه رهایش انفجاری در بعضی مواقع مطلوب است، اما در دارورسانی بیشتر به عنوان یک اثر منفی تلقی می شود. سامانه ای برای آزاد سازی کنترل شده ایده آل خواهد بود که بدون آزادسازی انفجاری باشد.

---

<sup>۲</sup> - Biological half-life

یکی از راه‌های کنترل پدیده انفجار دارو، افزودن یک عامل اصلاح کننده سرعت، که سبب افزایش یا کاهش سرعت رهایش دارو به خصوص کنترل رهایش انفجاری اولیه دارو شود، به سامانه می‌باشد. به این عامل در اصطلاح "افزودنی" گفته می‌شود.

برخی از انواع افزودنی‌هایی که تاکنون مورد استفاده قرار گرفته‌اند عبارتند از: دی متیل سیترات، تری اتیل سیترات، هگزان دیول، اتیل هپتانوات، گلیسرین و گلیسرول. این مواد زیست سازگار بوده و از سازمان غذا و داروی آمریکا<sup>۳</sup> تأییدیه دریافت نموده‌اند. حضور افزودنی بر سرعت تشکیل کاشتنی و تخریب پلیمر و در نتیجه سرعت رهایش دارو تاثیر می‌گذارد. بررسی‌ها نشان می‌دهد که افزودنی‌هایی که به دلیل تمایل کم میان حلال و ضد حلال، سرعت جامد شدن سامانه را کاهش می‌دهند، منجر به تشکیل ساختاری متراکم و در نتیجه کاهش سرعت خروج حلال و رهایش دارو از سامانه می‌شوند. سرعت ژل شدن محلول، مورفولوژی ماتریس و میزان جذب آب و ضریب نفوذ در سامانه دارورسانی تشکیل شونده در موضع تحت تاثیر افزودنی قرار می‌گیرند.

#### د) شرح وضعیت دانش پیشین و سابقه پیشرفت‌هایی که در ارتباط با اختراع ادعایی وجود دارد.

اولین سیستم‌های کنترلی انتقال دارو، قرص‌های پوشش دار<sup>۴</sup> بود که به روزگار باستان یونانی - رومی در ۱۰۰۰ سال پیش برمی‌گردد. همچنین در متون اولیه عهد اسلام نیز اولین فرآیند پوشش دادن قرص‌ها گزارش شده است. زکریای رازی در ۹۲۳-۸۵۰ هجری قمری، پوشش لعابی<sup>۵</sup> قرصها را پیشنهاد نمود. بعد از آن ابوعلی سینا در ۱۰۳۷-۹۸۰ هجری قمری، قرص‌های با پوشش طلا و نقره را مطرح کرد و دو قرن بعد، در اروپا تکنیک‌های پوشش دادن قرصها آغاز شد. در نیمه آخر دهه<sup>۶</sup> ۱۸۰۰ تکنولوژی پوشش دادن پیشرفت قابل ملاحظه ای کرد، بطوری که تا نیمه دهه ۱۹۰۰ هزاران مقاله در زمینه سیستم‌های آزاد شدن داروها به صورت مختلف: طولانی مدت<sup>۶</sup>، پیوسته<sup>۷</sup>، آهسته<sup>۸</sup>، و اخیراً کنترل شده<sup>۹</sup> در دنیا نوشته شد.

---

<sup>۳</sup> FDA

<sup>۴</sup> - coated pills

<sup>۵</sup> - mucilage coating

<sup>۶</sup> - delayed release

<sup>۷</sup> - prolonged release

<sup>۸</sup> - sustained release

<sup>۹</sup> - controlled release

کاربرد سیستمهای آزادسازی مداوم و آهسته برای انتقال داروها در ایالات متحده بطور رسمی در سال ۱۹۵۰ آغاز شد و در ۱۹۶۰ عمومیت یافت. در سال ۱۹۴۵ آزمایشگاه اسمیت کلاین و فرنچ<sup>۱۰</sup> تحقیق در زمینه سیستمهای کنترلی انتقال دارو را آغاز کردند. در ۱۹۵۲ آنها توانستند «سیستم اسپانسول»<sup>۱۱</sup> را بسازند که برای اولین بار به منظور آزادسازی دکسترو امفتامین سولفات<sup>۱۲</sup> (دکسدرین)<sup>۱۳</sup> برای معالجه نارکولپسی<sup>۱۴</sup> بکار برده شد. از ۱۹۵۲ به بعد، آنها توانستند ۱۷ سیستم کنترلی انتقال دارو مشابه سیستم اسپانسول را نیز بسازند.

در سال ۱۹۶۱، آزمایشگاه اسمیت کلاین، فرنچ، منلی و جیمز<sup>۱۵</sup>، سیستم کنترلی انتقال دارو حاوی آنتی هیستامین را برای تسکین تب و سرماخوردگی ساختند.

در سال ۱۹۶۴ اولین گروه از پلیمرهای غیر قابل تجزیه بیولوژیکی یعنی سیلیکون رابر<sup>۱۶</sup> برای استفاده در سیستم های مخزنی انتقال دارو بکار رفت. در سال ۱۹۶۶، فیلیپ جی زویک<sup>۱۷</sup> و همکارانش در دانشگاه ایلینویز ، لوله های باریک سیلیکونی حاوی استروئید پروژسترون را در گاوها آزمایش کردند. آنها ضمن این تحقیق متوجه شدند که این سیستمها، جلوگیری از بارداری را برای مدت بیش از یکسال امکانپذیر می نماید. نزدیک به ۲۰ سال است که سیستم مخزنی انتقال داروی لوونرژسترون<sup>۱۸</sup> برای جلوگیری از بارداری در دنیا مصرف می شود. در سال ۱۹۷۱، اولین سیستمهای کنترلی انتقال داروهای ضد مخدر نظیر سایکلزوسین ، نالوکسون و نالتراکسون برای معالجه معتادین ساخته شد.

در سال ۱۹۷۵ سیستم «اکاسرت»<sup>۱۹</sup> توسط شرکت آلزا<sup>۲۰</sup> ساخته شد. این سیستم برای انتقال داروی پیلوکاپرین به منظور درمان بیماری چشمی گلوکوما بکار می رود. در سال ۱۹۷۶ شرکت مذکور سیستمی برای جلوگیری از بارداری ساخت که در آن کوپلیمراتیلن وینیل استات به عنوان لایه پلیمری کنترل کننده سرعت آزادسازی داروی پروژسترون عمل می کند که مدت عملکرد آن یک سال می باشد. در سال ۱۹۸۳

---

<sup>۱۰</sup>- smitklein&french

<sup>۱۱</sup>- spansule system

<sup>۱۲</sup>- dextroamphetamine sulfate

<sup>۱۳</sup>- dexedrine

<sup>۱۴</sup>- narcolepsy

<sup>۱۵</sup>- SK & F'S Menley& James

<sup>۱۶</sup>- Silicon rubber

<sup>۱۷</sup>- Philip J.Dziuk

<sup>۱۸</sup>- levonorgestrel

<sup>۱۹</sup>- Ocusert

<sup>۲۰</sup>- Alza

سیستم «دلسیم»<sup>۲۱</sup> ساخته شد که حاوی داروی دکسترمتورفان<sup>۲۲</sup> بود و برای مدت ۱۲ ساعت سرماخوردگی را تسکین می‌داد. در سال ۱۹۸۴، سیستمی دیگر برای درمان سرماخوردگی ساخته شد که داروهای کلروفنیرامین<sup>۲۳</sup> و فنیل پروپانول آمین را طی ۱۲ ساعت منتقل می‌کرد. تکنولوژی مدرن سیستم‌های آزاد-سازی کنترل شده به کمتر از ۳۵ اخیر سال می‌رسد.

سامانه‌های دارورسانی تزریقی جدید در طی چند سال گذشته پیشرفت‌های قابل توجهی داشته‌اند. این توجه به دلیل امتیازاتی است که این سامانه‌ها دارا هستند از قبیل کاربرد ساده، دارو رسانی موضعی به نحو مؤثر، مدت زمان طولانی رساندن دارو (دارو رسانی)، کاهش مقدار مصرف دارو همزمان با کاهش میزان اثرات جانبی ممکن که برای بیشتر سامانه‌های دارورسانی معمول است و افزایش میزان راحتی و پذیرش بیمار. یکی از انواع این سامانه‌ها، سامانه‌های تزریقی تشکیل شونده در موضع با استفاده از جدایش فازی از طریق رسوب پلیمر، می‌باشند که اولین بار در سال ۱۹۹۰، توسط دان برای دارورسانی به انسان معرفی شد. این روش توسط آزمایشگاه های ARTIX به کار گرفته شد و به صورت تکنولوژی طراحی Atrigel<sup>TM</sup> مطرح شد. پیشرفته ترین محصولی که تکنولوژی Atrigel<sup>TM</sup> را به عنوان یک حامل دارویی به کار می برد، Eligard<sup>TM</sup> است که حاوی لوپرولاید استات<sup>۲۴</sup> که آگونیست LHRH است، می‌باشد. محصول سه ماهه این شرکت شامل PLGA با نسبت ۷۵:۲۵ به ترتیب از لاکتیک و گلیکولیک اسید با ویسکوزیته ذاتی ۰.۲dl/g می باشد که در N-متیل ۲-پیرولیدون با نسبت ۵۵:۴۵ (درصد جرمی) از NMP: پلیمر حل شده است. این سیستم به صورت زیرپوستی برای سگها استفاده شد. این سامانه منجر به کنترل سطح تستسترون در سگ ها به مدت ۹۱ روز می شود.

#### ه) ارائه راه حل برای مشکل فنی موجود همراه با شرح دقیق.

در پروژه حاضر، سامانه تزریقی تشکیل شونده در موضع حاوی دارو، با استفاده از مخلوط دو پلیمر پلی (لاکتیک-کو-گلیکولیک) با ویسکوزیته ذاتی متفاوت، در حلال ساخته شد. با توجه به موارد یاد شده و به منظور بهبود روند رهایش دارو از سامانه، از افزودنی آبگریز اتیل هپتانوات در غلظت‌های ۱ و ۳ درصد وزنی استفاده گردید. بدین منظور ۳ فرمولاسیون، مطابق جدول ۱ تهیه گردید.

<sup>۲۱</sup> - Delsym

<sup>۲۲</sup> - Dextromethorphan

<sup>۲۳</sup> - Chlorpheniramine

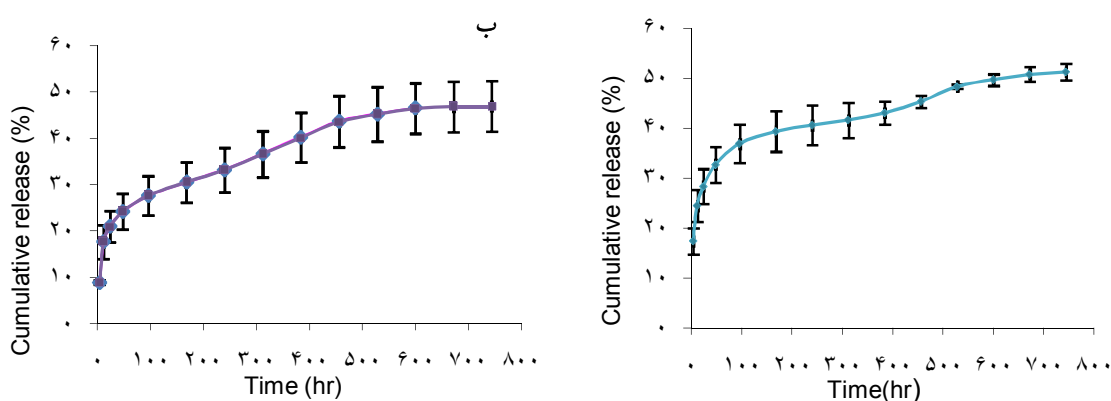
<sup>۲۴</sup> - Leuprolide Acetate

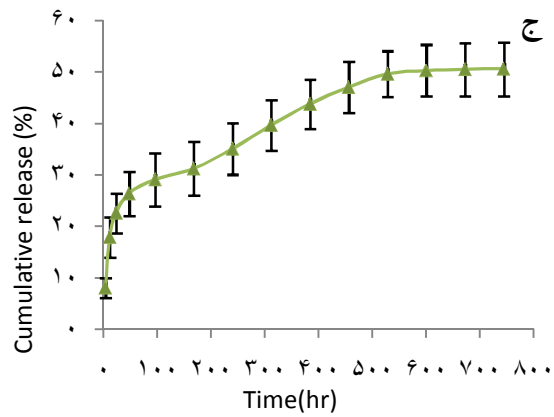
برای ساخت میزان ذکر شده در جدول از پلیمرها را توزین نموده ( به عنوان مثال برای فرمولاسیون E<sub>1</sub> با مقدار ۴۲.۹ میلی گرم از پلیمر با ویسکوزیته پایین و ۸۷.۱ گرم از پلیمر با دانسیته بالا) و با هم مخلوط می نمایم سپس حلال را به میزان ۲۲۰ میلی گرم توزین نموده و با کمک همزن به آرامی مخلوط می نمایم. سپس ۳.۳ میلی گرم از افزودنی اتیل هپتانوات را به آن اضافه نموده و در نهایت میزان یک میلی گرم دارو را به آن اضافه می نمایم. در مرحله پایانی پس از اختلاط کامل به مدت ۱۰ دقیقه به فرمولاسیون زمان داده می شود و سپس آماده مصرف خواهد بود.

درصد افزودنی (اتیل هپتانوات)	میزان دارو (mg)	ترکیب درصد پلیمرهای مورد استفاده		نام فرمولاسیون	ردیف
		ویسکوزیته بالا	ویسکوزیته پایین		
۰	۱	۶۷	۳۳	B	۱
۱	۱	۶۷	۳۳	E <sub>1</sub>	۲
۳	۱	۶۷	۳۳	E <sub>3</sub>	۳

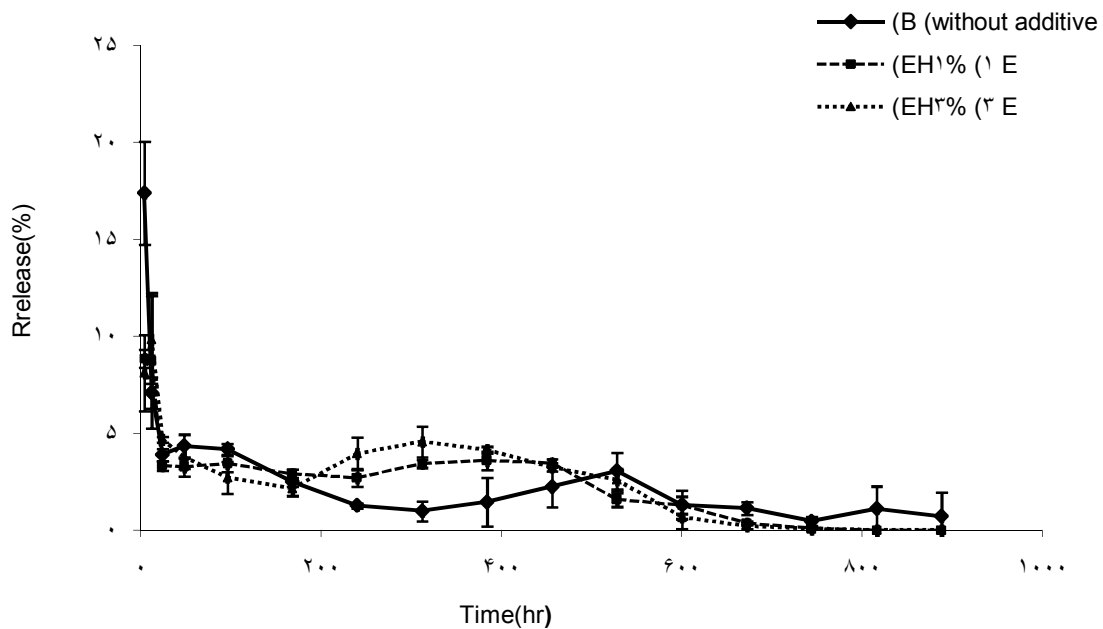
### و) توضیح اشکال، نقشه و نمودارها.

اتیل هپتانوات، یک افزودنی آب گریز است و باعث کاهش سرعت ورود آب به داخل سامانه در زمان تشکیل آن و در نتیجه کاهش سرعت جدایش فازی و کاهش رهایش انفجاری سامانه می گردد و همانطور که در شکل ۱ و جدول ۲ دیده می شود، در حضور افزودنی، میزان رهایش انفجاری به طور چشمگیری کاهش یافته است.



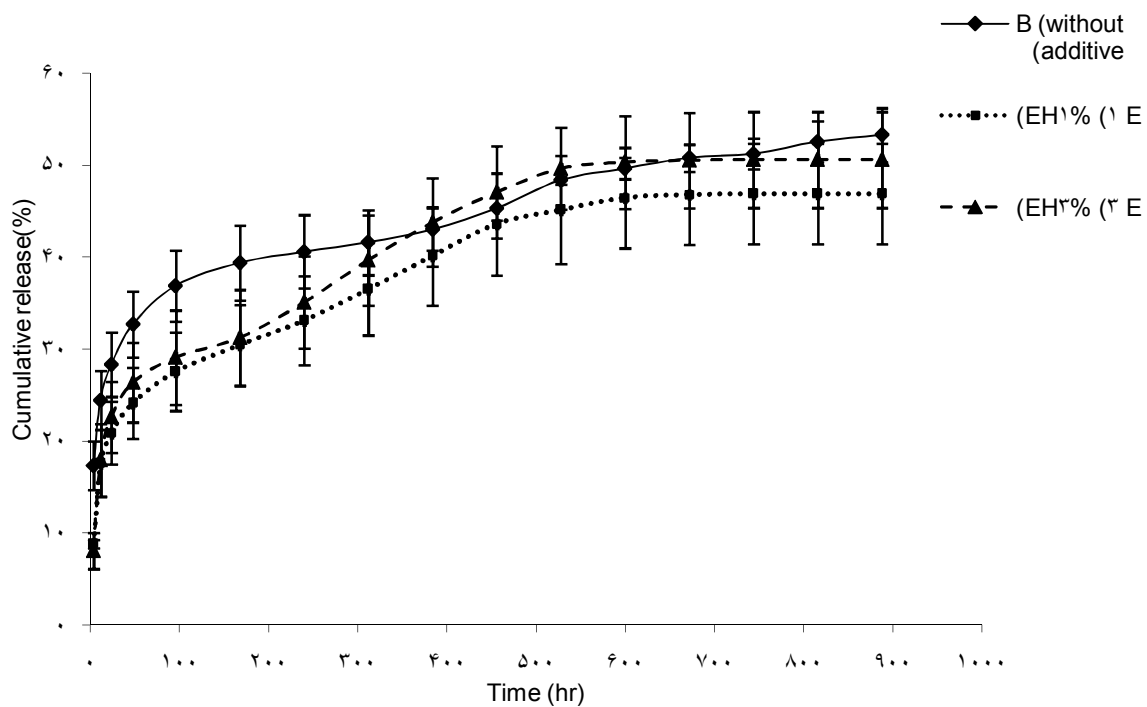


شکل ۱: درصد رهائش تجمعی دارو به ترتیباز الف) فرمولاسیون B (فاقد افزودنی)، ب) فرمولاسیون E<sub>1</sub> (حاوی ۱ درصد وزنی افزودنی) و ج) فرمولاسیون E<sub>3</sub> (حاوی ۳ درصد وزنی افزودنی)



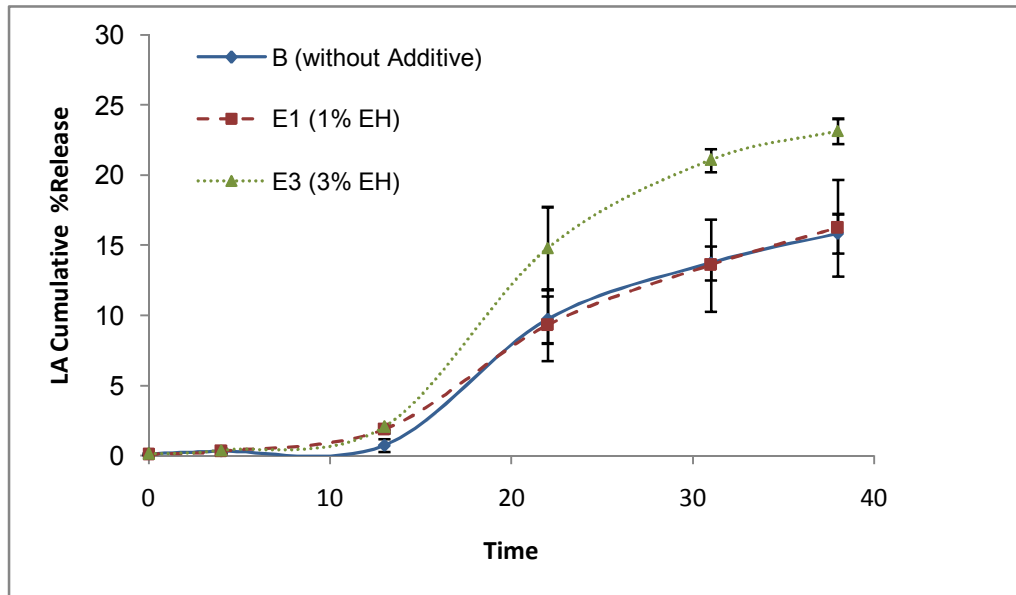
شکل ۲: مقایسه درصد رهائش دارو در طول زمان از سه فرمولاسیون B (فاقد افزودنی)، E<sub>1</sub> (حاوی ۱ درصد وزنی افزودنی)، E<sub>3</sub> (حاوی ۳ درصد وزنی افزودنی)



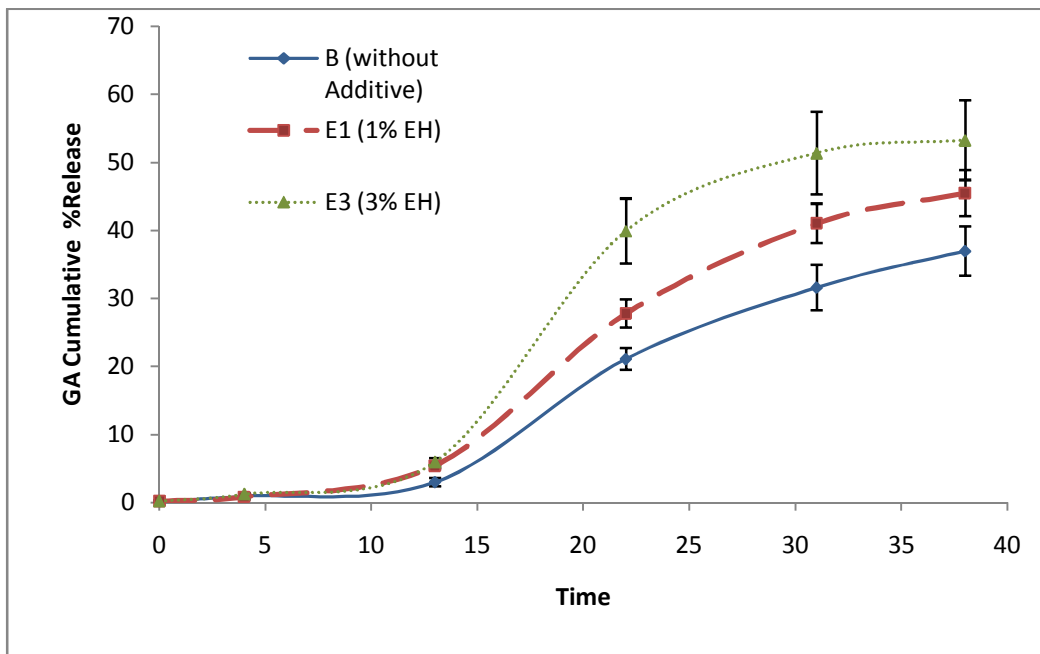


شکل ۳: مقایسه درصد رهایش تجمعی دارو در طول زمان از سه فرمولاسیون B (فاقد افزودنی)، E<sub>۱</sub> (حاوی ۱ درصد وزنی افزودنی) و E<sub>۳</sub> (حاوی ۳ درصد وزنی افزودنی)

حضور افزودنی بر سرعت تشکیل کاشتنی و تخریب پلیمر و در نتیجه سرعت رهایش دارو تاثیر می‌گذارد. از آنجاکه یکی از نشانه‌های تخریب سامانه، تبدیل پلیمر به منومرهای سازنده آن می‌باشد، میزان لاکتیک اسید و گلیکولیک اسید آزاد شده طی تخریب سامانه مورد بررسی قرار گرفت. همانطور که در شکل ۴ دیده می‌شود، حضور افزودنی، بر روند تخریب موثر می‌باشد.



شکل ۴: الف) رهایش تجمعی لاکتیک اسید آزاد شده از سامانه طی تخریب، از ۳ فرمولاسیون



ب) رهایش تجمعی گلیکولیک اسید آزاد شده از سامانه طی تخریب، از فرمولاسیون‌ها

## ز) بیان واضح و دقیق مزایای اختراع ادعایی

همانطور که ذکر شد اگرچه استفاده از سامانه‌های کنترل رهایش، پیشرفت چشمگیری در دارورسانی را سبب شده است، اما آنچه که استفاده از این سامانه‌ها را محدود می‌سازد رهایش و از دست رفتن مقدار زیادی از دارو در ساعات اولیه است. همانطور که در جدول ۲ دیده می‌شود، نمونه فاقد افزودنی، بیشترین میزان رهایش انفجاری (۰.۲۸٪) را دارا می‌باشد و سامانه‌های حاوی ۰.۱٪ و ۰.۳٪ اتیل هپتانوات، رفتار رهایش مشابه یکدیگر داشته و رهایش انفجاری را در مقایسه با فرمولاسیون فاقد افزودنی، کاهش داده‌اند.

جدول ۲ - میزان رهایش انفجاری اولیه و داروی آزاد شده در مدت یک ماه از فرمولاسیون‌ها

ردیف	نام فرمولاسیون	میزان داروی موجود در سامانه (mg)	میزان افزودنی موجود در سامانه (%)	میزان رهایش انفجاری اولیه (Mean±SD/%)	داروی آزاد شده در مدت یک ماه (Mean±SD/%)
۱	B	۱	۰	۲۸/۳۷ ± ۳/۵	۵۱/۲۷ ± ۱/۶
۲	E <sub>۱</sub>	۱	۱	۲۰/۹۱ ± ۳/۴	۴۶/۹۲ ± ۵/۴
۳	E <sub>۳</sub>	۱	۳	۲۲/۶۳ ± ۳/۸	۵۰/۶۱ ± ۵/۲

به طور خلاصه می‌توان مزایای این فرمولاسیون را اینگونه بر شمرد.

- کنترل رهایش انفجاری فرمولاسیون
- بهبود روند رهایش در طول سی روز
- قرار گرفتن میزان داروی آزاد شده در محدوده پنجره درمانی (بیش از ۲۰ روز)
- اصلاح خواص جذب فرمولاسیون
- کاهش تورم سامانه در بدن

## ح) ذکر صریح کاربرد

در حضور افزودنی اتیل هپتانوات، میزان رهایش انفجاری اولیه کاهش یافته و در نتیجه موجب بهبود روند رهایش دارو طی دوره یکماهه آن می‌شود. در سامانه‌های دارورسانی کنترل شده با رهایش انفجاری بالا و یا سامانه‌هایی با روند رهایش نامطلوب، از افزودنی اتیل هپتانوات، استفاده می‌گردد.

## ط ( توضیح حداقل یک روش اجرایی برای به کارگیری اختراع

الف- توزین مواد اولیه

ب- ساخت محلول پلیمری با مخلوط کردن پودر دو پلیمر با یکدیگر و سپس حل کردن آن ها در حلال

ج- استریلیزاسیون محلول پلیمری و ماده مؤثره دارویی

د- پر کردن سرنگ های پرفیلد

ه- بسته بندی