



قوه قضائیه

سازمان ثبت اسناد و املاک کشور

کواهی نامه ثبت اختراع



۰۰۲۲۶۲ الف/۸۹

مشخصات مالک:

پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران به نشانی تهران - کیلومتر ۱۵ اتوبان تهران - کرج، شهرک علم و فناوری پژوهش، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران کد پستی ۱۴۹۷۷۱۳۱۱۵ تابعیت جمهوری اسلامی ایران

مشخصات مخترع:

سید محمد حسینی به شماره ملی ۳۷۶۳۵۷۷۱۴ به نشانی تهران - کیلومتر ۱۵ اتوبان تهران - کرج، شهرک علم و فناوری پژوهش، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران کد پستی ۱۴۹۷۷۱۳۱۱۵ تابعیت جمهوری اسلامی ایران
سمانه کرمی به شماره ملی ۰۴۹۳۴۲۰۴۳۶ به نشانی تهران - کیلومتر ۱۵ اتوبان تهران - کرج، شهرک علم و فناوری پژوهش، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران کد پستی ۱۴۹۷۷۱۳۱۱۵ تابعیت جمهوری اسلامی ایران
محمد ایمانی به شماره ملی ۲۳۷۰۴۴۳۱۳۸ به نشانی تهران - کیلومتر ۱۵ اتوبان تهران - کرج، شهرک علم و فناوری پژوهش، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران کد پستی ۱۴۹۷۷۱۳۱۱۵ تابعیت جمهوری اسلامی ایران
فرهید فرهمندقوی به شماره ملی ۰۰۴۵۸۳۰۸۱۹ به نشانی تهران - کیلومتر ۱۵ اتوبان تهران - کرج، شهرک علم و فناوری پژوهش، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران کد پستی ۱۴۹۷۷۱۳۱۱۵ تابعیت جمهوری اسلامی ایران

عنوان اختراع: فیلانت دامی رهاینده دارو با قابلیت افزایش وزن گیری دام

طبقه بندی بین المللی:

حق تقدم:

شماره و تاریخ اظهار نامه اصلی:

محل ثبت:

شماره و تاریخ ثبت اختراع:	شماره و تاریخ ثبت اظهار نامه:	مدت حمایت: ۴ سال از تاریخ
۱۳۹۳/۰۱/۲۰ - ۸۲۵۷۹	۱۳۹۲/۱۰/۰۸ - ۱۳۹۲۵۰۱۴۰۰۳۰۰۹۱۶۰	۱۴۱۲/۱۰/۰۸ تا ۱۳۹۲/۱۰/۰۸
امضاء:	تایخ:	مهر داد الیاسی
	۹۳ ۱۱	رئیس اداره ثبت اختراعات

توضیح فارسی ←

* نام کواهی نامه: توصیف ادما، خلاصه توصیف و نقشه

* * در صورت تعدد مخترعین، مالکین و یا تغییرات، مراتب به شرح مندرج در کواهی نامه می باشد.

۵۵۰۰
سال
د (۸۱-۳)

عنوان اختراع:

ایمپلانت دامی رهاینده دارو با قابلیت افزایش وزن گیری دام

مخترعین:

پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران

سمانه کرمی، سیدمحمد حسینی، محمد ایمانی، فرید فرهمندقوی

توصیف اختراع

الف) عنوان اختراع:

ایمپلانت دامی رهاینده دارو با قابلیت افزایش وزن گیری دام

ب) زمینه فنی اختراع:

ایمپلانت یا کاشتنی نوعی ابزار دارورسانی به شکل استوانه بر پایه لاستیک سیلیکون است که در پشت گوش دام (گاوه‌های نر) کارگذاری می شود و زمینه فنی آن دارورسانی و دامپروری است.

پ) مشکل فنی و بیان اهداف اختراع:

با توجه به افزایش روزافزون جمعیت و نیاز دائمی افراد به منابع غذایی و همچنین با در نظر گرفتن محدودیت میزان مراتع موجود در جهان به خصوص مناطق خشک و نیمه خشک مانند منطقه خاورمیانه که قابلیت پشتیبانی از پرورش دام را محدود می سازد، افزایش تعداد دام‌های بزرگ به خودی خود دچار محدودیت‌های قابل توجهی خواهد شد. بنابراین یافتن راهکاری که به موجب آن بتوان با همین میزان از امکانات موجود باعث افزایش وزن گیری و توده عضلانی دام شد، بسیار مفید است. ایمپلانت‌های موجود در بازار دنیا بیشتر به صورت تک دارویی بوده، قابلیت محدودی برای تنظیم دوره رهایش دارو داشته و به دلیل پیچیده بودن فرآیند تولید دارای قیمت‌های نسبتاً بالا هستند. در این راهکار از یک سامانه دارورسانی به فرم کاشتنی استفاده شده است که می‌تواند حاوی ترکیبی از بیش از یک داروی آنابولیزان باشد و باعث افزایش سنتز و احتباس پروتئین و در نتیجه افزایش وزن در دام می‌شود. ایمپلانت طراحی شده زیر پوست گوش دام کاشته شده و با آزاد کردن تدریجی و کنترل شده دارو(ها) عمل اصلی خود را انجام می‌دهد. ایمپلانت طراحی شده به روش قالب گیری تزریقی تولید می‌شود که دارای هزینه تولید پایین تری نسبت به دیگر نمونه‌های مشابه است.

ت) شرح وضعیت دانش فنی پیشین:

این ایمپلانت مشابه داخلی نداشته اما در دنیا محصولاتی با همین هدف وجود دارند که به لحاظ طراحی، شکل و مواد سازنده با این محصول کاملاً متفاوت هستند. هودسون^۱ و همکاران [U.S. Patent No. ۴۱۹۱۷۴۱] ایمپلانتی را معرفی کرده‌اند که به صورت پلت‌های استوانه‌ای شکل متشکل از یک مغزی زیست-سازگار با پوشش سیلیکونی حاوی دارو بین ۵ تا ۴۰ درصد وزنی استرادیول است. تفاوتی که بین محصول این اختراع با انواع خارجی وجود دارد در مغزی ایمپلانت است. این مغزی در نمونه خارجی سیلیکونی بوده اما در نمونه داخلی از جنس پلی‌کربنات است. مزیت استفاده از پلی‌کربنات نسبت به سیلیکون در این است که پلی‌کربنات پلاستیکی با خواص مکانیکی و حرارتی بالا به شمار می‌آید در حدی که دارای مدول قابل توجهی است در نتیجه با تکنیک قالب‌گیری تزریقی واکنشی می‌توان به راحتی ضخامت مشخصی از سیلیکون را به صورت یکنواخت دور مغزی پلی‌کربنات به دست آورد. همچنین تعداد داروی بارگذاری شده در محصول این اختراع بیش از یک دارو است که باعث افزایش کارایی آن در وزن‌گیری دام می‌شود. بارگذاری هم‌زمان دو دارو در نسبت‌ها و شرایط مختلف ساخت باعث به وجود آمدن برهم‌کنش بین داروها می‌شود که در این محصول شرایط آماده‌سازی به گونه‌ای انتخاب شده است که داروها با همدیگر برهم‌کنش نداشته باشند.

ج) ارائه راه حل برای مشکل فنی موجود همراه با شرح دقیق، کافی و یکپارچه اختراع:

مرحله اول

قدم اول، بررسی عوامل مهم دخیل در فرمولبندی یک سامانه مونولیتیک پراکنشی رهاینده دارو بر پایه لاستیک سیلیکون است. این عنوان کلی، شامل بررسی اثر روغن سیلیکون بر سختی سطح، استحکام کششی، نحوه پراکنش و توزیع ذرات داروی آبگریز در بستر سیلیکونی و همچنین بررسی اثر میزان داروی بارگذاری شده بر پخت لاستیک سیلیکون و همچنین وجود یا عدم وجود نوع برهم‌کنش بین داروها است. آزمون‌های خواص مکانیکی از جمله سختی سطح، استحکام کششی و مقاومت ضربه برای نمونه‌های حاوی میزان بارگذاری متفاوت از روغن بررسی شد. ویژگی‌های کششی و به ویژه مقاومت ضربه در لاستیک سیلیکون به طور قابل ملاحظه‌ای پایین‌تر از سایر لاستیک‌ها است. از طرفی استفاده از مواد رقیق‌کننده و نرم‌کننده در بهبود اختلاط لاستیک و همچنین پخش و پراکنش مطلوب داروها در بستر سیلیکونی، لازم است. در نتیجه، انتخاب فرمولبندی بهینه که بتواند بین متغیرهای ذکر شده (که عمدتاً اثرات ناهم‌سویی دارند) یک تعادل برقرار کند، ضروری است.

به این منظور نمونه‌ها با فرمولبندی‌های متفاوت (حاوی درصد‌های مختلف روغن بین ۰ تا ۲۰ درصد (وزنی/وزنی)) آماده شدند. پخت همه نمونه‌ها در همه آزمون‌ها - به جز آزمون سختی - در قالب و تحت پرس با فشار ۱۲ MPa و دمای ۱۰۰ تا ۱۳۰ درجه سلسیوس به مدت ۲۰ دقیقه انجام شد. نمونه‌ها به مدت سه ساعت در دمای ۷۰°C در آون پس‌پخت شدند. فرمولبندی نمونه‌های تهیه‌شده در جدول ۱ آورده شده است.

^۱ James L. Hudson

در تهیه نمونه‌های مربوط به آزمون سختی، به دلیل استوانه‌ای شکل بودن نمونه‌ها و ضخامت بیشتر آن‌ها (حداقل ۶ میلی‌متر مطابق با استاندارد)، لازم است زمان پخت افزایش یابد. به همین منظور، زمان پخت ۳۰ دقیقه در نظر گرفته شد به نحوی که پس از پخت چسبناکی نمونه‌ها قابل لمس نباشد. قطعات پخت شده به مدت ۳ ساعت در دمای 70°C پس پخت شدند. سختی سطح نمونه‌های پخت شده توسط سختی‌سنج تعیین شد. فرمولبندی‌های با سختی سطح پایین که همچنان چسبناک باقی مانده و زمان پخت آن طولانی و از نظر هزینه غیراقتصادی بودند، حذف شدند. جدول ۲ میزان سختی نمونه‌ها را در مقیاس Shore A نشان می‌دهد.

با توجه به این نکته که ایمپلانت‌گذاری در زیر پوست پشت گوش دام با استفاده از یک تفنگ مخصوص با اعمال یک نیروی خارجی آبی انجام می‌شود لازم است مدول یانگ (الاستیک) قطعه بررسی شود تا از این طریق، احتمال وقوع پیچش و ایمپلنت‌گذاری معیوب کم گردد. به همین دلیل مدول یانگ و سایر خواص مکانیکی نمونه‌های حاوی میزان روغن متفاوت با انجام آزمون استحکام کششی بررسی شد و فرمولبندی- (های) نمونه‌ای که کمینه مدول یانگ را داشتند، حذف شدند. جدول ۳ نتایج آزمون استحکام کششی را نشان می‌دهد.

زمان پخت طولانی‌تر به معنای صرف انرژی بیشتر است. در نتیجه، بررسی تاثیر یا عدم تاثیر حضور داروها بر فرآیند پخت لاستیک دو جزیی سیلیکون ضروری است. این مهم، با انجام آزمون‌های آنالیز حرارتی (DSC) بر فرمولبندی‌های حاوی یا فاقد دارو تامین شد. بر این اساس مشخص شد که حضور ۱٪ (وزنی/وزنی) پروژسترون و ۱/۰٪ (وزنی/وزنی) استرادیول تاثیری بر کیفیت پخت لاستیک دو جزیی سیلیکون ندارد. به دلیل این‌که در محصول این اختراع بیش از یک دارو بارگذاری شده است، به هنگام پخت احتمال برهم- کنش بین آن‌ها وجود دارد. برای بررسی این موضوع آزمون‌های DSC مورد استفاده قرار گرفت و مشخص شد که حضور بیش از ۵٪ (وزنی/وزنی) پروژسترون و ۵/۰٪ (وزنی/وزنی) استرادیول در دمای پخت بین ۱۰۰ تا ۱۳۰ درجه سلسیوس باعث برهم‌کنش دو دارو می‌شود.

در یک سامانه تک‌لایه (مونولیتیک)، ذرات دارو می‌بایست به صورت کاملاً یکنواخت در داخل بستر پراکنده شده و دارای توزیع مناسب باشند. اهمیت انتخاب یک سامانه با پراکنش و توزیع مطلوب از آنجا است که میزان پخش‌شدگی دارو در بستر بر نرخ رهایش، دوره رهایش و در نهایت بر کیفیت درمان اثرگذار خواهد بود. در نتیجه، به منظور بررسی الگوی پراکنش و توزیع ذرات دارو در بستر، با تهیه فرمولبندی‌های دارای میزان روغن متفاوت (به عنوان عامل تغییر میزان پراکنش) و پخت نمونه‌ها و سپس شکست آن‌ها در نیتروژن مایع و در نهایت تهیه ریزنگاشت‌هایی از هر یک از فرمولبندی‌ها از طریق آزمون SEM، به تعیین الگوی پخش‌شدگی با آنالیز سطح پرداخته شد.

برای تعیین الگوی پراکنش و توزیع، از قطر سطح معادل با دایره‌ای هم مساحت با ذره استفاده شد. برای بررسی نحوه اختلاط داروها با بستر، نمونه‌ها مطابق با فرمولبندی‌های گفته‌شده آماده شد و با شرایط گفته شده در یک قالب با ضخامت $450\text{ }\mu\text{m}$ پخت شدند. قطعه پخت شده در نیتروژن مایع قرار داده شد تا لاستیک به زیر دمای انتقال شیشه‌ای خود برسد. سپس نمونه شکسته شده و سطح شکست با لایه‌ای نازک از طلا پوشش داده شد. سطوح شکست به صورت تصادفی در فرمولبندی‌ها انتخاب شد. پراکندگی ذرات دارو

در بستر پلیمری با بزرگنمایی ۱۵۰۰ برابر و با ولتاژ ۲۰ کیلو ولت و آشکارساز الکترون‌های برگشتی ریزنگاشت شد. در نهایت، ریزنگاشت‌ها با نرم افزار آنالیز سطح ImageJ مورد بررسی قرار گرفتند و با نوشتن برنامه‌ای در محیط MATLAB، درصد بهینه روغن برای حصول به بهترین الگوی پراکنش و توزیع انتخاب شد. جدول ۴ فرمولبندی نمونه‌های آزمون بررسی الگوی پراکنش و توزیع را نشان می‌دهد.

تعیین فرمولبندی با بهترین پراکنش

ذرات دارو حجم و سطح مشخصی را در بستر سیلیکونی اشغال می‌کنند. اگر ذرات تجمع داشته باشند به صورت یک ذره با اندازه بزرگ‌تر دیده می‌شوند. اگرچه تجمع توده‌ای ذرات لزوماً کروی شکل و در نمای دو بعدی با مقطع دایره‌ای شکل نیست؛ اما قطر دایره‌ای معادل با همین مساحت را می‌توان به عنوان قطر ذره در نظر گرفت. یعنی تجمع بزرگ‌تر معادل با قطر بزرگ‌تر در نظر گرفته می‌شود. از طریق نرم‌افزار ImageJ مساحت هر ذره محاسبه شد و این مساحت مساوی با رابطه πR^2 قرار داده شد و شعاع R_p بدست آمد. از روی شعاع، قطر d_p محاسبه شد. در نهایت، برای هر فرمولبندی، منحنی توزیع فراوانی نسبی ذرات بر حسب قطر ذره رسم شد. هر چه تعداد بیشتری از ذرات (معادل با عدد بزرگ‌تر روی محور Y) دارای قطر بزرگ‌تری (معادل با عدد بزرگ‌تر روی محور X) باشد، فرمولبندی از تجمع بیشتر و در نتیجه از پراکنش بدتری برخوردار است. شکل ۱ توزیع درصد فراوانی نسبی ذرات داروی پخش‌شده در بستر سیلیکونی برای ۴ فرمولبندی مختلف را نشان می‌دهد.

تعیین فرمولاسیون با بهترین توزیع

استدلال کلی برای تعیین فرمولبندی با بهترین توزیع این بود که در یک سطح مشخص، اگر نسبت مساحت ذرات دارو به کل مساحت تصویر، معادل با درصد حجمی بارگذاری دارو باشد، بهترین توزیع به دست آمده‌است. از آنجا که در یک مخلوط همگن، از هر زاویه‌ای که به مخلوط نگاه شود، بهترین توزیع وجود دارد؛ لذا نسبت وزنی داروی بارگذاری شده، به نسبت حجمی تبدیل شد و این نسبت حجمی معادل با نسبت سطحی مورد انتظار قرار گرفت. این الگو می‌بایست برای تعداد زیادی از تصاویر صادق باشد تا از لحاظ آماری قابلیت استنتاج داشته باشد. از طرفی چون مخلوط ایده‌آل وجود ندارد و اساس کار بر پایه مقایسه است، میانگین نسبت مساحت‌ها در هر فرمولبندی با یکدیگر مقایسه شد. با استفاده از نرم‌افزار MATLAB برنامه‌ای نوشته شد که ابتدا تصویر را به صورت کد تبدیل کرده و در مرحله بعد تصویر را باینری می‌کرد. از آنجا که تصویرها در مقیاس خاکستری هستند؛ عموماً متناسب با رنگ هر پیکسل، عددی از گستره صفر (نمایانگر سیاه مطلق) تا ۲۵۵ (بیانگر سفید مطلق) به درایه نظیر آن پیکسل اختصاص می‌یافت. بعضاً، نرم‌افزار قادر به تمیز دادن بستر از ذره نیست و همین‌طور انتخاب یک حد بحرانی و معرفی آن به برنامه برای مشخص کردن محدوده دارو ممکن نیست؛ بنابراین به صورت دستی ذرات دارو به رنگ کاملاً سفید درآورده شدند و تمامی درایه‌های غیر از کد ۲۵۵ (سفید مطلق) توسط برنامه به صفر (سیاه مطلق) تغییر پیدا کرد. بدین صورت ماتریس تصویر، تنها از درایه‌های صفر و ۲۵۵ تشکیل شده است. در ادامه، برنامه تعداد کد ۲۵۵ (تعداد پیکسل‌های معرف دارو) را شمارش کرده و نسبت عدد بدست آمده بر مساحت تصویر،

محاسبه شد. این فرآیند برای ۱۵ ریزنگاشت از هر کد نمونه که به صورت تصادفی گرفته شده‌اند تکرار و میانگین نسبت‌ها محاسبه شد. میانگین هر کدام از فرمولبندی‌ها که به کسر حجمی بارگذاری شده نزدیک‌تر بود؛ به عنوان بهترین فرمولبندی با بهترین اختلاط توزیعی در نظر گرفته شد. جدول ۵ نتایج به دست آمده از آنالیز سطح برای نمونه‌های با درصدهای متفاوت از روغن را نشان می‌دهد.

مرحله دوم

در این مرحله هندسه ایمپلانت (شامل مساحت سطح ابزار و ضخامت پوشش رهاينده دارو) و میزان بارگذاری دارو بر مدت زمان و نرخ رهائش دارو مورد بررسی قرار گرفت.

برای بررسی این موضوع نمونه‌هایی به صورت استوانه با قطر بین ۳/۹ تا ۹/۵ میلیمتر با مشخصات لایه حاوی دارو با ضخامت (بین ۴۰۰ تا ۱۵۰۰ میکرومتر) پوشش داده شده بر مغزی بدون دارو (از جنس پلی-کربنات) با قطر بین ۳/۵ تا ۸ میلیمتر، مساحت سطح رهائش (بین ۵۰ تا ۴۰۰ میلیمتر مربع) و میزان بارگذاری داروی پروژسترون (بین ۱ تا ۱۰ درصد (وزنی/وزنی) و استرادیول (بین ۰/۱ تا ۲ درصد (وزنی/وزنی)) تهیه شد. به دلیل این‌که عوارض استروژنی بسیار شدید و بد هستند، نسبت کمتری از استرادیول مورد نیاز است. بررسی میزان دوز آزاد شده دارو به صورت روزانه، نیازمند انجام آزمون‌های کروماتوگرافی^۱ مایع با کارایی بالاست. لازمه این آزمون، تعیین محیط رهائش از طریق تعیین غلظت اشباع داروها از بین محیط‌های پیشنهادی، و بررسی سازوکار رهائش دارو از سامانه است. به همین دلیل، غلظت اشباع داروها در محیط‌های آب-اتانول با ترکیب درصدهای مختلف تعیین و در ادامه با انجام آزمون تورم در محیط آب-اتانول با همین ترکیب درصدها، سازوکار رهائش دارو از سامانه (بر پایه تورم، نفوذ و یا هر دو) بررسی شد و در نهایت، محیط رهائش انتخاب گردید. با جمع‌بندی نتایج آزمون‌های سختی، استحکام کششی، مقاومت ضربه، آنالیز سطح، تورم و انتخاب محیط رهائش، فرمولبندی قطعه و شرایط انجام کار، نهایی شد و از آنجا که قطعه نهایی می‌بایست استوانه‌ای شکل باشد تا قابلیت کاشته شدن در پشت گوش دام را دارا باشد، به بررسی تاثیر میزان داروی بارگذاری شده، ضخامت پوشش حاوی دارو و مساحت سطح رهاينده دارو (در ژئومتری استوانه) بر الگوی رهائش داروها پرداخته شد. در نهایت به بررسی میزان رهائش روزانه و تجمعی در مدت زمان ۳۵۰ روزه از طریق آزمون کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) پرداخته شد. شکل ۲ شمایی از نمونه‌های تهیه‌شده را نشان می‌دهد.

د) یک مثال اجرایی

در ساخت نمونه‌های حاوی دارو، ابتدا داروها با روغن سیلیکون به صورت دستی مخلوط شدند و در گرمخانه با دمای ۵۰°C به مدت ۲۴ ساعت قرار گرفتند تا تر شدن داروها با روغن انجام شود. سپس جزء A یک لاستیک سیلیکون دو جزیی به آمیزه اضافه شد و به مدت ۳ دقیقه با دور ۱۰۰۰ rpm توسط دستگاه مخلوط‌کن سانتیفوژی اختلاط یافت. سپس، مجدداً به مدت ۳ دقیقه این بار با دور ۳۰۰۰ rpm اختلاط ادامه پیدا کرد. در ادامه، اختلاط مجدداً سه دقیقه با دور ۱۰۰۰ rpm و سه دقیقه با دور ۳۰۰۰ rpm

^۱ HPLC

پیگیری شد. پس از پایان این دوره زمانی ۱۲ دقیقه‌ای، جزء B به آمیزه اضافه شده و اختلاط با همین برنامه ادامه یافت. نکته شایان ذکر این است که پس از افزودن جزء دوم، آمیزه آماده پخت شده‌است؛ بنابراین، پس از پایان هر قسمت از برنامه اختلاط، آمیزه در فریزر قرار داده شد تا افزایش دمای ناشی از تنش‌های برشی حین اختلاط جبران شده و سپس ادامه برنامه دنبال شد.

برای تعیین الگوی رهایش، نمونه‌ها به شکل ابزارهای استوانه‌ای شکل تهیه شدند. برای انجام آزمون رهایش، نمونه‌های تهیه شده در ویال‌های مخصوص قرار گرفتند و در هر ویال ۲ mL محیط رهایش آب و اتانول ریخته و درب آن کاملاً بسته شد. ویال‌ها در حمام آب با دمای 37°C انکوبه شدند. نمونه‌گیری‌ها با فواصل زمانی از پیش تعیین شده انجام شد؛ در هر بار نمونه‌گیری، تمام حجم ۲ mL محیط رهایش، توسط سرنگ کشیده شد و بلافاصله با ۲ mL محیط جدید جایگزین شد. اجزای نامحلول آنالیت با فیلتر سر سرنگی با اندازه‌ی منفذ $0.22\text{ }\mu\text{m}$ صاف شده و به دستگاه HPLC تزریق شد. غلظت آنالیت به دست آمده پس از تزریق به دستگاه و به دست آوردن سطح زیر پیک هر کروماتوگرام، با استفاده از منحنی کالیبراسیون محاسبه شد. در صورت نیاز به رقیق‌سازی، نمونه با در نظر گرفتن فاکتور رقت، رقیق شده و مجدداً به دستگاه تزریق شد.

در بررسی ریخت‌شناسی سامانه و نحوه رهایش دارو از سامانه‌های دارورسانی ماتریسی، با قرار گرفتن سطح سامانه در تماس با محیط رهایش، بلورهای داروی موجود در لایه‌های نزدیک‌تر به سطح، ابتدا از روی آن شسته می‌شوند. زمانی که این لایه از ذرات دارو تخلیه شد، ذرات جامد دارو در لایه‌های بعدی شروع به حل شدن در سامانه‌ی پلیمری و نفوذ در آن به صورت تابعی از شیب کاهشی غلظت می‌کنند. بنابراین، یک ناحیه‌ی تخلیه^۱ ایجاد می‌شود. ضخامت این ناحیه با زمان افزایش پیدا می‌کند و مقدار بیشتری از ذرات جامد دارو به خارج از ابزار رهایش پیدا می‌کند.

به این منظور نمونه‌هایی با مشخصات پوشش حاوی داروی ۵ و ۰/۵ درصد (وزنی/وزنی) پروژسترون و استرادیول و ضخامت $1000\text{ }\mu\text{m}$ تهیه شدند. یکی از نمونه‌ها به عنوان نمونه شاهد (نمونه بدون قرارگیری در محیط رهایش) انتخاب و بقیه درون ویال‌های مخصوص قرار داده شدند و بر روی آن‌ها ۲ mL محیط رهایش آب و اتانول ریخته شد و با فاصله‌های زمانی معین محیط درون ویال‌ها تعویض شد. به منظور تهیه تصویر SEM از سطح مقطع نمونه‌ها، بعد از قرارگیری درون محیط رهایش مطابق برنامه زمان‌بندی از محیط رهایش بیرون آورده شده و پس از خشک شدن، در جهت عرضی برش خوردند. سپس سطح مقطع برش خورده با لایه نازکی از طلا در شرایط خلا پوشش داده شد و تصاویری با بزرگ‌نمایی ۲۰۰ برابر تهیه شد. شکل ۳ ریزنگاشت‌های SEM از سطح مقطع نمونه‌ها را نشان می‌دهد.

در شکل‌های ۴ الف و ب به ترتیب نمودار رهایش تجمعی و درصد رهایش برای داروی پروژسترون حاصل از نمونه‌های با سطح رهایش دارو برابر با 200 mm^2 و ضخامت پوشش حاوی دارو برابر با $750\text{ }\mu\text{m}$ نشان داده شده است. همچنین شکل ۵ الف و ب همین نمودارها را برای داروی استرادیول نشان می‌دهد.

^۱Depletion Zone

ه) توضیح اشکال، نقشه ها، نمودارها:

جدول ۱ فرمول بندی نمونه های استفاده شده در بررسی خواص مکانیکی به روش سختی سطح و استحکام کششی

کد نمونه	روغن (wt%)	جزء A (wt%)	جزء B (wt%)
A _۱	۰	۵۰	۵۰
A _۲	۵	۴۷/۵	۴۷/۵
A _۳	۱۳	۴۳/۵	۴۳/۵
A _۴	۱۷	۴۱/۵	۴۱/۵

جدول ۲ رابطه میزان روغن و سختی سطح نمونه

کد نمونه	زمان پخت کامل (min)	سختی $\pm$ انحراف معیار (shore A)
A _۱	۲۵	۴۴/۸۳ $\pm$ ۰/۲۳
A _۲	۲۵	۴۰/۶۳ $\pm$ ۰/۱۱
A _۳	۳۵	۳۴/۸۳ $\pm$ ۰/۴۱
A _۴	۴۵	۳۱/۰۳ $\pm$ ۰/۳۰

جدول ۳ متغیرهای به دست آمده از آزمون استحکام کششی

پارامتر کد	مدول الاستیک (MPa)	تنش در ۱۰۰٪ افزایش طول ± (MPa) SD	تنش در ۲۰۰٪ افزایش طول ± (MPa) SD	بیشینه تنش تا پارگی ± SD (MPa)	کرنش شکست ± SD (%)
A _۱	۰/۰۳۴	۱/۳۴±۰/۰۳	۲/۸۳±۰/۰۸	۶/۵±۰/۳۸	۴۲۴/۶۱±۸/۴۴
A _۲	۰/۰۲۴	۱/۲۲±۰/۰۴۰	۲/۶۲±۰/۰۷۰	۵/۵۴±۰/۹۱۲	۳۹۵/۲۶±۵۳/۸۷
A _۳	۰/۰۲۰	۰/۹۷±۰/۰۳	۲/۱۹±۰/۰۴	۶/۱۸±۰/۱۲	۴۸۸/۲۸±۵/۳۸
A _۴	۰/۰۲۰	۰/۸۲±۰/۰۶	۱/۹±۰/۱۴	۵/۲۰±۰/۴۵	۴۶۶/۱۱±۵۰/۷۳

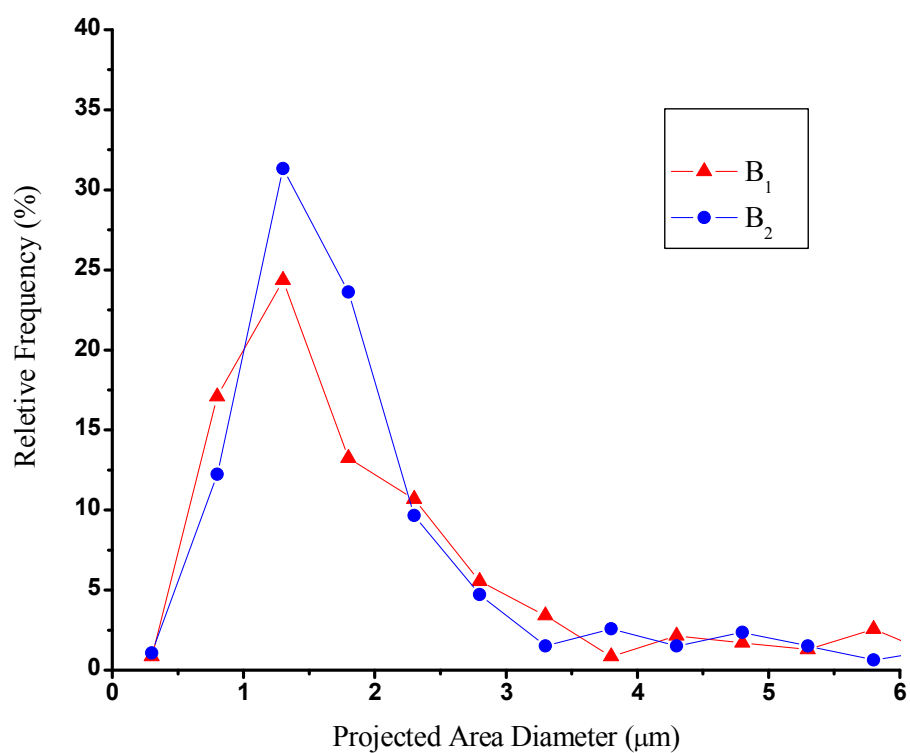
*منظور از SD انحراف معیار است.

جدول ۴ فرمول بندی نمونه ها در آزمون بررسی الگوی پراکنش و توزیع

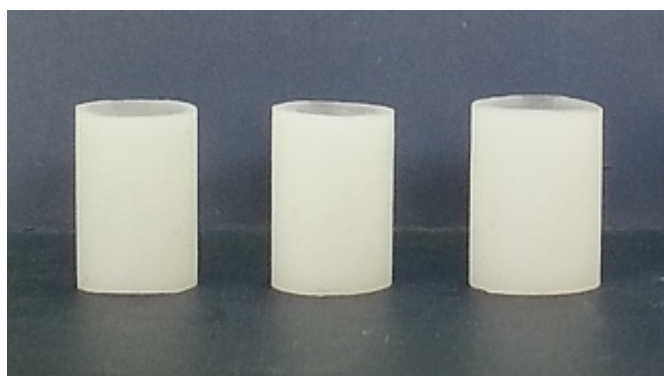
کد نمونه	تعداد نمونه	تعداد ذرات شمارش شده	پروژسترون (%w/w)	استرادیول بنزوات (%w/w)	روغن (%w/w)
B _۱	۳	۲۳۷	۱	۰/۱	۵
B _۲	۳	۴۶۷	۱	۰/۱	۱۳

جدول ۵ نتایج بررسی الگوی اختلاط توزیعی به دست آمده از آنالیز سطح برای نمونه های با درصدهای متفاوت از روغن

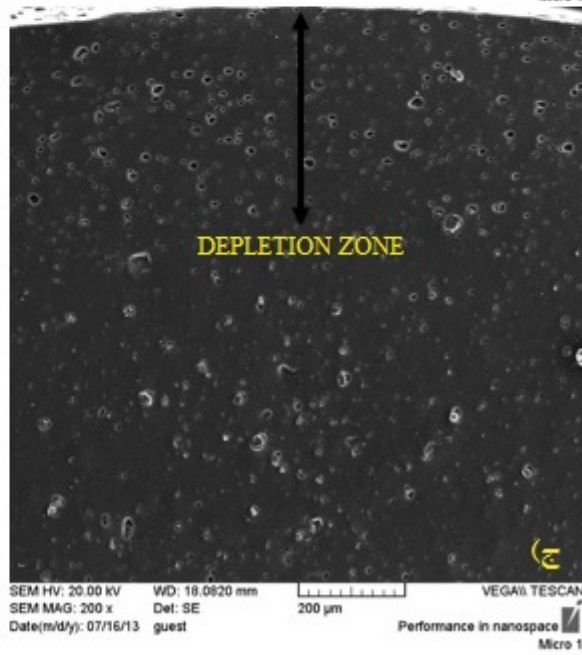
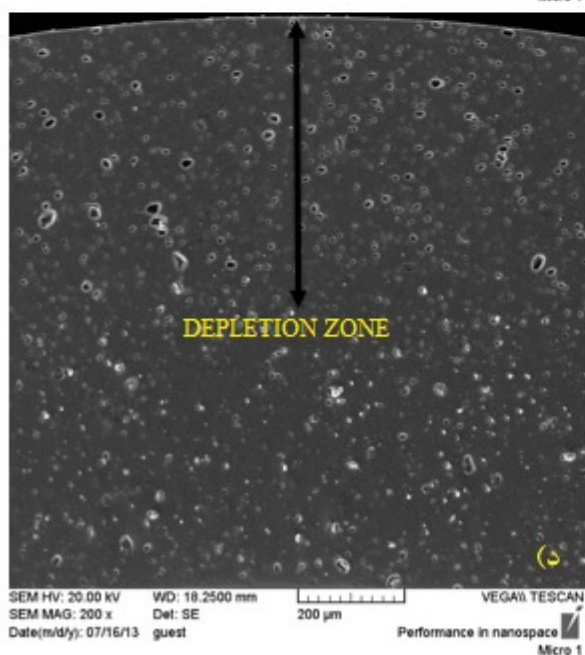
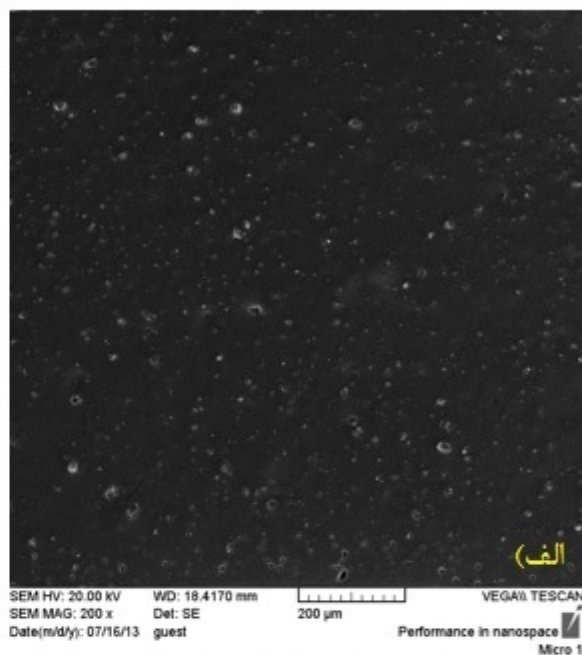
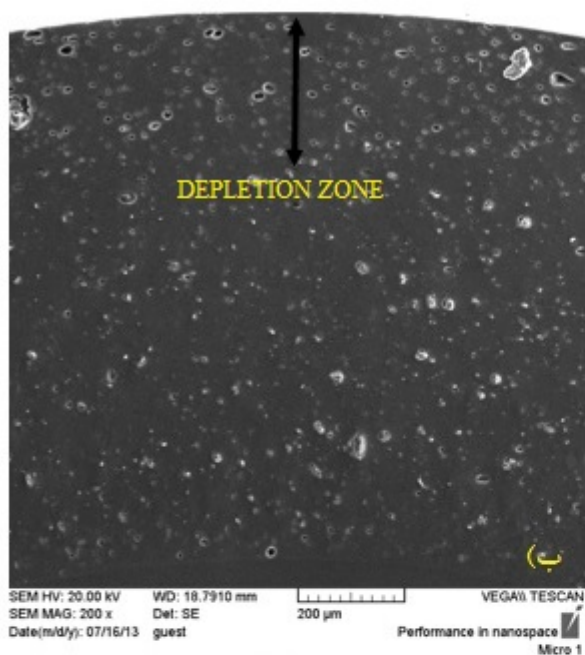
کد نمونه	B _۱	B _۲
میانگین درصد نسبت سطح دارو به سطح عکس (%)	۳	۵



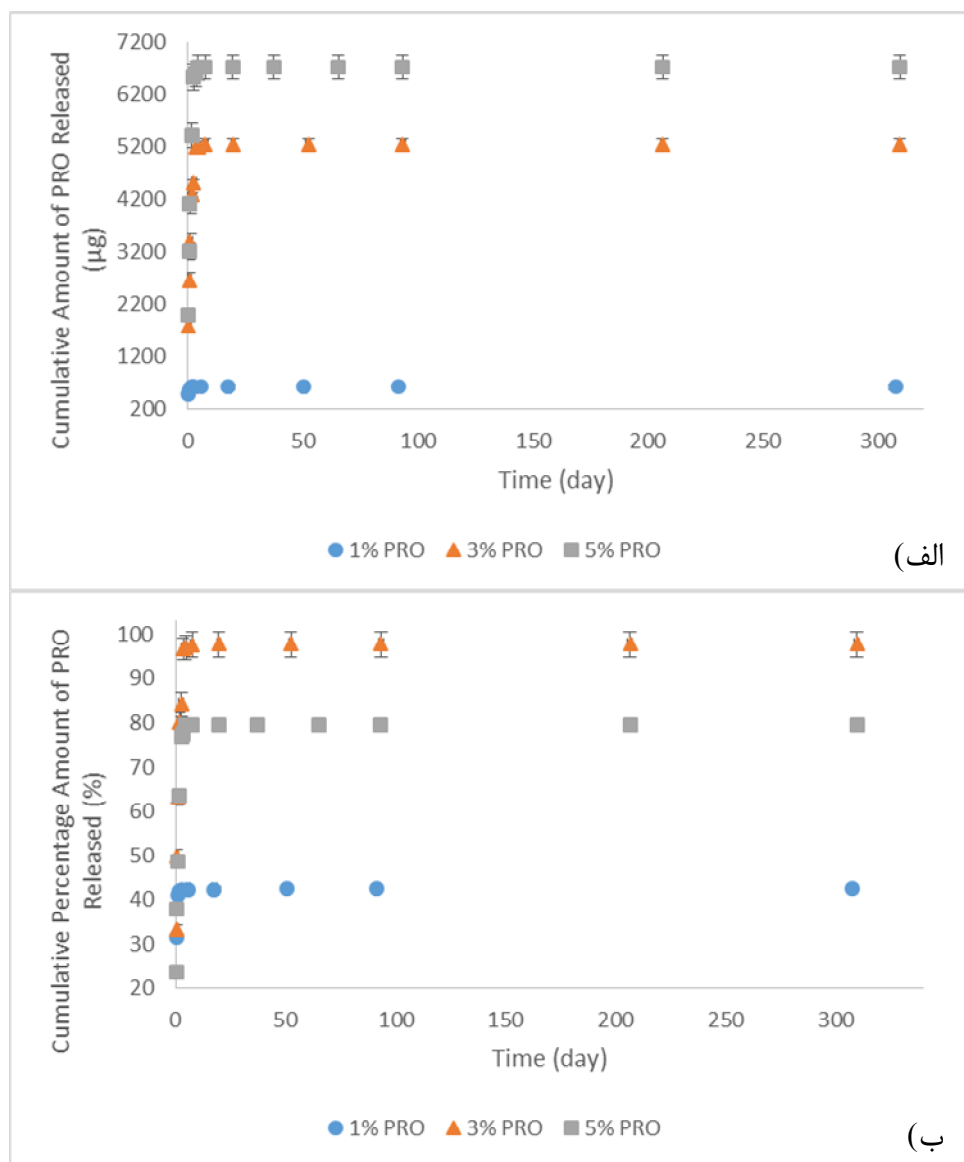
شکل ۱ توزیع درصد فراوانی نسبی ذرات داروی پخش شده در بستر سیلیکونی بر حسب قطر مارتزین در فرمولاسیون های مختلف دارای درصدهای مختلف وزنی از روغن



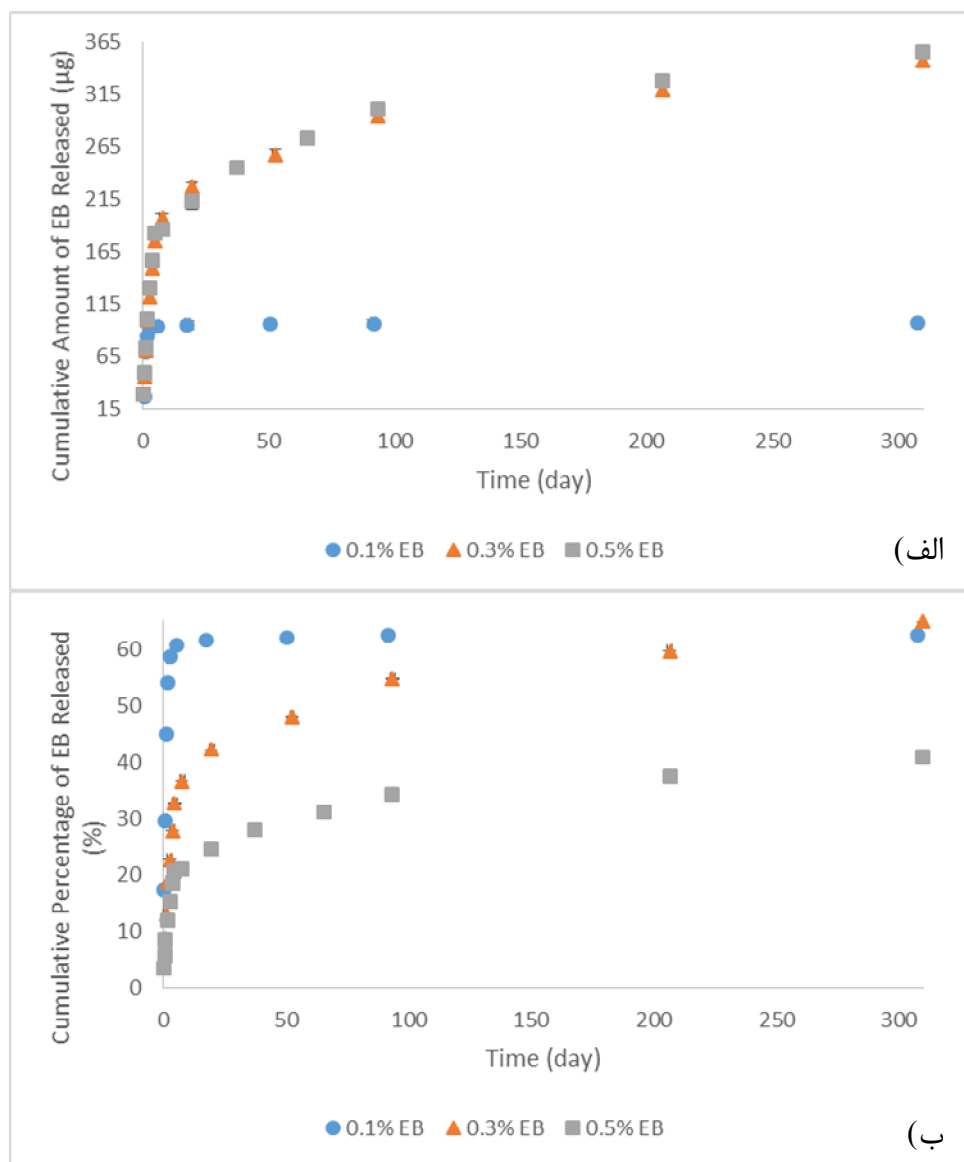
شکل ۲ شمایی از سامانه های تهیه شده



شکل ۳ ریز نگاشت‌های SEM از سطح مقطع نمونه‌ها که نشان‌دهنده پیشرفت مرز بین لایه‌ی حاوی دارو به فرم (پراکنده + محلول) و لایه‌ی حاوی دارو به فرم محلول است. الف) نمونه‌ی شاهد ب) نمونه بعد از ۱ روز قرارگیری در محیط رهایش ج) نمونه بعد از ۳ روز قرارگیری در محیط رهایش د) نمونه بعد از ۴ روز قرارگیری در محیط رهایش



شکل ۴ نمودار رهائش داروی پروژسترون حاصل از نمونه‌های با سطح رهائش دارو برابر با 200 mm^2 و ضخامت پوشش حاوی دارو برابر $750 \text{ }\mu\text{m}$ (الف) مقادیر تجمعی رهائش (ب) درصد تجمعی رهائش دارو



شکل ۵ نمودار رهائش داروی استرادیول حاصل از نمونه‌های با سطح رهائش 200 mm^2 و ضخامت پوشش حاوی دارو برابر $750 \text{ } \mu\text{m}$ (الف) مقادیر تجمعی رهائش (ب) درصد تجمعی رهائش دارو

ر) مزایای اختراع:

در این اختراع ایمپلانت رهاینده دارو که پس از کاشت در بدن دام باعث افزایش گوشت دام می‌شود، تهیه شد. از مزایای این اختراع می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: این ابزار قادر است هورمون‌های افزایش‌دهنده توده عضلانی را در دوره‌های زمانی طولانی (از یک تا ده ماه) به صورت تدریجی آزاد کند. تعداد داروی بارگذاری شده در محصول این اختراع بیش از یک دارو است که باعث افزایش کارایی و میزان اثربخشی آن در وزن‌گیری دام می‌شود. ایمپلانت طراحی شده به روش قالب‌گیری تزریقی تولید می‌شود که دارای هزینه تولید پایین‌تری نسبت به دیگر نمونه‌های مشابه است و به لحاظ طراحی، شکل و مواد سازنده با محصولات خارجی کاملاً متفاوت است.

و) کاربرد اختراع:

محصول این اختراع یک ایمپلانت رهاینده دارو به منظور تحریک رشد توده عضلانی است که در زیر پوست (پشت گوش گاو) کارگذاری می‌شود و در پرواربندی گاو گوشتی (گاو نر) و افزایش وزن‌گیری آن مورد استفاده قرار می‌گیرد.

ی) کاربرد صنعتی اختراع:

با توجه به توضیحات بیان شده در بالا محصول این اختراع دارای کاربرد صنعتی بوده و با توجه به نیازسنجی بازار دارای توجیه اقتصادی است.

خلاصه اختراع:

ایمپلانت دامی رهاینده دارو با قابلیت افزایش وزن‌گیری دام یک سامانه تک‌لایه رهاینده داروهای آنابولیزان افزایش‌دهنده وزن دام است که به شکل ایمپلانتی برپایه لاستیک سیلیکون طراحی و ساخته شده است. این ایمپلانت پس از کاشت در زیر پوست (پشت گوش) دام می‌تواند هورمون‌های افزایش‌دهنده عضلانی را در دوره‌های زمانی طولانی (از یک تا ده ماه) به صورت تدریجی آزاد کند. ایمپلانت‌های مشابه موجود در بازار بیشتر به صورت تک‌دارویی بوده، قابلیت محدودی برای تنظیم دوره رهایش دارو داشته و به دلیل پیچیده بودن فرآیند تولید دارای قیمت‌های نسبتاً بالا هستند. در این راهکار از یک سامانه دارورسانی به فرم کاشتنی استفاده شده است که می‌تواند حاوی ترکیبی از بیش از یک داروی آنابولیزان باشد و همچنین قیمت تمام شده آن نسبت به سایر نمونه‌های مشابه کمتر است. کاربرد این ایمپلانت‌ها برای دام‌های بزرگ بوده و هورمون‌های رهایش‌یافته باعث افزایش تجمع پروتئین در سلول‌های عضلانی شده و در نتیجه توده گوشتی و وزن دام افزایش می‌یابد. به این منظور عوامل مختلف دخیل در فرمولبندی این سامانه مانند مواد جانبی کنترل‌کننده سختی، میزان داروی بارگذاری شده، هندسه ابزار دارورسانی (مساحت سطح رهاینده دارو و ضخامت پوشش حاوی دارو) و خواص فیزیکی و مکانیکی آن به نحوی صورت گرفت که قابلیت کاربرد دامی را فراهم نماید.