

Polymerization
Quarterly, 2014
Volume 4, Number 3
Pages 23-35
ISSN: 2252-0449

A Brief Overview on Biodegradable Polymers in Drug Delivery Systems

Arezou Mashak

Iran Polymer and Petrochemical Institute, P.O. Box: 14975-112, Tehran, Iran

Received: 27 July 2013, Accepted: 18 September 2014

Abstract

Fabrication of polymeric biodegradable products has gained much attention in solving environmental pollution, safety and health problems. Furthermore, the biodegradable polymers have been developed in medicine and drug delivery fields to avoid post-operation removal of the implants at the end of their functional life. This article introduces some conventional biodegradable natural and synthetic polymers in medical and drug delivery applications. In this respect, some factors which may affect degradation and drug delivery profiles and also, commercial devices based on these polymers are introduced and discussed. Finally, the physical and mechanical properties of biodegradable polymers are compared so to be able to choose the most suitable systems in relation to their specific applications.

Key Words

**biodegradable polymers,
drug delivery systems,
natural polymers,
synthetic polymers,
hydrolysis process**

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: a.mashak@ippi.ac.ir

مروری کوتاه بر پلیمرهای زیست تخریب پذیر در سامانه های دارورسانی

آرزو مشاک

تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، صندوق پستی ۱۱۲-۱۴۹۷۵

دریافت: ۱۳۹۲/۵/۵، پذیرش: ۱۳۹۳/۶/۲۷

ساخت فرآورده های پلیمری زیست تخریب پذیر با هدف کاهش مشکلات زیست محیطی، ایمنی و سلامت مورد توجه بسیار قرار گرفته است. این پلیمرها در پزشکی و دارورسانی نیز به دلیل حذف آخرین مرحله جراحی برای برداشت آنها پس از عملکرد درمانی توسعه یافته اند. در این مقاله، به برخی از پلیمرهای طبیعی و سنتزی زیست تخریب پذیر رایج در زمینه پزشکی و دارورسانی اشاره شده است. عوامل موثر بر تخریب و رهایش دارو، همچنین مثال هایی از سامانه های تجاری دارورسانی بر پایه این پلیمرها معرفی می شود. در نهایت، خواص فیزیکی و مکانیکی پلیمرهای زیست تخریب پذیر متداول برای انتخاب صحیح آنها مرور شده است.

چکیده



آرزو مشاک

واژگان کلیدی

پلیمرهای زیست تخریب پذیر،
سامانه های دارورسانی،
پلیمرهای طبیعی،
پلیمرهای سنتزی،
فرایند آبکافت

این دسته‌اند.

پ- دسته دیگر پلیمرهای حاصل از فرایند زیست‌فناوری هستند، مانند پلی‌لاکتید که کاربرد وسیعی در پزشکی و داروسازی دارد.

ت- دسته آخر پلیمرهایی هستند که از مونومرهای پتروشیمیایی مانند کاپرولاکتون حاصل می‌شوند [۱،۲].

پلی‌استرها از جمله اولین پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیری هستند که در زمینه جراحی ارتوپدی، دندانپزشکی و ترمیم اندام بدن به کار گرفته شدند. اولین بار در دهه ۱۹۷۰ میلادی، Yolles و همکاران از این پلیمرها برای رهایش داروهای مثل هورمون‌های ضدبارداری و ضد‌مخدرها استفاده کردند [۵]. از آن پس، مطالعات بیشتری برای بررسی رهایش کنترل شده انواع داروها از سامانه‌های ساخته شده با پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر انجام شد. از آنجا که فرایند تخریب بر سرعت رهایش دارو موثر است، شناخت و کنترل آن برای هر پلیمر منجر به کنترل رفتار رهایشی سامانه دارورسانی می‌شود. ساختار و ترکیب شیمیایی زنجیر پلیمر، توزیع واحد تکرار شونده و وجود گروه‌های یونی در پیکره پلیمر، توزیع و وزن مولکولی، شکل‌شناسی، شرایط سترون‌سازی، تنش‌زدایی و انبارداری، محل تجویز سامانه در بدن بیمار، سازوکار آبکافت آبی در برابر آنزیم از جمله عوامل موثر بر سرعت تخریب پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر استفاده شده در سامانه‌های دارورسانی نوین است [۵]. همچنین، از خواص فیزیکی مهم موثر بر تخریب این پلیمرها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

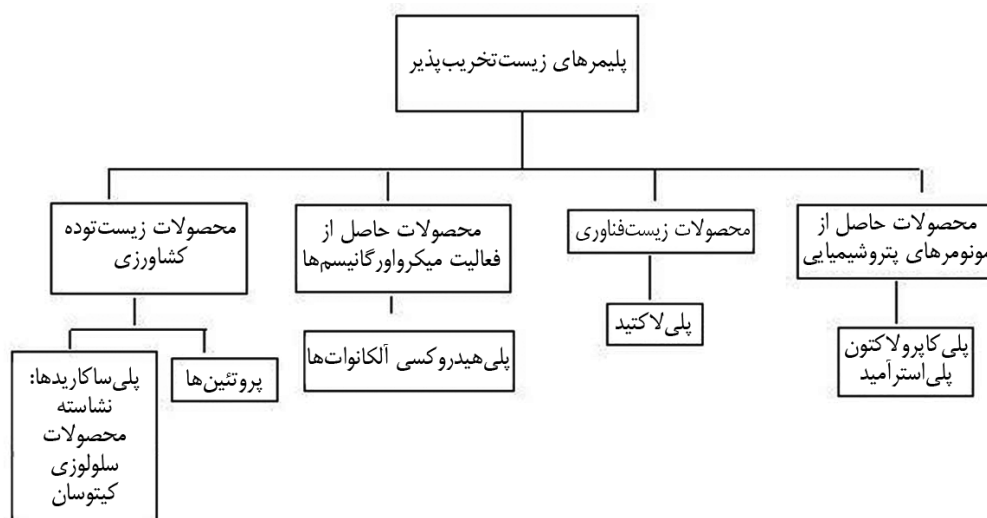
- نفوذپذیری نسبت به آب، این عامل به حجم آزاد و قدرت آبدوستی پلیمر برمی‌گردد و معین‌کننده رقابت سرعت آبکافت سطحی نسبت به توده است.

پلیمرهای سنتزی و طبیعی با دامنه وسیعی از خواص، نقش گسترده‌ای در زندگی بشر و رشد اقتصادی جوامع ایفا می‌کنند. گروه بزرگی از پلیمرها با منشا نفتی سال‌هاست که به خاطر خواص مطلوب فیزیکی- شیمیایی، مکانیکی و صرفه اقتصادی استفاده می‌شوند [۱،۲]. ولی کاربرد این پلیمرها، به دلیل داشتن خطرهای زیست‌محیطی، تجزیه‌ناپذیری، نگرانی از اتمام منابع نفتی و خطر تهدید سلامت انسان‌ها محدود شده و توجه به سمت پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر معطوف شده است [۳،۴]. مطابق استاندارد ASTM D 5488-94d واژه زیست‌تخریب‌پذیر به معنی قابلیت تجزیه ساختار شیمیایی یک ماده به مواد ساده‌تر مثل کربن دی‌اکسید، آب، متان و زیست‌توده است که در اثر فعالیت آنزیمی میکروارگانیسم‌ها انجام می‌پذیرد. پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر به دلیل وجود پیوند گروه‌های عاملی تخریب‌پذیر مثل پیوند استری و آمیدی در ساختار شیمیایی آنها، پس از مدتی بر اثر فرایندهای تخریب که عمدتاً آبکافت آبی یا آنزیمی است به پلیمرهای با زنجیر کوتاه‌تر و انحلال‌پذیر در آب تبدیل و طی فرایند نهایی به چرخه کربن وارد می‌شوند [۱،۲].

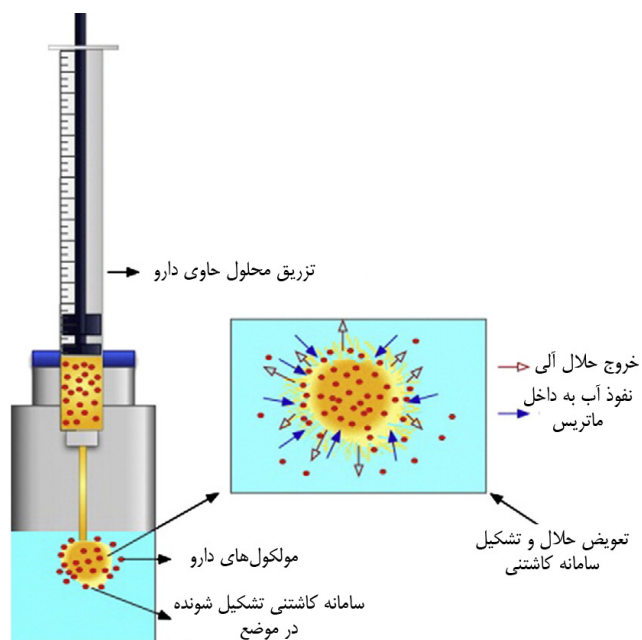
پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر بر اساس منشا تولید به چهار دسته اصلی به شرح زیر طبقه‌بندی می‌شوند (شکل ۱):

الف- محصولات زیست‌توده کشاورزی از عمده منابع پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر تجدیدشونده هستند که به‌طور مستقیم می‌توانند استخراج شوند، مثل نشاسته، سلولوز، کیتوسان و پروتئین‌ها.

ب- دومین گروه پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر از فعالیت میکروارگانیسم‌ها به‌دست می‌آیند. پلی‌هیدروکسی آلکانوات‌ها از



شکل ۱- طبقه‌بندی پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر [۲].



شکل ۲- نمایی از تشکیل سامانه کاشتنی تزریقی تشکیل شونده در موضع از راه خروج حلال [۹].

در نهایت، سامانه پلیمری جامد حاوی دارو تشکیل می‌شود (شکل ۲). نوع و غلظت پلیمر، حلال، دارو، افزودنی و محل تزریق از عوامل موثر بر عملکرد سامانه هستند. تاکنون رهایش کنترل شده داروهای زیادی از جمله نالتروکسون، تیموزین آلفا-۱، هورمون رشد، ریسپریدون، آسپرین و لوپرولاید استات با این روش بررسی شده است [۹، ۱۰].

به‌طور کلی، پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر را به دو گروه پلیمرهای طبیعی و سنتزی تقسیم‌بندی می‌کنند. پلیمر انتخابی در این سامانه‌ها، افزون بر زیست‌سازگاری باید سازگار با دارو و اکسیپانتهای استفاده شده در فرمول‌بندی باشند و مواد حاصل از تخریب آنها سمی و حساسیت‌زا نباشند. تاکنون، تعداد زیادی پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر با شرایط یاد شده معرفی شده‌اند. متداول‌ترین این پلیمرها که در ساخت فراورده‌های تجاری استفاده می‌شوند در جدول ۱ نشان داده شده است [۸].

پلیمرهای طبیعی زیست‌تخریب‌پذیر

کلاژن

کلاژن پروتئینی رشته‌ای است که در بافت همبند وجود دارد. حدود ۲۲ نوع مختلف کلاژن در بدن انسان شناسایی شده است. اختلاف این کلاژن‌ها در پلی‌پپتیدهای تشکیل دهنده آنهاست. سه پلی‌پپتید مجزا در ساختار کلاژن وجود دارند. هر پلی‌پپتید از حدود ۱۰۵۰ آمینواسید ساخته شده که شامل گلیسین، پرولین و هیدروکسی

- بلورینگی پلیمر، این عامل از آنجا اهمیت دارد که فقط فاز بی‌شکل پلیمر برای نفوذ عوامل نفوذ کننده مانند دارو، آب یا حمله آنزیمی در دسترس است.

- دمای انتقال شیشه‌ای، ماهیت شیشه‌ای یا لاستیکی پلیمر، نفوذپذیری و تحرک زنجیر پلیمر را نشان می‌دهد.

- ابعاد فیزیکی، مانند اندازه و نسبت سطح به حجم [۶].

در زمینه پزشکی پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر در سامانه‌های دارورسانی نوین، مدیریت زخم (زخم‌پوش‌ها، نخ‌های بخیه و چسب‌ها)، ابزارهای ارتوپدی (مثل لولاها، پیچ‌ها، میخ‌ها)، کاربردهای دندانپزشکی، کاربردهای قلبی-عروقی و مهندسی بافت به کار می‌روند. در صنعت داروسازی، این پلیمرها برای بسته‌بندی، محافظت از اشکال دارویی و همچنین به عنوان حامل و عامل کنترل کننده رهایش دارو استفاده می‌شوند.

زیست‌تخریب‌پذیری فراورده‌های مورد استفاده در پزشکی و دارورسانی، به علت عدم نیاز به عمل جراحی برای حذف آنها پس از عملکرد درمانی، از عوامل مطلوب محسوب می‌شود. البته این پلیمرها، افزون بر ماهیت تخریب‌پذیری باید دارای ویژگی‌های دیگری مانند زیست‌سازگاری، نفوذپذیری، استحکام کششی، عدم ایجاد سمیت و التهاب در بدن نیز باشند تا نامزد مناسبی در کاربردهای پزشکی و دارویی باشند [۷].

پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر استفاده شده در سامانه‌های دارورسانی

سال‌هاست که تحقیقات گسترده‌ای در زمینه استفاده از پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر در سامانه‌های دارورسانی برای هدفمند کردن و کنترل سرعت رهایش دارو انجام می‌شود. یک سامانه پلیمری زیست‌تخریب‌پذیر رهایش دارو می‌تواند با حذف آثار جانبی مصرف دارو و کاهش تعداد دفعات تجویز آن، راحتی و رضایت‌مندی بیمار را فراهم کند. بیشتر فراورده‌های دارورسانی بر پایه پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر به شکل فراورده‌های تزریقی استفاده می‌شوند که دو دسته سامانه‌های دارورسانی تزریقی ذره‌ای و تشکیل شونده در موضع دارای کاربرد گسترده‌تری هستند [۸].

سامانه‌های کاشتنی تزریقی تشکیل شونده در موضع از پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر ساخته می‌شوند. در این سامانه‌ها تولید رسوب پلیمری حاوی دارو با تعویض حلال انجام می‌شود. بدین ترتیب که ابتدا پلیمر و دارو در یک حلال امتزاج‌پذیر با آب حل می‌شوند. پس از تزریق، حلال به محیط آبی اطراف نفوذ کرده و در این حالت پلیمر انحلال‌ناپذیر در آب رسوب می‌کند.

جدول ۱- متداول‌ترین پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر مورد استفاده در فرآورده های تجاری [۸].

نوع سامانه رهايشي	زمان عملکرد	بیماری مورد درمان	دارو	نام محصول	پلیمر
کاشتنی جراحی	۷ روز	زخم پای دیابتی	جتنامایسین	CollaRx	کلاژن
کاشتنی جراحی	۲ تا ۳ هفته	سرطان مغز	کارموستین	Gliadel	پلی‌انیدرید
میکروذره	۱، ۳ و ۴ ماه	سرطان پروستات و اندومتريوز	لوپرولايد استات	Lupron Depot	پلی‌لاکتید-گلیکولید
کاشتنی تشکیل شونده در محل	۷ روز	عفونت‌های لته	داکسی‌سایکلین	Atridox	پلی‌لاکتید
کاشتنی	۱ ماه	اعتیاد	نالترکسون	Vivitrol	پلی‌لاکتید-گلیکولید
کاشتنی تشکیل شونده در محل	۱ ماه	آکرومگالی	اوکتروتید	Sandostatin LAR Depot	پلی (لاکتید-گلیکولید) - گلوکوز

آسپارتیک اسید) و گروه‌های بازی ۴- آمینو(لیزین)، گوانیدینیوم (آرژنین) و ایمیدازول (هیستیدین) بر زنجیرهای جانبی خود هستند، یک یون دوقطبی محسوب می‌شود. خواص فیزیکی شیمیایی ژلاتین به روش استخراج آن، مقدار گرمای تخریب و مقدار الکترولیت بستگی دارد. با شبکه‌ای شدن ژلاتین پلیمر نامحلول در آب حاصل می‌شود و به خاطر خاصیت پادژنی ضعیفی که دارد، می‌تواند به شکل تزریقی در دارورسانی به کار رود. رهایش کنترل شده داروهایی چون انسولین، سیس پلاتین و هورمون رشد از ژلاتین مطالعه شده‌اند [۱۲]. نمونه‌های تجاری آن با نام Plasma expander، Vaccine bases و اسفنج‌های جاذب مثل Spongel یا Gelfoam استفاده می‌شوند [۸].

پلی ساکاریدها

پلی ساکاریدها از جمله پلیمرهای طبیعی هستند که به دلیل خواص مناسب زیستی مانند زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری و عدم سمیت مورد توجه قرار گرفته‌اند. این پلیمرها از تعداد زیادی واحد ساختاری مونوساکاریدی تشکیل شده‌اند که با اتصالات گلیکوزیدی به یکدیگر متصل‌اند و در محیط آبی آبکافت می‌شوند. از مهم‌ترین پلی ساکاریدهایی که در سامانه‌های دارورسانی به کار می‌روند، می‌توان به کیتوسان، هیالورونان و مشتقات سلولوزی اشاره کرد. در این بخش، این گروه از پلیمرهای طبیعی معرفی می‌شوند.

پرولین و نیز مقداری لیزین است. کلاژن در بدن با آنزیم‌هایی مثل کلاژناز و متالوپروتینازها تخریب می‌شود. از کلاژن به دلیل داشتن ویژگی‌های خاص در مهندسی بافت و زخم‌پوش‌ها نیز استفاده می‌شود. فیلم‌های کلاژنی حاوی دارو با خاصیت انعطاف‌پذیری مناسب ساخته شده‌اند. دارو از راه پیوندهای هیدروژنی، کووالانسی یا به‌طور پخش ساده در ماتریس کلاژنی بارگذاری می‌شود [۶، ۱۱]. رهایش دارو با تغییر درصد شبکه‌ای شدن، تخلخل، چگالی و درجه تخریب آنزیمی کنترل می‌شود. این پلیمر بیشتر برای رهایش کنترل شده آنتی‌بیوتیک‌ها به کار می‌رود. فرآورده‌هایی مثل کاشتنی‌های Sulmycin و Collatamp® Co وارد بازار مصرف شده است [۸]. کلاژن در ساخت فرآورده‌ای با نام تجاری CollaRx برای کنترل رهایش داروی جنتامایسین استفاده می‌شود (جدول ۱).

ژلاتین

ژلاتین ماده پروتئینی است که از آبکافت جزئی کلاژن موجود در پوست، استخوان و سایر بافت‌های بدن حیواناتی مثل گاو و خوک به دست می‌آید. ساختار مولکولی ژلاتین شامل توالی گلیسین- Y-X است. Y و X به ترتیب به پرولین و هیدروکسی پرولین مربوط است. وقتی که ژلاتین با آب اشباع می‌شود، این توالی مسئول قابلیت ژلاتین در تشکیل ژل است. ژلاتین به خاطر وجود آمینواسیدهایی که حامل گروه کربوکسیلیک اسید (گلوتامیک و

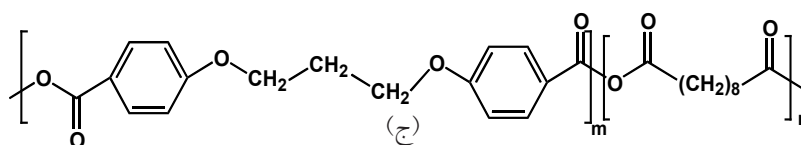
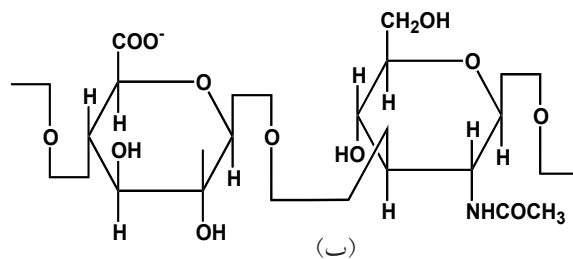
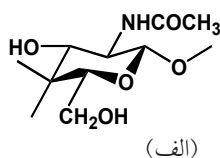
کیتوسان

دارورسانی به کولون منتشر شده است [۲۲-۱۶]. رهایش کنترل شده دارو از سامانه‌های کیتوسانی به شکل‌شناسی، اندازه، چگالی، درجه شبکه‌ای شدن، خواص فیزیکی شیمیایی دارو و مقدار آبدوستی پلیمر، قابلیت تشکیل ژل، ظرفیت تورمی، خواص چسبندگی به مخاط یا زیست‌چسبندگی و همچنین وجود اکسیپانتهای دیگر وابسته است. اثر این عوامل بر رهایش داروهای چون: سایمتدین، فنوباریتون، پردنیزولون، متوکلوپرامید، انسولین، تئوفیلین و پروتئین بررسی شده است [۲۳].

هیالورونیک اسید

هیالورونیک یا هیالورونانیک اسید، پلی‌ساکارید آنیونی است که از واحدهای تکراری گلوکورونیک اسید و D,N-استیل گلوکوز آمین تشکیل شده است (شکل ۳). این پلیمر می‌تواند دارای وزن‌های مولکولی بین ۱۰۰۰ تا ۱۰ میلیون دالتون باشد. اگرچه هیالورونیک اسید از سال ۱۹۳۸ میلادی کشف شده است، ولی کاربرد آن در دارورسانی نسبت به سایر پلی‌ساکاریدها به تحقیقات بیشتری نیاز دارد. با این حال، به دلیل خواص غیرالتهابی و غیرایمنی‌زایی، زیست‌تخریب‌پذیری و زیست‌سازگاری آن در تهیه ماتریس‌های حامل دارو استفاده شده است. مطالعات ثابت کرده‌اند، داروهای ضدسرطان می‌توانند با هیالورونیک اسید جفت شده و انحلال‌پذیری، پایداری و رهایش کنترل شده مناسبی را نشان دهند [۲۴،۲۵]. رهایش کنترل شده داروهای ضدسرطان سدیم بوتیرات،

کیتوسان یک آمینوپلی‌ساکارید خطی است که از کیتین موجود در اسکلت خارجی سخت‌پوستانی چون خرچنگ و میگو مشتق می‌شود. این پلیمر با استیل‌زدایی کیتین به دست می‌آید و وجود گروه آمین نوع اول در ساختار آن خواص ویژه‌ای را موجب می‌شود (شکل ۳). از نظر تجاری کیتوسان با وزن مولکولی بین ۳۸۰۰ تا ۲۰۰۰۰ دالتون و درجه استیل‌زدایی ۶۶ تا ۹۵ درصد موجود است. خواص فیزیکی مثل انحلال‌پذیری آن به درجه استیل‌زدایی، قدرت اسیدی و پروتون‌دار شدن گروه آمین آزاد وابسته است. با بهینه‌سازی ساختار بازی کیتوسان طبیعی از راه فرایندهای شیمیایی یا آنزیمی، مشتقاتی با خواص جدید برای کاربردهای دارورسانی به دست می‌آید. برای مثال، مشتق استری کیتوسان مانند گلوکانات، سوکسینات و فتالات دارای نیم‌رخ انحلال‌پذیری متفاوتی هستند. به طوری که شکل نامحلول در شرایط اسیدی و محلول در شرایط بازی آن برای دارورسانی کنترل شده در روده به‌کار می‌رود [۱۳]. به‌طور کلی، کیتوسان به دلیل داشتن خواصی چون چسبندگی به مخاط، چگالی بار زیاد، صرفه اقتصادی و دسترس‌پذیری در دارورسانی به عنوان یک حامل دارویی مطلوب معرفی می‌شود [۱۴،۱۵]. مقالات مروری در ارتباط با زیست‌تخریب‌پذیری، توزیع زیستی و سمیت، تهیه فرمول‌بندی برای رهایش DNA، رهایش پروتئین، هیدروژل‌های کیتوسانی، ساختارهای نانو برای رهایش داروهای چشمی، رهایش هدفمند مولکول‌های دارویی کوچک و



شکل ۳- ساختار شیمیایی: (الف) کیتوسان، (ب) هیالورونیک اسید و (ج) پلی [(کربوکسی فنوکسی پروپان) - (سباسیک اسید)] [۲۶، ۱۴].

جمله داروهایی هستند که رهایش کنترل شده آنها با به کارگیری مشتقات سلولوزی بررسی شده است [۳۸-۳۲].

پلیمرهای سنتزی زیست تخریب پذیر

با کاربرد پلیمرهای سنتزی زیست تخریب پذیر در سامانه‌های نوین دارورسانی علاوه بر دستیابی به سامانه‌هایی با خواص فیزیکی - مکانیکی مطلوب می‌توان منحنی رهایش داروی قابل پیش‌بینی و تکرارپذیری را از راه کنترل سرعت تخریب به دست آورد [۸]. در این بخش، رایج‌ترین پلیمرهای سنتزی استفاده شده در پزشکی و دارورسانی معرفی می‌شود.

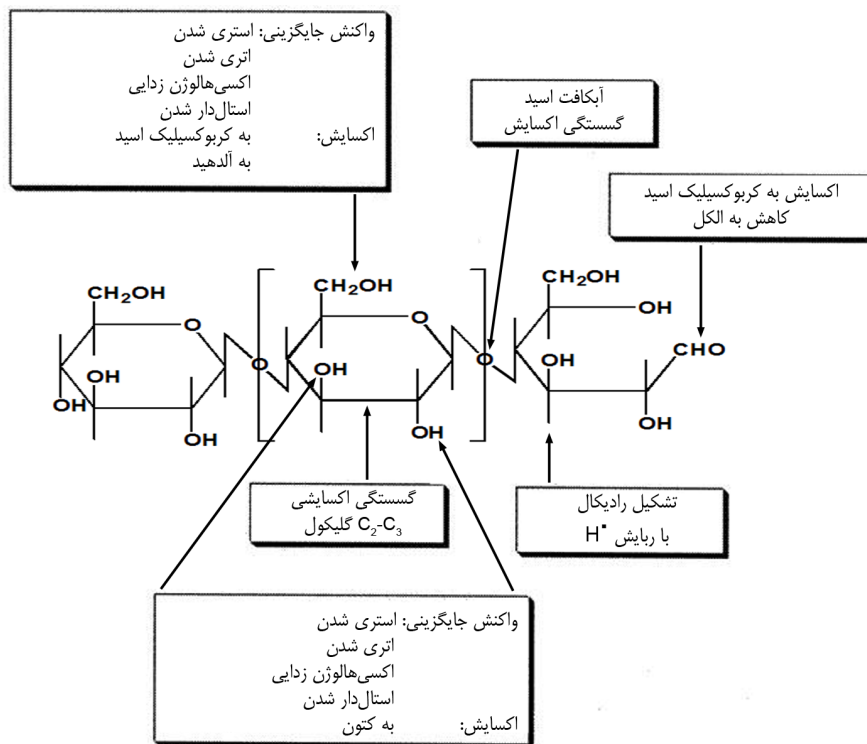
پلی(α-استرها)

پلی استرها و کopolymerهای آنها بیشترین استفاده را در سامانه‌های دارورسانی تزریقی دارند. این پلیمرها به دلیل سازگاری و غیرسمی بودن محصولات تخریبی از طرف سازمان غذا و داروی آمریکا تایید شده است. از معایب این پلیمرها، رهایش محصولات اسیدی ناشی از آبکافت، فرایندپذیری کم و خواص مکانیکی ضعیف آنهاست. از تخریب این پلیمرها با آبکافت پیوند استری، محصولات اسیدی تولید می‌شود که در ادامه فرایند تخریب به عنوان کاتالیزور، آبکافت پیوند استری را تسریع می‌کند [۸].

سیس پلاتین، دوکسوروبیسین، پاکلیتاکسل و میتوماکسل به وسیله هیالورونیک اسید مطالعه شده است [۳۰-۲۶].

مشتقات سلولوزی

سلولوز فراوان‌ترین پلی‌ساکارید موجود در طبیعت است. سلولوز از مولکول‌های گلوکوز ساخته می‌شود که با پیوند گلیکوزیدی β-۱,۴ به هم متصل هستند. با وجود انحلال‌پذیری ضعیف در آب، این ماده در صنایع پوشش، کاغذ، بسته‌بندی و غیره کاربرد وسیعی دارد. با اصلاح شیمیایی آن می‌توان به خواص جدیدی برای کاربردهای دارویی دست یافت. روش‌های استری یا اتری شدن روش‌های رایجی برای اصلاح شیمیایی سلولوز محسوب می‌شوند. واکنش‌های پیوندزنی، استیل‌دار کردن و اکسایش از جمله روش‌های اصلاح هستند. شکل ۴ موقعیت مناسب در ساختار سلولوز را برای اصلاح شیمیایی نشان می‌دهد [۳۱]. هیدروکسی پروپیل سلولوز، هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز، هیدروکسی اتیل سلولوز، سدیم کربوکسی متیل سلولوز و سلولوز استات فتالات مشتقات سلولوزی هستند که در داروسازی به عنوان پوشش قرص‌ها یا حامل‌های دارویی، به ویژه برای دارورسانی به کولون، به کار می‌روند [۳۱]. کتورولاک ترومتامین، ایندومتاسین، فناکتین، ناپروکسن، سدیم دیکلوفناک و پردنیزولون، ترامادول و ایبورفن از



شکل ۴- تهیه مشتقات سلولوز از راه اصلاح شیمیایی [۳۲].

پلی لاکتیک اسید

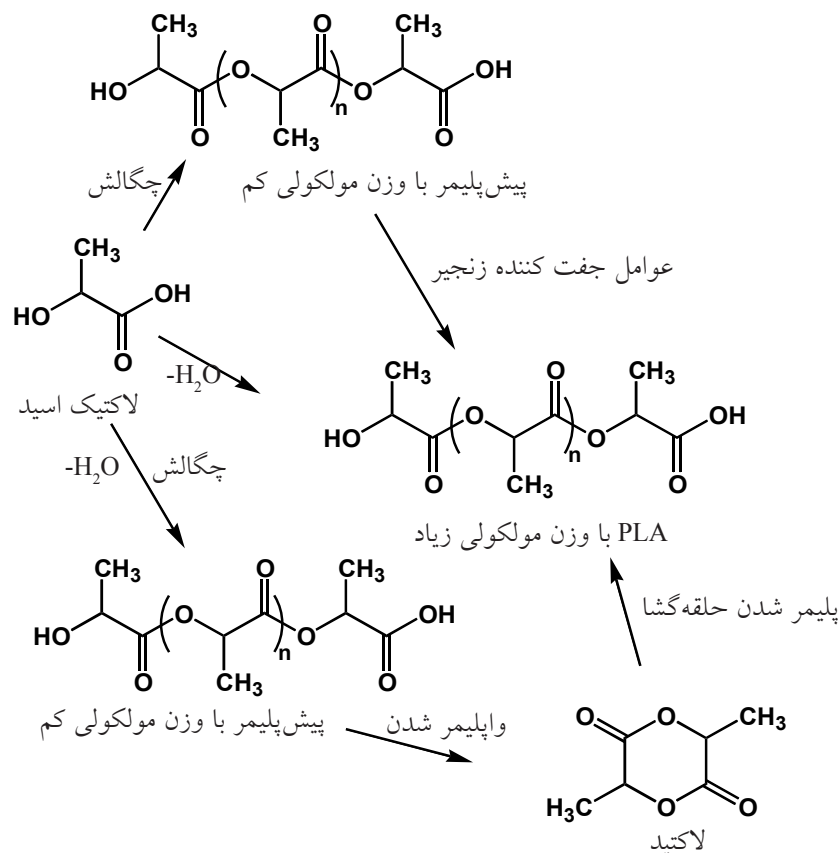
پلی لاکتیک اسید یا پلی لاکتید (PLA) پلی استر آلیفاتیک زیست تخریب پذیری است که از مونومر ۲-هیدروکسی پروپیونیک اسید (لاکتیک اسید) حاصل می شود. این مونومر خود از فرایند تخمیر یا سنتز شیمیایی به دست می آید. سه روش برای تهیه پلی لاکتید از لاکتیک اسید ارائه شده است (شکل ۵). همان طور که شکل ۵ مشاهده می شود، پلیمر شدن تراکمی مستقیم روشی است که طی آن پلی لاکتیک اسید با جرم مولکولی کم حاصل می شود. معمولاً پلیمر حاصل را در اثر گرما، تجزیه کرده و از آن یک دایمر حلقوی به نام لاکتید می سازند. دایمر حلقوی لاکتید به دلیل داشتن دو کربن نامتقارن (D و L) می تواند به چند شکل باشد. سپس از این دایمر به وسیله فرایند پلیمر شدن حلقه گشا، پلیمرهایی با جرم مولکولی بسیار زیاد به دست می آید. روش دیگر، پلیمر شدن تراکمی در یک حلال آزوتروپ است. در این روش، پلیمری با وزن مولکولی بیشتر از ده هزار دالتون حاصل می شود [۳۹،۴۰]. در زمینه کاربرد این پلیمر در دارورسانی، رهایش داروهای از قبیل آموکسی سیلین، هورمون رشد، ۵-فلوئورواوراسیل و

جنتامایسین از پلی لاکتید و هوموپلیمر آن با سایر پلیمرها، به ویژه پلی گلیکولید، مطالعه شده است. همچنین، عوامل موثر بر سرعت تخریب پلیمر نیز بررسی شده است. نقش بلورینگی پلی لاکتید در رهایش دارو موضوعی است که از دهه پیش مورد توجه پژوهشگران است. از آنجا که با افزایش بلورینگی نفوذ آب به ماتریس پلیمری کم می شود و فرایند نفوذ دارو و تخریب آن کاهش می یابد، برای افزایش سرعت رهایش دارو کاهش این عامل مفید خواهد بود [۸،۴۰]. به طور کلی، سرعت تخریب این پلیمر به نسبت ایزومرهای D و L، وزن مولکولی پلیمر، درجه بلورینگی، دما و وجود ناخالصی بستگی دارد [۳۹].

Atridox سامانه دارورسانی تجاری برپایه پلی لاکتید است که برای رهایش کنترل شده داروی داکسی سایکلین طراحی شده است (جدول ۱) [۸].

پلی (لاکتید - گلیکولید)

چنانچه مخلوط دایمرهای حلقوی لاکتید و گلیکولید تحت پلیمر شدن حلقه گشا قرار گیرند، پلی (لاکتید-گلیکولید) حاصل



شکل ۵- روش های سنتز پلی لاکتید [۴۰].

به وسیله سامانه‌های ساخته شده با پلی (لاکتید-گلیکولید) مطالعه شده است [۴۳].

فنون متفاوتی برای ساخت سامانه‌های حامل دارو با پایه پلی (لاکتید-گلیکولید) ارائه شده است. پایداری و رهایش مطلوب دارو در هر روش از نکات حائز اهمیت است. برای مثال، در سامانه‌های رهاینده پروتئین تجویز تزریقی به دلیل اجتناب از تخریب در دستگاه گوارش ارجحیت دارد. بنابر این، روش‌های تزریقی میکروذره یا تشکیل شونده در موضع پیشنهاد می‌شود. تهیه میکرو و نانوذره (روش تبخیر حلال، روش جدایی فاز و افشانه خشک)، تهیه سامانه کاشتنی (قالب‌گیری فشاری، ریخته‌گری حلال، اکستروژن)، سامانه‌های میسلی (ابزارهای رهاینده چنددارو، به کارگیری کربن دی‌اکسید ابربحرانی به عنوان عامل اسفنج‌زایی، میکرو و نانوذره PLGA چندمنظوره) از جمله فنون استفاده شده هستند [۴۲].

از فرآورده‌های تجاری که در ساخت آنها از پلی (لاکتید-گلیکولید) استفاده شده است، می‌توان به LupronDepot برای رهایش لوپرولایداستات و فرآورده دارورسانی Vivitrol برای کنترل رهایش نالتروکسون اشاره کرد [۸].

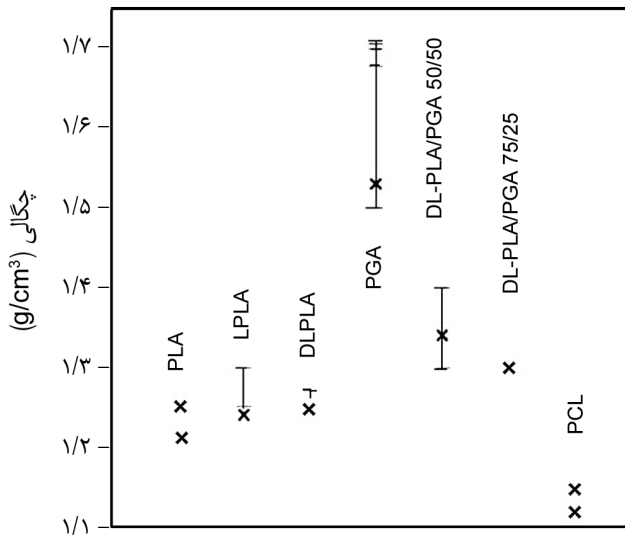
پلی‌کاپرولاکتون

پلی‌کاپرولاکتون، یک پلی‌استر زیست تخریب پذیر گرمانرم با توالی واحدهای متیلن بین گروه‌های استری است که با واکنش پلیمر شدن حلقه‌گشای مونومر ε-کاپرولاکتون در مجاورت کاتالیزور اکتوات قلع تهیه می‌شود. این پلیمر دارای دمای ذوب بین ۶۴°C-۵۹ و دمای انتقال شیشه‌ای در حدود ۶۰°C- است. جرم مولکولی و درجه بلورینگی بر سرعت آبکافت آن اثر می‌گذارد. همچنین، میکروارگانسیم‌های زیادی قادر به تخریب آنزیمی پلی‌کاپرولاکتون هستند [۴۴، ۴۵]. این پلیمر با سرعت تخریبی کند، نفوذپذیری مناسب دارو، خواص گرمایی خوب و عدم سمیت در بدن پتانسیل خوبی در مصارف پزشکی و دارورسانی دارد. با این حال، فقدان گروه‌های عاملی در پیکره پلیمری، توسعه کاربرد آن را محدود کرده است. از این رو، ایجاد گروه‌های عاملی آویزان در طول زنجیر پلی‌استری یا تشکیل قطعه ε-کاپرولاکتون با گلیکولید برای بهبود خواص فیزیکی شیمیایی پیشنهاد شده است [۸، ۴۶]. عوامل موثر بر رهایش کنترل شده دارو از سامانه‌های تهیه شده با پلی‌کاپرولاکتون مانند وزن مولکولی، بلورینگی پلیمر و شکل‌شناسی ماتریس مطالعه شده است. این سامانه‌ها به اشکال مختلف ماتریسی یا میکروذره‌ای طراحی شده‌اند [۴۷، ۴۸]. پلی‌کاپرولاکتون در ساخت سامانه‌های

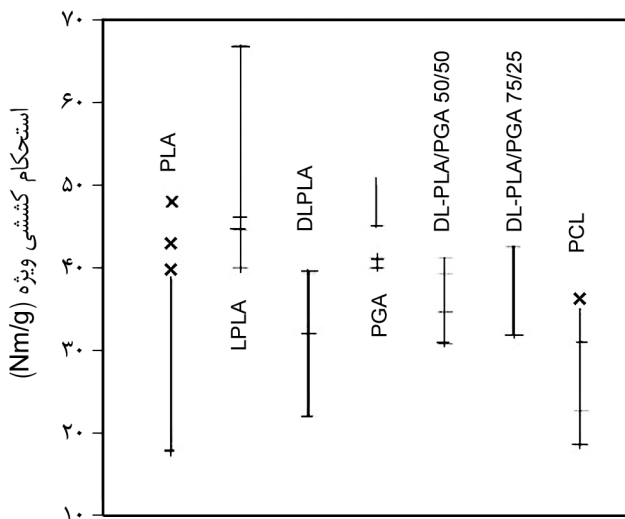
می‌شود که می‌توان بسته به مقدار درصد مونومرها در مخلوط، نوع مونومر لاکتید به کار رفته از نظر فعالیت نوری و شرایط عمل به انواع محصولات با خواص متفاوت دست یافت [۴۱]. برای طراحی سامانه دارورسانی با پلی (لاکتید-گلیکولید) شناخت کامل خواص فیزیکی شیمیایی آن و تغییرات این خواص در مدت زمان تخریب ضروری است. عوامل متعددی بر تخریب و به موجب آن بر سرعت رهایش دارو از سامانه‌های تشکیل شده با این پلیمر اثر می‌گذارند. وزن مولکولی اولیه پلیمر از عوامل مهم است. به طوری که با کاهش وزن مولکولی، سرعت تخریب افزایش می‌یابد. پلیمرهای با وزن مولکولی کم به دلیل داشتن گروه‌های انتهایی کربوکسیلیک و هیدروکسی بیشتر، آبدوست‌تر از پلیمرهای با وزن مولکولی زیاد هستند.

این افزایش خاصیت آبدوستی باعث می‌شود تا جریان سریع‌تری از آب وارد ماتریس پلیمری شده و به موجب آن، سرعت تخریب افزایش یابد. همچنین، گروه‌های مزبور می‌توانند به عنوان کاتالیزور در آبکافت پیوند استری عمل کرده و باعث افزایش سرعت تخریب شوند. علاوه بر وزن مولکولی، ساختار مونومرها و ترکیب درصد آنها در کوپلیمر بر سرعت تخریب اثر می‌گذارند. پلی (لاکتید-گلیکولید) غنی از واحد لاکتید به دلیل وزن مولکولی و بلورینگی بیشتر سرعت تخریب کندتری دارد. پلی لاکتید واکنش آبکافت را کندتر از پلی گلیکولید انجام می‌دهد. از این رو، افزایش درصد پلی لاکتید در کوپلیمر باعث طولانی‌تر شدن فرایند تخریب می‌شود. به طور کلی، دوره تخریب پلی (لاکتید-گلیکولید) از چند روز تا چند سال متغیر است و تابعی از وزن مولکولی پلیمر، بلورینگی، شکل هندسی ماتریس، قدرت اسیدی محیط، آنزیم‌ها و البته نسبت لاکتید و گلیکولید در ساختار شیمیایی پلیمر است [۴۲]. جدول ۲ زمان تخریب بعضی از این پلیمرها را نشان می‌دهد [۲]. رهایش کنترل شده طیف وسیعی از داروها مانند پپتیدها و پروتئین‌ها، واکسن‌ها، ضدسرطان‌ها، ضدالتهاب‌ها، مسکن‌ها و بی‌حس‌کننده‌ها جدول ۲- زمان تخریب برخی از پلیمرهای زیست تخریب پذیر [۲].

پلیمر	زمان تخریب
پلی گلیکولید	۶-۱۲ ماه
پلی L-لاکتید	بیشتر از ۲۴ ماه
پلی DL-لاکتید	۱۶-۱۲ ماه
پلی کاپرولاکتون	بیشتر از ۲۴ ماه
پلی گلیکولید-لاکتید (۵۰:۵۰)	۲ ماه



(الف)



(ب)

شکل ۶-مقایسه: (الف) چگالی و (ب) استحکام کششی ویژه برخی از پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر [۵].

رهایش اتفاق بیفتد، ابتدا داروی نزدیک به سطح به بیرون نفوذ کرده و سپس رهایش تقریباً با سرعت ثابت ادامه می‌یابد [۸]. پلیمرهای طبیعی معمولاً توسط آنزیم‌ها تخریب می‌شوند و محصولات تخریب آمینواسیدها یا قندها هستند. در عوض، پلیمرهای سنتزی زیست‌تخریب‌پذیر با تخریب هیدرولیتیکی به مونومرهای خود تجزیه می‌شوند [۸].

یک سامانه دارورسانی با پایه پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر به گونه‌ای طراحی می‌شود که در نهایت افزون بر دستیابی به فرآورده‌ای با خواص فیزیکی - مکانیکی متناسب با بافت محل تجویز در بدن، نیم‌رخ مطلوب تخریب و رهایش دارو به‌دست آید. از این رو،

دارورسانی طولانی‌اثر مانند وسیله ضدبارداری Capronor استفاده شده است. این وسیله کپسولی، قابلیت رهایش مرتبه صفر داروی لوونورژسترل را دارد [۸].

پلی‌انیدریدها

پلی‌انیدریدها در طول زنجیر پلیمری خود واحدهای آبگریز دارند که به وسیله گروه‌های عاملی آبکافت شونده به یکدیگر متصل‌اند. وقتی پلیمر در بدن قرار می‌گیرد، فقط لایه‌های خارجی نسبت به آب نفوذپذیر می‌شوند. در این حالت، فرایند آبکافت در لایه‌های بیرونی‌تر، سریع‌تر اتفاق می‌افتد و با تخریب از بین می‌روند. از این رو، سرعت آبکافت در سطح این پلیمرها سریع‌تر از نفوذ آب به درون ماتریس پلیمر است که در این حالت فرسایش اتفاق می‌افتد. پلی‌انیدریدها به دلیل خصلت‌هایی چون تخریب فرسایشی، رهایش مرتبه صفر دارو و عدم ایجاد سمیت در بدن به عنوان انتخاب پلیمری مناسب در سامانه‌های دارورسانی مطرح‌اند. قابلیت محافظت دارو از سیالات بدنی و رهایش آن با سرعت ثابت، این پلیمر را برای رهایش پروتئین‌ها و سایر داروهای حساس به شرایط محیط مورد توجه قرار داده است [۴۹].

پلی‌انیدریدها در بدن به مونومرهای دی‌اسیدی غیرسمی تخریب می‌شوند و می‌توانند تحت متابولیسم قرار گیرند. لانگر و همکاران در دهه ۱۹۸۰ میلادی از این پلیمر در سامانه‌های دارورسانی استفاده کردند. پلی‌[کربوکسی فنوکسی پروپان]- (سباسیک اسید) [شکل ۳] برای رهایش کنترل شده داروی کارموستین (Carmustine) برای درمان سرطان مغز با نام تجاری Gliadel (جدول ۱) استفاده شده است. همچنین، کوپلیمری با نسبت ۱:۱ از سباسیک اسید و دیمر اروسیک اسید در کاشتنی پلی‌انیدریدی Septacin حاوی داروی جنتامایسین برای درمان عفونت استخوان (osteomyelitis) به‌کار می‌رود [۸].

سازوکار رهایش دارو از سامانه‌های دارورسانی زیست‌تخریب‌پذیر

رهایش دارو از این سامانه‌ها شامل سازوکارهای نفوذ، اسمز، تخریب و فرسایش پلیمر است. تخریب پلیمر شامل فرسایش توده یا سطح است. فرسایش توده به تشکیل کانال‌هایی برای نفوذ دارو به بیرون از سامانه منجر می‌شود، در نتیجه نیم‌رخ غیرقابل پیش‌بینی و نامطلوب مثل اثر انفجاری رهایش دارو حاصل می‌شود. بنابراین، داروهای با پنجره درمانی باریک قابلیت به‌کارگیری با پلیمرهای دارای فرسایش توده را ندارند. در عوض، با فرسایش سطح سامانه دارورسانی می‌تواند سینتیک رهایش مرتبه صفر را نشان دهد. اگر

مکانیکی و گرمایی این پلیمرها مقایسه می شوند (شکل های ۶ و ۷). چگالی دسته ای از پلیمرهای زیست تخریب پذیر در شکل ۶-الف نشان داده شده است. در این گروه از پلیمرها پلی گلیکولیک اسید با بیشترین و پلی کاپرولاکتون با کمترین مقدار چگالی مشخص شده است.

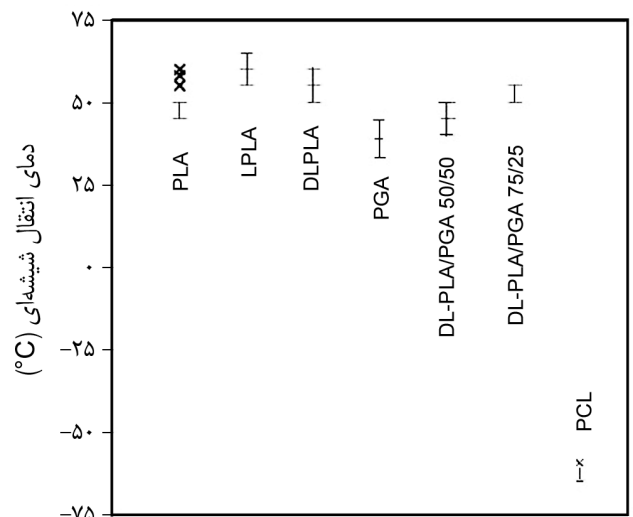
در شکل ۶-ب استحکام کششی ویژه این پلیمرها نشان داده شده است. از بین پلیمرهای معرفی شده، پلی-L-لاکتید بیشترین استحکام کششی و پلی کاپرولاکتون کمترین مقدار را دارند [۵]. مقادیر بر اساس استانداردهایی چون ASTM D792، ASTM D882 و ASTM D638 گزارش شده اند. شکل ۷ خواص گرمایی این پلیمرهای زیست تخریب پذیر را با هم مقایسه می کند. پلی کاپرولاکتون کمترین دمای انتقال شیشه ای و ذوب را نشان می دهد، در حالی که L-PLA دارای پایداری گرمایی بیشتری است [۵].

نتیجه گیری

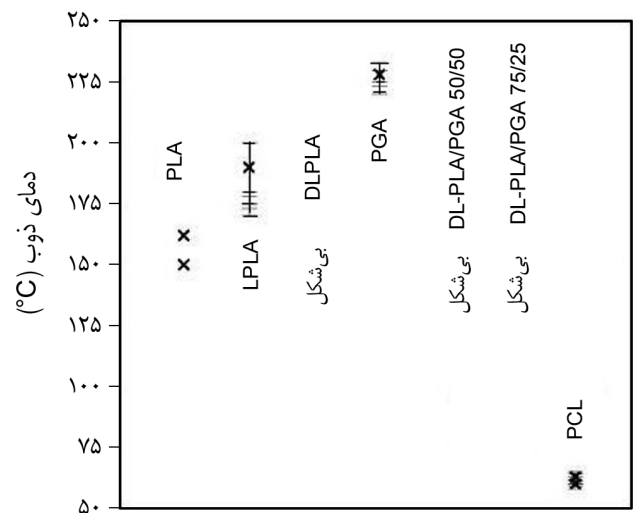
توسعه پلیمرهای زیست تخریب پذیر منجر به تولید محصولات کارآمدتر در آینده خواهد شد. این امر با شناخت قابلیت ها و محدودیت های این پلیمرها در کاربردهای مختلف به ویژه سامانه های دارورسانی میسر است. از آنجا که عملکرد یک سامانه دارورسانی پلیمری به عواملی چون خواص فیزیکی شیمیایی و مکانیکی پلیمر وابسته است با تغییر و کنترل این عوامل می توان به نیم رخ مناسب تخریب و به موجب آن رهایش مطلوب دارو دست یافت. برای مثال، در مواردی که رهایش سریع دارو و تخریب پلیمر پس از تخلیه کامل دارو مدنظر باشد، پلیمر زیست تخریب پذیری با بلورینگی و وزن مولکولی کم همراه با گروه های آبدوست به کار می رود و همچنین طراحی سامانه متخلخل با ابعاد کوچک تر مناسب خواهد بود.

مراجع

1. Averous L., Biodegradable Polymers (Biopolymers), <http://www.biodeg.net/biopolymer.html>, available in 22 June 2013.
2. Ramesh Babu N.G., Anitha N., and Hema Kalai Rani R., Recent Trends in Biodegradable Products from Biopolymers, *Adv. Biotech.*, **9**, 30-34, 2010.
3. Gautam S.P., Bio-degradable Plastics- Impact on Environ-



(الف)



(ب)

شکل ۷- مقایسه: (الف) دمای انتقال شیشه ای و (ب) دمای ذوب برخی از پلیمرهای زیست تخریب پذیر [۵].

با توجه به اهمیت خواص پلیمرها در انتخاب صحیح آنها برای طراحی و ساخت یک سامانه دارورسانی برخی خواص فیزیکی،

- ment, http://www.cpcb.nic.in/upload/NewItems/NewItem_150_PlasticsWaste.pdf, available in 22 June 2013.
4. <http://yazd.doe.ir/Portal/File/ShowFile.aspx?ID=3db6fa2f-7f86-467d-99be-117cfaf1bc7a>, available in 15 June 2013.
5. Yolles S., Eldridge J.E., Leaf T.D., Woodland J.H., Blake D.R., and Meyer F.J., Long-acting Delivery Systems for Nar-

- cotic Antagonists, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **47**, 177-193, 1973.
6. Joshi J.R. and Patel R.P., Role of Biodegradable Polymers in Drug Delivery, *Int. J. Curr. Pharm. Res.*, **4**, 74-81, 2012.
 7. Makadia H.K. and Siegel S.J., Polylactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier, *Polymers*, **3**, 1377-1397, 2011.
 8. Siepmann J., Siegel R.A., and Rathbone M.J., *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*, Springer, USA, 107- 124, 2012.
 9. Thakur R.R.S., McMillan H.L., and Jones D.S., Solvent Induced Phase Inversion-based in Situ Forming Controlled Release Drug Delivery Implants, *J. Control. Rel.*, **176**, 8-23, 2014.
 10. Hatefi A. and Amsden B., Biodegradable Injectable in Situ Forming Drug Delivery Systems, *J. Control. Rel.*, **80**, 1-3, 9-28, 2002.
 11. Mandal A., Collagen-Medical-Uses, <http://www.news-medical.net/health/Collagen-Medical-Uses.aspx>, available in 22 Aug, 2013.
 12. Ofokansi K.C., Fricker G., and Coester C., Matrix-loaded Biodegradable Gelatin Nanoparticles as New Approach to Improve Drug Loading and Delivery, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **76**, 1-9, 2010.
 13. Bansal V., Sharma P.K., Sharma N., Pal O.P., and Malviya R., Applications of Chitosan and Chitosan Derivatives in Drug Delivery, *Adv. Biol. Res.*, **5**, 28-37, 2011.
 14. Sinha V.R., Singla A.K., Wadhawan S., Kaushik R., Kumria R., Bansal K., and Dhawan S., Chitosan Microspheres as a Potential Carrier for Drugs, *Int. J. Pharm.*, **274**, 1-33, 2004.
 15. Lorenzo-Lamosa M.L., Remunan-Lopez C., Vila-Jato J.L., and Alonso M.J., Design of Microencapsulated Chitosan Microspheres for Colonic Drug Delivery, *J. Control. Rel.*, **52**, 109-118, 1998.
 16. Kean T. and Thanou M., Biodegradation, Biodistribution and Toxicity of Chitosan, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **62**, 3-11, 2010.
 17. Mao S., Sun W., and Kissel T., Chitosan-based Formulations for Delivery of DNA and siRNA, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **62**, 12-27, 2010.
 18. Amidi M., Mastrobattista E., Jiskoot W., and Hennink W.E., Chitosan-based Delivery Systems for Protein Therapeutics and Antigens, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **62**, 59-82, 2010.
 19. Bhattarai N., Gunn J., and Zhang M., Chitosan-based Hydrogels for Controlled, Localized Drug Delivery, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **62**, 83-99, 2010.
 20. De la Fuente M., Ravina M., Paolicelli P., Sanchez, A., Seijo B., and Alonso M.J., Chitosan-based Nanostructures: A Delivery Platform for Ocular Therapeutics, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **62**, 100-117, 2010.
 21. Park J.H., Saravanakumar G., Kim K., and Kwon I.C., Targeted Delivery of Low Molecular Drugs Using Chitosan and Its Derivatives, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **62**, 28-41, 2010.
 22. Harding S.E., Trends in Mucoadhesive Analysis, *Trends Food Sci. Technol.*, **17**, 255-262, 2006.
 23. Habibi Y. and Lucia L.A., *Polysaccharide Building Blocks: A Sustainable Approach to the Development of Renewable Biomaterials*, John Wiley & Sons, AP - Technology & Engineering, USA, 182- 183, 2012.
 24. Jin Y.J., Ubonvan T., and Kim D.D., Hyaluronic Acid in Drug Delivery Systems, *J. Pharm. Invest.*, **40**, 33-43, 2010.
 25. Reddy K., Mohan G.K., Satla S., and Gaikwad S., Natural Polysaccharides: Versatile Excipients for Controlled Drug Delivery Systems, *Asian J. Pharm. Sci.*, **6**, 275-286, 2011.
 26. Coradini D., Pellizzaro C., Miglierini G., Daidone M., and Perbellini A., Hyaluronic Acid as Drug Delivery for Sodium Butyrate: Improvement of the Anti-Proliferative Activity on a Breast-Cancer Cell Line, *Int. J. Cancer*, **81**, 411- 416, 1999.
 27. Xie Y., Aillon K.L., Cai S., Christian J.M., Davies N.M., Berklund C.J., and Forrest M.L., Pulmonary Delivery of Cis-Platin-Hyaluronan Conjugates via Endotracheal Instillation for the Treatment of Lung Cancer, *Int. J. Pharm.*, **392**, 156-163, 2010.
 28. Han H.S., Lee J., Kim H.R., Chae S.Y., Kim M., Saravanakumar G., Yoon H.Y., You D.G., Ko H., Kim K., Kwon I.C., Park J.C., and Park J.H., Robust PEGylated Hyaluronic Acid Nanoparticles as the Carrier of Doxorubicin: Mineralization and its Effect on Tumor Targetability in Vivo, *J. Control. Rel.*, **168**, 105-14, 2013.
 29. Auzenne E., Ghosh S., Khodadadian M., Rivera B., Farquhar D., Price R., Ravoori M., Kundra V., Freedman R., and Klostergaard J., Hyaluronic Acid-Paclitaxel: Antitumor Efficacy Against CD44 (+) Human Ovarian Carcinoma Xenografts, *Neoplasia*, **9**, 479, 2007.
 30. Peer D. and Margalit R., Loading Mitomycin C Inside Long Circulating Hyaluronan Targeted Nano-Liposomes Increases Its Antitumor Activity in Three Mice Tumor Models, *Int. J. Cancer*, **108**, 780-789, 2004.

31. Kamel S., Ali N., Jahangir K., Shah S.M., and El-Gendy A.A., Pharmaceutical Significance of Cellulose: A Review, *Polym. Let.*, **2**, 758–778, 2008.
32. Rokhade A.P., Agnihotri S.A., Patil S.A., Mallikarjuna N.N., Kulkarni P.V., and Aminabhavi T.M., Semi-interpenetrating Polymer Network Microspheres of Gelatin and Sodium Carboxymethyl Cellulose for Controlled Release of Ketorolac Tromethamine, *Carbohydr. Polym.*, **65**, 243–252, 2006.
33. Kim K.S. and Park S.J., Influence of Glyceryl Palmitostearate on Release Behaviors of Hydroxypropyl Cellulose Microcapsules Containing Indomethacin by W/O Emulsion, *Macromolecul. Res.*, **19**, 1121–1126, 2011.
34. Ozeki T., Yuasa H., and Okada H., Controlled Release of Drug via Methylcellulose-Carboxyvinyl Polymer Interpolymer Complex Solid Dispersion, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **6**, 231–236, 2005.
35. Amaral M.H., Sousa Lobo J.M., and Ferreira D.C., Effect of Hydroxypropylmethyl Cellulose and Hydrogenated Castor Oil on Naproxen Release from Sustained- Release Tablets, *APS Pharm. Sci. Tech.*, **2**, 1–8, 2001.
36. Rahmouni M., Lenaerts V., Massuelle D., Doelker E., Johnson M., and Leroux J.C., Characterization of Binary Mixtures Consisting of Cross-Linked High Amylase Starch and Hydroxypropylmethyl Cellulose Used in the Preparation of Controlled Release Tablets, *Pharm. Develop. Tech.*, **8**, 335–348, 2003.
37. Morales M.E., Ruiz M.A., Lopez G., and Gallardo V., Development of Oral Suspensions of Microparticles of Ethylcellulose with Tramadol, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **36**, 885–92, 2010.
38. Vueba M.L., Batista de Carvalho L.A.E., Veiga F., Sousa J.J., and Pina M.E., Influence of Cellulose Ether Mixtures on Ibuprofen Release: MC25, HPC and HPMC K100M, *Pharm. Dev. Tech.*, **11**, 213–228, 2006.
39. Garlotta D., A Literature Review of Poly(lactic Acid), *J. Polym. Environ.*, **9**, 63–84, 2001.
40. Jamshidian M., Arab Tehrani E., Imran M., Jacquot M., and Desobry S., Polylactic Acid: Production, Applications, Nanocomposites, and Release Studies, *Compr. Rev. Food Sci. F. (CRFSFS)*, **9**, 552– 571, 2010.
41. Wise D.L., Trantolo D.L., Altobelli D.E., and Yaszemski M.J., *Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering: Part A: Materials*, Marcel Dekker, USA, 1995.
42. Makadia H.K. and Siegel S.J., Polylactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier, *Polymers*, **3**, 1377–1397, 2013.
43. Danhier F., Ansorena E., Silva J.M., Coco R., Breton A.L., and Preat V., PLGA-based Nanoparticles: An Overview of Biomedical Applications, *J. Control. Rel.*, **161**, 505–522, 2012.
44. Widdecke H., Otten A., and Apelt S., Bio-Plastics, <http://www.bio-plastics.org/en/information--knowledge-a-market-know-how/bioplastic-types/polycaprolactones>, available in 10 June 2013.
45. Alp B., Cesur S., and Balkose D., Crystallization Control of Polycaprolactone (PCL) with Inorganic and Organic Additives, <http://www.aidic.it/isic18/webpapers/134Alp.pdf>, available in 16 July 2013.
46. Chaiyut B.N., Iamma K., Kongcharoen K., and Cheunsakulpong K., Preparation and Properties of Biopolymer from L-Lactide (LL) and ϵ -Caprolactone (CL) S, *Int. J. Chem. Biol. Eng.*, **6**, 138– 141, 2012.
47. Gardyne S.J., Mucalo M.R., and Rathbone M.J., The Application of Co-melt-extruded Poly(ϵ -caprolactone) as a Controlled Release Drug Delivery Device When Combined with Novel Bioactive Drug Candidates: Membrane Permeation and Hanson Dissolution Studies, *Results Pharm. Sci.*, **1**, 80–87, 2011.
48. Jeong J.C., Lee J., and Cho K., Effects of Crystalline Microstructure on Drug Release Behavior of Poly(ϵ -caprolactone) Microspheres, *J. Control. Rel.*, **92**, 249– 258, 2003.
49. Malmsten M., *Surfactants and Polymers in Drug Delivery*, Marcel Dekker, USA, Chapter 10, 2002.