

# Injectable In-situ Forming Drug Delivery Systems Based on Biodegradable Polymers

Mahboobeh Hosseini, Hamid Mobedi\*

Iran Polymer and Petrochemical Institute, Novel Drug Delivery Systems Department,  
P.O. Box: 14975-112, Tehran, Iran

Received: 31 October 2015, Accepted: 5 January 2016

## Abstract

The ability to inject a drug-incorporated polymer to a localized site in which the drug transforms from a solution to a semi-solid drug depot has a number of advantages. Most notable among these advantages are ease of application and localized, prolonged drug delivery. In the area of parenteral controlled release formulations, in-situ forming formulations are attractive alternatives to preformed implants and microparticles. Biodegradable in-situ forming implants can be manufactured in simple steps with minimum equipments and uncomplicated processes. They are injected as low viscous solutions or suspensions and transform in the body to a gel or solid depot. Different ways can be used to stimulate this transformation: crosslinking, solidification or precipitation of polymer solution which the former produces in situ crosslinking systems, and the next one produces in situ solidifying organogels and the last one produces in situ polymer precipitation systems with phase separation. In this article we introduce the various strategies that are used to prepare in situ setting systems, and outline their advantages and disadvantages as localized drug delivery systems.

## Key Words

in situ forming,  
biodegradable polymer,  
implants,  
parenteral,  
control release

(\*) To whom correspondence should be addressed.  
E-mail: h.mobedi@ippi.ac.ir

# سامانه‌های تزریقی تشکیل شونده در موضع بر پایه پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر

محبوبه حسینی، حمید موبدی\*

تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، گروه سامانه‌های نوین دارورسانی، صندوق پستی ۱۱۲-۱۴۹۷۵

دریافت: ۱۳۹۴/۸/۹، پذیرش: ۱۳۹۴/۱۰/۱۵

تزریق موضعی داروی بارگذاری شده درون پلیمر که ابتدا به حالت محلول بوده و پس از تزریق به شکل مخزن نیمه‌جامد درمی‌آید، مزایای بسیاری دارد. از جمله این مزایا، کاربرد موضعی و آسان این سامانه‌ها و همچنین دارورسانی موثر و طولانی‌مدت است. در میان سامانه‌های رهایش تزریقی کنترل‌شده بر پایه مواد پلیمری، سامانه‌های تشکیل‌شونده در موضع به شکل میکروذرات یا توده‌های کاشتنی بسیار کاربردی و مورد توجه هستند. کاشتنی‌های زیست‌تخریب‌پذیر تشکیل شونده در موضع می‌توانند با فرایندهای ساده و تجهیزات کم، طی مراحل کم‌هزینه ساخته شوند. آن‌ها به حالت محلول یا تعلیق با گرانروی کم تزریق شده و در بدن به ژل یا جامد تبدیل می‌شوند. راه‌های مختلفی برای ایجاد چنین تغییری وجود دارد: شبکه‌ای کردن، انجماد و رسوبدهی محلول پلیمری. این روش‌ها منجر به ایجاد سامانه‌های پلیمری شبکه‌ای شونده، ژل‌های آلی جامدشونده و سامانه‌های رسوبی در محل تزریق با جدایی فاز می‌شوند. در این مقاله، قوانین و جنبه‌های مثبت و منفی هر روش به طور مختصر توضیح داده می‌شود.

بسپارش  
فصلنامه علمی-ترویجی  
سال ششم، شماره ۳  
صفحه ۱۲-۳، ۱۳۹۵  
ISSN: 2252-0449

## چکیده



محبوبه حسینی



حمید موبدی

## واژگان کلیدی

تشکیل شونده در موضع،  
پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر،  
کاشتنی‌ها،  
تزریقی،  
رهایش کنترل شده

## مقدمه

سامانه‌های دارورسانی تزریقی جدید طی چند دهه گذشته پیشرفت‌های قابل توجهی داشته‌اند. این توجه به دلیل مزایایی است که این سامانه‌ها دارند، از قبیل کاربرد ساده، دارورسانی موضعی مؤثر، دوره طولانی مدت دارورسانی، کاهش دوز مصرفی دارو، افزایش راحتی و پذیرش بیمار همراه با کاهش عوارض جانبی، که در بیشتر سامانه‌های نوین دارورسانی معمول است [۱].

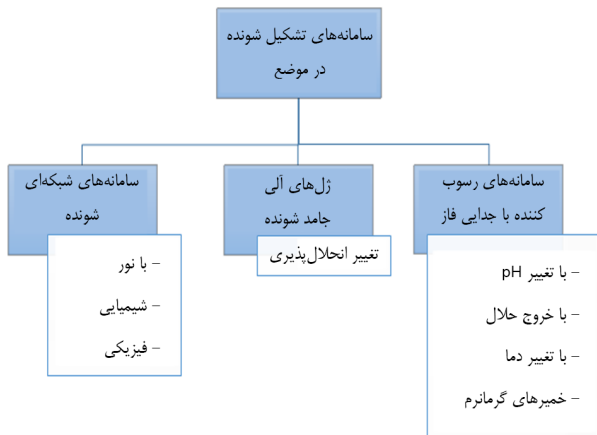
انواع مختلفی از شکل‌های دارویی تزریقی وجود دارد، مانند محلول، امولسیون، لیپوزوم، میسل، کاشتنی، میکروذرات، نانوذرات و نانوکپسول [۲].

امولسیون‌ها اغلب در محصولات تزریقی استفاده می‌شوند. اما معمولاً، امولسیون‌ها به علت مشکلاتی چون پایداری، امکان اختلال در پراکندگی یا انحلال در مایعات اطراف، انتخاب ضعیفی برای فرمول‌بندی‌های طولانی‌اثر هستند [۳].

لیپوزوم‌ها نیز وسیله قابل اطمینانی برای فرمول‌بندی‌های طولانی‌اثر نیستند. گرچه نگهداری موضعی داروهای محبوس شده در لیپوزوم‌ها به طور تقریبی طولانی‌تر از داروهای آزاد است، اما ممکن است به علت پاک‌سازی سریع به وسیله ماکروفاژها و سایر سلول‌ها، امکان نگهداری دارو در سطح مناسب در طول دوره درمان را نداشته باشند. سایر مشکلات، مانند پایداری بافت، مشکلات سترون‌کردن و درصد بارگذاری کم دارو، نقش بسیار مهمی در محدود کردن استفاده از لیپوزوم‌ها ایفا می‌کنند [۴،۵].

انتقال ریزگویی‌ها به محل عمل به راحتی انجام می‌شود، اما معایب ذاتی متعدد دارند، از آن جمله ضرورت ساخت میکروذرات پیش از تزریق، فرایند تولید پیچیده برای تولید فراورده سترون، پایدار، با قابلیت تولید تکرارپذیر و امکان مهاجرت ریزگویی‌ها از محل تزریق است [۶،۷].

میسل‌ها نیز مستعد مهاجرت‌اند، اما تعداد زیادی متغیر وجود دارد که بر ویژگی‌های بارگذاری مؤثر عامل زیستی اثر می‌گذارد. کنترل هم‌زمان عواملی چون ابعاد توده و پوسته بیرونی، که به ویژه روی بارگذاری دارو و توزیع اندازه ذرات اثر می‌گذارد، سخت است. افزون بر این، پایداری میسل‌ها به طور عمده به غلظت بحرانی آن‌ها (CMC) وابسته است. CMC حداقل غلظت یک پلیمر است که برای تشکیل میسل مورد نیاز است. با کم شدن مقدار CMC، پایداری ترمودینامیکی میسل‌ها در محلول‌های رقیق بیشتر می‌شود. در غلظت‌های زیر CMC، میسل‌ها به طور هم‌زمان در زنجیرهای منفرد گرد هم جمع می‌شوند. بنابراین رقیق شدن هنگام تزریق، همانند برهم‌کنش با اجزای لیپیدی خون، ممکن است باعث افزایش



شکل ۱- معرفی سامانه‌های تشکیل شونده در موضع.

ناگهانی در مقدار رهایش دارو شود [۸].

به علت وجود چنین نقص‌هایی، داروهای تزریقی تشکیل شونده در محل تزریق به عنوان سامانه‌های دارورسانی آهسته‌رهش توسعه یافتند. این سامانه‌های کاشتنی، محلول‌ها یا تعلیق‌های پلیمری هستند که همراه با دارو به وسیله سرنگ به بدن تزریق شده و در محل جامد می‌شوند تا ذخیره نیمه‌جامد یا جامد از دارو تشکیل شود. سامانه‌های کاشتنی تزریقی زیست‌تخریب‌پذیر براساس سازوکار جامد شدن به گروه‌های زیر تقسیم می‌شوند (شکل ۱):

۱- سامانه‌های پلیمری شبکه‌ای شونده در محل تزریق،

۲- ژل‌های آلی جامدشونده در محل تزریق و

۳- سامانه‌های رسوب‌کننده در محل تزریق با جدایی فاز [۹].

## انواع سامانه‌های نوین دارورسانی

### سامانه‌های پلیمری شبکه‌ای شونده در محل تزریق

شبکه‌های پلیمری دارای اتصالات عرضی می‌توانند از راه‌های مختلف در محل تزریق تشکیل شوند و ژل‌ها یا سامانه‌های پلیمری جامد را تشکیل دهند. این راه‌ها شامل پلیمر شدن آغازشونده با نور [۱۰،۱۱]، شبکه‌ای شدن شیمیایی با عوامل اتصال عرضی [۱۲] یا شبکه‌ای شدن فیزیکی مونومرهاست [۱۳]. نگرانی‌هایی در باره این مواد وجود دارد که باید مورد توجه قرار گیرد. شرایط واکنش، به‌ویژه برای استفاده در محیط درون‌تنی نسبتاً محدود است، مانند لزوم استفاده از مونومرها، عوامل شبکه‌ای‌کننده و حلال‌های غیرسمی، محیط غنی از اکسیژن، محدوده باریک دماهای مورد قبول از نظر فیزیولوژیکی و سرعت‌های مناسب برای پلیمر شدن سریع [۱].

## سامانه‌های شبکه‌ای شونده با نور

پلیمر شدن آغازشونده با نور، بسیاری از نیازمندی‌ها را برای پلیمر شدن در محیط درون‌تنی برآورده می‌کند. مواد اولیه محلول‌های مایعی هستند که به آسانی در محل مورد نظر تزریق می‌شوند. پس از آن پلیمر شدن سریع در دماهای فیزیولوژیکی، سامانه پلیمری در ابعاد مورد نظر را به وجود می‌آورد. به طور کلی این سامانه‌ها، نیازمند مونومرهایی با حداقل دو رادیکال آزاد قابل پلیمر شدن، آغازگرهای حساس به نور (مثلاً رنگ ائوزین) و نور مرئی یا فرابنفش هستند. در مورد اخیر، منبع نور به وسیله کابل‌های الیاف نوری در محل تزریق قرار می‌گیرد.

در این روش، پیش‌پلیمرها با تزریق به محل مورد نظر وارد می‌شوند و پخت تابشی به وسیله کابل‌های الیاف نوری انجام می‌شود [۱۴]. این روش مزایای زیادی دارد. استفاده از آغازگر نوری واکنش‌های پلیمر شدن سریع را در دماهای فیزیولوژیکی فراهم می‌کند. چون مواد آغازی در این روش محلول‌های مایع هستند، بنابراین به سهولت می‌توان آن‌ها را در شکل‌های حجم‌دار پیچیده با ابعاد مورد نظر تولید کرد. این ویژگی‌ها پژوهشگران را به استفاده از این سامانه‌ها در مهندسی بافت [۱۵]، کاربردهای وابسته به اورتوپدی [۱۶]، پیوند سلول [۱۷]، دارورسانی موضعی [۱۸، ۱۹]، دندان پزشکی [۲۰، ۲۱] و جلوگیری از چسبندگی بافت‌ها [۲۲، ۲۳] تشویق کرده است.

در اصل، پلیمر شدن آغازشونده با نور موجب ایجاد گونه‌های واکنشی می‌شود. به منظور حداقل‌سازی آثار جانبی احتمالی در بافت احاطه‌کننده سامانه و برای حفاظت از عوامل فعال زیستی، باید از غلظت‌های کم آغازگر نوری و شدت کم نور فرابنفش استفاده کرد. به عبارت دیگر، از زمان‌های تابش طولانی باید اجتناب شود. بنابراین، تمرکز اصلی بر ساختارهای اتصال عرضی با زیست‌سازگاری مناسب است. کاهش چشمگیر کاربرد بالینی سامانه‌های پلیمرشونده در موضع با نور، به دلیل عمق نفوذ کم نور مرئی و UV در بافت زنده است. عمق تزریق به شدت بر بازده اتصالات عرضی اثر می‌گذارد [۲۴].

## سامانه‌های شبکه‌ای شونده فیزیکی

اتصالات عرضی و فیزیکی پلیمرها موجب تشکیل ساختار شبکه‌ای فیزیکی می‌شود. این شبکه‌ها با پیوندهای درون و بین‌مولکولی به واسطه پیوند هیدروژنی یا برهم‌کنش‌های مختلف، مانند یونی یا پلی‌الکترولیت تشکیل می‌شوند [۲۵].

آلژینات‌ها پلی‌ساکاریدهای خطی آنیونی هستند که از گیاهان

قهوه‌ای رنگ دریایی استخراج شده و به طور گسترده برای دارورسانی بررسی شده‌اند. مهم‌ترین ویژگی آلژینات‌ها قابلیت تشکیل ژل آن‌ها در تماس با کاتیون‌های دو ظرفیتی، مانند یون‌های کلسیم، است. آلژینات‌ها می‌توانند به طور مستقیم به عنوان حامل‌های دارو یا به عنوان حامل در یک سامانه دارورسانی دیگر، مانند لیپوزوم‌ها استفاده شوند [۲۶]. لیپوزوم‌ها قابلیت افزایش نگهداری موضعی داروهای به دام افتاده را نسبت به داروهای آزاد دارند. اگر چه نگهداری موضعی، به علت پاک‌سازی سریع گویچه‌های لیپوزومی به وسیله ماکروفاژها، به اندازه کافی برای نگهداری موضعی سطح دارو کافی نیست، اما برای غلبه بر این مشکل، Cui و همکاران از گویچه‌های حساس گرمایی و بارگذاری شده با کلسیم استفاده کردند. این مواد هنگامی که تا دمای بدن گرم شوند، قابلیت آزادسازی  $Ca^{2+}$  را دارند. آن‌ها همراه با آلژینات سدیم تعلیق مایع تشکیل می‌دهند که در  $37^{\circ}C$  ژل می‌شود. ویژگی این سامانه‌ها، آزادسازی انفجاری در ابتدای استفاده و به دنبال آن آزادسازی کنترل شده آهسته‌تر دارو از هیدروژل است [۲۷].

گزارش شده است، آلژینات‌های با وزن مولکولی زیاد زیست‌تخریب‌پذیر نیستند، به علاوه، غلظت‌های بیش از کلسیم (بیش از  $5 \text{ mmol/L}$ ) مانع رشد سلول‌ها در بافت می‌شود. در شرایط فیزیولوژیکی، غلظت کلسیم برای تشکیل ژل تنها در چشم به مقدار کافی است. تا کنون استفاده از ژل‌های آلژیناتی شبکه‌ای شده محدود به دارورسانی در التهابات چشمی بوده است [۲۶]. از معایب استفاده از این سامانه عمر کاربری کوتاه، به علت نشت آهسته  $Ca^{2+}$  و آزادسازی مقادیر زیاد دارو در لحظه‌های اولیه است. دو عامل مهم وجود دارد که استفاده از کلسیم آلژینات را برای اهداف دارورسانی محدود می‌کند. اولین عامل قدرت ایمنی‌زایی (immunogenicity) و دومین آن مدت‌زمان زیادی مورد نیاز برای تخریب کلسیم آلژینات در داخل بدن است.

کیتوسان نیز، پلیمر پلی‌کاتیونی خطی است که به واسطه اتصالات یونی بین زنجیرهای پلیمری با اجزای باردار منفی تشکیل هیدروژل می‌دهد. این اتصال‌دهنده‌های عرضی می‌توانند آنیون‌های فلزی، مانند مولیبدن (VI) یا مولکول‌های آنیونی، به ویژه تری‌پلی‌فسفات، سیترات یا اکسالات باشند. هیدروژل‌های تشکیل شده از کیتوسان شبکه‌ای شده به حالت یونی، رفتار تورمی حساس به pH دارند و به واسطه نفوذ از ساختار متخلخل آن‌ها دارو آزاد می‌کنند.

از معایب اصلی این سامانه‌ها، اثر محیط و دارو بر فرایند تشکیل کاشتنی، خطر انحلال زودهنگام ژل به علت تورم آن، ماهیت بسیار یونی و حساس به pH و پایداری مکانیکی کم است [۹].

### سامانه‌های شبکه‌ای شونده شیمیایی

در حالی که اتصالات عرضی فیزیکی موجب تشکیل شبکه برگشت پذیر می‌شود، شبکه‌ای شدن شیمیایی با تشکیل شبکه‌های پلیمری، به واسطه اتصالات کووالانسی مشخص می‌شود. در حالی که اصلاح شیمیایی پلیمرها یا افزودن عوامل شبکه‌ای کننده ضروری است. عوامل شبکه‌ای کننده، مانند بنزیل پراکسید، دی‌آلدئیدها و اگسالیک اسید برای اتصال کووالانسی آکرلیک استر منتهی به پیش‌پلیمرهایی مانند پلی‌لاکتیک اسید (PLA)، پلی‌کاپرولاکتون (PCL)، کیتوسان و ژلاتین شده‌اند [۱،۱۲،۲۸،۲۹].

مقالات زیادی در باره کاربرد سامانه‌های گرماسخت با آغازگر شیمیایی برای انتقال عامل‌های فعال دارویی به بدن، وجود ندارد که ممکن است به علت محدودیت‌های آن‌ها باشد. سمیت عوامل شبکه‌ای کننده مانع استفاده از این سامانه‌های تشکیل شونده در موضع می‌شود. استفاده از آن‌ها در بدن حتی در غلظت‌های کم هم می‌تواند با آثار جانبی بسیاری همراه باشد. از جمله اینکه گزارش شده است، بنزوئیل پراکسید، به عنوان رادیکال آزاد، سبب پیشرفت تومور می‌شود. همچنین دی‌آلدئیدها و اگسالیک اسید سمی هستند [۲۹].

این سامانه‌ها در خارج از بدن به شکل مایع هستند و به وسیله سرنگ و سوزن، قابل تزریق‌اند و در داخل بدن سخت می‌شوند. کوپلیمرهای زیست‌تخریب پذیر D و L-لاکتید یا L-لاکتید با ε-کاپرولاکتون برای تهیه سامانه‌های گرماسخت کاشتنی پروستات و سامانه‌های دارورسانی با سرعت کم استفاده شده‌اند. زمان تخمین زده شده واکنش بین ۵ min تا ۳۰ min است [۳۰]. امتیاز استفاده از این سامانه سهولت تزریق پذیری است. این سامانه‌ها سه عیب عمده دارند که کاربرد آن‌ها را محدود می‌کند، اول اینکه انفجاری در آزادسازی دارو در ساعات اولیه مشاهده می‌شود. این انفجار به علت تأخیر زمانی برای جامد شدن پلیمر است. در حالی که واکنش شبکه‌ای شدن در داخل بدن و با وجود پلیمر (به حالت مایع) در حال انجام است، دارو می‌تواند خیلی سریع‌تر به بیرون از سامانه نفوذ کند که بدین سبب باعث آزادسازی انفجاری دارو می‌شود. این غلظت زیاد دارو در محل واکنش ممکن است به ایجاد آثار جانبی منجر شود. دوم اینکه گرمای آزاد شده در هنگام پخت (دمای بیش از ۹۴°C برای پلی متیل متاکریلات، به عنوان سیمان استخوانی، گزارش شده است [۳۱]) به واسطه ماهیت گرم‌ساز و واکنش‌های شبکه‌ای شدن، موجب تخریب برخی از داروها به ویژه داروهای پپتیدی و پروتئینی شده و صدماتی در بافت‌های اطراف ایجاد می‌کند. در نهایت، ورود عامل‌های تولید کننده رادیکال آزاد

چون بنزوئیل پراکسید به داخل بدن ممکن است منجر به پیشرفت تومور شود [۳۱،۳۲].

### ژل‌های آلی جامد شونده در محل تزریق

ژل‌های آلی، سامانه‌های نیمه‌جامدی هستند که شامل یک شبکه سه‌بعدی از یاف ژل کننده خودآرایش یافته و یک فاز آلی مایع و پیوسته هستند. این ژل‌ها با حل کردن ژل‌کننده‌ها در غلظت‌های بیش از ۱۵٪ وزنی در حلال گرم شده تهیه می‌شوند. به محض خنک شدن، انحلال پذیری ژل‌کننده کاهش می‌یابد. ژل‌کننده به شکل کلوخه‌هایی آرایش می‌یابد که به واسطه برهم‌کنش‌های فیزیکی بین مولکولی، شبکه تشکیل می‌دهد [۳۳].

ژل‌های آلی یا ژل‌های روغنی در آب متورم می‌شوند و بلورهای مایع حالیت‌افزا (lyotropic) را تشکیل می‌دهند. ماهیت تشکیل فاز بلورمایع به ویژگی‌های ساختاری چربی، دما و ماهیت داروی همراه و نیز مقدار آب در سامانه بستگی دارد. چربی‌های دو محیط دوست که تاکنون برای دارورسانی آزمایش شده‌اند از استرهای گلیسرول اسیدهای چرب، مانند گلیسرول مونوالئات، گلیسرول مونوپالمیتواسترات و گلیسرول مونولینوالات هستند. این مواد در دمای معمولی به شکل موم‌اند. این ترکیبات بر اثر تزریق به محیط آبی تشکیل فاز بلورمایع می‌دهند. این ساختار بلورمایع شبیه ژل بوده و به طور کامل گرانوست. این نوع ژل برای تشکیل سامانه‌های ذخیره دارویی به منظور رساندن داروهای محلول و نامحلول در آب استفاده می‌شود [۳۴].

اگر چه این سامانه‌ها با مقدار کمی آب فرمول بندی می‌شوند، ولی گرانروی را می‌توان با افزودن روغن‌های گیاهی، کاهش داد. در این روش کاهش گرانروی، تزریق پذیری را آسان می‌کند و دوره آزادسازی را به‌ویژه برای داروهای چربی دوست، کاهش می‌دهد.

این روش دارای معایب ذاتی از جمله خلوص موم و پایداری روغن است. تعدادی از موم‌ها مانند کارنوبا (Cranuba)، پشم، کافوری (spermaceti wax) و موم اسپارتو (Esparto) در مصارف آرایشی به‌کار می‌روند، اما برای کاربردهای تزریقی استفاده نمی‌شوند. فقط موم زنبور عسل به حالت خالص وجود دارد. روغن‌ها اغلب برای افزایش عمر و پایداری به پایدار کننده، ضد اکسنده و نگه‌دارنده نیاز دارند. افزون بر این، تفاوت بین دمای ذوب موم‌ها و روغن‌ها، این سامانه را مستعد جدایی فاز می‌سازد.

### سامانه‌های رسوب کننده در محل تزریق با جدایی فاز

راهبرد دیگری که برای تشکیل ذخیره دارورسانی تزریقی استفاده

می‌شود، پدیده رسوب پلیمر از محلول است. این رسوب می‌تواند به وسیله خارج شدن حلال و تغییر در دما یا pH تولید شود.

### سامانه‌های ژل شونده با تغییر pH

انتقال سل به ژل، به واسطه تغییر pH محیط، بر پایه پلیمرهای حاوی گروه‌های عاملی قابل یون شدن است. کیتوسان پلیمر کاتیونی زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر به pH وابسته است [۳۵]. این آمینوپلی‌ساکارید در محلول‌های اسیدی انحلال‌پذیر بوده و در  $pH < 6$ ، به واسطه پروتون‌زدایی گروه‌های آمین نوع اول برای تشکیل هیدروژل، دچار جدایی فاز می‌شود. پلی‌متاکریلات اسید (PMA) و پلی‌اتیلن گلیکول (PEG)، کمپلکس‌های میان‌پلیمری (interpolymeric complexes, IPCs) انحلال‌پذیر در آب را در  $pH < 5/8$  تشکیل می‌دهند [۳۶]. این مجموعه‌ها از پیوند هیدروژنی بین گروه‌های کربوکسیلیک اسید PMA و گروه‌های اتری PEG تشکیل می‌شود. زمانی که حداقل ۲۰٪ تا ۵۰٪ کمک‌حلال غیرآبی افزوده شود، این پیوندها شکسته شده و دوباره IPC در آب حل می‌شود. محلول IPC در pH فیزیولوژیکی، زمانی که آب جای حلال را می‌گیرد، به شکل ژل درمی‌آید. با گذشت زمان، داروی کپسولی شده با تجزیه IPC به اجزای انحلال‌پذیر در آب که به وسیله معبر کلیوی دفع می‌شوند، آزاد می‌شوند. غلظت‌های زیاد ۳۰٪ وزنی و کمتر از ۶۰٪ وزنی از IPC برای تشکیل ژل و بهبود تزریق‌پذیری مورد نیاز است [۹].

از معایب این سامانه‌ها آن است که بدون اتصالات عرضی شیمیایی، ژل تشکیل شده پایداری مکانیکی کمی دارد و داروهای با وزن مولکولی کم به سرعت آزاد می‌شوند [۱۲].

### خمیرهای گرماترم

خمیرهای گرماترم سامانه‌های پلیمری هستند که به شکل مذاب به بدن تزریق می‌شوند و بر اثر خنک شدن در دمای بدن نیمه‌جامد می‌شوند. از جمله مشخصات این مواد داشتن دمای ذوب کم در محدوده  $25^{\circ}\text{C}$  تا  $65^{\circ}\text{C}$  و گرانروی ذاتی  $0/05 \text{ g/dL}$  تا  $0/8 \text{ g/dL}$  در دمای  $25^{\circ}\text{C}$  است [۳۷]. گزارش شده است، که گرانروی ذاتی کمتر از  $0/05 \text{ g/dL}$  ممکن است، سرعت آزادسازی کنترل شده دارو را کاهش دهد. همچنین، کوپلیمری با گرانروی ذاتی بیش از  $0/8 \text{ g/dL}$  ممکن است بسیار گرانرو باشد، به طوری که نتوان آن را به آسانی از سوزن عبور داد [۳۸].

این سامانه‌ها، زمانی که کمی بیش از دمای ذوب گرم شوند، به علت وزن مولکولی کم تزریق‌پذیری آسانی دارند. این سامانه‌های

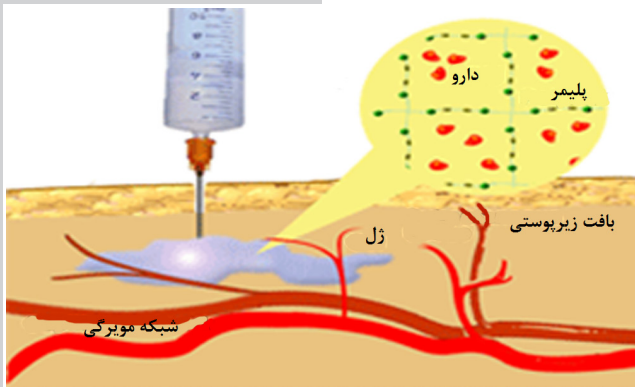
پلیمری اغلب در دماهای زیاد موقعی که تحت فشار یا تحت بار مشخص قرار گیرند، به آسانی جاری می‌شوند. آن‌ها اغلب شکل خود را در دمای معمولی نگه می‌دارند و با استفاده از گرما شکل‌های متفاوتی پیدا می‌کنند [۳۹].

البته این سامانه‌های پلیمری دارای معایبی نیز هستند. اول اینکه دمای انتقال شیشه‌ای برخی از این خمیرهای پلیمری بیش از  $60^{\circ}\text{C}$  است. بنابراین، دمای خمیر در زمان تزریق حداقل  $60^{\circ}\text{C}$  است که برای بیماران دردآور است و مقدار صدمات و زخم‌های بافتی در محل تزریق را افزایش می‌دهد [۴۰]. دومین عیب، سرعت بسیار آهسته رهایش داروست. این سرعت رهایش، که بر فرمول‌بندی خمیرهای پلیمری بسیار اثر دارد، می‌تواند به علت وزن مولکولی یا درجه بلورینگی زیاد در پلیمرهای سنتزی به کار گرفته شده، از جمله پلی‌کاپرولاکتون، باشد.

### سامانه‌های ژل شونده گرمایی

تعداد زیادی از پلیمرها در پاسخ به تغییر دمای محیط تغییر انحلال‌پذیری می‌دهند. از این ویژگی فیزیکی برای تشکیل ذخیره‌های دارویی با به کار بردن سامانه‌های پلیمری استفاده شده است که بر اثر تزریق به بدن تحت انتقالات سل - ژل قرار می‌گیرند. پلی (N-ایزوپروپیلن آکریل آمید)، poly(NIPAAm)، پلیمری حساس به گرماست. این پلیمر پدیده جدایی فاز در دمای محلول بحرانی کمتر (LCST) را نشان می‌دهد. تحقیقات درباره poly(NIPAAm) و کاربردهای آن بسیار زیاد است. این پلیمر یک LCST خوب و معین در حدود  $32^{\circ}\text{C}$  نشان می‌دهد که می‌توان با استفاده از نمک‌ها و مواد فعال در سطح این دما را به نزدیک دمای بدن رساند [۴۱].

کوپلیمرهای سه‌دسته‌ای PEO-PPO-PEO (با نام تجاری Ploxamers® یا Pluronics®) در گستره وسیعی فراهم بوده و قابل توجه هستند، چون در باره فرایند ژل شدن آن‌ها، مطالعات بسیاری انجام گرفته است [۴۲-۴۴]. باید توجه داشت، اگر چه بیشتر Pluronic‌ها LCST بیش از دمای طبیعی بدن دارند، اما در دمای بدن در محلول‌های غلیظ ایجاد ژل می‌کنند [۴۵]. استفاده از محلول‌های پلیمری غلیظ ( $> 16\% \text{ wt}$ ) در دارورسانی ممکن است یک عیب محسوب شود. زیرا اسمولالیت (osmolality) فرمول‌بندی و سینتیک ژل شدن را تغییر می‌دهد و سبب عدم راحتی در کاربردهای مربوط به چشم پزشکی به علت تار کردن بینایی و لایه لایه شدن، می‌شود [۴۶]. از آنجاکه گونه F1۲۷ با نام تجاری Pluronics® کمترین سمیت را در بین خانواده Pluronic‌ها دارد، بیشتر از بقیه



شکل ۲- فرایند تشکیل و عملکرد سامانه‌های دارورسانی رسوب کننده در محل تزریق با خروج حلال [۴۹].

حلال‌های ترجیح داده شده به علت امتیازات دارویی، NMP و DMSO هستند. ضمن آنکه NMP تأییدیه FDA را هم دارد [۴۸]. در شکل ۲ عملکرد این سامانه نشان داده شده است [۴۹]. از معایب کاشتنی‌های تشکیل شونده در موضع، امکان رهایش

در مطالعات دارورسانی به کار گرفته شده است [۴۷].

### سامانه‌های جدایی فازی با خروج حلال

این مفهوم توسط Dunn و همکاران ارائه شد [۴۸]. این سامانه‌های کاشتنی تزریقی از پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر انحلال‌ناپذیر در آب، مانند پلی (L,D-لاکتیک)، پلی (L,D-لاکتیک-کو-گلیکولید) و پلی (L,D-لاکتیک-کو-۳-کاپرولاکتون) تشکیل شده‌اند که در یک حلال زیست‌سازگار و امتزاج‌پذیر با آب حل می‌شوند. بر اثر تزریق آن‌ها به محیط آبی، جدایی فاز رخ می‌دهد. بدین معنی که حلال به محیط آبی اطراف نفوذ می‌کند و آب وارد سامانه پلیمری می‌شود. از آنجا که پلیمر در آب نامحلول است، در تماس با آب رسوب می‌کند و کاشتنی پلیمری جامد تشکیل می‌دهد. حلال‌هایی که در این روش استفاده می‌شوند، شامل N-متیل-۲-پیرولیدین (NMP)، پروپیلن گلیکول، استون، دی‌متیل سولفوکسید (DMSO)، تتراهیدروفوران، ۲-پیرولیدون و تری‌استین است، اما بهترین

جدول ۱- بررسی اجمالی سامانه‌های تشکیل شونده در موضع [۹].

مشکلات عمومی	سامانه رهایش
عمق نفوذ کم نور تابانیده شده، تشکیل اکسیژن واکنشی، سمیت مونومرهای واکنش نکرده، عدم وجود داده‌های مربوط به سمیت، انقباض و شکنندگی پلیمر به واسطه درجه زیاد شبکه‌ای شدن، نیاز به اصلاح دارو	سامانه‌های شبکه‌ای شونده در موضع
پایداری مکانیکی ضعیف ژل، سرعت آهسته شبکه‌ای شدن، زمان نگهداری کوتاه، زمان تخریب طولانی	شبکه‌ای شدن فیزیکی
سمیت عوامل اتصال عرضی، سمیت مونومرهای واکنش نکرده، نیاز به اصلاح دارو	شبکه‌ای شدن شیمیایی
پایداری و خلوص لیپیدهای مورد استفاده در جدایی فازی	ژل‌های آلی جامد شونده در موضع
پایداری مکانیکی ضعیف ژل‌ها، رهایش سریع داروهای با وزن مولکولی کم	ژل شدن با تغییر pH
دمای زیاد در زمان تزریق، محدوده دمایی استفاده کوچک، عدم وجود داده‌های مربوط به سمیت	خمیرهای گرم‌انرم
رهایش انفجاری زیاد، سرعت آهسته ژل شدن، عدم وجود داده‌های مربوط به سمیت، پایداری روغن‌ها و خلوص موم‌ها	ژل شدن با تغییر دما
سمیت حلال‌های آلی، عدم وجود داده‌های مربوط به سمیت رهایش انفجاری زیاد	رسوب پلیمر با خروج حلال

وجود سامانه‌های استفاده شده به شکل بالینی، هنوز محدودیت‌های جدی در این سامانه‌ها وجود دارد. به طور کلی، موانع و مشکلات اصلی در توسعه سامانه‌های تشکیل‌شونده در موضع عبارتند از:

- ۱- تغییرپذیری شکل کاشتنی‌های تشکیل شده،
  - ۲- کنترل رهائش اولیه و
  - ۳- سمیت مواد تشکیل دهنده حامل پلیمری و حلال‌های استفاده شده.
- به طور خلاصه می‌توان گفت، سامانه دارورسانی تشکیل‌شونده در موضع ایده‌آل و مطلوب باید ویژگی‌های زیر را داشته باشد:
- گرانبوی کمی از محلول سامانه فراهم کند تا تزریق‌پذیری خوب و مناسب تضمین شود.
  - بارگذاری دارو در آن ساده و کم هزینه باشد.
  - تنها حاوی مواد و افزودنی‌های زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر باشد.
  - پایداری سامانه خوبی داشته باشد.
  - رهائش دارو تغییرپذیری کمی داشته باشد.
  - رهائش انفجاری دارو کم باشد.
- تا کنون هیچ یک از سامانه‌های ارائه شده، تمام نیازمندی‌های اشاره شده در بالا را پوشش نداده‌اند. اما تلاش برای کاهش مشکلات و رفع موانع و رسیدن به سامانه دارورسانی تشکیل‌شونده در موضع ایده‌آل و مطلوب در مراکز علمی و صنعتی جهان در حال انجام است.

## مراجع

1. Hatefi A. and Amsden B., Biodegradable Injectable in Situ Forming Drug Delivery Systems, *J. Control. Release*, **80**, 9-28, 2002
2. Rhee Y.S., Park C.W., De Luca P.P., and Monsour H.M., Sustained-Release Injectable Drug Delivery Systems, <http://www.pharmtech.com>, available in 01 November 2010.
3. Yim Z., Zupon M.A., and Chaudry I.A., Stable Oleaginous Gel, *US Pat. 4851220*, 1989.
4. Allen T.M. and Cullis P.R., Liposomal Drug Delivery Systems: From Concept to Clinical Applications, *Adv. Drug. Deliver. Rev.*, **65**, 36-48, 2013.
5. Mody N., Tekade R.K., Mehra N.K., Chopdey P., and Jain N.K., Dendrimer, Liposomes, Carbon Nanotubes and PLGA

انفجاری دارو، به‌ویژه در چند ساعت اولیه پس از تزریق به بدن است. چون این سامانه کاشتنی تزریقی به شکل مایع تجویز می‌شود، کاملاً منطقی است که تأخیری بین تزریق و تشکیل کاشتنی جامد وجود داشته باشد. در مدت زمان تأخیر، رهائش انفجاری دارو ممکن است غلظت آن را در پلاسمای خون در مقایسه با سامانه‌های کاشتنی متداول افزایش دهد. رهائش انفجاری اولیه دارو ممکن است باعث التهاب بافت شده و در مواردی در سرتاسر بدن ایجاد سمیت کند.

در کنار کاشتنی‌های تشکیل‌شونده در موضع، سامانه‌های میکروذرات تشکیل‌شونده در موضع نیز توسعه یافته‌اند. این سامانه‌ها از یک فاز داخلی حاوی دارو درون محلول پلیمری تهیه می‌شوند که در یک فاز خارجی حاوی روغن، امولسیون شده است. به محض تزریق این امولسیون، فاز پلیمری طی الگوی کنترل شده، دارو را آزاد می‌کند. به‌طور مثال، روغن بادام زمینی می‌تواند به عنوان فاز روغنی خارجی و زیست‌سازگار انتخاب شود. با کنترل نوع و مقدار فاز روغنی و همچنین نسبت فاز پلیمری به فاز روغنی می‌توان خواص این سامانه‌ها را کنترل کرد. در جدول ۱ سامانه‌های تشکیل‌شونده در موضع به طور خلاصه معرفی و جوانب مثبت و منفی آن‌ها درج شده است.

## نتیجه‌گیری

با وجود ویژگی‌های جذاب سامانه‌های تشکیل‌شونده در موضع و

- Nanoparticles: One Platform Assessment of Drug Delivery Potential, *AAPS Pharm. Sci. Technol.*, **15**, 388-399, 2014.
6. Allen C., Maysinger D., and Eisenberg A., Nano-Engineering Block Copolymer Aggregates for Drug Delivery, *Colloid Surface B.*, **16**, 3-27, 1999.
7. Herrero-Vanrell R., Barcia E., Negro S., and Refojo M.F., Development of Ganciclovir Microspheres From Poly(D,L-lactic-co-glycolide) Acid for The Treatment of AIDS-Related Cytomegalovirus Retinitis, *STP Pharma. Sci.*, **8**, 237-240, 1998.
8. *Physicochemical Principles of Pharmacy*, Florence A.T. and Atwood D. (Eds.), Macmillan, Hampshire, London, 224-234, 1998.



9. Kempe S. and Mäder K., In Situ Forming Implants- An Attractive Formulation Principle for Parenteral Depot Formulations, *J. Control. Release*, **161**, 668–679, 2012.
10. Kundu J., Poole-Warren L.A., Martens P., and Kundu S.C., Silk Fibroin/Poly(vinyl alcohol) Photocrosslinking Hydrogels for Delivery of Macromolecular Drugs, *Acta Biomater.*, **8**, 1720-1729, 2012.
11. Lee S.Y. and Tae G., Formulation and in Vitro Characterization of an in Situ Gelable, Photo-Polymerizable Pluronic Hydrogel Suitable For Injection, *J. Control. Release*, **119**, 313–319, 2007.
12. Berger J., Reist M., Mayer J.M., Felt O., Peppas N.A., and Gurny R., Structure and Interactions in Covalently and Ionically Crosslinked Chitosan Hydrogels for Biomedical Applications, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **57**, 19–34, 2004.
13. Mi F.L., Shyu S.S., Kuan C.Y., Lee S.T., Lu K.T., and Jang S.F., Chitosan-Polyelectrolyte Complexation for The Preparation of Gel Beads and Controlled Release of Anticancer Drug. II. Effect of Ph-dependent Ionic Crosslinking or Interpolymer Complex Using Triphosphate or Polyphosphate as Reagent, *J. Appl. Polym. Sci.*, **74**, 1093–1107, 1999.
14. Burkoth A.K. and Anseth K.S., A Review of Photocrosslinking Polyanhydrides: In-Situ Forming Degradable Networks, *Biomaterials*, **21**, 2395–2404, 2000.
15. Lin H., Cheng A.W.M., Alexander P.G., Beck A.M., and Tuan R.S., Cartilage Tissue Engineering Application of Injectable Gelatin Hydrogel with In Situ Visible-Light-Activated Gelation Capability in Both Air and Aqueous Solution, *Tissue Eng.*, **20**, 2402-2411, 2014.
16. He S., Yaszemski M.J., Yasko A.W., Engel P.S., and Mikos A.G., Injectable Biodegradable Polymer Composites Based on Poly(propylene fumarate) Crosslinked with Poly(ethylene glycol)- Dimethacrylate, *Biomaterials*, **21**, 2389–2394, 2000.
17. Suggs L.J., Mikos A.G., Development of Poly(propylene Fumarate-co-ethylene glycol) as an Injectable Carrier for Endothelial Cells, *Cell Transplant.*, **8**, 345–350, 1999.
18. Lu S. and Anseth K.S., Photopolymerization of Multi-Laminated Poly(HEMA) Hydrogels for Controlled Release, *J. Control. Release*, **57**, 291–300, 1999.
19. Jeon O., Powell C., Solorio L.D., Krebs M.D., and Alsberg E., Affinity-based Growth Factor Delivery Using Biodegradable Photocrosslinking Heparin-Alginate Hydrogels, *J. Control. Release*, **154**, 258-266, 2011.
20. Do M.P., Neut C., Metz H., Delcourt E., Siepmann J., Mäder K., and Siepmann F., Mechanistic Analysis of PLGA/HPMC-Based In-Situ Forming Implants for Periodontitis Treatment, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **94**, 273-283, 2015.
21. Watson B.M., Vo T.N., Engel P.S., and Mikos A.G., Biodegradable in Situ-Forming Cell-Laden Hydrogel Composites of Hydroxyapatite Nanoparticles for Bone Regeneration, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **54**, 10206-10211, 2015.
22. Choi B., Loh X.J., Tan A., Loh C.K., Ye E., Joo M.K., and Jeong B., Introduction to In Situ Forming Hydrogels for Biomedical Applications, *In-Situ Gelling Polymers*, Springer, Singapore, 5-35, 2015.
23. Sawhney A.S., Pathak C.P., Van Rensburg J.J., Dunn R.C., and Hubbell J.A., Optimization of Photopolymerized Bio-erodible Hydrogel Properties for Adhesion Prevention, *J. Biomed. Mater. Res.*, **28**, 831–838, 1994.
24. Pescosolido L., *Interpenetrating Polymer Network Hydrogels Based on Polysaccharides for Biomedical Applications*, PhD Thesis, University of Utrecht, 2011.
25. Packhaeuser C.B., Schnieders J., Oster C.G., and Kissel T., In Situ Forming Parenteral Drug Delivery Systems: An Overview, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **58**, 445–455, 2004.
26. Balakrishnan B. and Jayakrishnan A., Self-Cross-Linking Biopolymers as Injectable In Situ Forming Biodegradable Scaffolds, *Biomaterials*, **26**, 3941–3951, 2005.
27. *Tailored Polymeric Materials for Controlled Delivery Systems*, Cui H., Messersmith P.B., McCulloch I., and Shalaby S.W. (Eds.), American Chemical Society, Washington DC, 203–211, 1998.
28. Hamdine M., Heuzey M.C., and Bégin A., Viscoelastic Properties of Phosphoric and Oxalic Acid-Based Chitosan Hydrogels, *Rheol. Acta*, **45**, 659–675, 2006.
29. Nickerson M.T., Patel J., Heyd D.V., Rousseau D., and Paulson A.T., Kinetic and Mechanistic Considerations in The Gelation of Genipin-Crosslinked Gelatin, *Int. J. Biol. Macromol.*, **39**, 298–302, 2006.
30. Moore L.A., Norton R.L., Whitman S.L., and Dunn R.L., An Injectable Biodegradable Drug Delivery System Based on Acrylic Terminated Poly( $\epsilon$ -caprolactone), *Annual Meeting of the Society of Biomaterials*, California, 1995.
31. Biehl G., Hanser U., and Harms J., Experimental Studies on Heat Development in Bone during Polymerization of Bone Cement. Intra-Operative Measurement of Temperature in Nor-

- mal Blood Circulation and In Bloodlessness, *Arch. Orthop. Unfallchir.*, **78**, 62–69, 1974.
32. Kulwant S. and Kumar S.L.H., Injectable In-Situ Gelling Controlled Release Drug Delivery System, *Int. J. Drug. Dev. Res.*, **4**, 56-69, 2012.
33. Vintiloui A. and Leroux J.C., Organogels and Their Use in Drug Delivery- A Review, *J. Control. Release*, **125**, 179–192, 2008.
34. Engstrom S. and Engstrom L., Phase Behavior of the Lidocaine–Monoolein–Water System, *Int. J. Pharm.*, **79**, 113–122, 1992.
35. Kumar M.N.V.R., Muzzarelli R.A.A., Muzzarelli C., Sashiwa H., and Domb A.J., Chitosan Chemistry and Pharmaceutical Perspectives, *Chem. Rev.*, **104**, 6017–6084, 2004.
36. Joshi R., Robinson D.H., and Himmelstein K.J., In Vitro Properties of an In Situ Forming Gelfor The Parenteral Delivery of Macromolecular Drugs, *Pharm. Dev. Technol.*, **44**, 4515–4522, 1999.
37. Bezwada R.S., Liquid Copolymers of Epsilon-Caprolactone and Lactide, *US Pat. 5442033*, 1995.
38. Bezwada R.S. and Arnold S.C., Liquid Absorbable Copolymers for Parenteral Applications, *US Pat. 5653992*, 1997.
39. *Fundamentals of Polymer Science*, Painter P.C. and Coleman M.M. (Eds.), Technomic, PA, USA, 4–5, 1994.
40. *Hyperthermia and Photodynamic Therapy*, Tannock I. and Hill R.P. (Eds.), Basic Science of Oncology, McGraw-Hill, New York, 443-453, 1998.
41. Garipey E.R and Leroux J.C., In Situ-Forming Hydrogels- Review of Temperature Sensitive Systems, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **58**, 409–426, 2004.
42. Thakur R.R.S., Fallows S.J., McMillan H.L., Donnelly R.F., and Jones D.S., Microneedle-Mediated Intrasccleral Delivery of In Situ Forming Thermoresponsive Implants for Sustained Ocular Drug Delivery, *J. Pharm. Pharmacol.*, **66**, 584-595, 2014.
43. Singh K. and Lee D.S., In Situ Gelling pH-and Temperature-Sensitive Biodegradable Block Copolymer Hydrogels for Drug Delivery, *J. Control. Release*, **193**, 214-227, 2014.
44. Dalla-Bona A.C., Stoisiek K., Oesterheld N., Schmehl T., Gessler T., and Seeger W., Beck-Broichsitter M., Characterization of Lung-Delivered In-Situ Forming Controlled Release Formulations, *J. Pharm. Pharmacol.*, **67**, 1349-1354, 2015.
45. Zhang K. and Khan A., Phase Behavior of Poly(ethylene oxide)–Poly(propylene oxide)–Poly(ethylene oxide) Triblock Copolymers in Water, *Macromolecules*, **28**, 3807–3812, 1995.
46. Joshi A., Ding S., and Himmelstein K.J., Reversible Gelation Compositions and Methods of Use, *US Pat. 5252318*, 1993.
47. *The Aqueous Phase Behavior of Surfactants*, Laughlin R.G. (Ed.), Academic, London, 218-220, 1994.
48. Dunn R.L., Tipton A.J., Southard G.L., and Rogers J.A., Biodegradable Polymer Composition, *US Pat. 5599552*, 1997.
49. 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. Release*, **176**, 8-23, 2014.