

فصل هشتم

کاربرد پلیمرها در

داروسازی

فهرست:

۸-۱ رهایش کنترل شده داروها

۸-۲ مزایای تبدیل داروها به فرم نانوساختار

۸-۳ نانوذرات پلیمری

۸-۴ پلیمرهای هوشمند

۸-۱ رهایش کنترل شده داروها

بطور کلی استعمال دارو به روش سنتی و متداول، می تواند مشکلات نامطلوبی را به همراه داشته باشد، از جمله اینکه هنگام استعمال دارو (خوردن قرص، کپسول و یا تزریق)، بدن بطور ناگهانی با غلظتی از آن، که بیش از حد مؤثر است، روبرو می شود و پس از مدتی که دارو تحلیل رفته، جذب بدن و یا دفع می شود، غلظتش از حد مؤثر پایین تر می افتد و فرد مجبور است به دفعات در فاصله های معینی، دارو مصرف کند و هر بار بدن را با نوسان های شدید غلظت دارو مواجه سازد، که امری مطلوب نیست. افزون بر آن مقدار داروی مصرف شده نیز بیش از حد واقعی مورد نیاز است.

یکی از راه حل های ارائه شده برای غلبه بر این مشکل کنترل رهایش دارو در بدن است. اساس فرمول بندی سامانه های کنترل رهایش، شامل یک ماده فعال (دارو) و یک حامل است که باید اجازه رهایش ماده فعال را در یک محدوده زمانی معین و با سرعت کنترل شده بدهد. شکل ۸-۱ تفاوت بین رهایش دارو در استعمال رایج و رهایش کنترل شده را نشان می دهد. همانطور که از شکل مشخص است، دارو باید غلظتی مابین حداقل مقدار مؤثر و حداکثر مقدار مطلوب داشته باشد. با استفاده از رهایش کنترل شده دارو در بدن، غلظت دارو در حد معینی نگه داشته شده و از افت و خیزهای نامطلوب در استعمال رایج ممانعت می گردد.

بطور کلی مزایای رهایش کنترل شده دارو را می توان به صورت زیر برشمرد:

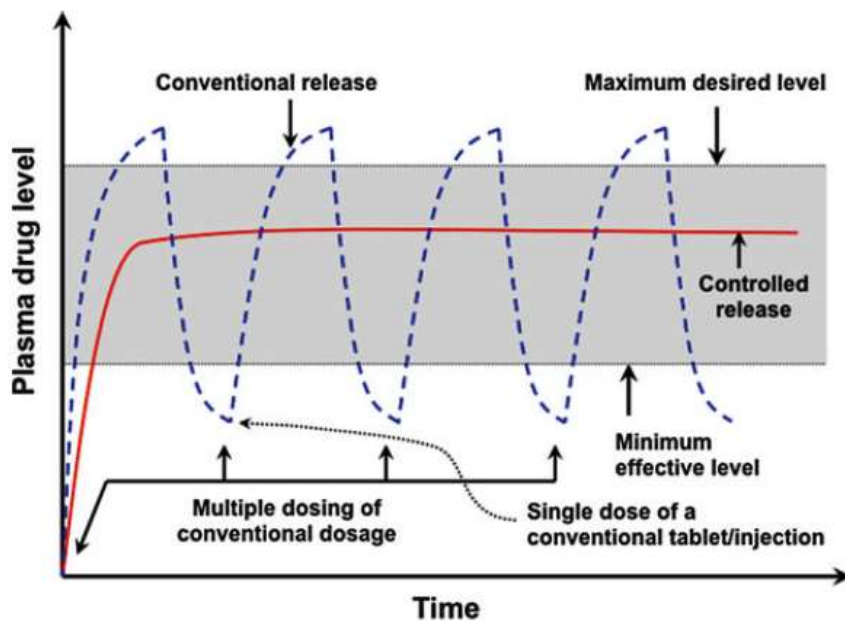
۱. توانایی حفظ غلظت دارو در حدی نسبتاً ثابت برای مدتی مشخص

۲. قابلیت تنظیم سرعت آزاد شدن دارو وابسته به محل دارورسانی

۳. امکان رساندن دارو به یک عضو یا بافت خاص

۴. توانایی رساندن چندین ماده دارویی با یک فرمولاسیون

۵. امکان دارورسانی در ابعاد نانومتری و ...



شکل ۸-۱: مقایسه رهایش دارو در بدن در استعمال رایج و رهایش کنترل شده.

۸-۲ مزایای تبدیل داروها به فرم نانوساختار

استفاده از عوامل دارویی در فرم نانوساختار، یک الگوی جدید و امیدوارکننده در طراحی درمان‌های مؤثر در مقابل بسیاری از عوامل بیماری‌زا فراهم می‌آورد. چندین مزیت بالینی را می‌توان برای نانوذرات دارویی برشمرد:

- نانوحامل‌ها را می‌توان طوری طراحی کرد که به منظور دارورسانی هدفمند توسط محرک‌هایی مانند میدان مغناطیسی، حرارت، pH و محرک‌های شیمیایی فعال شوند. هدفمندسازی دارورسانی در حامل‌های نانوذره‌ای، میزان برداشت دارو را در محل هدف افزایش داده و در عین حال از بروز اثرات ناخواسته و غیراختصاصی آن ممانعت به عمل می‌آورد. برای این منظور نانوحامل‌ها را می‌توان طوری طراحی کرد که توسط محرک‌هایی مانند میدان مغناطیسی، حرارت، pH و محرک‌های شیمیایی فعال شوند.

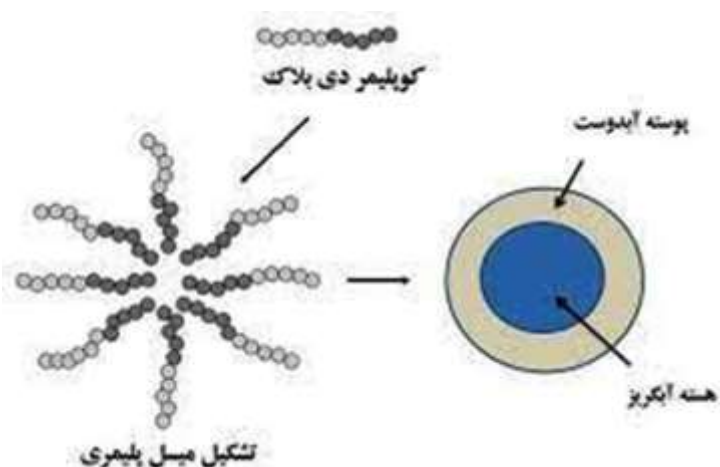
- نانوحامل‌ها می‌توانند اثرات جانبی را با بهبود حلالیت و پایداری عوامل دارویی و در نتیجه کاهش دوز مصرفی دارو، به حداقل برسانند. همانطور که می‌دانیم فعالیت یک ترکیب بستگی به توانایی آن برای انحلال و برهمکنش با هدف بیولوژیکی دارد. فراهم زیستی ناچیز مولکول‌های کم‌محلول در آب را می‌توان به سینتیک نرخ انحلال نسبت داد. طبق مدل برانر تالوزکو نرخ انحلال مستقیماً به مساحت سطح دارو وابسته می‌باشد. طبق این مدل، کاهش سایز ذرات و در نتیجه افزایش سطح ویژه‌ی آنها، باعث افزایش انحلال پذیری و در نتیجه افزایش فراهم زیستی مولکول‌ها می‌گردد. برای داروهای خوراکی نیز، کریستال‌های دارو باید به خوبی حل شوند تا بتوانند جذب گردند. از این رو تبدیل آن‌ها به نانوذرات باعث افزایش نرخ انحلال و در نتیجه افزایش فراهم زیستی می‌گردد. این امر به ویژه برای ترکیبات کم محلول در آب که باید در منطقه‌ی مشخصی از دستگاه گوارش جذب شوند، صادق است. به عنوان مثال درصد زیادی از ترکیبات، در منطقه روده‌ی اثنی عشری یا ژژنوم جذب می‌شوند. اگر در هنگام عبور دارو از این منطقه، انحلال کامل نباشد، فراهم زیستی دارو به طور جدی به خطر می‌افتد. بر همین اساس استفاده از داروها در فرم نانوساختار می‌تواند با افزایش انحلال پذیری و کاهش دوز مصرفی این تأثیرات را کاهش داده و یا به کلی از بین ببرد.

- استفاده از داروها در فرم نانوساختار می‌تواند شاخص درمانی را بهبود بخشد، مدت زمان گردش دارو را در بدن افزایش دهد، و رهایش کنترل شده‌ی دارو را فراهم آورد.

به طور کلی نانوحامل‌های رایج را می‌توان به چهار دسته کلی لیپوزوم‌ها، نانوذرات لیپید جامد، نانوذرات پلیمری و درختسان‌ها تقسیم بندی نمود که ما در این فصل فقط به بررسی پلیمرها می‌پردازیم.

۸-۳ نانوذرات پلیمری

پلیمرهای زیست تخریب پذیر بطور گسترده در بخش های بالینی جهت آزادسازی کنترل شده دارو مورد استفاده قرار می گیرند. استفاده از نانوحامل های پلیمری، روشی است که موجب بهبود اثرات درمانی و در عین حال به حداقل رساندن عوارض جانبی می شود. کوپلیمرهای دوگانه دوست به صورت خودبخودی نانوذرات میسل را تشکیل می دهند که حاوی فضای داخلی آبگریز (جهت کپسوله کردن دارو) و لایه پوشاننده آبدوست می باشند. مجموعه ای از پلیمرهای زیست تخریب پذیر نظیر پلی لاکتیک اسید (PLA)، پلی گلیکولیک اسید (PGA)، پلی لاکتید کو گلیکولید (PLGA)، پلی کاپرولاکتون (PCL) و پلی سیانواکریلات (PCA) به عنوان بخش های آبگریز میسل ها مورد استفاده قرار می گیرند. درحالی که پلی اتیلن گلیکول (PEG) اغلب به عنوان بخش آبدوست میسل ها به کار می رود. پوشش سطح نانوذره به وسیله پلیمرهای آبدوست، از برداشت ذرات توسط ماکروفاژها ممانعت کرده، زمان حضور آن ها را در جریان خون افزایش داده و منجر به بهبود زیست فراهم پذیری می شود. روش های تبخیر حلال، امولسیون-نفوذ و نمک زنی از مهم ترین روش هایی می باشند که در تهیه این نانوذرات استفاده می شوند. در ادامه ابتدا خصوصیات پلیمرهای مورد استفاده در دارورسانی را مورد بررسی قرار داده و سپس به توضیح روش های سنتز نانوذرات پلیمری می پردازیم.



شکل ۸-۲ پوشش سطح پلیمرهای آبگریز با پلیمر آبدوست و تشکیل میسل پلیمری

خصوصیات فیزیکی و شیمیایی پلیمرها به میزان زیادی در ویژگی‌ها، نحوه تهیه و عملکرد نانوذرات تأثیر می‌گذارد. در ادامه به بررسی برخی از این خصوصیات می‌پردازیم.

الف) وزن مولکولی: وزن مولکولی یک پلیمر، خصوصیات فیزیکی آن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. از جمله این خصوصیات می‌توان به ویسکوزیته محلول پلیمر، محلولیت، درجه کریستالی، سرعت تجزیه و قدرت مکانیکی اشاره نمود. به طور کلی پلیمرهای دارای وزن مولکولی پایین تر دارای قدرت تحمل استرس کششی کمتر و ویسکوزیته کمتری بوده و سریع تر تجزیه می‌شوند. بنابراین با توجه به کاربرد مورد نظر، انتخاب پلیمر با وزن مولکولی مناسب بسیار مهم می‌باشد.

ب) درجه کریستالی: خصوصیات مکانیکی پلیمر با درجه کریستالی آن تغییر می‌کند. پلیمرهای کریستالی، به علت آرایش منظم زنجیره هایشان در یک ساختار شبکه‌ای در مقایسه با شکل آمورف، آهسته تر تجزیه می‌شوند. هرچند پلیمرهای کاملاً کریستالی شکننده بوده و معمولاً برای اهداف دارورسانی مناسب نیستند. از طرفی، پلیمرهای آمورف نیز استحکام مکانیکی کافی را ندارند. بنابراین پلیمرهایی که در دارورسانی استفاده می‌شوند، معمولاً ترکیبی از نوع کریستالی و نوع آمورف می‌باشند.

ج) میزان آبگریزی: عواملی که در میزان آبگریزی یک پلیمر تأثیر می‌گذارند، عبارتند از وزن مولکولی، محلولیت مونومرها، و درجه شاخه دار بودن پلیمر. برخلاف افزایش وزن مولکولی که منجر به افزایش آبگریزی پلیمر می‌شود، افزایش میزان انشعابات در پلیمر باعث افزایش محلولیت پلیمر در آب می‌شود. بنابراین نانوذراتی که با استفاده از پلیمرهای آبگریز تهیه می‌شوند، خصوصیات نفوذپذیری و ترپذیری کمتری در محیط آبی از خود نشان می‌دهند. در این نانوذرات، تجزیه پلیمر و آزادسازی دارو نسبت به پلیمرهای مشابه و آبدوست با سرعت کمتری روی می‌دهد. همانطور که پیش از این اشاره شد، وارد کردن پلیمرها یا افزودنی

های آبدوست در ساختار نانوذراتی که با استفاده از پلیمرهای آبریز تهیه می شوند، منجر به افزایش سرعت تجزیه پلیمر و در نتیجه افزایش سرعت آزادسازی دارو می شود.

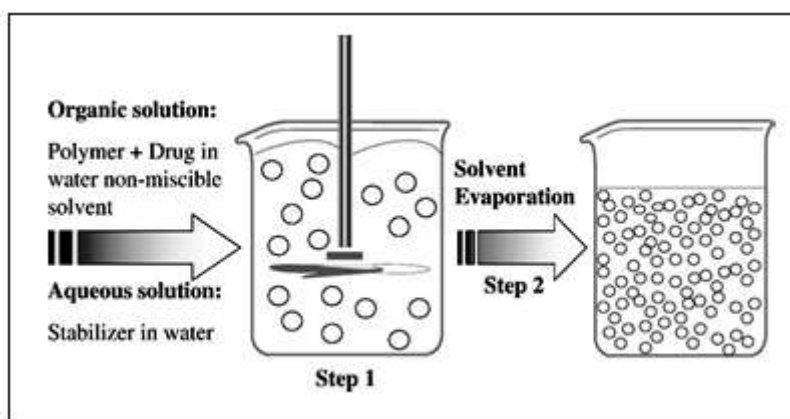
د) زیست تجزیه پذیر و زیست سازگار: پلیمرهای زیست تجزیه پذیر باید پس از تجزیه محصولاتی تولید کنند که از نظر فیزیولوژیکی خنثی بوده و از بدن دفع شوند. به عنوان مثال، پلیمرهای PLGA پس از هیدرولیز، لاکتیک اسید و گلیکولیک اسید تولید می کنند که به ترکیبات طبیعی موجود در بدن تجزیه می شوند. پلیمرهای زیست سازگار به آن دسته از پلیمرها اطلاق می شود که منجر به بروز واکنش های ایمنی و التهاب نمی شوند، به مدت کافی برای اعمال اثر خود پایدارند و در بدن به طور کامل متابولیزه می شوند.

۸-۳-۲ روشهای تهیه نانوذرات پلیمری

روش های تبخیر حلال، امولسیون-نفوذ و نمک زنی از مهم ترین روش هایی می باشند که در تهیه این نانوذرات استفاده می شوند. در ادامه به منظور آشنایی بیشتر با مراحل سنتز یک نانوذره پلیمری به توضیح روش تبخیر حلال می پردازیم.

روش تبخیر حلال

در این روش ابتدا پلیمر در یک حلال آلی غیر قابل اختلاط با آب حل می شود. سپس داروی موردنظر در این محلول پلیمر حل و یا پراکنده می شود. این محلول با استفاده از همزن های با سرعت بالا و یا امواج فراصوت، در محلول آبی حاوی امولسیون کننده مانند پلی وینیل الکل، پلی سوربات و یا پلوکسامر، امولسیون می شود. پس از تشکیل امولسیون پایدار، حلال آلی به وسیله بالا بردن دما یا تکان مداوم تبخیر می شود و نانوذرات تشکیل می شوند. در انتها نیز نانوذرات جامد با استفاده از سانتریفیوژ جمع آوری شده، و پس از شستشو با آب مقطر خشک می شوند. شکل ۸-۳ مراحل سنتز را بطور شماتیک نشان می دهد.



شکل ۸-۳: نمایش شماتیک روش تبخیر حلال.

۸-۴ پلیمرهای هوشمند

امروزه بشر هما‌نطور که در صدد تخصصی‌تر کردن کارها و بکارگیری نیروی کار متخصص برای انجام امور است، به دنبال اختراع و تولید دستگا‌ها و موادی است که قابلیت انجام کاری را به طور تخصصی و هوشمندانه داشته باشند. همزمان با پیشرفت سایر شاخه‌های علم در این زمینه، دانشمندان پلیمر نیز به پیشرفت‌های قابل ملاحظه‌ای در زمینه پلیمرهای هوشمند با قابلیت‌ها و کاربردهای ویژه دست یافته‌اند.

در طبیعت موارد متعددی از مواد پاسخگو به محرک دیده می‌شود که طی سال‌ها الهام بخش پژوهشگران در زمینه‌های مختلف بوده است. نمونه‌های موجود در سامانه‌های طبیعی مانند برگ نوعی گیاه که در اثر لمس کردن برگ آن جمع می‌شود، گل آفتابگردان که به طرف خورشید می‌چرخد، میوه درخت کاج که پره‌های آن در اثر رطوبت محیط باز و در محیط‌های خشک جمع می‌شود، پوست آفتاب‌پرست که با تغییر محیط اطراف تغییر رنگ می‌دهد، بسته و باز شدن مردمک چشم با نور و نبود آن، خودترمیمی پوست بدن انسان یا قسمتهای مختلف گیاهان و موارد مشابه دیگر، دانشمندان را به تلاش برای سنتز پلیمرهای هوشمند با کاربردهای گسترده، نوظهور و راهگشا در جهت شبیه‌سازی عملکرد این ارگانیسم‌ها واداشته است. اگرچه طبیعت، ایده‌های پایان‌ناپذیر برای طراحی و تولید مواد جدید پیش رو گذاشته است، اما ایجاد سامانه‌های مصنوعی با قابلیت پاسخگویی کنترل‌شده و روندی ازپیش‌معین‌شده، خود چالش عظیمی برای دانشمندان است.

پلیمرهای هوشمند دسته ای از پلیمرهای سنتزی با خواص منحصر به فرد فیزیک-شیمیایی هستند که از زمان پیدایش، کاربردهای بسیاری را در زمینه های تخصصی و تجاری پیدا کرده اند. پلیمر پاسخگو به محرک، پلیمر حساس به محیط و پلیمرهای هوشمند نام های دیگری از این دسته مواد است. ویژگی منحصر به فرد این پلیمرها در ایجاد تغییرات ساختاری ماکروسکوپی سریع، ابعادی یا فیزیک اغلب برگشت پذیر در رنگ، نفوذپذیری، شکل و امثال آن در اثر قرارگیری در معرض کوچکترین اثر یک محرک معین در آنهاست.

پژوهشگران دانشگاه میشیگان آمریکا اولین گروهی بودند که در سال ۱۹۸۸ با استفاده از سیالات الکترورنولوژیک، پلیمر هوشمند ساختند. گرانبوی این پلیمر هوشمند با اعمال کوچکترین جریان الکتریسیته، تقریباً ناگهانی تغییر می کرد. این اولین بار بود که واژه هوشمند برای یک پلیمر به کار رفت.

به طور کلی پلیمرهای هوشمند را می توان به صورت زیر دسته بندی کرد

- پلیمرهای هوشمند حساس به pH
- پلیمرهای هوشمند حساس به دما
- پلیمرهای هوشمند حساس به دو محرک (دوگانه حساس)
- پلیمرهای هوشمند مغناطیسی
- پلیمرهای هوشمند حساس به نور

افزون بر این، پلیمرهایی نیز وجود دارند که همزمان به بیش از یکی از این محرکها پاسخ می دهند. پلیمرهای پاسخگو به محرک می توانند در منسوجات هوشمند، وسایل پزشکی هوشمند، دستگاههای الکتروشیمیایی، ماهیچه های مصنوعی و رباتیک، ایجاد عملگرهای ویژه در فضاپیماها (تغییر شکل در اثر تغییرات فشار هوا، دما یا رطوبت در فضا)، حسگرها و ... به کار گرفته شوند.