



Controlled Drug Delivery in Polymeric Films

Mohammad Ehsan Ozeyri

Master of Polymer Engineering, Faculty of
Engineering, Qom University of Technology,
Qom, Iran.

Alireza Azizi *

Assistant Professor, Department of Polymer
Engineering, Faculty of Engineering, Qom
University of Technology, Qom, Iran.

Abstract

Advanced drug delivery systems designed on the basis of controlled drug release through oral polymeric films have demonstrated significant progress in the medical field. These systems operate in a way that the drug is placed within a polymeric matrix, and upon consumption, the polymeric film gradually swells due to solvent evaporation, subsequently leading to the controlled release of the drug under the influence of physical stimuli. The release rate of the drug can be controlled by adjusting the polymer structure and through formulation changes. Precise control of the swelling degree of polymeric films is of great importance as one of the key components for the effectiveness of delivery systems; insufficient swelling can cause incomplete drug release, while excessive swelling may lead to rapid degradation of the film structure and uncontrollable drug release in the patient's mouth. Therefore, engineering and controlling the swelling rate in the drug release process is considered a critical issue and is given special attention.

Keywords: drug delivery, drug release system, polymeric films, swelling rate

Received: 31/December/2023

Accepted: 19/February/2024

ISSN: 2980-8936

رهایش کنترل شده دارو در فیلم‌های پلیمری

کارشناسی ارشد، دانشکده فنی و مهندسی، گروه مهندسی پلیمر، دانشگاه صنعتی
قم، ایران.

محمد احسان عذیری

استادیار، دانشکده فنی و مهندسی، گروه مهندسی پلیمر، دانشگاه صنعتی قم، ایران.

علیرضا عزیزی *

چکیده

سیستم‌های پیشرفته دارورسانی که بر مبنای رهاسازی کنترل شده دارو از طریق فیلم‌های پلیمری دهانی طراحی گردیده‌اند، پیشرفت‌های چشمگیری را در عرصه پزشکی نمایان ساخته‌اند. این سیستم‌ها به گونه‌ای عمل می‌کنند که دارو در یک بستر پلیمری قرار گرفته و به دنبال مصرف، فیلم پلیمری با حذف حلال به تدریج متورم شده، سپس دارو تحت تأثیر محرک‌های بدنی به تدریج آزاد می‌شود. می‌توان نرخ آزادسازی دارو را توسط تنظیم ساختار پلیمر و تغییرات فرمولاسیونی تحت کنترل درآورد. کنترل دقیق درجه تورم فیلم‌های پلیمری به عنوان یکی از مؤلفه‌های کلیدی برای مؤثر بودن سیستم‌های دارورسانی، اهمیت فراوان دارد چراکه تورم ناکافی می‌تواند باعث ناقص بودن رهایش دارو شود درحالی که تورم بیش از حد می‌تواند منجر به تخریب سریع ساختار فیلم و آزادسازی غیرقابل کنترل دارو در دهان بیمار گردد. در نتیجه، مهندسی و کنترل نرخ تورم در پروسه رهایش دارو، مسئله‌ای حیاتی به شمار رفته و مورد توجه ویژه‌ای قرار می‌گیرد.

کلیدواژه‌ها: دارورسانی نوین، سیستم رهایش دارو، فیلم‌های پلیمری، نرخ تورم

مقدمه

تکنولوژی های انتقال دارو از ابتدای دهه ۱۹۵۰ به عنوان یک حوزه پررنگ علمی و تحقیقاتی پا به عرصه وجود گذاشتند. تمرکز اولیه این فناوری ها بر این مبنا بود که سیستم های انتقال دارو بتوانند ترکیبات دارویی را به صورت هدفمند و با دقت بالا در نقاط مورد نظر از حفره دهانی و پوستی آزاد سازند. در این راستا، پلیمرها به عنوان یکی از اجزاء اصلی در ساختار این سیستم های دهانی به کار رفته و به دلیل خصوصیات تورمزا و قابلیت های جذب آبی بالا، به عنوان موادی کلیدی در اجرای عملیات انتقال دارو محسوب می شوند (Saltzman & Olbricht, 2002).

در دهه ۱۹۸۰، با پیشرفت های به دست آمده در زمینه فرمولاسیون دارویی، توجه ها به سمت سیستم های دارورسانی با قابلیت تنظیم خود عملکرد و مکانیسم های انتقال داروی مرتبه صفر معطوف شد؛ به این معنا که فرمولاسیون های دارویی می توانند بدون تغییر در میزان آزادسازی دارو با گذشت زمان، مقادیر ثابتی از دارو را برای مدت زمان طولانی تری تحویل دهند. همچنین، با ظهور نانو تکنولوژی، راهی جدید برای دستیابی به دقت بیشتر در انتقال دارو فراهم شد (Saltzman & Olbricht, 2002).

به منظور بهینه سازی عملکرد فرمولاسیون های پلیمری، توجه ویژه ای به سازگاری بیولوژیکی، ایمنی، عدم تحریک مخاط و مناسب بودن وزن مولکولی این مواد معطوف گشت چرا که همه این عوامل، در سرعت و کیفیت رهاسازی داروی نهایی دخیل هستند. پلیمرها با داشتن نقش اساسی در ساختار و عملکرد فیلم های دهانی، از متنوع ترین ترکیبات استفاده شده در این سیستم ها به شمار می روند. از طرف دیگر، پلیمرهای آب دوست به دلیل توانایی شان در جذب آب و عملکرد تورم سریع، ارجحیت دارند. این قابلیت به آن ها اجازه می دهد که به سرعت پخش شده و داروی محبوس در خود را آزاد کنند (Prabhu et al., 2014). به همین دلیل، انتخاب دقیق و فرمولاسیون این پلیمرها با توجه به ویژگی های غیر سمی بودن، عدم تحریک مخاط، سازگاری با دارو و وزن مولکولی مناسب، برای دستیابی به سرعت آزادسازی مطلوب، امری حیاتی است (Prabhu et al., 2014).

مطالعات اخیر نشان داده اند که مدل سازی و تحلیل دقیق مکانیسم های تورم پلیمری، نقش کلیدی در فهم نفوذ داروها درون شبکه های پلیمری دارد. مدل های ریاضی جدید که میزان تورم هیدروژل ها را پیش بینی می کنند، از قانون فیک برای توضیح جذب حلال و تأثیر آن بر آزادسازی دارو استفاده می کنند. این مدل ها با استفاده از روش های اختلاف محدود و بررسی بهینه سازی مرزهای متحرک، امکان ارائه درک عمیق تر از دینامیک های تورمی پلیمرها و بهبود فرایند دارورسانی را میسر ساخته اند. همچنین، مدل سازی و فهم دقیق مکانیسم های تورم پلیمری در زمانی که با حلال ها در تماس هستند، نیازمند توضیحات پیچیده زنجیره های پلیمری و نفوذ دارو در آن هستند (Kalkhoran et al., 2018). در این پژوهش، ما شاهد معرفی یک مدل ریاضی برای پیش بینی میزان تورم هیدروژل ها هستیم که می تواند به فهم بهتر رفتار تورمی پلیمرها و نفوذ دارو با توجه به آسایش زنجیره های پلیمری کمک کند (Pepas & Korsmeyer, 1980). این مدل که از قانون فیک استفاده می کند، به تجزیه و تحلیل نحوه جذب حلال توسط شبکه پلیمری و تأثیر آن بر رهایش دارو می پردازد. در نهایت، حل عددی این مدل با بهره گیری از روش های اختلاف محدود و بهینه سازی مرزهای متحرک انجام شده و نتایج حاصل به پیشبرد علوم پلیمر و دارورسانی کمک می کند.

مدل سازی و پارامترهای مؤثر

مدل سازی مکانیسم رهایش دارو از پلیمرها مستلزم کاربرد معادلات موازنه جرم بوده که مبتنی بر قانون نفوذ فیک برای هر دو جزء حلال و دارو است. فرآیند دخیل در کنترل رهایش دارو در سامانه های همراه با تورم که مقدم بر انحلال

پلیمر در حلال است، عمدتاً شامل نفوذ حلال به داخل ماتریس پلیمری می‌گردد. از مدل $ASCE^1$ برای توصیف پدیده‌های نفوذ حلال و دارو در این مطالعه استفاده شده است (Juncu et al., 2016).

رها سازی دارویی که از طریق معادلات تورم هیدروژل و پلیمر پیش می‌رود، نشان‌دهنده یک پروسه پیچیده بوده که با سری معادلات دیفرانسیل جزئی غیرخطی توصیف می‌شود. این معادلات به‌طور خاص با شرایط مرزی متحرک همراه هستند، به این معنا که مرزهای منطقه‌ای که در آن پروسه تورم و رها سازی دارو رخ می‌دهد، می‌تواند با گذشت زمان تغییر کنند. این جزئیات اضافه، پیچیدگی فرایند حل معادله را به‌شدت افزایش می‌دهد. یک رویکرد مؤثر برای ساده سازی حل چنین مسائلی، تعریف یک متغیر تبدیلی است. این تبدیل به ما اجازه می‌دهد مسئله را از یک سامانه با شرایط مرزی متحرک به سامانه‌ای با مرز ثابت تبدیل نماییم. به عبارت دیگر، با استفاده از این تبدیل متغیرها، امکان تغییر چارچوب مرجع به صورتی که مرزهای متحرک به نظر ثابت برسند، فراهم می‌شود. این تغییر چارچوب موجب می‌شود مسائل معمولاً غیرخطی و پیچیده، تا حد زیادی به فرمی قابل درک‌تر و قابل حل‌تر تبدیل شوند (Crank, 1984).

با استفاده از این رویکرد، معادلات دیفرانسیل می‌تواند با استفاده از روش‌های عددی نظیر روش اختلاف محدود یا المان محدود حل شوند. این روش‌ها به محققین این اجازه را می‌دهند که رفتار تورم پلیمرها و پروسه رها سازی دارو را در مقیاس‌های مختلف زمانی و با دقت بالا، شبیه‌سازی و پیش‌بینی نمایند. این پیش‌بینی‌ها می‌تواند قابلیت‌های فوق‌العاده‌ای را برای بهینه‌سازی فرمولاسیون‌ها و فرایندهای تولید دارویی ارائه دهند. با پیشرفت در عددی کردن این مدل‌ها، محققین قادر خواهند بود درک بهتری از چگونگی تأثیر پارامترهای مختلف مانند ترکیبات شیمیایی، خواص فیزیکی نظیر درجه تورم و پروفیل زمانی آزاد سازی دارو را ارائه دهند. این اطلاعات بیشتر می‌تواند به توسعه سیستم‌های دارورسانی دقیق‌تر و هوشمندتر منجر شود که در نهایت، نتایج درمانی بهبود یافته‌ای را برای بیماران به ارمغان می‌آورد (Crank, 1984).

به‌منظور حل این معادلات، دانستن و برآورد دقیق ثوابت و پارامترهای موجود در سامانه لازم است. این پارامترها از طریق فرآیندهای بهینه‌سازی درونی استخراج می‌شوند. به‌طور کلی، پارامترهای تورم نشان‌دهنده تأثیرات نفوذ حلال در پلیمر هستند (Fujita, 2006; O'Leary, 1987).

این پژوهش جهت اعتبار بخشی به نتایج شبیه‌سازی و مدل‌سازی، از داده‌های آزمایشگاهی به‌دست آمده از تحقیقات انجام‌شده توسط غفاری و همکارانش استفاده می‌کند (Ghaffari et al., 2007).

بحث و بررسی نتایج مدل‌سازی

استفاده از نرم‌افزار MATLAB 2020، امکان تخمین پارامترهای مهم مربوط به فرآیند تورم هیدروژل‌ها را با اتکای بر داده‌های آزمایشگاهی فراهم آورده است. این پارامترها که بدون توجه به سینتیک رهایش دارو محاسبه گردیده‌اند، از تطبیق دقیق با داده‌های مربوط به فرآیند تورم استخراج شده‌اند. علاوه بر آن، تعیین دقیق توابع متعلق به مرزهای متحرک ضروری به نظر می‌رسد تا میزان تورم را به‌درستی برآورد کنیم.

تحلیل نتایج اولیه نشان می‌دهد که هیدروژل‌ها تقریباً پس از ۶۰ دقیقه به حالت لاستیکی خود درمی‌آیند و هم‌زمان، مرزهای متحرک به‌طور کامل متورم شده و در موقعیت‌های نهایی خود ثابت می‌شوند.

از طریق بررسی پارامترهای μ و βB که تعاریف آن‌ها نیز در جدول ۱ ارائه گردیده است، می‌توان دریافت که چگونه کنترل این پارامترها بر میزان و نرخ تورم تأثیر می‌گذارد.

جدول ۱. تعریف پارامترهای موردنظر جهت کنترل تورم

پارامترها	تعریف پارامتر
β_B	وابستگی ضرایب نفوذ حلال به غلظت حلال
μ	پارامتر سرمایش جنبشی
λ	عدد استفان مؤثر

نتایج مدل سازی حاکی از آن بود که افزایش هر یک از این پارامترها منجر به کاهش نرخ تورم می شود، یعنی تورم در مدت زمان بیشتری رخ خواهد داد. در بررسی و تحلیل علت این موضوع می توان بدین صورت اشاره نمود که با تغییر این پارامترها، مرزهای متحرک داخلی و خارجی فیلم پلیمری دچار تغییر شده و در نهایت، موجب تغییر تورم و نرخ آزادسازی دارو خواهد شد.

نتایج مفصل و دقیق استخراج شده از مدل سازی های اجرا شده در این پژوهش، نظریه پردازی در فرآیندهای پیچیده زیستی و دارویی را به یک سطح جدید از درک و کنترل بالقوه رسانده است. از منظری بنیادی، مدل سازی موردنظر اساساً علاقه مند به رهاسازی دقیق و مدبرانه دارو از ماتریکس های پلیمری بوده که به طور مستقیم با مکانیسم های تورم این سیستم ها در ارتباط است.

مشاهده های حاصله حاکی از آن است که دستیابی به مقادیر بسزایی کاهش یافته برای تمام پارامترهای مدل، اعم از ضرایب نفوذ، ثوابت سرعت و دیگر متغیرهای مرتبط، برای تحقق یک رویکرد مطلوب حائز اهمیت است. درواقع، پارامترهای به ظاهر ناچیز اما حیاتی هستند که قابلیت دست کاری سرعت و میزان تورم هیدروژل ها را برای رسیدن به یک تحمیل زمانی دقیق و متناسب با نیازهای دارورسانی بهینه، ممکن می سازند. این دستاورد موجب شده است تا مدل سازی به عنوان یک ابزار پیشرفته و استراتژیک در شناخت و فهم مکانیسم های دخیل در تورم پلیمری به کار گرفته شود.

مدل پیاده سازی شده بر این نکته تأکید دارد که مقادیر پارامترهای کوچک، توانایی کنترل پذیری بالاتری در فرآیندهای تورم و به تبع آن، کنترل رهاسازی دارو دارند. با این رویکرد، پیش بینی شده که شیوه های نوین دارورسانی می توانند با دقت و کارایی بیشتری وارد عرصه تحقیقات بالینی و تولید صنعتی شوند که خود به طور مستقیم بر جهت گیری های آتی در این عرصه تأثیر خواهد داشت.

علاوه بر این، نتایج مدل سازی نشان می دهند که با اجرای آزمایش های کنترلی و استفاده از متدهای بهینه سازی پیچیده، می توان مکانیسم های حاکم بر فرآیندهای تورم را با درجه بالایی از اطمینان حدس زد. این نتایج دلالت دارند که مدل سازی نه تنها می تواند به عنوان یک ابزار پیش بینی کننده عمل کند بلکه به عنوان یک سکوی پژوهشی مولد و قابل اعتماد برای توسعه استراتژی های جدید دارورسانی از طریق هیدروژل های پلیمری خواهد بود.

نتایج مدل سازی که با استفاده از مقدار جذر میانگین مربعات خطای RMSE بررسی گردیده است، بیانگر دقت بالای الگوریتم در حدود ۹۸.۰۶ درصد بوده و صحت عملکرد مدل در پیش بینی فرآیند تورم را نشان می دهد. این مقدار خطا، در حد پایین و قابل قبولی قرار داشته که بر عملکرد مؤثر الگوریتم دلالت دارد.

نتیجه گیری

نتایج مدل سازی واضح تر می سازند که پارامترهای تورم، به طور مستقیم بر نرخ تورم تأثیر گذار هستند که این خود، نهایتاً بر کنترل رهایش دارو اثر می گذارد. مدل سازی دقیق انجام شده نشان می دهد که بهینه سازی هر یک از این پارامترها به میزانی مطلوب از کمی، پیش بینی دقیقی از مکانیسم تورم را فراهم می آورد. همچنین، انجام مدل سازی های

متعدد و بررسی‌های جامع داده‌های آزمایشگاهی، مسیر را برای تجاری‌سازی و توسعه در صنعت هموارتر کرده و به افزایش صحت آزمایش‌های لابراتوری منجر می‌شود. به این ترتیب، کنترل دقیق‌تر و هوشمندانه‌تر فرآیندهای دارورسانی، در آینده‌ای نزدیک‌تر قابل دسترسی خواهد بود.

منابع

- Crank, J. (1984). *Free and moving boundary problems*. USA: Oxford University Press.
- Fujita, H. (2006). Diffusion in polymer-diluent systems. In *Fortschritte Der Hochpolymeren-Forschung* (pp. 1-47). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Ghaffari, A., Navaee, K., Oskoui, M., Bayati, K., & Rafiee-Tehrani, M. (2007). Preparation and characterization of free mixed-film of pectin/chitosan/Eudragit® RS intended for sigmoidal drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 67(1), 175-186.
- Juncu, G., Stoica-Guzun, A., Stroescu, M., Isopencu, G., & Jinga, S. I. (2016). Drug release kinetics from carboxymethylcellulose-bacterial cellulose composite films. *International Journal of Pharmaceutics*, 510(2), 485-492.
- Kalkhoran, A. H. Z., Vahidi, O., & Naghib, S. M. (2018). A new mathematical approach to predict the actual drug release from hydrogels. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 111, 303-310.
- O'Leary, T. J. (1987). Concentration dependence of protein diffusion. *Biophysical journal*, 52(1), 137-139.
- Peppas, N. A., & Korsmeyer, R. (1980). Polymers for sustained release of macromolecules. *Polym. News*, 6, 149-155.
- Prabhu, S. C., Parsekar, S. D., Shetty, A., Monteiro, S. S., Azharuddin, M., & Shabaraya, A. R. (2014). A review on fast dissolving sublingual films for systemic drug delivery. *Int J Pharm Chem Sci*, 3(2), 501-11.
- Saltzman, W. M., & Olbricht, W. L. (2002). Building drug delivery into tissue engineering design. *Nature Reviews Drug Discovery*, 1(3), 177-186.

