

مروری بر کاربرد فناوری غشایی در سامانه‌های نوین دارورسانی

کامران قاسم‌زاده^{۱*}، محمد ولی‌بک‌نژاد^۲، عباس آقائی‌نژاد میدی^۳

۱- استادیار مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی ارومیه

۲- دانشجوی کارشناسی مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی ارومیه

۳- استادیار مهندسی شیمی، دانشگاه ارومیه

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۲/۲۲ تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۴/۰۴

پیام‌نگار: Kamran.ghasemzadeh@uut.ac.ir

چکیده

هدف اصلی این مقاله، مطالعه و بررسی کاربردهای فناوری غشایی در سامانه‌های نوین دارورسانی است. در چند دهه اخیر، سامانه‌های غشایی دارورسانی به دلیل سازگاری غشاء با بدن، زیست تجزیه‌پذیر بودن، توانایی رهایش دارو با آهنگ ثابت و به مقدار مورد نیاز بدن، مورد توجه محققان قرار گرفته است. در این پژوهش، انواع روش‌های دارورسانی به کمک فناوری غشایی، از جمله سامانه غشایی اسمزی، سامانه غشایی کنترل‌کننده نفوذ (کاشت‌ها، پیوندها و قرص‌ها) و سامانه غشایی انتقال پوستی (نفوذ بی‌اثر و یونتوفورسیس) بررسی شده است. در این مقاله، سامانه‌های غشایی دارورسانی تجاری شده نیز ارائه شده‌اند. این مطالعه از یک جهت نقش مهم علم و فناوری غشایی در کاربردهای پزشکی و از سوی دیگر، اهمیت همکاری متخصصین غشاء با دیگران از جمله زیست‌شناسان، مهندسان زیست‌پزشکی، پزشکان و غیره به منظور رسیدگی به چالش‌های پیچیده در زمینه دارورسانی را نشان می‌دهد.

کلیدواژه‌ها: فناوری غشایی، دارو رسانی، سامانه غشایی اسمزی، سامانه غشایی کنترل‌کننده نفوذ، سامانه غشایی انتقال پوستی.

۱. مقدمه

قابلیت تنظیم سرعت آزاد شدن دارو وابسته به محل دارو رسانی، امکان رساندن دارو به یک عضو یا بافت خاص، توانایی رساندن چندین ماده‌ی دارویی با یک فرمولبندی و امکان دارورسانی در ابعاد نانومتری در مقایسه با سامانه‌های متداول دارو رسانی اشاره کرد. امروزه سامانه‌های دارورسانی در زمینه درمان بسیاری از بیماری‌ها انقلابی برپا کرده و در حال پیشرفت روز افزون است. در رهایش دارویی تلاش می‌شود که میزان دسترسی زیستی^۱ داروها

ورود دارو به بدن، مشکلات و محدودیت‌هایی همراه است و به همین دلیل محققان به دنبال راه‌کارهایی اند که بتوانند این محدودیت‌ها و مشکلات را تا حد چشمگیری رفع کنند. به دنبال تحقیقات و تلاش‌های پژوهشگران، سامانه رهایش کنترل‌شده دارو مطرح شده است. از مهمترین مزایای این سامانه‌ها می‌توان به توانایی حفظ غلظت دارو در حدی نسبتاً ثابت به مدتی مشخص،

1. Bioavailability

* ارومیه، دانشگاه صنعتی ارومیه، دانشکده مهندسی شیمی

فناوری رهایش آهسته و کنترل شده دارو با هدف کنترل آهنگ رهایش دارو و هدفمند شدن رهایش دارو به سمت یک بافت یا محل خاص مطرح شده است. باید گفت که استفاده از این سامانه‌ها به ایجاد محدودیت‌هایی نیز می‌انجامد که ممکن است به پیدایش مسمومیت‌های جدیدی بر اثر مصرف مواد جدید در ترکیب داروها در بدن و نیز تأخیر در پراکنده شدن دارو در بدن منجر می‌شود [۲]. منظور از سامانه دارورسانی آرمانی، عبارت است از سامانه‌ای که بتواند دارو را به نقطه خاصی از بدن در زمان مشخص و با الگوی رهایش منظم برساند. در حال حاضر، یکی از مهمترین چالش‌های اساسی محققان، دستیابی به الگوی مطلوب برای رهایش داروست تا فاقد خطرهایی باشد که سامانه‌های دارورسانی قدیمی و سنتی دارند. بهره‌گیری از سامانه‌های کنترلی در داروها به عملکرد بهتر داروها و واکنش بهتر بدن آدمی در برابر دارو می‌شود؛ به بیانی دیگر، استفاده از سامانه دارورسانی کنترل شده، به افزایش اثر بخشی و کاهش عوارض جانبی دارو خواهد انجامید [۱].

مطالعات نظری حاکی‌اند که در اغلب روش‌های دارو رسانی، مقدار رهایش دارو بیشتر از مقدار مورد نیاز بدن است و نوسانات رهایش دارو زیاد است. یکی از مهمترین اهداف سامانه‌های نوین دارو رسانی، کاهش این نوسانات است. انتقال بیش از حد مجاز دارو به بدن به پیدایش عوارض جانبی منجر می‌شود؛ اگر مقدار دارو نیز کمتر از حداقل میزان مورد نیاز باشد، دارو اثربخشی خود را نخواهد داشت. مطابق شکل (۱)، هدف از توسعه و گسترش سامانه‌های کنترلی، رفع مشکلات ناشی از نوسانات میزان دارو است [۳ و ۲].

۲-۱ انواع روش‌های دارورسانی به کمک فناوری غشایی

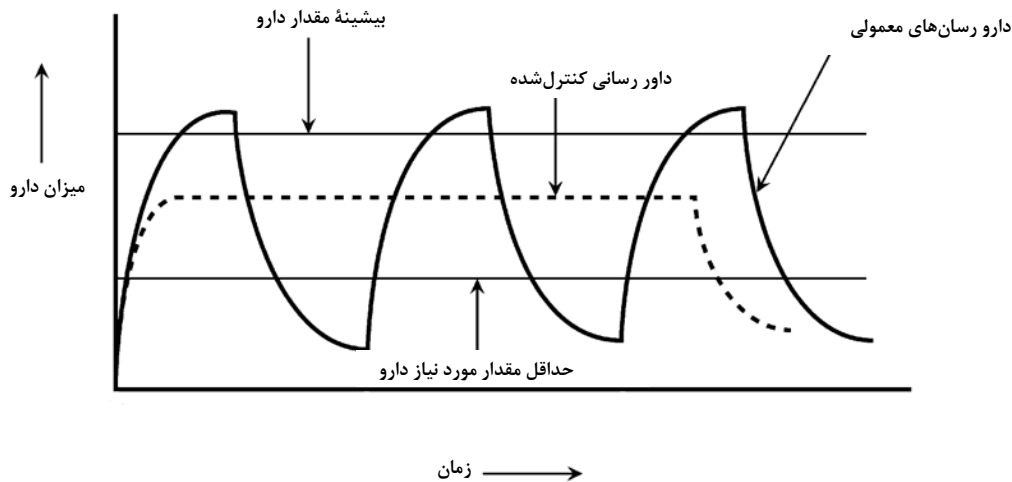
در سامانه‌های دارورسانی غشایی، از یک غشاء برای کنترل آهنگ رهایش دارو در بدن بهره می‌گیرند. در سامانه‌های دارورسانی مبتنی بر غشاء، مخزن دارویی در داخل یک سلول غشایی قرار دارد. در این سامانه‌ها، دارو از یک سمت غشاء (جریان نگهداشته شده) وارد می‌شود و بر اثر نیروی محرکه‌ای که می‌تواند از نوع اختلاف غلظت، اختلاف فشار و یا اختلاف پتانسیل الکتریکی باشد، از غشا عبور می‌کند و به بدن منتقل می‌شود. سامانه‌های دارورسانی غشایی به سه زیر گروه اصلی تقسیم می‌شوند که این طبقه‌بندی بر اساس نحوه عبور دارو از غشاء به بدن استوار است:

(درصدی از دارو که به گردش خون وارد می‌شود) در محل‌هایی خاص بدن و در زمان‌هایی خاص، افزایش یابد. سامانه‌هایی غشایی دارورسانی به دلیل سازگاری غشا با بدن، زیست تجزیه‌پذیر بودن، توانایی رهایش دارو با آهنگ ثابت و به مقدار مورد نیاز بدن، بیشتر مورد توجه محققان قرار گرفته است. این نوع سامانه‌ها، با این‌که نسبت سامانه‌های معمول از مزایای زیادی برخوردارند، معایبی نیز دارند. مثلاً، اگر دارو در موقعیت خاص خود قرار نگیرد می‌تواند به آسیبها و تلفات جدی انجامد، احتمال پارگی غشا و ورود لحظه‌ای دارو به بدن وجود دارد. از این‌رو، چالش‌های متعددی بر سر رفع این معایب و رسیدن به سامانه‌های آرمانی دارورسانی در راستای خدمت به بشریت است. نقش غشاء در سامانه‌های دارو رسانی، کنترل میزان تزریق داروست. باید گفت که هر غشایی قابلیت کاربرد در این نوع سامانه را ندارد و از جهت دیگر باید غشاهای به‌کار رفته زیست تجزیه‌پذیر و با بدن انسان سازگاری مناسب داشته باشند [۱]. کل غشاهای تولید شده در حوزه‌های پزشکی تقریباً با کل غشاهای تولید شده برای کاربردهای صنعتی برابر است. فقط در آمریکا، بازار غشای پزشکی در حدود ۱/۵ میلیارد دلار در سال به‌طور پیوسته رشد کرده است. در این مقاله، تمرکز اصلی بر کاربردهای فناوری غشایی در سامانه‌های دارورسانی است.

۲. فناوری دارو رسانی^۱

از سامانه‌های متداول رهایش دارو در بدن آدمی می‌توان به قرص‌ها، کپسول‌ها، کرم‌ها، پمادها، محلول‌ها، ذرات معلق (سوسپانسیون‌ها و امولسیون‌ها) و سامانه‌های تزریقی اشاره کرد که استفاده از آن‌ها در وعده‌های متناوب باعث برقرار شدن نوساناتی در غلظت خون می‌شود که به بروز مسائلی نظیر درد تزریق و مشکل بلع قرص‌ها توسط برخی بیماران می‌انجامد. باید به این نکته توجه کرد که دوره درمانی دارو باید در بیمار به اندازه‌ای باشد که تا زمان مصرف بعدی دارو، نیاز بیمار را برآورده کند. اما، متأسفانه مشاهده می‌شود که کاهش یا افزایش بی‌رویه‌ی توزیع میزان دارو در بدن، تأثیرگذاری آن‌را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در واقع، بعد از وارد شدن ناگهانی دارو به بدن، در این حالت، مقدار دارو در دستگاه گردش خون و یا محل تزریق افزایش می‌یابد که این امر خود می‌تواند از جانب بعضی داروهای خاص سمیت ایجاد کند. از این‌رو، در سال‌های اخیر،

1. Drug Delivery



شکل ۱. مقایسه مقدار داروی منتقل شده به بدن با گذشت زمان، به دو روش دارورسانی معمولی و کنترل شده [۲].

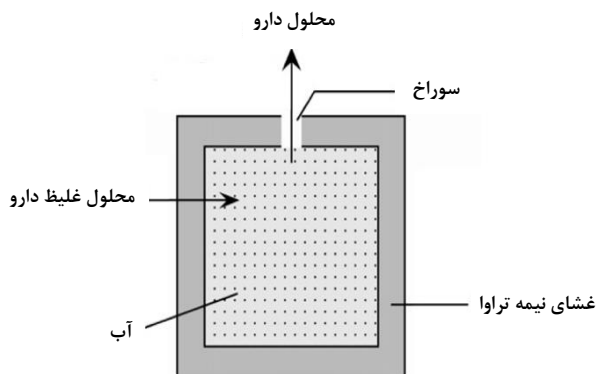
صفحه ژلاتینی نرم را فشرده می‌کند و باعث می‌شود دارو از روزنه مخزن خارج و به بدن وارد شود [۷].

• سامانه غشایی اسمزی^۱

• سامانه غشایی کنترل‌کننده نفوذ^۲

• سامانه دارورسانی انتقال پوستی^۳

باید گفت که با توجه به نوع دارو، مقدار صحیح رهایش دارو، نوع و مقدار ماده‌ی حامل دارو و نیز روش‌های آماده‌سازی، یکی از گروه‌های یادشده برای دارورسانی انتخاب می‌شود [۱ و ۲]. در این دسته‌بندی‌ها باید زیست‌سازگاری، و در برخی موارد زیست‌تجزیه‌پذیری مواد موردنیاز در ساخت غشاء را در نظر گرفت.

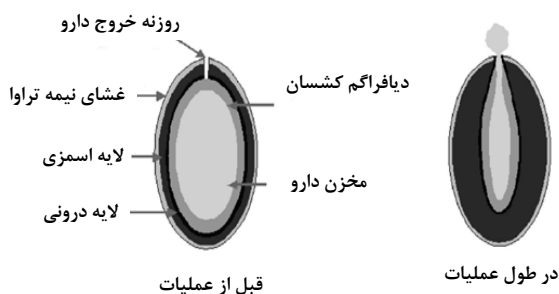


شکل ۲. طرح نموداری از سامانه غشایی اسمزی [۱].

۱-۲-۱ دارورسانی به کمک سامانه غشایی اسمزی

در این نوع سامانه‌ها از فشار اسمزی به عنوان نیروی محرکه انتقال دارو استفاده می‌شود. با استفاده از این سامانه می‌توان بعضی داروها را با شار نسبتاً بالایی منتقل کرد. سامانه‌های غشایی اسمزی شامل یک مخزن اند که جداره آنها معمولاً از غشاهای بسیاری نیمه‌تراوا (نسبت به آب نفوذپذیر و نسبت به دارو نفوذناپذیر) ساخته می‌شود که دارو را از خود عبور نمی‌دهند، در انتهای این مخزن یک روزنه بقیه شده که دارو از آن خارج می‌شود. در شکل (۲) طرح نموداری ساده‌ای از این نوع سامانه ارائه شده است [۴-۶].

مطابق شکل (۳)، در این نوع سامانه‌ها از یک غشاء برای کنترل شدت نفوذ آب بهره گرفته می‌شود و زیر آن لایه‌های اسمزی قرار دارد که آب نفوذ کرده در آنجا انباشته می‌شود و



شکل ۳. نحوه رهایش دارو در پمپ‌های اسمزی [۶].

1. Osmotic Membrane Systems
2. Diffusion Controlled Membrane Systems
3. Transdermal Drug Delivery

۲-۱-۱-۱ نمونه‌هایی از سامانه‌های اسمزی که به بازار آمده‌اند
غشاهای به‌کاررفته در پمپ‌های اسمزی باید از این معیارها برخوردار باشند:

- توان مرطوب شونده‌ی دامنه‌دار و نفوذپذیری زیاد نسبت به آب؛
- زیست‌سازگاری؛
- صلبیت و تورم‌ناپذیری؛

- برخورداری از ضخامت کافی برای کاربرد در فشارهای موردنیاز. هر بسیاری را که نسبت به آب تراوا و نسبت به محلول ناتراوا باشد، می‌توان در حکم غشای بسیاری موردنیاز در سامانه‌های غشایی فشار اسمزی به‌کار گرفت. به همین منظور، می‌توان از بسیاری از جمله سلولز استرها (سلولزاستات، سلولز دی استات، سلولز پروپیونات و سلولز استات بوتیرات) و سلولز اترها (سلولز اترها) بهره‌جست. باید گفت که عمدتاً از سلولزاستات به‌عنوان بسیار نیمه‌تراوا برای ساخت غشاهای پمپ‌های سلولزی استفاده می‌شود. در ادامه به نمونه‌هایی از سامانه‌های غشایی فشار اسمزی موجود در بازار خواهیم پرداخت.

۲-۱-۱-۱-۱ پمپ رس - نلسون^۱

سیستم پمپ رس - نلسون، برای تولید ابزار اسمزی در رهایش دارو پیشگام محسوب می‌شود. این دستگاه اولین بار در سال ۱۹۵۵ به‌دست دو فیزیولوژیست در کشور استرالیا ساخته شد. در شکل (۴)، نمونه‌ای از این سامانه نشان را مشاهده می‌کنید. این پمپ شامل سه بخش: محفظه آب، محفظه نمک شامل نمک جامد اضافی، و محفظه دارو است. با توجه به شکل، مشاهده می‌شود که دو محفظه آب و نمک به‌واسطه یک غشای نیمه‌تراوای بسیاری از هم جدا شده‌اند. اختلاف فشار اسمزی در سرتاسر غشاء، آب را از مخزن آب به سمت مخزن نمک جاری می‌کند. در این حالت، حجم مخزن نمک به‌واسطه جریان آب افزایش می‌یابد و باعث ایجاد فشار بر دیافراگم کشسان و سرانجام موجب پمپ شدن و رهایش دارو از سیستم می‌شود.

۲-۱-۱-۲ پمپ هیگوچی - لیپر^۲

پمپ هیگوچی - لیپر به عنوان نخستین طراحی ساده‌سازی شده از

در این سامانه‌ها، اگر در مخزن غشاء روزه‌ای تعبیه نشود، می‌توان از آن برای رساندن آبی دارو با بیشترین مقدار (دوز) بهره گرفت. در این حالت، فشار اسمزی به آرامی زیاد و در نهایت باعث پاره شدن جداره غشاء و در پی آن ورود آبی دارو به بدن می‌شود. پارامترهای مؤثر بر ساخت سامانه‌های غشایی اسمزی در جدول (۱) درج شده است.

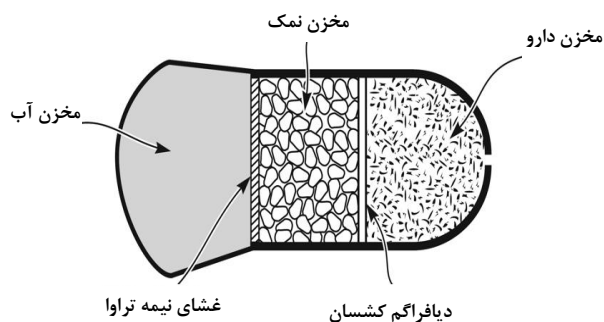
جدول ۱. پارامترهای مؤثر در ساخت سامانه‌های غشایی اسمزی [۶].

انحلال‌پذیری دارو	انحلال‌پذیری دارو در هسته، با آهنگ رهایش دارو رابطه مستقیم دارد. داروهایی با انحلال‌پذیری زیاد و ضعیف در آب، گزینه مناسبی برای رهایش اسمزی نیستند. انحلال‌پذیری داروهایی که مصرف می‌شوند تقریباً حد واسط است [۷ و ۸].
فشار اسمزی	آهنگ رهایش دارو با فشار اسمزی رابطه مستقیم دارد. علاوه بر این، اگر دارو از فشار اسمزی لازم برخوردار نباشد، باید از ماده اسمزی استفاده شود [۹].
روزنه رهایش دارو	روزنه رهایش دارو باید در اندازه‌های مطلوب برای کنترل رهایش دارو تنظیم شود [۱۰ و ۱۱].
غشاء	آهنگ رهایش دارو تحت تأثیر نوع و ساختار غشای بسیاری و ضخامت غشاست. به بیان دیگر، آهنگ رهایش از غشا می‌تواند با انتخاب مناسب غشای بسیاری و مواد افزودنی کاهش یا افزایش یابد [۱۱ و ۱۲].

طی دهه‌های اخیر، سامانه‌های اسمزی گوناگونی طراحی و ساخته شده‌اند که از جمله آنها می‌توان از سامانه رس - نلسون در سال ۱۹۵۵، سامانه هیگوچی - لیپر و هیگوچی - تیووس در سال ۱۹۷۰، سامانه ابتدایی تیووس در سال ۱۹۷۴ یاد کرد. اخیراً کپسول‌های غشایی سلولزاستات برای دارورسانی طراحی شده‌اند. در ادامه، سامانه‌های موجود در بازار که در این بخش از آن یاد شد، با جزئیات بیشتری بررسی خواهند شد.

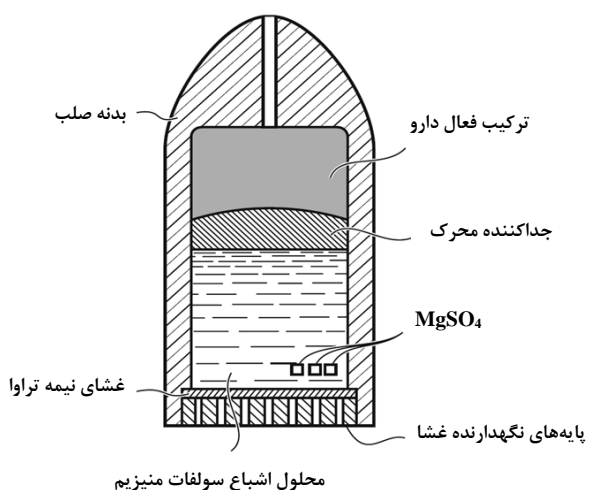
1. Rose-Nelson Pump
2. Higuchi-Leeper

پمپ رس- نلسون را طراحی کردند. نمونه‌ای از این سامانه را در شکل (۶) مشاهده می‌کنید. پمپ تیووس - هیگوچی هیچ محفظه صلبی ندارد و غشاء به‌عنوان پوشش بیرونی پمپ عمل می‌کند. این غشا کاملاً محکم و به اندازه کافی قوی است که بتواند فشار پمپاژ داخل دستگاه را تحمل کند. داروی موردنظر قبل از به‌کارگیری، در داخل این سامانه قرار می‌گیرد. هنگامی که این سامانه در یک محیط آبی قرار می‌گیرد، زمان رهایش دارو با استفاده از نمک مورد استفاده در مخزن نمک و نفوذپذیری غشاء تنظیم می‌شود. حجم این دستگاه نیز تقریباً ۳ سانتی‌متر مکعب است.



شکل ۴. دستگاه پمپ رس- نلسون [۲].

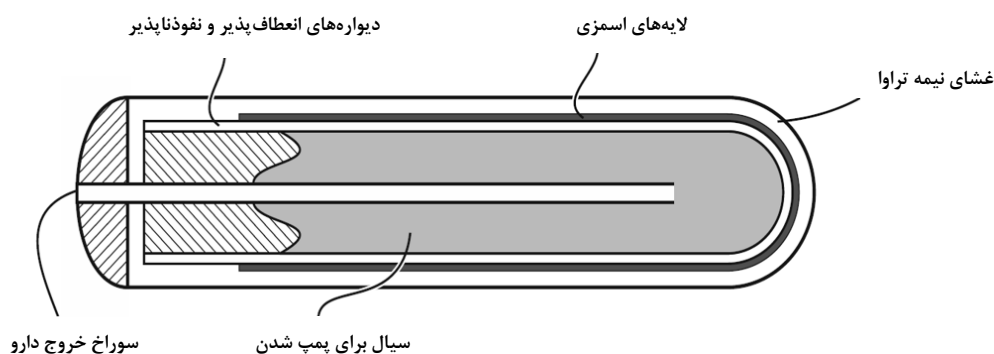
پمپ رس- نلسون در سال ۱۹۷۰ از جانب شرکت آلتزا^۱ ارائه شد. پمپ هیگوچی- لیبر مخزن آب ندارد و آب گرفته شده از محیط پیرامون آن را فعال می‌کند. این پمپ فقط در هنگام بلعیده یا وارد بدن شدن، فعال می‌شود. پمپ هیگوچی- لیبر شامل یک محفظه صلب و یک غشای نیمه‌تراوای بسیاری است که بر روی یک پایه نگهدارنده سوراخدار سوار شده است. این پمپ معمولاً شامل یک مخزن نمک حاوی محلولی با نمک جامد اضافی (سولفات منیزیم) است. هدف از کاربرد این سامانه، رهایش آنتی‌بیوتیک‌ها و هورمون‌های رشد در گاوها بود، زیرا تجویز متناوب داروهای خوراکی به حیوانات دشوار است. حجم این سامانه تقریباً ۳۵ سانتی‌متر مکعب است. در شکل (۵)، نمونه‌ای از این دستگاه را مشاهده می‌کنید [۲].



شکل ۵. طرح نموداری اجزای تشکیل دهنده پمپ هیگوچی - لیبر [۲].

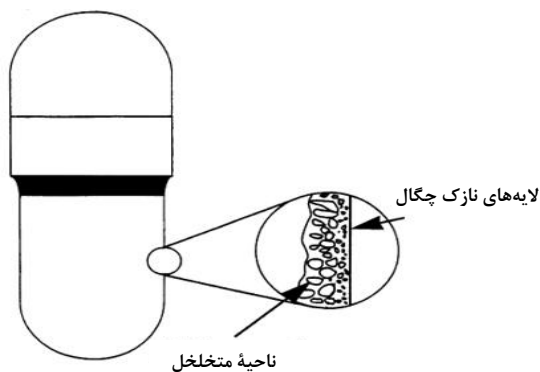
۲-۱-۱-۳ پمپ تیووس - هیگوچی^۲

در اوایل دهه ۱۹۷۰، تیووس و هیگوچی یک سیستم ساده‌تر



شکل ۶. طرح نموداری اجزای تشکیل‌دهنده پمپ تیووس - هیگوچی [۲].

کپسول‌ها شامل هسته‌ای اند که دارو در داخل آن قرار می‌گیرد و جداره هسته از غشاهای نازک متخلخل تشکیل می‌شود و روی این غشاها را با یک لایه‌ی نازک چگال پوشش می‌دهند. دیواره‌ی این کپسول‌ها از بسپارهای غیر قابل حل در آب تشکیل می‌شود که معمولاً در آن از جنس استات سلولز استفاده می‌شود. برخلاف کپسول‌های ژلاتینی متداول، کپسول غشایی فوراً در آب حل نمی‌شود، و به همین دلیل رهایش طولانی مدت ترکیبات دارویی را که در داخل کپسول گنجانده شده‌اند، میسر می‌کنند. نمونه‌ای از یک کپسول غشایی را در شکل (۸) مشاهده می‌کنید [۵ و ۱۳].



شکل ۸. نمونه‌ای از کپسول‌های غشایی [۵].

۲-۱-۱-۲ فرمولبندی در سامانه غشایی اسمزی

شار نفوذ آب از غشا به داخل کپسول از این رابطه به دست می‌آید:

$$\frac{dv}{dt} = \frac{A}{h} Lp(f\Delta\pi - \Delta P) \quad (1)$$

که در آن $\frac{dv}{dt}$ ، شار نفوذ آب، A مساحت غشاء، h ضخامت غشاء، Lp نفوذپذیری مکانیکی، f ضریب انعکاس، $\Delta\pi$ اختلاف فشار اسمزی داخل و خارج سیستم و ΔP اختلاف فشار هیدرواستاتیکی سامانه است.

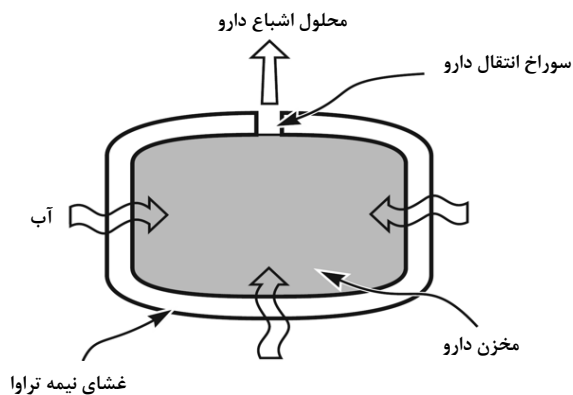
دبی جرمی رهایش مواد حل شده از روزنه از این رابطه به دست می‌آید:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{dv}{dt} \cdot C \quad (2)$$

که در آن C غلظت ترکیباتی است که در سیال توزیع شده‌اند. از ترکیب معادلات (۱) و (۲) آهنگ رهایش دارو از رابطه (۳) به دست می‌آید:

۲-۱-۱-۲ پمپ اسمزی ابتدایی تیووس^۱

اختراع پمپ ابتدایی اسمزی توسط تیووس در سال ۱۹۷۴، باعث شد که دارورسانی به کمک روش اسمزی به‌عنوان یک روش مهم و اصلی در رهایش کنترل شده دارو مطرح شود. طرح نموداری این پمپ را در شکل (۷) مشاهده می‌کنید. این پمپ یک حالت ساده‌تر شده از پمپ تیووس-هیگوچی است که در آن مخزن نمک حذف شده و دارو به تنهایی به عنوان عامل اسمزی عمل می‌کند. این سامانه با فشردن سازی یک داروی دارای فشار اسمزی مناسب در داخل یک قرص به کمک ماشین قرص‌سازی تهیه می‌شود. سپس قرص با بهره‌گیری از یک غشای نیمه‌تراوا که معمولاً از جنس استات سلولز است، پوشش داده می‌شود و یک روزنه کوچک به منظور رهایش دارو در پوشش غشایی تعبیه می‌شود. هنگامی که قرص در یک محیط آبی قرار می‌گیرد، فشار اسمزی داروی محلول در قرص باعث کشیدن آب از طریق غشای نیمه‌تراوا به داخل سامانه می‌شود. غشای به کار رفته منبسط نمی‌شود و در نتیجه فشار هیدرواستاتیکی در داخل قرص تا حدودی افزایش می‌یابد. این فشار باعث می‌شود که دارو از طریق روزنه سامانه به بیرون هدایت شود. و به بیانی دیگر، قرص به صورت یک پمپ شیمیایی عمل می‌کند. حجم این دستگاه کمتر از ۱ سانتی‌متر مکعب است [۲].



شکل ۷. پمپ اسمزی ابتدایی تیووس [۲].

۲-۱-۱-۲ کپسول‌های غشایی^۲

یکی از مهمترین سامانه‌های رهایش کنترل شده دارو و با کارکرد سازوکار اسمزی موجود در بازار، کپسول‌های غشایی‌اند. این

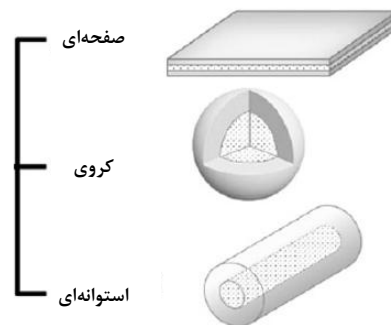
1. Theeuwes Elementary Osmotic Pump
2. Membrane Capsules

$$\frac{dm}{dt} = \frac{A}{h} K \pi C \quad (3)$$

در معادله (۳)، K ثابتی است که به ضریب بازتابش و نفوذ مکانیکی بستگی دارد و فشار اسمزی است [۱۱ و ۱۵-۱۴]. با توجه به معادله (۳)، آهنگ رهایش دارو با ضخامت غشاء رابطه عکس و با فشار اسمزی رابطه مستقیم دارد.

۲-۱-۲ دارورسانی به کمک سامانه غشایی کنترل کننده نفوذ

در سامانه‌های غشایی کنترل کننده نفوذ، رهایش دارو با انتقال دارو از غشاء کنترل می‌شود. در این حالت، بنابر قانون فیک، انتقال دارو به نفوذپذیری دارو از غشاء و ضخامت غشاء بستگی دارد؛ در این نوع سامانه‌ها، دارو به دلیل اختلاف غلظت از غشا نفوذ می‌کند و از مخزن ذخیره به محیط اطراف وارد می‌شود. غشاهای این سامانه می‌توانند متخلخل، نامتخلخل و نیمه‌تراوا باشند؛ همچنین ممکن است زیست تجزیه پذیر باشند یا نباشند. اگر غلظت مواد با سطح داخلی غشا در وضعیت تعادل باشد، اختلاف غلظت ثابت برقرار می‌شود که به رهایش دارو با آهنگ ثابت در مدت زمان طولانی می‌انجامد و این پدیده زمانی اتفاق می‌افتد که از محلول اشباع استفاده شود. به این پدیده رهایش درجه صفر می‌گویند. این سامانه‌های غشایی به صورت مخزن دارو با طرح‌های مختلف، مطابق شکل (۹)، ساخته می‌شوند [۱۶ و ۱۷].



شکل ۹. طرح‌های مختلف سامانه‌های غشایی کنترل کننده نفوذ [۱۶].

برای کنترل داروها، چندین بسپار، اعم از طبیعی یا مصنوعی، زیست تخریب پذیر یا زیست تخریب‌ناپذیر به طرز موفقیت‌آمیز برای سیستم‌های کنترل دارو به کار رفته‌اند.

۲-۱-۲-۱ فرمولبندی در سامانه غشایی کنترل کننده نفوذ

به منظور محاسبه کمی انتقال جرم از طریق نفوذ در این سامانه‌های غشایی می‌توان از قانون اول فیک سود جست:

$$F = -D \frac{\partial C}{\partial x} \quad (4)$$

که در آن F سرعت انتقال جرم بر واحد مساحت سطح مقطع (شار انتقال دارو)، C غلظت دارو، D ضریب نفوذ و x ضخامت غشا است. با توجه به قانون اول فیک، عبور دارو از این سامانه به میزان عبوردهی غشاء، ضخامت آن و غلظت دارو بستگی دارد. در واقع، بیشترین مقدار نفوذ وقتی اتفاق می‌افتد که غلظت دارو در بیشینه مقدار خود باشد [۱۹ و ۱۸]. با توجه به این که طراحی یک سامانه غشایی دارورسانی کنترل کننده نفوذ نیازمند آزمایش‌های زیاد، دقیق و هزینه‌های گزاف است، در نتیجه استفاده از روش‌های مدل‌سازی و شبیه‌سازی می‌تواند در این زمینه کمک شایانی بکند. به کمک روش‌های مدل‌سازی و شبیه‌سازی، می‌توان تأثیر پارامترهای موثر مختلف از جمله مشخصه‌های غشا و دارو، هندسه دارو و دیگر پارامترها، را بررسی کرد و حالت و شرایط بهینه عملیاتی را به دست آورد [۲۰].

سامانه‌های غشایی کنترل کننده نفوذ کاربرد وسیعی در کاشت‌ها، پیوندها^۲ و قرص‌ها^۳ دارند که در ادامه بررسی خواهند شد.

۲-۱-۲-۲ موارد کاربردی سامانه غشایی کنترل کننده نفوذ

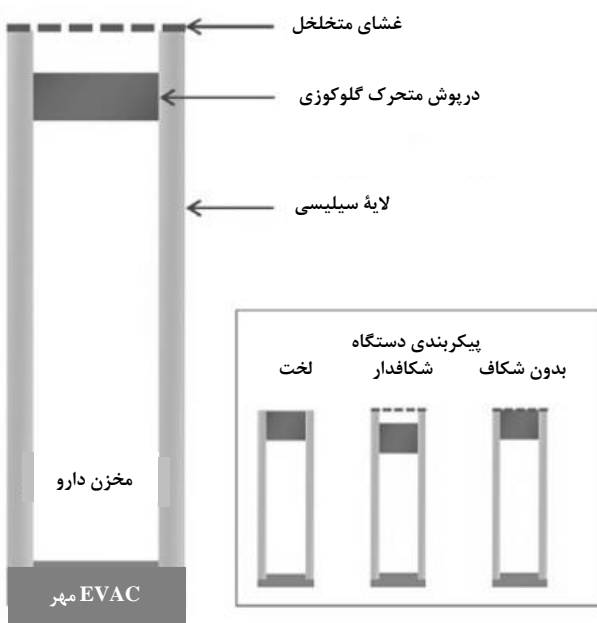
۱-۲-۲-۱-۲ کاشت‌ها

کاشت‌ها شامل یک مخزن غشایی‌اند که دارو به صورت پودری یا مایع، داخل آن قرار می‌گیرد و به آرامی از غشاء نیمه‌تراوا نفوذ می‌کند و آهنگ نفوذ به خواص دارو و غشاء وابسته است. اگر هدف توزیع یکنواخت دارو در این سامانه‌ها باشد، باید از غشاء با ضخامت ثابت استفاده شود. در این سامانه‌ها بهتر است از ترکیبات تجزیه پذیر بهره گرفته شود، در غیر این صورت، باید بعد از کاربرد در جراحی از بدن خارج شود، احتمال پارگی غشای این نوع سامانه‌ها و ورود آنی دارو به بدن از معایب و مشکلات این سیستم به شمار می‌آید.

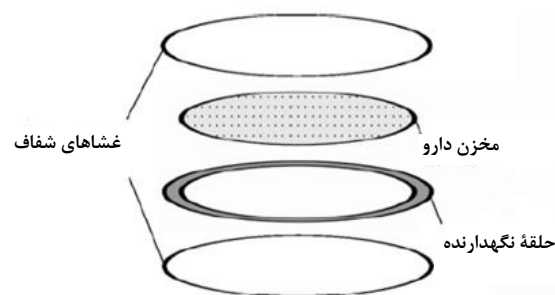
1. Implants
2. Patches
3. Pills

۲-۲-۱-۲ پیوندها

پیوندها به طور گسترده در فرآیند دارورسانی به کار می‌روند. مهمترین مثال برای پیوندها، پیوندهای چشمی و پیوندهای پوستی‌اند. در این سامانه‌ها، دارو با ماده حمل‌کننده همراه می‌شود و در یک مخزن قرار می‌گیرند و بین دو لایه غشایی شفاف بسپاری قرار می‌گیرد تا آهنگ ره‌ایش دارو را کنترل کنند (شکل ۱۰)). سامانه پیوند چشمی با بهره‌گیری از حلقه نگهدارنده و با کمک دست در داخل چشم قرار می‌گیرد تا از طریق نفوذ، دارو مستقیماً به محل هدف انتقال یابد.



شکل ۱۱. طرح نموداری دستگاه انسولین [۲۱].



شکل ۱۰. نمونه‌ای از سامانه پیوند چشمی.

۳-۲-۱-۳ قرص‌ها

مهمترین کاربرد سامانه‌های غشایی کنترل‌کننده نفوذ در دارو‌ها، قرص‌ها هستند. در این سامانه‌ها، دارو داخل یک قرص فشرده و با جداره‌ای از غشاهای غیر قابل هضم آبدوست پوشانده می‌شود. هنگامی که این غشاء هیدراته (آبدار) می‌شود، ژل گرانرو ماندنی تشکیل خواهد شد و دارو به آرامی نفوذ خواهد کرد. آهنگ ره‌ایش دارو با استفاده از نوع غشای به کار رفته کنترل می‌شود.

۳-۲-۱-۲ نمونه سامانه‌های تجاری‌سازی شده

۱-۳-۲-۱-۲ انسولین^۱

این دستگاه اولین بار توسط لی^۲ و همکارانش ساخته شده است (شکل ۱۱)). آنها از ریزبافتارهای غشایی بسپاری درست‌حفره^۳ از جنس پلی‌اتیلن‌گلایکول با پلی‌دی‌متیل‌سیلوکسان (PDMS) پیوندزده‌شده برای درمان بیماری دیابت نوع ۱ استفاده کردند. این

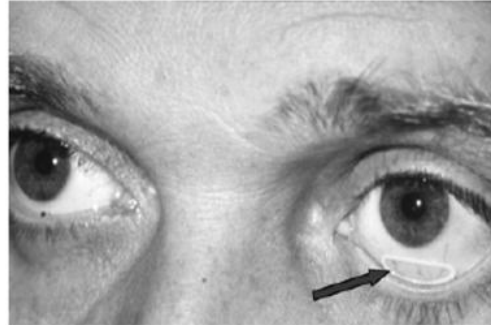
1. Insulin
2. Li
3. Microporous

شکل ۱۱. طرح نموداری دستگاه انسولین [۲۱].

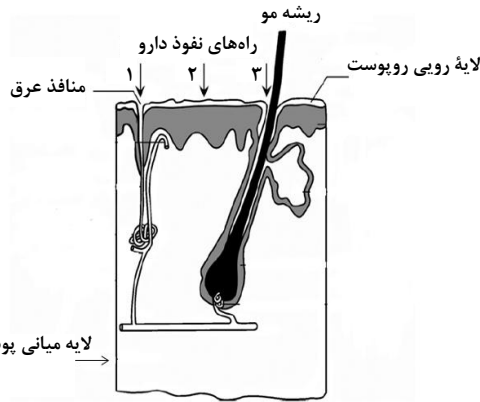
این دستگاه را شرکت آلتزا تولید کرد که برای رساندن داروی پیلوکارپین به منظور درمان آب سیاه مصرف می‌شود (شکل ۱۲)). در این دستگاه، از غشاهای نازک شفاف که معمولاً از جنس همبیسپار یا بسپار اتیلن-وینیل استات (EVA) است، برای ره‌ایش کنترل‌شده دارو استفاده می‌شود. در واقع، این دستگاه روی چشم به صورت شناور قرار می‌گیرد و معمولاً در طول هفت روز، دارو را با آهنگ ثابت به چشم وارد می‌کند. این نوع سامانه جزء روش‌های پیوندی محسوب می‌شود [۲۲ و ۲۳]. خواص فیزیکی همبیسپار اتیلن وینیل استات انعطاف‌پذیری وسیع، شفافیت و نفوذپذیری

4. Ocuser

مطلوب را فراهم می‌آورد. باید گفت که حاشیه سفید رنگ مربوط به سامانه اکوسرت توسط اتیلن وینیل استات آغشته به دی‌اکسید تیتانیوم ایجاد شده است.



شکل ۱۲. نحوه قرار گرفتن اکوسرت روی چشم [۲۲].



شکل ۱۳. طرح نموداری از پوست و راه‌های عبور دارو از آن [۱].

در دارورسانی انتقال پوستی، دارو داخل یک مخزن قرار می‌گیرد و سپس به روش‌های مختلفی مانند وارد آمدن نیروی محرکه اختلاف غلظت دارو و جریان الکتریکی، از طریق پوست به بدن وارد می‌شود. باید گفت که معیار انتخاب سیستم بر پایه نیروی محرکه اختلاف غلظت و یا اختلاف پتانسیل الکتریکی نوع دارو استوار است. انتقال دارو بر اساس نیروی محرکه اختلاف غلظت برای داروهای غیر یونی، با وزن مولکولی کم، حلالیت مناسب در آب و روغن و برخورداری از نقطه ذوب پایین مناسب است. نیروی محرکه اختلاف پتانسیل الکتریکی، افزایش نفوذ پذیری پوستی و رهایش داروهای را که جذب یا نفوذ ضعیفی دارند، موجب می‌شود. بازدهی این روش به قطبیت، ظرفیت شیمیایی (Valency) و تحرک مولکول‌های دارو وابسته است.

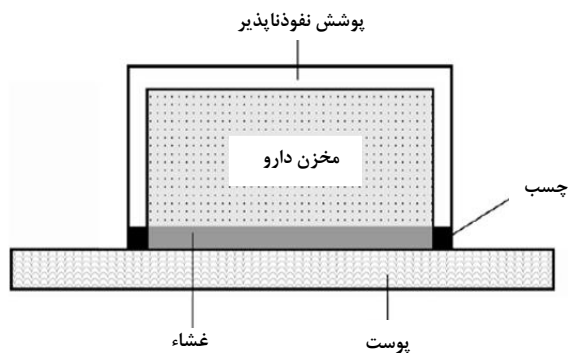
۲-۱-۳ سامانه دارورسانی نفوذ بی‌اثر^۵

محبوب‌ترین سیستم رهایش دارو به روش انتقال پوستی، بر مبنای دارورسانی نفوذ بی‌اثر استوار است. در این نوع سامانه، دارو به دلیل اختلاف غلظت بین پوست و تجهیز رابطی که دارو در آن قرار می‌گیرد (پچ)، نفوذ می‌کند. کنترل نفوذ دارو بهتر است با غشا انجام شود ولی سامانه‌هایی یافت می‌شوند که در آن‌ها از غشا استفاده نمی‌شود. مهم‌ترین جزء سامانه‌های دارورسانی غشایی انتقالی، بخش لایه‌های نفوذناپذیر مخزن، لایه‌های چسبی و غشاهاست که معمولاً همگی از جنس بسیار ساخته می‌شوند. این نوع سامانه‌ها نقش مهمی در سامانه‌های دارورسانی دارند [۲۸ و ۲۹].

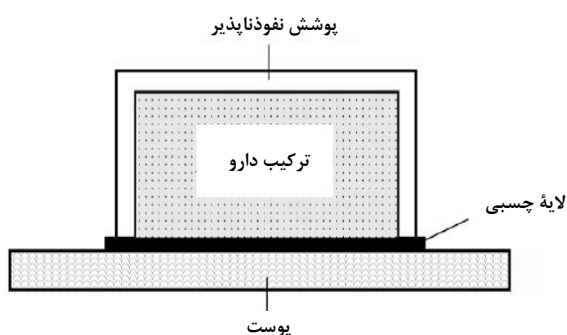
۲-۱-۳ دارورسانی به کمک سامانه غشایی انتقال پوستی^۱
پوست آدمی یکی از پهن‌ترین اعضای بدن است که تقریباً ۲ مترمربع سطح را اشغال می‌کند. پوست یک لایه‌ای نفوذناپذیر است که وظیفه اصلی آن محافظت بدن و بافت‌های داخلی در برابر ورود عوامل خارجی است؛ امروزه از پوست به عنوان کنترل‌کننده نفوذ دارو به بدن نیز بهره می‌گیرند.
پوست انسان از لایه‌های مختلفی تشکیل شده است، ولی در حالت کلی می‌توان آن را به دو لایه بافتی غشای میانی پوست^۲ و پوست بیرونی^۳ تقسیم کرد (شکل (۱۳)). غشای میانی پوست (ضخامت تقریباً ۱۰۰ تا ۲۰۰ میکرومتر) قسمت عمده پوست را تشکیل می‌دهد و شامل یک بافت پیوسته و همبند است. روپوست یا لایه رویی پوست (به ضخامت تقریباً ۱۰۰ تا ۱۱۰ میکرومتر) از باخته‌های مخاطی تشکیل شده است که عامل یکپارچگی پوست به‌شمار می‌آید. ساختار و ترکیب لایه‌ی رویی پوست چنان است که به تعداد محدودی از داروها اجازه عبور از پوست را می‌دهد و دارورسانی به کمک سامانه غشایی انتقال پوستی، به عنوان روشی برای انتقال این داروها به بدن از طریق پوست به کار برده می‌شود [۲۴ و ۲۵]. دارو می‌تواند از پوست از طریق نفوذ از راه بیرونی‌ترین لایه پوست^۴، ریشه موها و از منافذی که بدن عرق می‌کند، نیز وارد بدن شود [۲۶ و ۲۷].

1. Transdermal
2. Dermis
3. Epidermis
4. Stratum Corneum

5. Passive Diffusion



شکل ۱۴. سامانه غشایی مخزن دارو [۱].



شکل ۱۵. سامانه ماتریکس [۱].

۲-۳-۱-۲- سامانه دارورسانی یونتوفورسیس^۲

نمونه‌ای از سامانه‌های غشایی انتقال پوستی پیش‌کشیده شده است که دارو در آن به واسطه نیروی محرکه الکتریکی وارد بدن می‌شود (شکل ۱۶). در واقع، در این نوع سامانه از شدت جریانی که از نظر فیزیولوژی قابل قبول باشد، بهره می‌گیرند تا مولکول‌های باردار وارد بدن شوند. دستگاه از یک منبع برق و الکتروود تشکیل می‌شود و داروها در الکتروودهای هم بار خود قرار می‌گیرند، از طرفی جنس الکتروودها نیز معمولاً $Ag/AgCl$ است. الکتروودها در جای مخصوص روی پوست قرار می‌گیرند و با برقرار شدن شدت جریان، دارو وارد بدن می‌شود. یونتوفورسیس حرکت یون‌ها را از یک غشاء تحت تأثیر یک اختلاف پتانسیل کوچک الکتریکی خارجی وارد شده (یک میلی آمپر بر سانتی‌متر مربع یا کمتر) تسهیل می‌کند که این عامل افزایش نفوذپذیری پوستی و رهایش داروهایی را که جذب یا نفوذ ضعیفی دارند موجب می‌شود [۳۰ و ۳۲].

بسیار استفاده شده در سیستم دارورسانی پوستی باید زیست‌سازگار و از سازگاری شیمیایی با دارو و دیگر اجزای سیستم مانند افزایش‌دهنده‌های نفوذ برخوردار باشد. علاوه بر این، آن‌ها باید تحویل مستمر و مؤثر دارو را در سراسر عمر مفید محصول که از قبل تعیین شده، فراهم آورند و بی‌ضرر هم باشد. طیف وسیعی از بسپارهایی که در این سامانه به کار می‌روند، عبارتند از:

- بسپارهای طبیعی (ژلاتین و نشاسته و امثال اینها)
- بسپارهای نیمه مصنوعی (هیدروکسیل پروپیل سلولوز، نیتروسولوز، سلولوزیک و امثال اینها)
- بسپارهای مصنوعی (پلی سیلوکسان، پلی بوتادی‌ان، پلی ایزوپرن، سیلیکون رابر، پلی استرها، پلی اورتان، پلی اتیلن وینیل استات، پلی اکریل آمید، پلی وینیل الکل، پلی سولفون، پلی متیل متاکریلات و امثال اینها).

فناوری به کار رفته برای دارورسانی بی‌اثر را می‌توان به دو دسته اصلی سامانه‌های غشایی مخزن دارو و سامانه‌های ترکیب تقسیم‌بندی کرد که در ادامه بررسی می‌شوند.

۲-۱-۳-۱-۲ سامانه‌های غشایی مخزن دارو

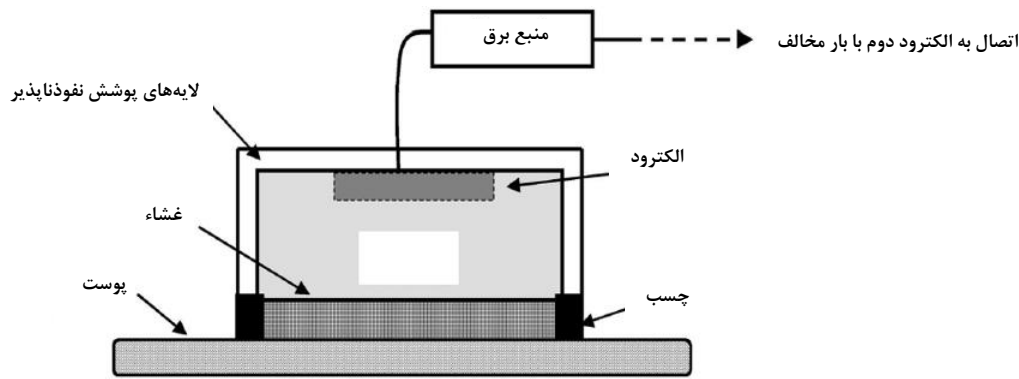
در این سامانه، دارو (به صورت مایع یا ژل) در داخل یک مخزن و بین یک لایه نفوذناپذیر نسبت به دارو و یک غشاء قرار می‌گیرد (شکل ۱۴). اگر غشاء خاصیت چسبندگی نداشته باشد، از یک لایه چسب نیز بهره می‌گیرد تا سامانه روی پوست ثابت شود، کنترل رهایش دارو در این نوع سامانه‌ها را می‌توان با تغییر ترکیب مخزن، نفوذپذیری دارو از غشاء (با خالص‌سازی مواد، تخلخل و ضخامت غشاء) و یا از طریق لایه چسب انجام داد [۲۹ و ۱].

۲-۱-۳-۱-۲ سامانه‌های ماتریکس^۱

در این سامانه‌ها، دارو داخل یک ساختار بسپاری قرار داده می‌شود و توسط لایه‌های نفوذناپذیر احاطه می‌شود (شکل ۱۵). در این نوع سامانه از غشاء استفاده نمی‌شود و اگر بسپار به تنهایی خاصیت چسبندگی نداشته باشد از یک لایه چسب نیز استفاده می‌کنند [۲۹].

2. Iontophoresis

1. Matrix



شکل ۱۶. شکل‌واره از دستگاه یونتوفورسیس [۳۰].

جدول ۲. میزان جذب (TM) در غشاء (غلظت دارو ۲۵ گرم بر لیتر) [۳۰].

میزان جذب (mg/cm ²)	ضخامت h (mm)	غشاء
غشاهای متوسط‌حفره		
۲/۸۶±۰/۶۹	۹۴	ترکیب سلولزاستات و سلولز نیترات
۰/۲۰±۰/۱۱	۱۰۰	سلولز تری استات
۰/۰۲±۰/۰۱	۵۵	دیالیز (سلولز خنثی)
۰/۰۶±۰/۰۵	۱۱۶	پلی‌اترسولفون
۰/۳۳±۰/۱۷	۱۰۰	پلی‌سولفون
۰/۱۸±۰/۱	۹۳	سلولزاستات
غشاهای ریزحفره		
۰/۱۲±۰/۰۸	۳۱۸	NF-CA-30 نانوصافش سلولزاستات
۰/۲۸±۰/۱۴	۲۹۰	NF-PES-10 نانوصافش پلی‌اترسولفون
۰/۰۵±۰/۰۱	۱۴۲	NF 45 نانوصافش پلی‌آمید آروماتیک
۰/۱۲±۰/۰۱	۱۸۶	پلی‌آمید آروماتیک (UTC 70)
۰/۱۵±۰/۰۱	۱۴۰	پلی‌آمید آروماتیک (LFC 1)

سامانه‌های یونتوفورسیس از طریق سه نوع سازوکار، رهایش انتقال فرایوستی دارو را افزایش می‌دهد [۳۳]:

- مرحله مهاجرت الکترونی: برهمکنش میدان الکتریکی- یونی یک نیروی اضافی برقرار می‌کند که یون‌ها را از طریق پوست هدایت می‌کند.

مهمترین بخش این سامانه‌های کنترل رهایش دارو، غشاء است که در تماس با پوست قرار می‌گیرد و به عنوان فصل مشترک بین پوست و مخزن دارو عمل می‌کند تا کنترل بهینه برای رهایش دارورسانی فرایوستی را انجام دهد. بنابراین غشای به کار رفته باید از این ویژگی‌ها برخوردار باشد:

- از مواد زیست‌سازگار تشکیل شود تا به پوست آسیب نرساند؛
- باید رهایش دارو را کنترل کند. (نفوذپذیری دارو از غشاء کمتر از نفوذپذیری دارو از پوست باشد). مقاومت الکتریکی پایینی داشته باشد؛
- جذب سطحی دارو بر روی غشاء ناچیز باشد.

در یک کار تحقیقاتی [۳۰]، انتقال کنترل شده داروی تیمولول مالئات (TM) با استفاده از غشاهای متخلخل و چگال تحت شرایط بی‌اثر و یونتوفورسیس بررسی شد. برای غشاهای متوسط‌حفره (قطر حفره‌ها بین ۲ تا ۵۰ نانومتر)، نفوذپذیری TM برای نفوذ بی‌اثر و یونتوفورسیس عملاً یکسان بود. برای غشاهای ریزحفره (قطر حفرات کمتر از ۲ نانومتر)، بیشترین سهم مشارکت توسط یونتوفورسیس مشاهده شد. نتایج تحقیق این پژوهشگران نشان داد که بهترین غشاء برای رهایش داروی TM با استفاده از یونتوفورسیس انتقال فرایوستی، غشای LFC به دلیل رهایش کنترل شده مناسب دارو، مقاومت الکتریکی بسیار پایین و جذب سطحی پایین دارو بر روی غشاء است. در جدول (۲)، میزان جذب داروی تیمولول مالئات (TM) برای برخی از غشاهای متخلخل در جدول (۲) درج شده است [۲۹،۳۰].

1. Timolol Maleate

غشایی برای حل این مشکل ابداع شده است. در این روش، بیمار پس از مصرف دارو، دوز بالایی از دارو را دریافت نمی‌کند. در واقع، پس از مصرف دارو، سیستم دارورسانی شروع به رهایش دوز تعریف شده‌ای از دارو می‌کند و این مقدار در طول زمان ثابت باقی می‌ماند. غشاهای بسپاری به‌طور گسترده در سیستم‌های دارو رسانی، مخصوصاً در سامانه‌های دارورسانی غشایی اسمزی و نفوذ کنترل‌کننده به‌کار گرفته شده‌اند. اولین تحقیقات در زمینه سامانه‌های غشایی دارورسانی مربوط به سامانه‌های اسمزی بود (به ترتیب، سامانه رس-نلسون در سال ۱۹۵۵، سامانه هیگوچی-لیپر و هیگوچی - تیووس در سال ۱۹۷۰، سامانه ابتدایی تیووس در سال ۱۹۷۴) که به بازار ارائه شدند. در سال‌های اخیر، کپسول‌های غشایی برای دارورسانی غشایی اسمزی طراحی و ساخته شده‌اند. برای سامانه‌های کنترل‌کننده نفوذ، سامانه‌های کاشت‌ها، قرص‌ها و پیوندها بررسی شده‌اند که اخیراً هم به‌طور گسترده در زمینه پزشکی و دارورسانی کاربرد دارند. از مهمترین سامانه‌های تجاری شده در این دسته می‌توان به انسولین برای درمان بیماری دیابت و اکوسرت برای درمان آب سیاه چشم اشاره کرد. همچنین، باید گفت که در سال‌های اخیر سامانه دارورسانی انتقال پوستی که شامل دو دسته نفوذ بی‌اثر و یونتوفورسیس است، کاربرد تجاری گسترده‌ای یافته‌اند و انتظار می‌رود که بازار برای این سیستم‌ها به‌طور پیوسته رشد کند.

- مرحله نفوذ: شدت جریان الکتریکی ممکن است نفوذپذیری پوست را افزایش دهد.
- مرحله الکترو اسمزی: ممکن است بر روی مولکول‌های غیر باردار قطبی بزرگ تأثیر بگذارد.

۳-۱-۲ نمونه‌ای از سامانه‌های تجاری دارورسانی انتقال پوستی در سال‌های اخیر، کمپانی‌های زیادی از جمله آلزا، مرک^۱، سیبا-نوارتیس^۲، ۳M و غیره بر روی سامانه‌های انتقال پوستی دارو فعالیت کرده‌اند. محصولات این شرکت‌ها از غشاء برای کنترل نفوذ دارو به بدن بهره می‌گیرند. در جدول (۳)، سامانه‌های به بازار آمده همراه با کاربرد آن‌ها درج شده است. سامانه‌های یونتوفورسیس در آمریکا بیشتر مورد توجه محققان قرار گرفته است. مثلاً، یک سامانه یونتوفورسیس برای رساندن لیدوکائین^۳ و اپینفرین^۴ به موضع خاص توسط شرکت آیومد^۵ ساخته شده است [۱].

۳. نتیجه‌گیری کلی

با پیشرفت علم، مهندسان و پژوهشگران حوزه سلامت در زمینه مصرف داروها به نتایج بسیار خوبی رسیده‌اند. در حالت عادی و پس از استفاده دارو، مقدار (دوز) زیادی از مواد دارویی وارد بدن می‌شود که پس از گذشت چند ساعت میزان آن کاهش می‌یابد و فرد مجبور می‌شود مجدداً مقدار زیادی دارو را یکباره مصرف کند و این چرخه ادامه دارد. با پیشرفت فناوری، روش‌های جدیدی از جمله فناوری

جدول ۳. نمونه‌ای از سامانه‌های دارورسانی انتقال پوستی تجاری شده [۱].

نام	شرکت	نوع	دارو	فعالیت
نیرتودرم	سیبا/آلزا	مخزن دار	نیتروگلیسیرین	آنتی آنژینال
نیترودر	کی شرینگ	ماتریکس	نیتروگلیسیرین	آنتی آنژینال
فراندل - تیپ	نیترو الکترونیک ای ان دی	ماتریکس	ایزوزوربید دی‌نیترات	آنتی آنژینال
کاتاپرس	آلزا/بوریگر ای ان جی	مخزن دار	کلونیدین	ضد فشار خون
دراجسیک	آلزا/ایورس/جانسن	مخزن دار	فنتانیل	ضد درد
استرادرم	آلزا/سیبا	مخزن دار	استرادیال	هورمونی
مینی تران	ام ۳	مخزن دار	گلیسیریل تری‌نیترات	آنتی آنژینال
نیکودرم	آلزا	-	نیکوتین	ضدنیکوتین
نیکوترول	سیفنوس	-	نیکوتین	ضد نیکوتین

1. Merck

2. Ciba-Novartis

3. Lidocaine

4. Epinephrine

5. Iomed

- [1] Stamatialis, D. F., Papenburg, B. J., Gironés, M., Saiful, S. L., " Medical applications of membranes: drug delivery, artificial organs and tissue engineering ", *Journal of Membrane Science*, 308, 1–34, (2008).
- [2] Baker, R. W., " Membrane technology and applications", Chichester, UK, John Wiley & Sons, Third edition, (2012).
- [3] Cifuentes, C. A., Gallardo, A., "Drug delivery systems: polymers and drugs monitored by capillary electromigration methods", *Journal of Chromatography B*, 797, 37–49, (2003).
- [4] Theeuwes, F., Swanson, D. R., Guittard, G., Ayer, A., Khanna, S., "Osmotic delivery systems for the β -adrenoceptor antagonists metoprolol and oxprenolol: design and evaluation of systems for once-daily administration", *British Journal of Clinical Pharmacology*, 19, 69S–76S, (1985).
- [5] Thombre, A. G., Cardinal, J. R., DeNoto, A. R., Gibbes, D. C., "Asymmetric membrane capsules for osmotic drug delivery II. In vitro and in vivo drug release performance", *Journal of Controlled Release*, 57 (1), 65-73, (1999).
- [6] Verma, R. K., Krishna, D. M., Garg, S., "Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems", *Journal of Controlled Release*, 79, 7-27, (2002).
- [7] McClelland, G. A., Sutton, S. C., Engle, K., Zentner, G. M., "The solubility-modulated osmotic pump: In vitro/ in vivo release of diltiazem hydrochloride", *Pharmaceutical Research*, 8, 88–92, (1991).
- [8] Zentner, G. M., McClelland, G. A., Sutton, S. C., "Controlled porosity solubility- and resin-modulated osmotic drug delivery systems for release of diltiazem hydrochloride", *Journal of Controlled Release*, 16, 237–244, (1991).
- [9] Jerzewski, R. L., Chien, Y. W., "Osmotic drug delivery, in: A. Kydonieus (Ed.), *Treatise on controlled drug delivery: fundamentals, optimization, application*", Marcel Dekker, New York, 225–253, (1992).
- [10] Liu, L., Khang, G., Rhee, J. M., Lee, H. B., "Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery", *Journal of Controlled Release*, 67, 309–322, (2000).
- [11] Theeuwes, F., "Elementary osmotic pump", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 64, 1987–1991, (1975).
- [12] Theeuwes, F., Ayer, A. D., "Osmotic devices having composite walls", US patent 4,077,407, March 7, (1978).
- [13] Kuethe, D. D., Augestein, D. C., Cresser, J. D., Wise, D. L., "Design of capsules that burst at predetermined times by dialysis", *Journal of Controlled Release*, 18, 159, (1992).
- [14] Zentner, G. M., Rork, G. S., Himmelstein, K. J., "The controlled porosity osmotic pump", *Journal of Controlled Release*, 1, 269–282, (1985).
- [15] Zentner, G. M., Rork, G. S., Himmelstein, K. J., "Osmotic flow through controlled porosity films: An approach to delivery of water soluble compounds", *Journal of Controlled Release*, 2, 217–229, (1985).
- [16] Siepmann, J., Siepmann, F., "Modeling of diffusion controlled drug delivery", *Journal of Controlled Release*, 161, 351-362, (2012).
- [17] Michaels, A. S., Wong, P. S. L., Prather, R., Gale, R. M. A., "Thermodynamic method of predicting the transport of steroids in polymer matrices", *AIChE. J.*, 21 (6), 1073-1080, (1975).
- [18] Fick, A., "Ueber Diffusion", *Poggendorf's Annalen der Physik*, 94, 59–86, (1855).
- [19] Crank, J., "The mathematics of diffusion", Clarendon Press, Oxford, (1975).
- [20] Siepmann, J., Siepmann, F., "Mathematical modeling of drug delivery", *J. International Pharmaceutics*, 364, 328-343, (2008).
- [21] Li, J., "Microfabricated microporous membranes reduce the host immune response and prolong the functional lifetime of closed loop insulin delivery", *Biomaterials*, J., 47, 51-61, (2015).
- [22] Hoffman, A. S., "The origins and evolution of controlled drug delivery systems", *Journal of Controlled Release*, 132, 153-163, (2008).
- [23] Caplan, S. R., Bier(Ed.), M., "Transport in natural and synthetic membranes in membrane processes, in *Industry and Biomedicine*", Plenum Press, New York, 1–22. (1971).
- [24] Naik, A., Kalia, Y. N., Guy, R. H., "Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function", *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 3, 318-26, (2000).
- [25] Potts, R. O., Francoeur, M. L., "The influence of stratum corneum morphology on water permeability", *Journal of Investigative Dermatology*, 96, 495-499, (1991).
- [26] Banga, A. K., Rubinstein, M. H., Wilson, C. G., Todd(Eds.), J. P., "Electrically assisted transdermal and topical drug delivery", Taylor and Francis, London, (a) Chapter 1, p. 1; (b) Chapter 2, p. 15, (1998).
- [27] Baker, R., Kochinke, F., Rosoff (Ed.), M., "Transdermal drug delivery systems. controlled release of drugs: polymers and aggregate systems", VCH, New York, p. 283, (1989).
- [28] Vasil'ev, A. E., Krasnyuk, I. I., Ravikumar, S. V., Tokhmakhchi, N., " Transdermal therapeutic systems for controlled drug release (a review)", *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 35(11), 613-626, (2001).
- [29] Sugibayashi, K., Morimoto, Y., "Polymers for transdermal drug delivery systems", *Journal of Controlled Release*, 29, 177-185, (1994).

- [30] Stamatialis, D. F., Rolevink, H. H. M., Koops, G. H., "Controlled transport of timolol maleate through artificial membranes under passive and iontophoretic conditions", *Journal of Controlled Release*, 81, 335-345, (2002).
- [31] Van der Geest, R., Danhof, M., Bodde, H. E., "Iontophoretic delivery of apomorphine: I. In vitro optimization and validation", *Pharmaceutical Research*, 14, 1798-1803, (1997).
- [32] Banga, A. K., Chen, Y. W., "Iontophoretic delivery of drugs: fundamentals, development and biomedical application", *Journal of Controlled Release*, 7, 1-24, (1988).
- [33] Pikal, M. J., "The role of electroosmotic flow in transdermal iontophoresis", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46, 281-305, (2001).